

T.C.
İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ EMBRİYOLOJİ ANA BİLİM DALI
KLİNİK EMBRİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**TUBOPERİTONEAL FAKTÖRDE İCİSİ SONUÇLARININ VE EMBRİYO
PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HATİCE TOPKARA

DANIŞMAN

Prof. Dr. TÜLAY İREZ

İSTANBUL
TEMMUZ 2018

T.C.
İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı Klinik Embriyoloji Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 31/07/2018

Prof. Dr. İmer OKAR
Yeni Yüzyıl Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Tülay İREZ
Biruni Üniversitesi
Danışman

Doç. Dr. Meriç KARACAN
Yeni Yüzyıl Üniversitesi
Üye

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
İÇİNDEKİLER	III
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
TABLolar DİZİNİ.....	VI
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
ÖNSÖZ	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnfertilite	3
2.2. Kadınlarda İnfertilite Nedenleri	4
2.2.1. Ovulatuvar fonksiyon bozuklukları	5
2.2.2. Servikal ve immünolojik faktörler	5
2.2.3. Uterin faktör	5
2.3. Tuboperitoneal İnfertilite Nedenleri	6
2.3.1. Pelvik adhezyonlar	6
2.3.2. Pelvik inflamatuvar hastalık	7
2.3.3. Pelvik operasyonlar	7
2.3.4. Ekstragenital orjinli enfeksiyonlar	8
2.3.5. Genital tüberküloz	8
2.3.6. Endometriozis	8

2.3.7. Tubal nedenler	9
2.4. Açıklanamayan İnfertilite	9
2.5. Embriyo Seçim Kriterleri	9
2.6. Transfer Edilecek Embriyonun Değerlendirilmesi	10
2.7. İmplantasyon ve Sitokinler	12
2.8. ICSI	14
3. GEREÇ YÖNTEM	16
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA	22
6. SONUÇ	27
7. ÖZET	28
8. SUMMARY	29
9. KAYNAKLAR	30
10. EKLER	39
11. ÖZGEÇMİŞ	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Blastokist ve endometriyum arasındaki ilişki-.....14

Şekil 2. ICSI işlemi15



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. İnfertilite nedenleri	3
Tablo 2. Kadına ait infertilite nedenleri	4
Tablo 3. Embriyo değerlendirme planı.....	11
Tablo 4. İmplantasyon Belirteçleri.....	12
Tablo 5. Toplam 141 olgunun demografik verileri.....	17
Tablo 6. Çalışmada kullanılan 141 olguda bazal hormonal parametreler....	18
Tablo 7. Tedavi sonrası değerler.....	19
Tablo 8. Tuboperitoneal faktör ve açıklanamayan infertil olgularda embriyo gelişimi ve sonuçlar.....	20
Tablo 9. Gruplarda gebelik bulguları.....	21

KISALTMALAR DİZİNİ

- AFS:** Antral Folikül Sayısı
AMH: Anti-Müllerian Hormon
CP: Serüloplazmin
CRABP2: Hücresel Retinoik Asit Bağlayıcı Protein-2
CSRP: Sistein ve Glisinden Zengin Protein-2
C4BPA: Kompleman Komponent-4 Bağlayıcı Protein
D: Desidual hücreler
DAF: Kompleman Bozucu Faktör
DKK1: Dickkopf Homoloğu-1
DÖ: Doğal Öldürücü Hücreler
DYNLT3: Dynein Hafif Zincirli Tctex-tip 3
EPF: Erken Gebelik Faktörü
E2: Östrodiol
FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü
FSH: Folikül Uyarıcı Hormon
GADD45A: Büyüme Durması ve DNA Hasar İndükleyicisi- α
GAG: Glikozaminoglikan
GAST: Gastrin
GBP2: Guanilat Bağlayıcı Protein-2
GGTL2: Gamma-Glutamiltransferaz Benzeri Protein-2
GLUT: Membran Glikoz Taşıyıcıları
GN: Gonadotropin
GNLY: Granülizin
GZMA: Granzim A
hCG: Human Chorionic Gonadotropin (İnsan Koryonik Gonadotropin)
HER: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
HSG: Histerosalpingografi
ICAM: İnterselüler Adezyon Molekülleri
ICSI: İnteritoplazmik Sperm Enjeksiyonu (Mikroenjeksiyon)

IL: İnterlökin
IUI: İntrauterin İnseminasyon
IVF: İn Vitro Fertilizasyon
KGF: Keratinosit Büyüme Faktörü
LH: Lüteinleştirici Hormon
M: Makrofajlar
MMP: Matriks Metalloproteinaz
MI: Metafaz I
OPU: Oosit Pick Up (Oosit Toplama İşlemi)
PAF: Platelet Aktive Edici Faktör
PB: Kutup Cisimciği
PN: Pronükleus
PCOS: Polikistik Over Sendromu
SPP1: Salgılanmış Fosfoprotein-1
TNF: Tümör Nekroz Faktör
USG: Ultrasonografi
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
YÜT: Yardımcı Üreme Teknikleri
WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
XCL2: Kemokin Bağlayıcı 2
β-hCG: β - Human Chorionic Gonadotrophin
µl: Mikrolitre

ÖNSÖZ

Tez çalışmamı özenle takip eden ve çok büyük emek gösteren bana bu süre zarfında desteğini ve imkânlarını esirgemeyen değerli danışmanım Prof. Dr. Tülay İrez' e sonsuz teşekkür ederim.

Tezimde engin bilgilerini benimle paylaşan ve yol gösteren Prof. Dr. İmer Okar Hocam'a ve bu süreçte bize yardımını esirgemeyen, tez çalışmam için her konuda bana destek veren, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Doç. Dr. Meriç Karacan Hocam'a teşekkür ederim.

Doğduğum günden beri hayatım boyunca bana her konuda destek veren, sabırla ve sevgiyle yanımda olan maddi manevi desteklerini ve sevgilerini benden esirgemeyen annem Samiye Topkara ve babam Ali Topkara'ya sonsuz teşekkür ederim.

Arkadaşlık ve kardeşlik kavramını bana yaşatan, her anımda yanımda olan, bana desteklerini esirgemeyen ablam Emine Topkara, Nigar Topkara, ağabeyim Mehmet Topkara, yengem Çiğdem Topkara ve eniştem Çağlar Topkara'ya teşekkür ederim.

Hayatımda beni yalnız bırakmayan her zaman yanımda olan dostlarım Gülseren Günser, Nuray İnci Can ve kuzenim Güllişan Sağdıkoğlu'na, her anımda yanımda olan desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli tez arkadaşım, kardeşim ve hatta ruh ikizim Tuğçe Çelik'e bu üniversiteye başlamama vesile olan ancak bitirdiğimi maalesef göremeyen değerli dostum merhum Hakan Yiğit Topkaraoğlu'na teşekkür ederim.

1. GİRİŞ

İnfertilite; ortaya çıkış oranı sürekli olarak artış gösteren toplumsal bir sorun olup hem psikolojik olarak hem de sosyoekonomik olarak çiftleri olumsuz yönde etkilemektedir. Üreme dönemindeki çiftlerin ortalama %15'ni etkileyen infertilite sadece kadın veya erkek kaynaklı olabildiği gibi her iki kişiden de kaynaklı olabilir. Dolayısı ile çocuk sahibi olan çiftler, iyi bir şekilde değerlendirilerek altta yatan nedenler ortaya çıkarılmaya çalışılmalıdır.¹

Çalışma konusunu oluşturan kadın infertilitesi genellikle; endometriozis, ovulatuvar bozukluklar, pelvik adhezyon, genital orjinli enfeksiyonlar, tubal polip ve bloklardan kaynaklanabilmektedir.²

Doğal yollar ile döllenmenin gerçekleşmediği durumlarda in vitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyon (ICSI) gibi yardımcı üreme teknikleri kullanılmaktadır.³ Buradaki esas düşünce cerrahi yollarla veya ejakülattan elde edilen spermiler ile ovaryum foliküllerinden elde edilmiş oositlerin laboratuvar ortamında bir araya getirilerek fertilizasyon işleminin gerçekleştirilmesi ve in-vitro kültür ortamında yetiştirilen embriyoların intrauterin kaviteye sağlıklı bir şekilde yerleştirilmesidir.⁴

İnfertilite tedavisinin ICSI uygulaması ile başarıya ulaşabilmesi için öncelikle embriyonun morfolojik değerlendirmesinin çok iyi yapılması gerekmektedir. Embriyonun morfolojik değerlendirilmesi yapılırken pronukleusların pozisyonu, boyutu, kutup cisimciklerinin (PB) yerleşimi, blastomer büyüklüğü, bölünme hızı ve fragmantasyon oranı gibi parametreler dikkate alınarak değerlendirme yapılmaktadır.⁵

Kadın kaynaklı infertilitenin yaklaşık %20-40'nı tubal ve peritoneal infertilite nedenleri oluşturmaktadır. Menstrual siklusun 6-10. günleri arasında gerçekleştirilen HSG yöntemi tubal pasajı değerlendirmede kullanılan en etkili yöntemdir.⁶

Pelvik adhezyonlar; infertilite nedenlerinden birini meydana getirmektedir. Pelvik operasyonlarda mikrocerrahi kurallarına uyulmadığı durumlarda tubal infertilite meydana gelebilir. Son yıllarda uygulanan laparoskopik uygulamalardan sonra, miyomektomi, kistektomi, retroplasti, dış gebelik operasyonları ve wedge rezeksiyonu sonrasında peritubal-ovaryal yapışkanlıklar tubal infertiliteye neden olabilir. Genital organ dışı enfeksiyonlar apandisit, divertikülit ve mesane operasyonları gibi pelvik bölgeye yakın girişimlerde meydana gelen enfeksiyonlardır. Bu bölgelerde meydana gelen enfeksiyonların iç genital organlara akması sonucu peritubal-ovarian yapışıklıklar ve tubal infertilite meydana gelebilir⁷. Tubal infertilite ile ilişkili olarak meydana gelen hidrosalpenksin fertiliteye etkisi konusunda yapılan çalışmalar, artmış ektopik gebelik, azalan implantasyon ve embriyonik viabilitede azalmayı göstermektedir^{8,9,10}. Yine hidrosalpenksin ovaryum fonksiyonları üzerine negatif etkileri, oosit kalitesi ve embriyo gelişiminin düşük olması ile ortaya çıkmaktadır¹¹.

Bu çalışmada endometriozisi bulunmayan tuboperitoneal faktörlü hastalarda enfeksiyonlar ve diğer faktörlerin de eklenmesi ile ortaya çıkan infertilite modelinde embriyo gelişimi ve implantasyon perspektifi ile retrospektif bir kohort çalışması yapmayı planladık.

Bu araştırmanın amacı; pelvik adhezyon, tubal polip gibi tuboperitoneal infertilite görülen kadınlarda ICSI başarısı ile embriyo parametrelerini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

İnfertilite; korunmamaya ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen 1 yıldan daha uzun süre çocuk sahibi olamamak olarak tanımlanmaktadır.⁶ Kadın veya erkek kaynaklı olabilen infertilitenin her geçen yıl arttığı ve bazı toplumlarda %15'in üzerinde infertil çiftin bulunduğu tespit edilmiştir.¹ Fertil bir çiftin bir menstrual döngüde gebe kalabilme oranı yaklaşık %25'dir. Bu oran 3 ay için %57, 6 ay için %72, bir yıl için %85'e çıkmaktadır.⁷

Günümüzde infertilite tedavisi konusunda büyük ilerlemeler yaşanmasına rağmen klinik gebeliklerin tedavi başarısı %25-30 oranlarında kalmaktadır. Dolayısı ile istenen başarı ile elde edilen başarı arasında büyük fark bulunmaktadır. Tedavi esnasında olması gereken fizyolojik dozların üzerinde gonadotropin kullanımı, serum östrojen seviyesinin çok yüksek olması laboratuvar ortamında elde edilen oosit ve embriyo kalitesini etkileyerek gebeliğin olumsuz sonuçlanmasına neden olmaktadır.¹²

İnfertilitenin belli başlı nedenleri: tubal ve peritoneal patoloji, ovulatuvar bozukluk, nedeni bilinmeyen infertilite ve erkek kaynaklı sebeplerdir (Tablo 1).¹³

Tablo 1. İnfertilite nedenleri¹³

1. Kadına Ait Nedenler (%40-45)
Ovulatuvar (%30-45)
Tuboperitoneal Faktör (%20-40)
Servikal immünolojik Faktör (%1-2)
2. Erkeğe Ait Nedenler (%30-40)
3. Açıklanamayan İnfertilite (%10-15)

Uterusa ait patoloji oldukça az görünürken genellikle nedeni bilinmeyen infertilite olguları ile daha fazla karşılaşılmaktadır. Erkeğe ait infertilite oranı %30-40'larda iken tanımlanamayan infertilite %10-15 arasında görülmektedir. Ancak hem erkek hem de kadınlarda yaşa bağlı olarak da infertilitenin nedenleri değişkenlik göstermektedir¹³.

2.2. Kadınlarda İnfertilite nedenleri

İnfertilite tedavisine başlayacak olan bir çiftte öncelikle kadına ait infertilite nedenleri araştırılmalıdır. Kadına ait infertilite nedenleri: Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Kadına ait infertilite nedenleri¹⁴

1. Santral Nedenler
. Hiperprolaktinemi
. Hipotalamik yetmezlik
. Pitüiter yetmezlik
2. Metabolik hastalıklar
. Konjenital adrenal hiperplazi
. Tiroid hastalıkları
. Cushing hastalığı
. Obezite
3. Overle ilgili problemler
. Polikistik over sendromu
. Prematür overyen yetmezlik
. Gonadal disgenizi (Turner Sendromu vs.)
. Over tümörü (Endometrioma, over kanseri vs.)
4. Pelvik faktörler
. Geçirilmiş pelvik cerrahi
. Endometriozis
. Pelvik inflamatuvar hastalık
. Uterin adhezyonlar
5. Yapısal anomaliler
. Müllerian Anomaliler (Müllerian agenizi, uterin septum vs.)
. Myoma uteri
. Endometrial polip
. Dietilstilbestrol (DES) maruziyeti
6. Servikal faktörler
. Servikal stenoz
. Geçirilmiş cerrahiye bağlı sekeller

2.2.1. Ovulatuvar fonksiyon bozuklukları:

Kadın kaynaklı infertilitenin yaklaşık %40'ını meydana getirmektedir. Ovulatuvar bozukluklar özellikle; anovulasyon, amenore ve adet düzensizlikleriyle kendini belli etmektedir. Ovulasyonun eksiksiz oluşmasının ana mekanizması hipotalamus tarafından kontrol edilmektedir. Hipotalamus hipofizi etkilemekte hipofiz ise ovaryum hormonları aracılığı ile overlerin çalışmasını düzenlemektedir. Bu eksenin herhangi bir basamağında meydana gelen bozukluk anovulasyona sebep olabilmektedir. Anovulasyon tanısında anoreksiya nervosa, polikistik over sendromu (PCOS), hipotalamo–hipofizer bozukluklar, prematüre over yetmezliği, hipotiroidizm gibi hastalıklarda göz önünde bulundurulmalıdır.¹⁵

Ovulatuvar bozukluk tespitinde; hikâye, LH monitorizasyonu, bazal vücut ısısı ölçümü, midluteal serum progesteron ölçümü, endometrial biyopsi ve ultrasonografik monitorizasyon yöntemleri kullanılmaktadır.¹⁶

2.2.2. Servikal ve immünolojik faktörler:

Kadın infertilite nedeninin %5'ini oluşturmaktadır. Servikal mukusun yapısı spermin geçişini engelleyerek fertilitiyi önlemektedir. Servikal mukusun üretiminden hormonal mekanizmalar sorumludur. Östrojen mukusun üretimini arttırırken progesteron hormonu baskılamaktadır. Ovulasyon döneminde servikal mukus miktarı artarken alkali yapı azalmaktadır.¹⁷

2.2.3. Uterin faktör:

Uterusun konjenital anomalilerine bağlı olarak gebelik oluşuktan sonra genellikle birinci ya da ikinci trimesterde gebelik kayıpları yaşanmaktadır. İnfertiliteye neden olacak uterin faktörlerin başında uterus anomalileri, konjenital veya edinsel anomaliler, luteal faz defekti ve endometriyal fonksiyon bozuklukları gelmektedir.¹⁸

2.3. Tuboperitoneal İnfertilite Nedenleri

Kadın kaynaklı infertilitenin yaklaşık %20-40'ını tubal ve peritoneal infertilite nedenleri oluşturmaktadır. Menstrual siklusun 6-10. günleri arasında gerçekleştirilen HSG yöntemi tubal pasajı değerlendirmede kullanılan en etkili yöntemdir.¹⁷

Tuboperitoneal patolojilerin belirlenmesinde kullanılan en yaygın tetkik laparoskopidir. Yardımcı üreme teknikleri gelişme gösterdikçe tubal faktörlerin tedavisinde başarı oranı artış göstermektedir. Çünkü tubal faktörler ancak cerrahi müdahale ile tedavi edilebilmektedir. Dolayısı ile YÜT ne kadar başarılı olursa endikasyonların oluşma ihtimali de o kadar az olmaktadır.¹⁸

Tubo-peritoneal infertiliteye sebep olabilecek patolojiler;

- Pelvik adhezyonlar
- Pelvik inflamatuvar hastalık
- Pelvik operasyonlar
- Ekstragenital orijinli enfeksiyonlar
- Genital tüberküloz
- Endometriozis
- Tubal nedenler

2.3.1. Pelvik adhezyonlar

Adhezyon kelime olarak; içinde vaskülarizasyon barındıran ve organ yüzeylerini anormal bir şekilde birleştiren fibröz doku olarak tanımlanmaktadır. Pelvik adhezyonlar; infertilite nedenlerinden birini meydana getirmektedir. Her ne kadar adhezyonların sebebi tam olarak anlaşılamamış olsa da cerrahi teknikler ile kısmen azaltılabilmektedir.¹⁹

Pelvik adhezyonların tanısında HSG ve USG ile pelvik muayene önemli bilgi verebilmektedir. HSG'de adhezyon tanısı için filmlerde kontrast maddenin peritondaki lokülasyonu peritubal adhezyonların varlığını göstermektedir.²⁰

2.3.2. Pelvik inflamatuvar hastalık

Genital organlar servikal mukus sayesinde korunmaktadır. Servikal mukusun yapısındaki bakterisidler ile vajen mukozası ve vajen pH'ı genital organları bakterilere ve yabancı moleküllere karşı korumaktadır. Bu aks bozulmadığı sürece genital organlarda herhangi bir enfeksiyon meydana gelmemektedir. Fakat bu koruyucu sistem; menstruasyon esnasında oldukça zayıftır. Çünkü; bu dönemde östrojen oranı oldukça düşüktür ve servikal mukus yok denecek kadar azdır. Menstrual siklus esnasındaki koitusta partnerdeki olası bir hastalık doğrudan kadını etkileyerek pelvik enflamasyona neden olmaktadır. Buna ek olarak; doğum, düşük, küretaj gibi obstetrik girişimler veya premenstrüel probe küretaj, HSG ve intrauterin uygulamalar esnasında da enflamasyon meydana gelmektedir.¹⁵

2.3.3. Pelvik operasyonlar

Pelvik operasyonlarda mikrocerrahi kurallarına uyulmadığı durumlarda tubal infertilite meydana gelmektedir. Son yıllarda uygulanan laparoskopik uygulamalardan sonra, miyomektomi, kistektomi, retroplasti, dış gebelik operasyonları ve wedge rezeksiyonu sonrasında peritubal-ovaryal yapışkanlıklar tubal infertiliteye neden olmaktadır. Bu operasyonlar esnasında tubal infertiliteye neden olmamak için dikkatli ve atravmatik çalışılmaya özen gösterilmelidir.¹⁶

Tubanın serozası çok kolay bir şekilde reaksiyona uğradığı için postoperasyon sonrasında çok kolay bir şekilde adezyonlar gelişmektedir. Ayrıca tubanın mukozası oldukça frajil ve damarlı olduğu için fiziksel bir hata karşısında yırtılma ve kanamaları çok sık olabilmektedir. Fiziksel travmalar yanlış hareket ve bistüri ya da kesici aletten kaynaklanırken kimyasal travmalar genellikle eldiven pudralarından dolayı meydana gelebilmektedir. Bu pudralar genital organlarda önemli yapışıklıklar meydana getirmektedir. Dolayısı ile operasyonu yapacak ekibin gerek fiziksel gerek kimyasal travmalara karşı özenli olmaları gerekmektedir.²¹

Operasyondan sonra ise pelvisin kan ve fibrinlerden temizlenebilmesi amacı ile iyi bir şekilde yıkanması gerekmektedir. Herhangi bir kanama olup olmadığı araştırılmalı ve sonra kapama işlemi yapılmalıdır. Postoperatif adezyonların en önemli nedeni kendiliğinden durabilecek kanamalardan kaynaklanmaktadır. Bundan dolayı kanama olup olmadığı çok dikkatli bir şekilde kontrol edilmeli ve kanama odağı bırakılmamalıdır.¹⁶

2.3.4. Ekstragenital orjinli enfeksiyonlar

Apandisit, divertikülit ve mesane operasyonları gibi pelvik bölgeye yakın girişimlerde meydana gelen enfeksiyonlardır. Bu bölgelerde meydana gelen enfeksiyonların iç genital organlara akması sonucu peritubal-ovarian yapışıklıklar ve tubal infertilite meydana gelebilir.²²

2.3.5. Genital tüberküloz

Az gelişmiş ülkelerde sıklıkla görülen tüberkülozun genital bölgelerde meydana gelen türü sekonder organ enfeksiyonu sınıfındadır. Akciğer, bağırsaklar ve diğer iç organları primer olarak etkileyen tüberküloz; sekonder olarak ise genital organları etkilemektedir medikal ve cerrahi olarak iki şekilde tedavi edilebilen tüberkülozda cerrahi tedavi daha çok infertilite ile ağrıya yönelik olarak yapılmaktadır.¹⁵

2.3.6. Endometriozis

Endometriozis; endometrial dokunun, gland ve stromasının uterus kavitesinin dışında yerleşim göstermesi olarak tanımlanmaktadır. Endometriozisin tubal infertiliteye neden olmasının en önemli sebebi tubada veya tuba lümenini tıkayıp tuba mukozasını tahrip etmesi ve fibröz dokuyu arttırmasından kaynaklanmaktadır. Artan fibröz doku ise tubal infertiliteye neden olmaktadır.²³

Endometriozisin üremeyi gerçekten etkileyip etkilemediği eğer etkiliyor ise bunu hangi mekanizmalar ile yaptığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Yapılan araştırmalarda endometriozis ile infertilite arasında dört faktör bulunmaktadır. Bu faktörler; bozulmuş folikülogenez, azalmış fertilizasyon, immünolojik faktörler ve implantasyon defektleridir.²⁴

2.3.7. Tubal Nedenler

Tubal polipler; genellikle uterus hipoplazisi, endometriozis ve disovulasyon ile birlikte olabilmektedir.²³

Hidrosalpenks; tubanın sıvı ile dolması sonucu fimbrial ucun tıkanması ve distal kısmın sıvı ile distansiyonu anlamına gelmektedir. Fimbrial obstruksiyonun nedeni genellikle pelvik inflamatuvar hastalık, appendiksin inflamasyonu ya da endometriozistir.^{24,25}

2.4. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite, infertiliteyi saptamak için yapılan bütün tetkikler sonrası herhangi bir neden bulunmamasına rağmen gebe kalamama nedenleri olarak açıklanmaktadır.²⁴ Açıklanamayan infertil olgularda ICSI uygulaması ile normal kişilere benzer gebelik ve doğum oranları elde edilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda kontrol olguları olarak açıklanamayan infertil olgular alınmıştır.

2.5. Embriyo Seçim Kriterleri

Bölünme Evresi Değerlendirilmesi: Yüksek implantasyona sahip embriyolar elde edebilmek için pronuklear evre ile birlikte bölünme evresi değerlendirmesi de yapılmalıdır.²⁶

Erken Bölünme: Döllenen bir oosit 20. saatin sonunda ilk mitotik bölünmeyi geçirerek iki hücreli embriyoya dönüşür. 25. saate gelindiğinde fertilize olmuş oositlerin %20'si 2 hücreli evreye ulaşırlar. Bu embriyolara erken bölünen

embriyo adı verilir. Erken bölünen embriyolar daha yüksek gebelik ve implantasyon potansiyeline sahiptirler.¹⁵

Bölünme Hızı: Kaliteli bir embriyonun, ikinci günde (42-44. saat) 4-5 blastomere ve üçüncü günde (66-68. saat) en az 7 blastomere sahip olması gerekmektedir.²⁷

Blastomer Büyüklüğü: Eşit bölünmeyen embriyoların transfer edilmesiyle implantasyon ve gebelik oranları olumsuz olarak etkilenmektedir.²⁶

Fragmantasyon Derecesi: Fragmantasyonun embriyo gelişimi için önemi tam olarak bilinmemesine rağmen; nükleusu bulunmayan fragmanların miktar ve sayısının embriyo hacmine oranı, embriyonun kalite değerlendirilmesinde kullanılmalıdır.²⁸

Blastomerlerin Nükleer Özellikleri: Çok nükleusluluk blastomerin içinde iki ya da daha fazla sayıda fragmente olmuş nükleusun bulunması anlamı taşımaktadır.¹⁶

Sitoplazmik Görünüm: Normal bir blastomer saydam, açık renkli ve hafif granülasyona sahip olmalıdır.²⁵

Perivitellin Alan ve Zona Pellusida Özellikleri: Perivitellin alan genişliği not edilerek darlık ve inkluzyonlara dikkat edilmelidir. Zona pellusidaların yapı ve kalınlıklarına da dikkat edilmelidir.²⁸

2.6. Transfer Edilecek Embriyonun Değerlendirilmesi

Embriyoların değerlendirilmesinde bölünme hızı, bölünme sayısı, blastomerlerin sayısı, şekilleri, büyüklüğü, fragmantasyon hızı, dağılımı ve sitoplazmik şekiller dikkate alınmaktadır.²⁹

Derecelendirme:³⁰

Grade I embriyolar ikinci günde 4 blastomerli, üçüncü günde 8 blastomerlidirler. Bu blastomerler yuvarlak şekilli, eşit büyüklükte ve şeffaf sitoplazma yapısına sahiptirler ancak fragmantasyon içermezler.

Grade II fragmantasyon oranı %10'dan daha azdır ve blastomer sayısı çok az fazladır.

Grade III embriyolarda belirgin olarak blastomer farklılıkları meydana gelmiştir ve %20'nin üzerinde fragmantasyona sahiptirler.

Grade IV embriyolarda sayı, şekil ve büyüklük olarak blastomerler oldukça farklılık gösterirler ve fragmantasyon oranı %50'nin üzerindedir (Tablo 3).

Tablo 3. Embriyo değerlendirme planı²⁹

İnseminasyon sonrası 18-19. saat
Pronükleuslar arası simetri
Pronükleuslarda eşit sayıda nükleolus
Polar cisimciklerin konumu
İnseminasyon sonrası 25-26. saat
2 hücreli evreye geçmiş embriyo
Nükleer membran yıkımı gerçekleşmiş
İnseminasyon sonrası 42-44. saat
Blastomer sayısı 4 veya daha fazla
%20'den az fragmantasyon
Multinükleuslu blastomerin olmaması
İnseminasyon sonrası 66-68. saat
Blastomer sayısı 8 veya daha fazla
%20'den az fragmantasyon
Multinükleuslu blastomerin olmaması
İnseminasyon sonrası 106-108. saat
Blastosöl kavitesi tam gelişmiş
İç hücre kitlesi hücreleri çok sayıda ve sıkıca paketlenmiş
Trofoektoderm hücreleri çok sayıda birbirine yapışık

2.7. İmplantasyon ve Sitokinler

İmplantasyon; uterusu serbest olarak bulunan blastokistin endometriyumun epitel katmanına tutunup stromasını delip yerleşmesidir. Bunun sonucunda ise plasenta oluşmaya başlar.³¹

Sağlıklı bir gebelik, sağlıklı implantasyon süreci ile başlamaktadır. Blastokist ve endometriyumda meydana gelen bir seri olay sonucunda implantasyon meydana gelmektedir. Hem embriyo hücreleri, endometriyum bez ve stromal hücreler hem de embriyo –endometriyum hücreleri kendi aralarında parakrin, otokrin ve endokrin ürünler ile etkileşim hâlinde dirler. Bu moleküllerin başlıcaları; steroid hormonlar, büyüme faktörleri, insan koryonik gonadotropin, sitokinler, adhezyon molekülleri, hücre dışı matris proteinleri ve prostoglandinlerdir (Tablo 4).³²

Tablo 4. İmplantasyon Belirteçleri³³

Glikoproteinler Proteinler Lipidler	Sitokinler Hormonlar GAG	Büyüme Faktörleri	Adezyon molekülleri, Reseptörler	Pinopodlar Enzimler	Genler (up regüle olanlar,down regüle olanlar
Glikodelin MUC-1 Laminin (LAM) Fibronektin GLUT-1 Amphiregülin Galektin-1,3,9 O-glikozile proteinler Ephrin peptidler α -SMA Doku faktörü Prostoglandin E_2 Tromboksanlar	M-CSF (CSF-1) LIF IL-1 $\alpha,\beta,6,11,15$ TNF- α İnterferon- γ (inf- y) PAF Progesteron Prolaktin CRH Hcg Kalsitonin Leptinler Hyaluroran	HB- EGF TGF- α,β IGFBP-1 IGF-1,2 VEGF EGF PDGF FGF KGF EPF	İntegrinler $\alpha\beta3,\alpha\beta1,$ $\alpha4\beta1$ L-selektin E-kaderin ICAM-1 (CD54) Osteopontin HER-1,4 CXCR-1 reseptörü Progesteron reseptörü-B LIF reseptörü Gp-130 reseptörü Fibronektin reseptörü LAM-2,4 reseptörü IL-1Rtl CRHR-1 reseptörü	Pinopodlar MMP-2,9 TIMP-1 Histon deasetilaz inhibitörü COX-1,2 Katepsin Glutaredoksin PAI	PAEP geni HOXA 10,11 geni DKK1 geni DAF CD55 geni Osteopontin (SPP1) geni GADD45 geni APO-D,E genleri MAOA geni MAP3K5 geni IL-15 geni C4PBA geni EFNA1 (Ephrin A1) geni CLDN4 geni TCN1 geni LAMB3 geni COMP geni S100P geni GAST geni CP geni PLA2G2A geni GZMA geni GNYL geni GGTL2 geni XCL2 geni KIAA0367 geni DYNLT3 geni CRSP2 geni CRABP2 geni MSX2 geni SFRP4 geni MMP7 geni OLFM1 geni

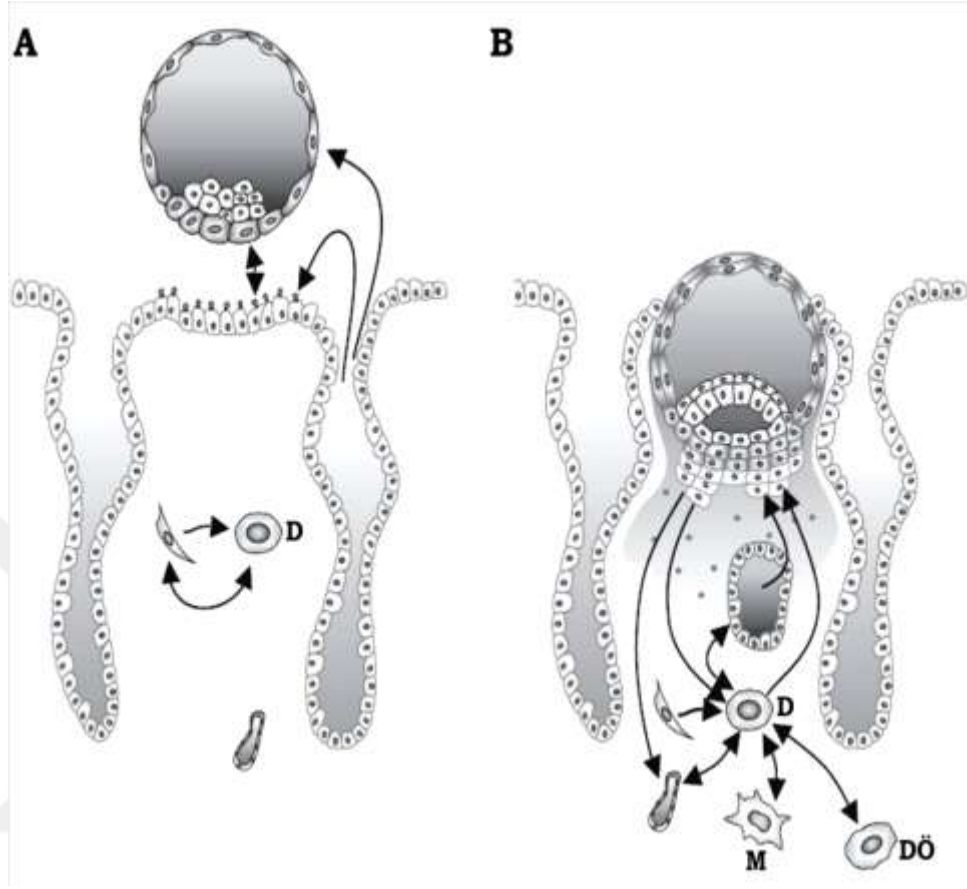
İmplantasyon için sadece embriyo yüzeyinin olması yeterli değildir. Uterin sıvı ile protein-hormonal içeriğinde uygun olması ve doğru sinyallerin üretmesi gerekmektedir. Sitokinler, büyüme reseptörleri ve faktörleri ile ilişkili blastokist trofoblastlarının desidual hücrelere teması sonrası membranlar arasında junctional kompleksler meydana gelmektedir. Daha sonra adezyon molekülleri olan integrinler ve selektinler ile salgılanan enzimler ve ekstrasellüler-intersellüler matris komponentleri üzerinden blastokistin adezyonu ve invazyonu başlatmaktadır.³³

Sitokinler

Sitokinler; birden fazla etkiye sahip glikoprotein yapısındaki küçük moleküllerdir. Genellikle parakrin ya da otokrin mekanizma ile bölgesel etki ederler. Sitokinlerin temel görevi hücrelerin çoğalmasında ve farklılaşmasında rol oynamaktır.³⁴

İmplantasyon esnasında bölgesel olarak üretilen sitokinler; progesteron tarafından kontrol edilmektedir. Bu dönemde sitokinleri ve kemkinleri kodlayan mRNA'ların artış gösterdiği bilinmektedir. İmplantasyon ve endometriyumda oldukça dinamik etki gösteren sitokinler, implantasyonun zamanı ve plasentanın oluşum zamanına göre farklı hücrelerden sentezlenmektedirler. Örneğin; bazı sitokinler lümene ait ve bezlere ait epitelde, salgı döneminde desiduada eksprese edilirlerken erken salgı döneminde ise bazal tabakadaki hücrelerden eksprese edilmektedir.³⁵

Bazı sitokinler ise endometriyum epiteli tarafından üretilmektedirler. Sitokinlerin reseptörleri ise hem epitel tabakada hem de trofoektoderimde bulunmaktadır. Salgı döneminde maksimum seviyede üretilen sitokinlerin bu evresi tam implantasyon aşamasına denk gelmektedir. Yani sitokinlerin maksimum sentezlendiği dönem implantasyonun gerçekleştiği zamandır. Sitokinler ve reseptörleri bu şekilde implantasyonu etkileyerek blastokist gelişimi üzerinde de etki etmektedir.³⁶



Şekil 1. Blastokist ve endometriyum arasındaki ilişki.³¹

A). İmplantasyon öncesi B) İmplantasyon sonrası, ok işaretleri salgılanan sitokinleri işaret etmektedir. Preimplantasyon sırasında sitokinler uterustaki bezler, stromal fibroblastlar, desidual hücreler (D) ve trofoblastlar tarafından salgılanır. Makrofajlar (M) ve doğal öldürücü hücrelerden (DÖ)

2.8. ICSI

Spermatozoanın oosit içine enjekte edilmesi işlemine Intrastoplazmik Enjeksiyon (ICSI) adı verilmektedir. İverted mikroskoba yerleştirilmiş manipülatör aracılığı ile yapılan ICSI işlemi spermatozoanın mikroenjeksiyon pipeti ile alınarak oositin merkez bölgesine bırakılması esasına dayanmaktadır. Çünkü bu şekilde spermatozoa; zona pelusida engelini aşmak zorunda kalmaz. ICSI'nin başarısı oldukça yüksek olup %3 civarında başarısız olma ihtimali bulunmaktadır.²⁹

ICSI için ortamın ısısı çok önemlidir. Mikroskop 200x ve 400x büyütmelele getirilerek mikroskop tablasının 37 °C'de tutulması gerekmektedir. Çünkü oositler ısı düşüşüne karşı oldukça hassastırlar. Düşük ısı oositlerde mayotik iplikçikler de geri dönüşümsüz hasarlara neden olmaktadır (şekil 2).³⁷



Şekil 2. ICSI işlemi

3. GEREÇ YÖNTEM

Bu çalışma; Ota Jinemed Hastanesi'nde 2012-2015 yılları arasında 26 tuboperitoneal faktörlü ve 115 açıklanamayan infertil olguya yapılan ICSI uygulamalarından elde edilen verilerin karşılaştırılması ile gerçekleştirilmiştir. Tuboperitoneal faktörlü hastalara, laparoskopi veya histerosalpingografi ile hidrosalpenks tanısı konmuş ancak opere edilmemiştir. Olgularda PCO, uterin faktör, erkek faktörü ve kadın yaş faktörü elimine edilmiştir.

Siklusun 3. gününde bütün katılımcıların serum folikül uyarıcı hormon (FSH); ve luteinize edici hormon (LH) değerleri ölçüldü. Tüm hastalar için yumurtalık stimülasyon protokolü, standart uzun protokole göre gerçekleştirilmiştir. Her iki grup, önceki döngünün 21. gününde Bucereline acetate (Superfact; Aventis Pharma Deutshlan, Frankfurt, Almanya) 500 µg başlatılmış ve hCG uygulaması gününe kadar her gün devam edilmiştir. Yumurtalık uyarımı sonrasında ≥ 18 mm en az iki follikül tespit edildiğinde 10000 IU insan koryonik gonadotropin (hCG; Choriomon; IBSA, İsviçre) enjeksiyonu yapılmıştır. Transvajinal foliküler aspirasyon, hCG uygulamasından 34-36 saat sonra ultrason rehberliği altında yapılmıştır. Daha sonra ICSI işlemi uygulanmıştır. Tüm hastalara luteal faz desteği günlük 100 mg doğal progesteron (sterop Laboratories, brussels, Belçika) ve gestasyonun 8. haftasına kadar progesteron günlük olarak uygulanmıştır. Ultrasonografide gebelik kesesi gözlemlenerek klinik gebelik saptanmıştır. ICSI uygulaması sonrası embriyo gelişimi değerleri elde edilmiştir. hCG + liği ve kese pozitifliği ile birlikte devam eden gebelikler klinik gebelik olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel değerler SPSS istatistik programı kullanılarak hesaplanmıştır. Grupların karşılaştırmasında Independent samples t testi uygulandı, ortalama ve standart sapma, p değerleri elde edildi $p < 0,05$ ise istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.

4. BULGULAR

Tuboperitoneal faktörlü ve açıklanamayan infertil olgularda ICSI uygulamalarından elde edilen veriler retrospektif olarak incelenmiştir.

Tablo 5. Toplam 141 olgunun demografik verileri

	Tuboperitoneal faktör (n=26)	Açıklanamayan infertilite (n=115)	P
Kadın yaşı	31,9±4,1	32,2±4,9	0,774
Erkek yaş	35,6±4,6	35,6±5,3	0,994
Toplam Gn Ünitesi	2460,3±1168,3	2629,1±1168,5	0,507
İnfertilite süresi	8,0 ±4,3	6,6±4,1	0,136
Vücut kitle indeksi	23,9±2,9	24,9±4,3	0,281
Antral folikül sayısı	7,2±4,8	6,7±3,4	0,312

Tablo 5'te grupların demografik verileri bulunmaktadır. İnfertiliteyi etkileyebilecek parametrelerden kadın yaşı, vücut kitle indeksi, infertilite süresi, tedavi sürecinde kullanılan ilaç miktarı, antral folikül sayımı benzer bulunmuştur.

Tablo 6. Çalışmada kullanılan 141 olguda bazal hormonal parametreler

	Tuboperitoneal faktör	Açıklanamayan infertilite	P
AMH	2,1±2,1	2,6±2,4	0,377
İnhibin B	58,6±47,1	68,7±56,0	0,457
LH	3,5±2,3	4,2±2,0	0,166
FSH	6,4±2,3	6,6±2,3	0,566
Prolaktin	19,5±7,9	17,4±9,0	0,296
TSH	1,7±0,9	1,8±1,4	0,705

Tablo 6'da hastaların hormonal parametrelerinde bazal hormon değerlerinde bir farklılık görülmemiştir.

Tablo 7. Tedavi sonrası değerler

	Tuboperitoneal faktör	Açıklanamayan infertilite	P
OPU günü endometrium kalınlığı	4,7±2,7 mm	9,2±3,5 mm	0,002*
Stimülasyon gün sayısı	9,1±1,7	9,4±1,6	0,640
HCG günü E2 değeri	1131,6±1949,8	1381,9±964,6	0,071
Sperm konsantrasyonu	61,3±41,6	61,1±47,1	0,984
Total motilite	28,0±17,7	30,6±15,9	0,499
Motilite a	18,2±13,6	18,7±13,9	0,876
Sperm morfolojisi	4,7±4,2	3,7±3,5	0,290

Tablo 7’de tedavi süreci sonrası değerleri göstermektedir ve oosit toplama günü endometrium kalınlığı tubopertoneal faktörde anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p= 0.002).

Tablo 8. Tuboperitoneal faktör ve açıklanamayan infertil olgularda embriyo gelişimi ve sonuçlar

	Tuboperitoneal (26)	Açıklanamayan(115)	P
Total oosit sayısı	7,6±4,6	7,9±4,2	0,438
M2 oosit sayısı	6,0±4,3	6,1±3,5	0,058
M1 oosit	0,3±0,7	0,0±0,3	0,004*
GV oosit	1,0±0,9	1,0±1,4	0,255
Fertilize oosit sayısı	4,6±3,4	4,3±2,9	0,734
Total embriyo sayısı	5,7±3,8	5,4±2,8	0,729
Total G1 embriyo	3,1±1,8	2,7±1,7	0,406
Total G2 embriyo	2,5±1,4	2,0±1,3	0,111
Transfer edilen 8H G1	2,2±1,0	1,9±0,9	0,275

Tablo 8’de hastaların oosit ve embriyo parametreleri yer almaktadır. Tuboperitoneal faktörlü hastalarda açıklanamayan infertil olgulara kıyasla daha fazla immatür oosit bulunduğu (p=0,004) gelişen embriyoların sayı ve kalitesi açısından bir farklılık bulunmadığı anlaşılmıştır.

Tablo 9. Gruplarda gebelik bulguları

	Tuboperitoneal	Açıklanamayan inf
Gebelik	%26,2	%29,2
Abortus	%4	% 2
Doğum %	%22,2*	%27,2

*p=0,048

Tablo 9'da hastaların IVF sonuçları gösterilmiştir. Klinik gebelikleri ve doğum oranları tuboperitoneal faktörlü hastalarda daha düşük olduğu ve doğum oranlarının istatistiki anlamlılık gösterdiği bulunmuştur (p=0,048).

5. TARTIŞMA

Bütün dünyada uzun yıllardan beri çiftlerin yaşadığı en önemli sağlık problemlerinden biri olan infertilite alanında çok sayıda çalışma yapılmış, tedavi olanakları geliştirilmiş olmasına rağmen henüz % 100 olumlu sonuç alınması mümkün olmamaktadır.³⁸ Günümüzde infertilitenin tedavisine yönelik olarak kullanılan en yaygın yöntemlerden biri intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yöntemidir.³⁹

Embriyo transferinde yapılan morfolojik değerlendirmeler transfer için seçilebilecek embriyolar hakkında genel hatları ile bilgi vermektedir. Fakat bu değerlendirmeler embriyonun implantasyon potansiyelini göstermekten oldukça uzaktır hatta yetersiz kalmaktadır.⁴⁰ Öyle ki; morfolojik değerlendirme sonucu oldukça kaliteli olarak değerlendirilip transferi yapılan embriyolardan sağlıklı bir gebelik meydana gelmediği gibi morfolojik olarak yetersiz görüldüğü hâlde gebelik meydana getiren embriyolar olabilmektedir. Dolayısı ile ya embriyo transferi esnasında bir problem meydana gelmektedir ya da sadece morfolojik değerlendirme yapmak iyi bir embriyo için yeterli kanıt olmayabilir. Ayrıca hormonal parametreler de tek başına embriyo kalitesini değerlendirmek için yeterli nitelikleri taşımamaktadır.⁴¹

Bu araştırma ise pelvik adhezyon, tubal polip gibi tuboperitoneal infertilite yaşayan kadınlarda ICSI başarısı ile embriyo parametrelerini değerlendirmek amacı ile 2012-2015 yılları arasında 26 tuboperitoneal faktörlü ve 115 açıklanamayan infertil olgu üzerinde yapılmıştır.

Çalışmamızın en önemli sonuçları; tubal faktörlü ve açıklanamayan infertil olgularda hormonal parametreler, tedavide kullanılan gonadotropin miktarı, oosit ve embriyo parametrelerinde, MI oosit sayısı dışında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık görülmemektedir. Yılmaz (2011)'in; intrastoplazmik sperm enjeksiyonu sonrası pronuklear skorlamanın

embriyo gelişimi ve gebelik oranları üzerine etkisini araştırdığı çalışmasını 35 yaş altında ve 3 denemeden az olan denemelerde tek embriyo transferini, bunun dışındaki durumlarda ise en fazla 2 embriyo transferini esas alan yeni yönetmelikten sonra her embriyonun tek başına takip edilmesi mümkün olabildiğinden hastalar, yönetmelik öncesi ve yönetmelik sonrası olmak üzere iki ana grupta değerlendirmiş ve sonuç olarak hormonal parametreler, tedavide kullanılan gonadotropin miktarı oosit ve embriyo parametrelerinde herhangi bir anlamlılık olmadığını ifade etmiştir.⁴²

Endometriyum kalınlığı ve damarlanması embriyonun yapışması için son derece önemlidir. Çünkü endometriyal volüm ve kan akımının reseptiviteyi yansıttığı düşünülmektedir.⁴³ Gerek invitro fertilizasyon tedavilerinde gerekse yardımcı üreme tekniklerinde karşılaşılan en büyük sorun implantasyon esnasındaki başarısızlıklardır. İntrauterin inseminasyon, sperm kalitesi gibi faktörler endometriyal kalınlığı mekanik olarak etkilemektedir. Dolayısı ile kaliteli fertilizasyon ve implantasyon için endometriyal kalınlık önemli olmaktadır.⁴⁴ Bunlara ek olarak blastokistin gelişimi içinde endometriyal kalınlık ve damarlanma önem arz etmektedir. Endometrial vaskülarizasyon foliküler ve erken lüteal fazda arttığı için endometrial büyüme ve implantasyonu doğrudan etkilemektedir. Kullanılan ilaçlar (aspirin, omega-3, sildenafil), yaş, sigara kullanımı, menstrüal siklus, serum testesteron seviyesi ve antimüllerian hormon gibi faktörler endometrial mikrovaskülarizasyon üzerine etki etmektedir.⁴⁵

Çalışmamızın esas anlamlı sonucu ise OPU günü endometrium kalınlığında ve klinik gebelik oranlarında anlamlı farklılık gözlenmiştir. Endometriyal kalınlık endometrial reseptivitenin en önemli belirteçlerinden biridir. İnce endometrium 7 mm civarındadır ve östrojen dirençli olarak tanımlanmaktadır. IVF sonrası endometriyum kalınlığı ile hamilelik ilişkisini meta-analiz ile ele alan Kasius ve ark.(2014); gebeliğin meydana gelmesinde endometriyal kalınlığın 7mm'den az olan kadınların 7 mm'den fazla olan kadınlara göre anlamlı derecede daha az olduğunu ifade etmişlerdir.⁴⁶ Merce ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre ise embriyonun

endometriyuma yapışması için endometriyal kalınlığın fazla olması gerektiğini belirtmişlerdir.⁴³ Ayrıca gebe grubunda hCG uygulaması gününde endometriyal vaskülarizasyon, akım ve vaskülarizasyon endekslerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu ifade etmişlerdir. Kupesic ve ark.(2001) ile Wu ve ark.(2003); endometriyal kalınlık ve damarlanmanın embriyo transferi olayıda prediktif faktörler olduğunu belirtmişlerdir.^{47,48}

Boys ve Chapman (2012); ince endometriyumun implantasyon başarısızlığı ile alakalı olduğunu ve < 6-7 mm den ince endometriyum kalınlığının nadiren implantasyon başarısı gösterdiğini ifade etmektedirler. Bununla birlikte, son derece artmış endometriyal kalınlığın ve implantasyon için optimal kalınlığın etkisini çevreleyen çelişkili kanıtlar bulunduğunu bu tür çelişkili kanıtlar, kısmen herhangi bir IVF döngüsünde başarının olasılığını etkileyen çok sayıda karıştırıcı faktörden kaynaklanıyor olabileceğini vurgulamışlardır.⁴⁹

Çalışmamızda hCG günü E2 değeri anlamlı olmasa da düşük bulunmuştur. Çakmak ve ark.(2015)'nin İn vitro fertilizasyon yapılan hastalarda 3 boyutlu doppler ultrasonografinin implantasyonu belirlemedeki değerini araştırdıkları çalışmada antagonist protokol uygulamalarında beta hCG günü E2 değerini gebe olan grupta olmayan gruptan anlamlı olarak yüksek bulduklarını ancak endometriyal kalınlık arasında herhangi bir anlamlılık olmadığı vurgulamışlardır.⁵⁰

Çalışmamızda tuboperitoenal faktör ile açıklanamayan infertilite olgularında embriyo gelişimi açısından benzerlik olduğu belirlenmiştir. ICSI ve IVF sonuçlarını tuboperitoneal faktör olguları üzerinde değerlendiren Bükülmez ve ark.(2000); çalışmalarını 38 yaşından küçük kadın olgular üzerinde yapmışlardır. Sonuç olarak her iki grupta da elde edilen oosit, embriyo ve matür kumulus-oosit sayıları benzer olup; implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından fark olmadığını belirtmişlerdir ki bu sonuçlar bizim embriyo bulgularımızla paralellik göstermektedir⁵¹. Ancak bizim çalışmamızda immatür (M1) oosit

sayısı yüksek bulunmuştur. Bu durum tubal ortamın oosit maturasyonunda etkisi olabileceği, ortama salgılanan toksik maddelerin etkisinin bu sonucu yarattığı düşünülmektedir.

Yapılan araştırmalarda hidrosalpenks sıvısının çeşitli inflamatuvar sitokinleri içerdiği gösterilmiştir. IL-8,IL-12, IL-1 α ve TNF α primer inflamatuvar sitokinlerdir ve hidrosalpenks sıvısında yüksek oranda saptanmıştır⁵². Bu sitokinlerin embriyotoksik etkisi ve uterus boşluğunda gebelik üzerine negatif etki yaptığı düşünülmektedir. Araştırmacılar bu sitokinlerin normal olgularda da bulunduğunu ancak oranlarının düşük olduğu ve bir dengenin mevcut olduğunu ileri sürmektedirler⁵³.

IVF/ICSI yapılan 715 hasta üzerinde AMH (Anti-Müllerian Hormon), FSH, hCG enjeksiyon günü E2 (Östradiol) değerleri ve AFS (Antral Follikül Sayısı) hormonlarının embriyo kalitesi üzerine etkisi konusunda çalışma sonucunda hormonal parametrelerden sadece AMH'nın gebelikte artış gösterdiği, AMH ve hCG günü E2 düzeyleri ile elde edilen toplam oosit, toplam MII oosit, toplam PN2 zigot ve toplam embriyo sayısı ile doğru korelasyon, FSH'ın ise ters korelasyon gösterdiğini ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise AMH, LH, FSH gibi hormonlar ile gonodotropin seviyeleri tuboperitoneal ve açıklanamayan infertilite grubunda benzer bulunmuştur. Kaliteli embriyo için FSH, hCG VE AMH değerleri oldukça önemli belirteçlerdir. Yapılan bir çalışmada siklusun 3. günü FSH ve hCG günü progesteron düzeyinin ne ölçüde olduğu araştırılmış ve siklusun 3. günü FSH ve hCG günü progesteron düzeyinin elde edilen oosit sayısını, MII oosit sayısını, fertilizasyon oranlarını, kaliteli embriyo oranlarını, implantasyon ve gebelik oranlarını öngörmede kullanışlı belirteç olduğunu belirtilmiştir.⁵⁴

İn vitro fertilizasyon döngülerinde artmış endometrial kalınlığın ve granülosit koloni uyarıcı faktör implantasyon hızının yanıt vermeyen ince endometriuma etkisini araştıran Sarvi ve ark.(2017); endometriyal kalınlık ile endometriyal reseptivite arasındaki çalışmayı inceleyen araştırmacılar infertil kadınların ince endometriyumunun tedavisinde granülosit koloni uyarıcı

faktörün etkisini araştırmışlardır. Bu randomize klinik çalışmada, in vitro fertilizasyon için seçilen ve insan koryonik gonadotropin (hCG) enjeksiyonu gününde endometrium kalınlığı 6 mm'den az olan 28 kadın çalışmaya dâhil edilmiştir. Sonuç olarak oosit alma günü ($P = 0.001$), embriyo transferi günü ($P = 0.001$), hCG enjeksiyonları ($P = 0.001$) ve implantasyon oranları ($P = 0.001$) üzerinde endometriyum kalınlık ortalamaları açısından iki grup arasında anlamlı farklılıklar olduğunu belirlemişlerdir. Granülosit koloni uyarıcı faktör, in vitro fertilizasyon ile tedavi edilen kadınlarda endometrial kalınlığı artırabildiği sonucuna ulaşmışlardır.⁵⁵ Çalışmamızda tubal faktörlü infertilitede endometrium kalınlığının açıklanamayan infertil gruba kıyasla üç kat ince olduğu bulunmuştur. El-Mazny ve ark. 2016'da yaptıkları bir çalışmada tubal faktörlü infertil olgularda hidrosalpenksin uterus ve ovaryum hemodinamiği üzerine negatif etkisini göstermişlerdir⁵⁶. Yine A. G. Zebitay ve ark. 2016'da yaptıkları çalışmada tubal faktörlü infertil hastalarda azalan overyen ve uterus perfüzyonunu göstermişlerdir⁵⁷. Oluşan toksik ortamın muhtemelen spiral arter gelişimi ve desidual reaksiyon üzerine negatif etki yaparak uterus kalınlığının düşük olmasını sağlayabileceğini ileri sürebiliriz.

İnfertiliteyi nedenleri ile araştıran Ashrafi ve ark.(2013); ICSI yöntemi ile fertilizasyon geçiren örnekler üzerinde çalışmış ve tuboperitoneal faktörlü olgulardan %32'sinin gebe olduğunu, açıklanamayan infertilitenin %34'ünde gebelik oluştuğunu belirtmişlerdir. Ancak istatistiksel olarak gruplar arasında farkın olmadığı da ifade edilmiştir.⁵⁸ Bizim bulgularımız da bu doğrultuda olup %26,2 oranında tuboperitoneal faktörde, %29,2 oranında ise açıklanamayan infertilitede gebelik meydana gelmiştir. Çalışmamızda tuboperitoneal faktörlü kadınlarda açıklanamayan infertil olgulara kıyasla gebelik oranlarında daha düşük değer elde edilmesine rağmen istatistiki farklılık görülmemiştir. Ancak klinik gebelik oranları açıklanamayan infertil olgularda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 9). Bu bulgumuz yapılan diğer çalışmalara ek olarak tubal faktörlü hastaların klinik gebelik oranlarının ve endometrium kalınlığının düşük olmasının nedenlerinin tekrar gözden geçirilmesi gerektiğini göstermektedir.

6. SONUÇ

1. Endometrium kalınlığı ve gebelik sonuçları, tuboperitoneal faktörlü grupta diğer gruba göre endometrium 3 katı ince bulunmuştur.
2. İki grupta da embriyo gelişimi benzer bulunmuştur, ancak immatür oosit sayısı tuboperitoneal faktörde yüksek bulunmuştur.
3. Tuboperitoneal faktörlü olgularda daha düşük canlı doğum oranı saptanmıştır.



7. ÖZET

TUBOPERİTONEAL FAKTÖRDE ICSI SONUÇLARININ VE EMBRİYO PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ

Tubal faktör infertilitesi (TFI) yani tuboperitoneal faktörler, kadın infertilitesinin en yaygın nedenlerinden biridir ve vakaların% 30-35'ini meydana getirmektedir. Tubal sınıflandırma sistemlerinin kullanılması, tuboperitoneal faktörlerin nedenleri ile tedavi seçeneklerinin belirlenmesi salpingoplasti ve gebelik sonuçlarının etkilerini daha iyi değerlendirmeye yardımcı olabilmektedir.

Bu çalışma; 2012-2015 yılları arasında 26 tuboperitoneal faktörlü ve 115 açıklanamayan infertil olguya yapılan ICSI uygulamalarından elde edilen verilerin karşılaştırılması ile gerçekleştirilmiştir. İstatistik yöntemi olarak Independent sample t testi uygulanmış, ortalama ve standart sapma, p değerleri elde edildikten sonra $p < 0,05$ ise istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmamızda; tuboperitoneal faktörde %26,2 gebelik, %22,2 oranında canlı doğum gözlenirken açıklanamayan infertilitede %29,2 oranında gebelik, %27,2 oranında ise canlı doğum belirlenmiştir. Ancak gruplar arasında gebelik açısından anlamlılık bulunmamıştır, canlı doğum oranlarının istatistiksel anlamı gözlenmiştir. Endometrium kalınlığı ve gebelik sonuçları, bu çalışmada tuboperitoneal faktörlü olgularda endometrium 3 katı ince bulunmuştur. Çalışmamızda tuboperitoneal faktörlü olgularda daha yüksek immatür oosit sayısı ile birlikte, embriyo gelişimi benzer bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Tuboperitoneal faktör, ICSI, kadın infertilitesi, IVF.

8. SUMMARY

EXAMINATION OF ICSI RESULTS AND EMBRYO PARAMETERS IN TUBOPERITONEAL FACTOR

Infertility (TFI) caused by tubal factor cause is one of the most common causes of female infertility and covers 30-35% of cases. The use of tubal grading systems, the selection of treatment options with causes of tuboperitoneal factors can help to better evaluate the effects of salpingoplasty and pregnancy outcomes.

This work; Comparison of data obtained from ICSI applications of 26 tuboperitoneal factors and 115 unexplained infertile cases between 2012-2015. Independent sample t test was used as a statistical method, and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

In our study; 26,2% pregnancy in tuboperitoneal factor and 22,2% live birth were observed, 29,2% pregnancy and 27,2% live birth were unexplained infertility. Although there was no significant difference between the groups in terms of pregnancy, it was observed that the live birth rates were statistically significant. In the study, the endometrium was found to be 3 times thinner in cases with tuboperitoneal factor. In our study, in cases with tuboperitoneal factor, embryo development was found to be similar with higher immature oocyte count.

Key Words: Tuboperitoneal factor, ICSI, female infertility, IVF

9. KAYNAKLAR

1. Selçuk İ. İntrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) yapılan fazla kilolu ve obez hastalarda 250 µg ve 500 µg rekombinant insan koryonik gonadotropin (r-hcg)' in karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Ankara Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 2013.
2. Ola, B. and T.C. Li. Implantation failure following in-vitro fertilization. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2006; 18(4): 440-5.
3. Scott LA, Smith S. The successful use of pronuclear embryo transfers the day following oocyte retrieval. *Hum Reprod* 1998, 13:1003-1013.
4. Palermo, G.D., et al., ICSI: where we have been and where we are going. *Semin Reprod Med* 2009; 27(2): p. 191-201.
5. Yalçınoğlu S. Pisci Dish İle Seçilen Sperm İle Elde Edilen Embriyoların Kalitesi Ve Bunun Gebelik Oranı Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Kayseri Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, 2012.
6. Speroff L, Fritz M Lippincott Williams. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Chapter 27, Female Infertility, 1137, 2011.
7. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and Infertility in the United States: Incidence and Trends. *Fertil Steril* 1991;56:192-193.

8. Strandell A, Thorburn J, Hamberger L. Risk Factors for Ectopic Pregnancy in Assisted Reproduction. *Fertil Steril*. 1999 Feb;71(2):282-6.
9. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL. Adverse Effects of Hydrosalpinx on Pregnancy Rate Safter In Vitro Fertilization-Embryo Transfer. *Fertil Steril*. 1998 Sep;70(3):492-9.
10. Strandel A., Lindhard A, Waldenström U, Thorburn J. Hydrosalpinx and IVF Outcome: Cumulative Results After Salpingectomy in a Randomized Controlled trial. *Hum Reprod*. 2001 Nov;16(11):2403-10.
11. Freeman MR, Whitworth CM, Hill GA. Permanent Impairment of Embryo Development by Hydrosalpinges. *Hum Reprod*. 1998 Apr;13(4):983-6.
12. Andersen AN, Devroey P, Arce JC. Clinical Outcome Following Stimulation with Highly Purified hMG or Recombinant FSH in Patients Undergoing IVF: A Randomized Assessor-Blind Controlled Trial. *Hum Reprod* 2006; 21:3217-27.
13. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Solues MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:952.
14. Kırıl C. IVF uygulamalarında hormonal parametrelerin oosit ve embriyo gelişimi üzerinde etkileri. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, 2015.

15. Kemik VD. İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı' na başvuran İnfertil Çiftlerde İn Vitro Fertilizasyon Endikasyonları ve Gebelik Oranları. Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 2010.0
16. Van Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, Habbema JD, te Velde ER, Karbaat J. Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *BMJ*1991;302:13611-5.
17. Tıraş MB, Aybar F. İnvitro Fertilizasyon (ivf)-intrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu (ICSI) Endikasyonları. *Türkiye Klinikleri, J Surg Med Sci*2006; 2(5):37-41.
18. Koninckx PR, Meulaman C, Demeyere S, Lesaffre E. Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis a progressive disease, whereas deeply infiltration endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril*1991;55:759-6.
19. Barlow DH, Glynn CJ. Endometriosis and pelvic pain *Baillieres. Clin Obstet Gynaecol*1993;7:775-90.
20. World Health Organization: WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. P:7, Cambridge University Press 1993, Cambridge.
21. Kitilla T. Tubo-peritoneal infertility: comparison of pre-operative hysterosalpingography and laparotomy findings (Tikur Anbessa Hospital, 1995 - 2002). *Ethiop Med J.* 2006;44(2):167-74.

22. Aydın F. İnfertilite nedeniyle operasyona alınan hastalarda chlamydia trachomatis antikor titreleri ile tubo-peritoneal patolojiler arasındaki ilişki. Uzmanlık Tezi. İstanbul Sağlık Bakanlığı Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2004.
23. American Fertility Society: Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. Fertil Steril 1985; 43, 351-352.
24. Donnez J, Nisolle M and Casanas-Roux F. Endometriosis: Rationale for surgery. In An Atlas of Laser Operative Laparoscopy and Hysteroscopy. By Donnez J and Nisolle M. 1994; 53-62, UK, The Parthenon Pub.
25. Dobbins J.B, Chapron C, Morice P, et al. Laparoscopic salpingostomy: fertility results according to the tubal mucosal appearance'. Human Reproduction 1994;9: 334-339.
26. Van Royen E, Mangelschots K, De Neubourg D, Valkenburg M, Van De Meerssche M, Ryckaert G, Eestermans W, Gerris J. Characterization of a top quality embryo, a step towards single embryo transfer. Hum Reprod, 1999;14:2345-9.
27. Ziebe S, Petersen K, Lindenberg S, Andersen AG, Gabrielsen A, Andersen AN. Embryo morphology or cleavage stage: how to select the best embryos for transfer after in-vitro fertilization. Hum Reprod, 1997;12:1545-9.
28. Roseboom TJ, Vermedien JP, Schoute E, Lens JW, Schats R. The probability of pregnancy after embryo transfer is affected by the age of patient, cause of infertility, number of embryos transferred and the average morphology score, as revealed by multiple logistic regression analysis. Hum Reprod, 1995;10:3035-41.

29. Vacca, R.A., et al., Differential expression of beta 1c integrin messenger ribonucleic acid and protein levels in human endometrium and decidua during the menstrual cycle and pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88(2): p. 720-9.
30. Jayaprakasan K, Campbell B et al. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2010; 93:855-64
31. Başar M. Menstruel Siklus ve Hamilelik sırasında endometriyum ve desiduada enflamasyonun sitokinler aracılığıyla düzenlenmesi. Doktora Tezi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, 2010.
32. Dey SK, Lim H, Das SK, Reese J, Paria BC, Daikoku T, Wang H: Molecular cues to implantation, *Endocr Rev* 2004; 25:341-373
33. Kao LC, Tulac S, Lobo S, Imani B, Yang JP, Germeyer A, Osteen K, Taylor RN, Lessey BA, Giudice LC: Global gene profiling in human endometrium during the window of implantation. *Endocrinology* 2002;143:2119-2138.
34. Lee J, Oh J, Choi E, Park I, Han C, Kim do H, Choi BC, Kim JW, Cho C: Differentially expressed genes implicated in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:2265-2277.
35. Proost P, Struyf S, Van Damme J: Natural post-translational modifications of chemokines, *Biochem Soc Trans* 2006, 34:997-1001.

36. Guidice L: Implantation and endometrial function. Edited by BCJM F. New York, Parthenon Publishing, 2002; 439-465.
37. Munoz E. et al., 2013. The human first cell cycle: impact on implantation. *Reprod Biomed Online*. 2014 Apr;28(4):475-84. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.11.014. Epub 2013 Dec 11 (39).
38. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000056.
39. Aboulghar MA, Amin Y, Mansour RT, Abbas AM, Serour GI, Salah IM. Ovarian superstimulation and intrauterine insemination for the treatment of unexplained infertility. *Fertil Steril* 1993;60:303-6.
40. Wang, C-Y. Fang, M H. Zeng, L. Xie, R. Li, L. Wang, X-W. Wu, S. The biological function of NK92 is inhibited by soluble HLA-G1 S-S Chen *Tissue Antigens*, 2006; 68:349– 368.
41. Forte P, Matter-Reissmann UB, Strasser M, Schneider MK, Seebach JD. Porcine aortic endothelial cells transfected with HLA-G are partially protected from xenogeneic human NK cytotoxicity. Department of Internal Medicine, Laboratory for Transplantation Immunology, University Hospital Zürich, Switzerland. *Hum Immunol*, 2000 Nov;61:1066-73.
42. Yılmaz E. İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu Sonrası Pronükleer Skrolamanın Embriyo Gelişimi Ve Gebelik Oranları Üzerine Etkisi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, 2011.

43. Merce LT, Barco MJ, Bau S, Troyano J. Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome? *Fertil Steril* 2008;89:111. 13.
44. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update* 2006;12:731. 14.
45. Kim A, Jung H, Choi WJ, et al. Detection of endometrial and sub-endometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014;53:360- 365.
46. Kasius, A., et al., Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2014; 20(4): 530-41.
47. Kupesic S, Bekavac I, Bjelos D, Kurjak A. Assessment of endometrial receptivity by transvaginal color Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasonography in patients undergoing in vitro fertilization procedures. *J Ultrasound Med* 2001;20:125–34.
48. Wu HM, Chiang CH, Huang HY, Chao AS, Wang HS, Soong YK. Detection of the subendometrial vascularization flow index by three-dimensional ultrasound may be useful for predicting the pregnancy rate for patients undergoing in vitro fertilization–embryo transfer. *Fertil Steril* 2003;79:507–11.
49. Boys E, Chapman MS. Review: The Influence of endometrial thickness on IVF outcome. *J Fert In Vitro*. 2012;2(2):234-256.

- 50.Çakmak Y., Şentürk MB, Budak MŞ. İn vitro fertilizasyon yapılan hastalarda 3 boyutlu doppler ultrasonografinin implantasyonu belirlemedeki değeri. Dicle Tıp Dergisi 2015; 42 (4): 472-479.
- 51.Bükülmez, O., et al., Intracytoplasmic sperm injection versus in vitro fertilization for patients with a tubal factor as their sole cause of infertility: a prospective, randomized trial. Fertil Steril, 2000. 73(1): 38-42.
- 52.Mol F, Van Mello NM, Strandell A, Strandell K, Jurkovic D, Ross J, Barnhart KT, Yalcinkaya TM, Verhoeve HR, Graziosi GCM, Koks CAM, Klinte I, Hogström L, Janssen ICAH, Kragt H, Hoek A, Trimbos-Kemper TCM, Broekmans FJM, Willemsen WNP, Ankum WM, Mol BW, vanWely M, van der Veen F, Hajenius PJ. Salpingo to my versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2014 Apr 26;383(9927):1483-1489. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60123-9.
- 53.Loutradis D, Koussidis GA, Bletsas R, Milingos S, Antsaklis A, Michalas S. EGF and IGF-I as predictors of ICSI outcome in human preimplantation embryo cultures. Clin Exp Obstet Gynecol. 2005;32(3):166.
- 54.Zhu H, Liu L, Yang L, Xue Y, Tong X, Jiang L, Zhang S. The effect of progesterone level prior to oocyte retrieval on the numbers of oocytes retrieved and embryo quality in IVF treatment cycles: an analysis of 2,978 cycles. J Assist Reprod Genet 2014; 31:1183-7.

55. Sarvi F., Arabamadi F., Alleyassin A., Ghahosseini M, Ghasemi M. Effect of Increased Endometrial Thickness and Implantation Rate by Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Unresponsive Thin Endometrium in Fresh In Vitro Fertilization Cycles: A Randomized Clinical Trial. *Obstetrics and Gynecology International*. Volume 2017, Article ID 3596079, 6.
56. El-Mazny A., Ramadan W., Kamel A., Gad-Allah S. Effect of hydrosalpinx on uterine and ovarian hemodynamics in women with tubal factor infertility. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2016; 55–59.
57. Zebitay AG., Tutumlu M., Verit FF., Ilhan GK., Gungor ES, Cetin O., Vuruşkan E. A comparative analysis of arterial blood flow in unexplained infertility, tubal infertility and fertile groups. *Gynecological Endocrinology*, 2016 ;32:6, 442-445.
58. Ashrafi M., Jahanian Sadatmahalleh S., Akhoond MR., Ghaffari F., Zolfaghari Z. ICSI Outcome in Infertile Couples with Different Causes of Infertility: A Cross-Sectional Study. *IJFS* 2013; 7(2):345-356.

10. EKLER



T.C.
Istanbul
YENİ YÜZYIL
ÜNİVERSİTESİ

FEN, SOSYAL VE GİRİŞİMSEL OLMAYAN SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

04.06.2018

Sayı: 2018/6

İlgi: Etik Kurul Onayı,

Sayın Hatice TOPKARA

Istanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Etik Kurulunun 04.06.2018 tarih ve 2018/6 sayılı toplantı sonucunda "Tuboperitoneal Faktörde Intrasioplazmik İnjesiyonu Uygulaması Sonuçlarının ve Embriyo Parentellerinin İncelenmesi" başlıklı çalışmamız Fen, Sosyal ve Girişimsel Olmayan Sağlık Bilimleri Araştırmaları Etik Kurulumuzca UYGUN bulunmuştur.

Araştırmanız süresince çalışmanızda özellikle konu başlığı, gereç ve yöntemler konusu ile ilgili olarak değişiklikler söz konusu olursa tekrar değerlendirilmesi önerilir.

Not: İşbu belge İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Fen, Sosyal Ve Girişimsel Olmayan Sağlık Bilimleri Araştırmaları Etik Kurul Yönergesi temelinde kaleme alınmıştır.

İşbu belge kurum onayı dahilinde geçerlidir.

Prof. Dr. Emir TAN

Istanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi
Fen, Sosyal Ve Girişimsel Olmayan Sağlık
Bilimleri Araştırmaları Etik Kurulu Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

1. **Adı Soyadı:** Hatice TOPKARA

2. **Doğum Tarihi:** 21.08.1989

İletişim Bilgileri : haticemtopkara@gmail.com

3. **Unvanı:** Biyolog/ İlk Yardım Eğitimsi

4. **Öğrenim Durumu:** Yüksek Lisans

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Biyoloji	Celal Bayar Üniversitesi	2008-2012
Y. Lisans	Klinik Embriyoloji	Yeni Yüzyıl Üniversitesi	2013-2018
Ö.Lisans	Adalet	Anadolu Üniversitesi	2013-2015

5. Sertifikalar

- İlk Yardım Eğitici Eğitmeni, 2017, İstanbul
- Haliç Üniversitesi Tüp Bebek Konferansı, 2016, İstanbul