

BİRÜNİ
ÜNİVERSİTESİ
"Bilimin Geleceđi"

T.C.
BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİSTOLOJİ - EMBRİYOLOJİ ABD
KLİNİK EMBRİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS TEZİ

OBEZİTENİN İNTRASİTOPLAZMİK SPERM İNJEKSİYONU
(ICSI)-EMBRİYO TRANSFERİ (ET) SONUÇLARI ÜZERİNE
ETKİSİ

Serap EMRE

DANIŞMAN

Doç. Dr. Meriç KARACAN

İSTANBUL

2018

BİRÜNİ
ÜNİVERSİTESİ
"Bilimin Geleceđi"

T.C.
BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİSTOLOJİ - EMBRİYOLOJİ ABD
KLİNİK EMBRİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS TEZİ

OBEZİTENİN İNTRASİTOPLAZMİK SPERM İNJEKSİYONU
(ICSI)-EMBRİYO TRANSFERİ (ET) SONUÇLARI ÜZERİNE
ETKİSİ

Serap EMRE

DANIŞMAN

Doç. Dr. Meriç KARACAN

İSTANBUL

2018

ONAY SAYFASI

Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Embriyoloji Anabilim Dalında Serap EMRE tarafından hazırlanan “Obezitenin İntrastoplarmik Sperm İnjesiyonu (ICSI) Embriyo Transferi (ET) Sonuçları Üzerine Etkisi ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 13.06.2018

Jüri Üyesi; (Danışman)	Doç. Dr. Meriç KARACAN Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı	
Jüri Üyesi;	Prof. Dr. Tülay İREZ Biruni Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı	
Jüri Üyesi;	Doç. Dr. Yasemin Müşteri Oltulu Biruni Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı	

Tez hakkında alınan jüri kararı, Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.



Doç. Dr. Leman ŞENTURAN
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

Beyan

Bu tezin bana ait olduğunu, tüm aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, içinde yer alan bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, kullanmış olduğum bütün bilgilere kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin yürütülmesi ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Serap Emre



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin tüm aşamalarında yanımda olan desteği ve bilimsel katkılarıyla eğitim hayatıma ışık tutan danışman hocam Doç. Dr. Meriç Karacan'a teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Tülay İrez hocama, tezimin hazırlanmasında çalışmalarına istatistik desteği veren Prof. Dr. Yusuf Çelik hocama teşekkürü borç bilirim. Enerjisi ve güleryüzüyle her zaman cesaretlendiren hocam Doç.Dr. Yasemin Müşteri Oltulu iyi ki varsınız. Hocadan öte ablalık yapan Prof.Dr.Tuvana Sibel Taş hocam eğitim hayatımın şansı oldunuz. Teşekkürler

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum Acıbadem International Hastanesi Tüp Bebek Merkezi sorumlusu hocam Dr. Fatih Öğüç'e, koordinatörü Derya Bolatcan Atıcı'ya ve tüm ekibe teşekkürler.

Çalışmalarında her zaman sabırla yanımda duran, desteğini esirgemeyen arkadaşlarım Çağlar Şimşek'e Tuğba Elgün'e,

Bugünümü borçlu olduğum öğretmenim, hazinem, hayatımın anlamı anneme ve biricik kardeşim Betül'e sonsuz sevgi saygı ve teşekkürlerimle.

İçindekiler	Sayfa No
İç Kapak	-
Onay sayfası	-
I.Beyan	iii
II.Teşekkür	iv
III.İçindekiler	v
IV.Simge ve Kısaltmalar Listesi	vi
V.Tablo listesi	vii
VI.Şekil listesi	viii
1.Özet ve anahtar kelimeler	1
2.Abstract	2
3.Giriş ve Amaç	3
4.Genel Bilgiler	4
5.Gereç ve Yöntem	22
6.Bulgular	23
7.Tartışma	28
8.Sonuç ve Öneriler	29
9.Kaynakça	30
10.Ekler	37
Ek 1.Etik Kurul Onayı	37
11.Özgeçmiş	38
İntihal Raporu	39

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

DSÖ	Dünya sağlık Örgütü
ICSI	İntrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu
ET	Embriyo transferi
VKİ	Vücüt kitle İndeksi
IVF	İn Vitro Fertilizasyon
LH	Luteinizan Hormon
PID	Pelvik İnflamatuvar Hastalık
PKOS	Polikistik Over Sendromu
YÜT	Yardımcı Üreme Teknikleri
HCG	Human Koryonik Gonadotropin
TİK	Türkiye İstatik Kurumu
CRP	C-reaktif protein
OB	Obezite Geni
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
GH	Growth Hormon
OPU	Oocyte Pick-Up
DOR	Düşük Over Rezervi
GİS	Gastrointestinal Sistem

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Yetişkin Bireylerin Uluslararası VKİ Sınıflandırması

Tablo 2: Grupların B-hCG Pozitifliği ve Gebelik Oranları

Tablo 3: Grupların B-hCG Pozitifliği Gebelik Oranları ve Önemlilik Düzeyleri

Tablo 4: Grupların B-hCG Pozitifliği Gebelik Oranları ve Önemlilik Düzeyleri

Tablo 5: Grupların B-hCG Pozitifliği Gebelik Oranları ve Önemlilik Düzeyleri

Tablo 6: Gruplara Göre Değişkenlerin Ortalama Ve Standart Sapma Değerleri

Tablo 7: Grupların Endikasyon ve Sayıları

ŒEKİL LİSTESİ

Œekil 1.1. Gebelik Oranları

Œekil 2.1. Embriyo Transferleri Sayıları

Œekil 3.1. Embriyo Transferi Oranları

Œekil 4.1. Abort Oranları



OBEZİTENİN İNTRASİTOPLAZMİK SPERM İNJEKSİYONU (ICSI)- EMBRİYO TRANSFERİ (ET) SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ

1. ÖZET

Obezitenin birçok hastalığa neden olduğu bilinmekte olup, üreme fonksiyonları üzerinde de etkileri incelenmektedir. Yaşamı ve yaşam süresini olumsuz etkileyen obezite; infertilite nedenleri arasında görülmektedir.

Obezitenin infertiliteye neden olan mekanizmaları henüz tam olarak tespit edilememiştir. Günümüzde tartışılmakta olan konular arasındadır. Küresel bir halk sağlığı sorunu olan obezitenin, kadınların üreme sisteminde toplanan oosit sayısını ve gelişimini negatif etkilediği, embriyo gelişimi ve kalitesini olumsuz etkilediği ayrıca düşük riskini artırdığı araştırılan konular arasındadır. Vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça kadınlarda doğurganlığın azaldığı ya da normal kiloda ki kadınlara göre daha düşük olduğu görülmektedir.

Kadınlarda obezitenin erken ve geç dönemlerde tespit edilmesi önemlidir. Erken dönemlerde belirlenmesi; menstürasyon düzensizliklerine, kronik oligo-anovulasyona neden olurken erişkin yaşlarda belirlenmesi infertiliteye yol açmaktadır. Birçok metabolik hastalıkta olduğu gibi infertilite de yaşam tarzından ve bireysel özelliklerden etkilenmektedir. Bunlardan obezite infertiliteyi etkileyen etmenler arasında gösterilmektedir.

Amaç; obezitenin intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) – Embriyo Transferi (ET) yöntemi uygulanan kadınlarda gebelik sonuçları üzerine etkisinin incelenmesidir. Bu tez çalışmasında, çeşitli infertilite endikasyonlarıyla ICSI- ET programına giren kadınlar Vücut Kitle İndeksleri (VKİ); VKİ<25, VKİ 25-30 ve VKİ >30 olarak üç gruba ayrılmış ve gebelik oranları karşılaştırılmıştır.

Sonuç olarak; ICSI-ET sikluslarında VKİ >30 (%36.5) olan grubun gebelik oranı VKİ <25 (%53.7) olan gruba göre düşük bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Obezite, ICSI, infertilite, gebelik

Danışman: Doç. Dr. Meriç Karacan, Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD.

THE EFFECT OF OBESITY ON INTRACYTOPLASMIC SPERM INJECTION (ICSI) – EMBRYO TRANSFER (ET) OUTCOME

2. ABSTRACT

Obesity is known to cause many diseases and effects on reproductive functions are examined. Obesity negatively affecting life and lifespan; among the causes of infertility.

Yet, the mechanisms of obesity that cause infertility have not been fully established. That is among the topics that are being discussed today. Obesity is as a global public health problem also among the research topics that negatively affect the number and development of oocytes collected in the reproductive system, adversely affect embryo development and quality withal raise low risk. When the body mass index (BMI) increases, it is observed that the fertility decreases in women or lower than the women in normal weight. The detection of obesity is important in early and late periods for the women. Early identification; menstrual irregularities, chronic oligo-anovulation, and adult age determination lead to infertility. As with many metabolic diseases, infertility is also affected by lifestyle and individual characteristics. Obesity is one of the factors affecting infertility. In the scope of the thesis, women who entered the ICSI- ET program with various infertility indications, Body Mass Indexes; Three groups were separated as BMI <25, BMI 25-30 and BMI > 30 and clinical pregnancy rates were compared.

Objective; The effect of obesity on pregnancy consequences in women undergoing ICSI-ET method. As a consequence, the pregnancy rates of the group with BMI > 30 (%36,5) in the ICSI-ET cycle were found to be lower than the group with BMI <25 (53.7%).

Keywords: Obesity, ICSI, infertility, pregnancy.

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Meriç Karacan, Yeni Yüzyıl University, Faculty of Medicine, Gynecology and Obstetrics Department.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite vücutta aşırı yağ birikimi olarak tanımlanan küresel bir halk sağlığı sorunudur. Vücuttaki yağ kitlesinin yağsız olan kitleye oranının artması sonucunda boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının istenilen seviyenin üstüne çıkması olarakta bilinmektedir. Obezite yağ hücre boyutunda genişleme (hipertrofik obezite) ya da yağ hücre sayısında artma (hiperplastik obezite) veya her ikisinin birlikte olmasıyla karakterize olan çok nedenli bir hastalıktır. Obezitenin etiolojisinde genetik, çevresel, nörolojik, fizyolojik, biyokimyasal, kültürel ve psikolojik pek çok faktörün birbiri ile ilişkili içinde olması bu hastalığı ve tedavisini daha zor ve karmaşık bir hale getirmektedir. Obezitenin oluşmasında çeşitli risk faktörleri vardır. Bunları beslenme alışkanlıkları, yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite yani hareket, sigara ve alkol kullanımı şeklinde sıralayabiliriz.

Obezitenin epidemiyolojisine bakılacak olursa; gelişmiş ülkelerde ve gelişmekte olan ülkelerde hızla artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Asya, Afrika ve Avrupa'nın 6 ayrı bölgesinde yapılan ve 12 yıl süren MONICA denilen çalışmada obezite prevalansında 1980 ve 1990 yılları arasında %10 ile 30 arasında bir artış olduğunun saptandığı bildirilmiştir (Molarius at al. 1999).

Obezitenin birçok metabolik hastalığa neden olduğu bilinmektedir. Obezitenin sağlığa olumsuz etkilerinden biri de fertilité üzerinedir. Üreme sağlığını hangi şekilde ve hangi mekanizmalarla etkilediği henüz netlik kazanmamıştır. Kadınlar da ovulasyonu bozduğu, oosit gelişimini olumsuz etkilediği, embriyo gelişimi üzerine etkisi ve düşük riskini artırdığı yönünde tartışmalar ve araştırmalar yapılmaktadır.

Literatüre bakıldığında kadınlarda VKİ arttıkça infertilite riskinin arttığına yönelik çalışmalar mevcuttur. Obezitenin kadınlarda doğal yolla gebe kalmayı etkilediği, hem de yardımcı üreme tekniklerinde (YÜT) düşük riskini artırdığı görülmektedir. (Grodstein at al. 1994).

Bu çalışmanın amacı obezitenin, İntrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu (ICSI) ve Embriyo Transferi (ET) sikluslarında ki etkilerini incelemektir. Vücut Kitle İndeksi (VKİ kg/m²) >30 olan, obez kadın hastalarda bu yöntemlerin gebelik sonuçlarını nasıl etkileyeceğini araştırmaktır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. İnfertilite

Dünya sağlık örgütüne göre (DSÖ) İnfertilite, cinsel olarak aktif eşlerin herhangi bir kontraseptif kullanmaksızın ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen bir yıl içinde gebeliğe ulaşamaması durumudur.

Kontraseptif yöntemler kullanmadan geçen 1 yıllık süre sonunda çiftlerin %80'i ilk 6 aylık zamanda, geri kalanların ise ancak %10'u sonra ki 6 ay içinde gebe kalabilmektedir (Yumru, ve ark. 2011).

Topdemir (2012) primer ve sekonder infertiliteyi tanımlamıştır. Önceden hiç gebelik oluşmama durumunda ki kişi primer (birincil) infertil olarak tanımlanırken, canlı doğuma gitmese de, en az bir gebelik oluşması durumunda ki kişiye sekonder (ikincil) infertil denir (Topdemir, 2012).

Bir menstrüel siklusta fekdabilite ve fekdite diye kavramlardan bahsedilir. Gebe kalabilme olasılığı fekdabilite olarak açıklanırken, canlı doğuma kadar gidebilecek gebelik oluşma olasılığı fekdite olarak tanımlanır. Tuarnaye (2002) fekdabilitenin önemine değinmiştir. Fertilitite potansiyeline sayısal olarak baz oluşturan fekdabilite bu yönüyle önemli ve bilimsel bir kavramdır (Tuarnaye,2002).

4.1.1.İnfertilite Etiyolojisi

İnfertilite sadece kadın ya da sadece erkekten kaynaklanan bir durum olmayabilir. Her iki eşe bağlı nedenlerden de kaynaklanabilir. İnfertilite nedenleri sınıflandırılırken yaşın önemi gözardı edilmemeli ve fertilitite üzerinde ne kadar güçlü bir etkiye sahip olduğu bilinmelidir. En iyi tanımlanabilen infertilite nedeni, kadın yaşı ve fertilitite arasında ki ilişki olabilir. Maroulis (1991) gebelik oranlarının yaşla birlikte azaldığını belirtmiştir. Yapılan çalışmalarda gebelik oranlarının ilerleyen yaşla beraber progresif olarak azaldığı görülmüştür (Maroulis,1991). İnfertilite nedeni her zaman net bir şekilde ortaya konulamayabilir. Bazen yapılan tüm araştırma ve incelenmelere rağmen ortaya bir neden çıkmaz. Böyle durumlarda idiopatik (açıklanamayan) infertilite tanımından bahsedilir.

Tanımlanabilen nedenlerin %40-50'sinde kadın faktörü, %30-40'ında erkek faktörü olduğu görülmektedir (Yumru ve ark. 2011). Ovuluar disfonksiyon ve tubal-peritoneal faktörler, kadınlarda infertilitenin başta gelen sebepleri arasındadır. %20-25 çiftte ise hem erkek hem de kadına ait kusurlar birlikte gözlenir. Daha sık olarak yaşlı çiftlerde rastlanan idiyopatik infertilite ise %15 çiftte görülmektedir (Yumru ve ark. 2011).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) infertilite Tanı ve Tedavi Birimi Merkezi 8500 infertil çift üzerinde inceleme yapmış ve kadına bağlı infertiliteyi %37, sadece erkek faktörlü infertiliteyi %8, hem erkek hem de kadına bağlı infertiliteyi %35 oranında bulmuştur. Bu çiftlerin %5'inde infertilite nedeni açıklanamamıştır. Çiftlerin %15'i ise çalışma esnasında gebe kalmıştır (DSÖ,1992).

4.1.2. İnfertilite Epidemiyolojisi

İnfertilite üreme çağındaki çiftleri tıbbi, psikolojik ve sosyal olarak etkileyen komplike bir sorundur. İnfertilite pek çok nedene bağlı olabilir. Tıbbi yaklaşımda bu nedenler araştırılırken eşler birlikte değerlendirilmelidir. İnfertilitenin tanımlanması, infertiliteye neden olan kadın ve erkek faktörlerinin belirlenmesi ve nedene yönelik tedavilerinin planlanması bir bütündür. Speroff ve ark.ları (2005) infertilitenin görülme sıklığının toplumlarda farklılık gösterdiğini vurgulamışlardır.İnfertilitenin görülme sıklığı toplumlarda farklılık gösterebilmektedir (Speroff at al. 2005).

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde daha fazla görülmektedir. Toplumdan topluma değişen kültür ve sosyal yapı farklılıklarına bağlı olarak infertilite insidansı da farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde infertilite oranı %8-10 iken gelişmekte olan ülkelerde %15-20'dir (Sezgin ve Hocaoglu, 2014).Sezgin ve Hocaoglu (2014) ayrıca Atasu (2001) infertilite oranlarına değinmiştir. Ülkemizde infertilite oranı %15 olarak kabul edilmektedir (Atasu, 2001).

Yardımcı üreme tekniklerinin de gelişmesiyle infertil çiftlerin tedavi şansları daha da artmış olup bu teknikler sayesinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Bu tez çalışmasında kadın kaynaklı faktörlerin üzerinde durulacaktır. Çalışma da ICSI –ET sikluslarında maternal VKİ artışının gebelik üzerine etkileri incelenecektir.

4.2. Erkek Faktörü

Sağlıklı eşle bir yıl sonunda doğal yolla baba olamama durumudur. Erkek infertilitesi birçok nedene bağlı olabilir. Fıçıcıoğlu ve Yeşiladalı (2014) infertilitede erkek faktörüne değinmişlerdir. İnfertilitede erkek faktörü %25-40 oranında görülür (Fıçıcıoğlu ve Yeşiladalı, 2014). Erkek infertilitesinin 3 grup altında incelendiğini görmekteyiz. Bunlar; sperm fonksiyon bozuklukları, sperm üretim bozuklukları ve üreme kanalı sistemindeki patolojilerdir. Engin Üstün (2011) erkek infertilitesinde tedavi yöntemlerini gruplandırarak incelemiştir. Tedavi yaklaşımı genetik nedenler başta olmak üzere gonadotropin yetmezliği, enfeksiyon, immünolojik nedenler, anatomik nedenler ve idiopatik nedenler olarak 6 grupta incelenmektedir (Engin Üstün, 2011).

4.3. Kadın Faktörü

Kadın üreme sistemi yapısal ve fonksiyonel olarak oldukça karmaşıktır. Bu nedenle gebeliğe engel olabilecek birçok neden olabilir. Bu nedenler incelenirken infertil kişilerde VKİ de değerlendirilmelidir. Vücutta ki yağ dağılımı oranlarına ve bel çevrelerine bakılmalıdır. Obezite fertilizasyonu olumsuz etkileyebilir.

Yaşın fertilité üzerinde çok güçlü bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Yaşlanma vücudumuzda ki tüm organları dolayısıyla tüm sistemlerimizi etkileyen bir durumdur. Kadın üreme sistemini de etkileyen yaşlanma ile birlikte gebelik oranları da progresif olarak azalır (Maroulis,1991).

- 25-29 yaş arası fertilité oranı %4-8
- 30-34 yaş arası fertilité oranı %15-19
- 35-39 yaş arası fertilité oranı %26-46
- 40-45 yaş arası fertilité % 95 oranında bir azalma olduğu izlenir (Maroulis,1991).

İlerleyen yaş ile azalan oosit sayısı, over rezervi değerlendirilmesinin önemini göstermektedir.

İnfertilite tedavisi için over ve testis kapasitelerinin tedaviden önce değerlendirilmesi ve durumun belirlenmesi gereklidir. Kadında hormonlarla sağlanacak uyarıya overlerin yanıtının önceden belirlenmesi ve over rezervinin uygun şekilde

değerlendirilmesiyle mümkündür. Erkeklerde ise genellikle spermiyogram testi ile bu bilgiyi elde etmek mümkündür. Bu değerlendirilmenin tedavi seçimini ve sonuçlarını etkileyeceği belirtilmektedir (Gülen Tek, 2008).

Kadın infertilitesinde Ovulatuvar disfonksiyon ve tubal-peritoneal hasar en sık görülen iki nedendir. Bunlardan başka uterin faktör ve idiyomatik infertilite majör nedenlerdir (Boyar, 2013).

4.3.1. Ovulatör Disfonksiyon

Kadın infertilitesinin başlıca nedenlerinden olan ovulatör disfonksiyon; yumurtlama problemi ya da yumurtlama düzensizliği olarak da adlandırılır. Ovulasyon her ay düzenli olmaz. Düzensiz ve seyrek olur. Gülen Tek (2008) uzmanlık tezinde fertilitenin en yüksek olduğu dönemde hangi testlerden faydalanılacağından bahsetmiştir.

Kadın genital sisteminde normal bir spermin 3 ile 5 gün kalabildiği, bu süre içinde oositi fertilize ettiği bilinmektedir. Oosit için süre 12 ile 24 saattir. Fertilitenin azalması ovulasyon ile olur ve ovulasyondan sonra fertil dönem sonlanır. Bu nedenle fertilitenin en yüksek olduğu dönemi tespit etmek için pratik uygulamada; Hastanın Menstrüel hikâyesi, bazal vücut sıcaklığı ölçümü, serum progesteron konsantrasyonu ölçümü, üriner LH ölçümü, endometrial biyopsi gibi bazı araştırmalar yapılmaktadır (Gülen Tek, 2008).

Ovulasyonun değerlendirilmesi ilişki zamanlamasını kolaylaştırması ve hastaların yardımcı üreme tekniklerine yönlendirilmesi açısından önemlidir (Yumru ve Öndeş, 2011). Yumru ve Öndeş 2011'de ovulasyon değerlendirilmesinin öneminden bahsetmişlerdir.

4.3.2 Tubal-Peritoneal Faktör

Yaygın olarak görülen tubal-peritoneal faktöre uterus, fallop tüpü, overler ve etraflarındaki pelvik yapıların anormal durumlarında eşlik edebilir (Fıçioğlu ve Yeşiladalı, 2014). Tubal probleme katkıda bulunan hastalıklar pelvik inflamatuvar hastalık (PID) septik abortus, apendisit, önceki tubal cerrahi, subklinik pelvik enfeksiyonlar şeklinde sıralanabilir (Gülen Tek, 2008).

4.3.3 Uterin Faktör

Fertilizasyonda uterus temel organlardan biridir ve infertilite değerlendirmesinde üzerinde durulmalıdır. Uterin faktör genellikle implantasyon başarısızlıklarında tekrarlayan gebelik kayıplarında görülmektedir. Uterusu ve endometrial kaviteyi değerlendirmek, embriyonun implantasyonunu arttırarak in vitro fertilizasyon (IVF) tedavilerinde gebelik oranlarını iyileştirmede önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiştir (Gülen Tek, 2008).

4.3.4. İdiopatik (açıklanamayan) İnfertilite

İdiopatik infertilite, yapılan tüm araştırmalarda tüm parametrelerin normal çıkması sonucunda gebeliğe ulaşılamama durumudur. İdiopatik infertilite; birden fazla nedene bağlı olabilir. Eşler birlikte değerlendirilirken oosit/sperm fonksiyonlarında henüz tespit edilememiş bazı noktaların var olduğu ve muhtemelen bu noktaların infertiliteye neden olabileceği belirtilmektedir (Selçuk, 2013).

Kusurlu endometrial reseptivite, blastokistin normal yayılımını ve implantasyonunu bozabilir ve idiyopatik infertilite de önemli bir yer alabilir (Lessey, 2011).Lessey'in 2011 de yaptığı çalışmada implantasyonu bozan faktörler ele alınmıştır.

4.3.5. Endometriyozis

Endometrium; her ay adet kanamasıyla kanayan ve kadın vücudundan atılan, uterusun en önemli tabakasıdır. Gebelik oluşursa embriyonun tutunduğu yer de burasıdır. Endometriumun uterus dışında başka organlara yerleşmesine endometriyozis denilmektedir.

En fazla yerleştiği organların; Pelvis dokusu, uterus ön ve arka duvarı, barsaklar, överler, mesane olduğu ve menapoz sonrasında görülme sıklığının azaldığı bilinen endometriyozisin; tubal bir adezyona neden olmamış, minimal düzeyde ise infertilite nedeni olup olmadığı hakkında net bir bilgi olmadığı belirtilmiştir. Bu nedenle hafif ve orta derece endometriyozis idiyopatik infertilite, ileri evre (evre 3-4) endometriyozis ise tubal patoloji olarak değerlendirilir (Yumru ve ark. 2011).

4.3.6. Polikistik Over Sendromu (PKOS)

Polikistikover; makroskopik olarak bakıldığında, normal over büyüklüğünün 2-5 katı kadar büyüklüktedir. Etrafında beyaz bir kapsül bulunmaktadır. Primordial folikül sayısı aynıdır fakat gelişmiş ve atreziye uğramış foliküllerin sayısında iki kat artış görülmektedir (Berek et al. 1996). Berek ve ark.ları 1996'da polikistikover sendromunda folikül sayılarını ele almışlardır. PKOS'un nedeni net olarak bilinmemekte olup genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimleriyle ortaya çıktığı söylenir. Du ve Li 2013 yılında polikistikover sendromunun endokrin bir bozukluk olduğuna değinmişlerdir.

Polikistik Over Sendromu (PKOS) reproduktif dönemde ki kadınlarda sıklıkla görülen, infertilite, menstrüel düzensizlik, hiperandrojenizm, obezite ve insülin rezistansı ile kendini gösteren endokrin bir bozukluktur (Du and Li, 2013).

PKOS olan kadınların yaklaşık %40-70'inde infertilite görülmektedir (Speroff and Fritz, 2005).

PKOS'lu kadınların kilosu normal olanlarda, yüksek insülin düzeyi ve insülin direnci oranı %30, obez kadınlarda ise bu oran %75 dir (Acien ve ark. 1999). İnsülin direncine neden olan faktörler henüz saptanamamıştır.

4.3.7. Zayıf Over Yanıtı (Poor Responder)

Zayıf over yanıtı hastaların tanımı netlik kazanmamış, yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) gelişmesine rağmen bu hastalara kesin tanı konulamamıştır. Zayıf over yanıtı yani Poor Responder kriteri olarak Castro ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada oosit sayısının üç veya üçden daha az olması gerektiğini bulmuşlardır (Castro ve ark. 2003).

4.4. İntrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu (ICSI)

YÜT, erkek ve kadın infertilitesini tedavi etmek amaçlı ve gebelik elde edilmesini sağlayan teknik işlemlerin bütünüdür.

İlk olarak yumurta hücrelerinin veya spermatozoid sayısının artırılması esastır. Sonrasında overlerden oositlerin toplanması ve bu toplanan oositler ile spermlerin vücut dışında fertilizasyonu ve belli bir oranda gelişen embriyonun uterusu yerleştirilmesini sağlayan tüm yöntemleri ifade etmektedir. Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında

Yönetmelik 8 md. 4f.1h bendinde ise, “Anne adayının yumurtası ile kocanın spermını çeşitli yöntemlerle döllenmeye daha elverişli hale getirerek, gerektiğinde vücut dışında döllenmesini sağlayıp, gametlerin veya embriyonun anne adayına transferini ifade eden ve modern tıpta bir tıbbi tedavi yöntemi olarak kabul edilen uygulamalar” olarak tanımlanmıştır. (T.C Resmi Gazete, Mart 2010, sayı 27513).

ICSI işlemi ise; erkekten elde edilen spermın oldukça küçük kataterler aracılığıyla ve mikroskop altında anne adayından elde edilen oosit içine enjekte edilme işlemidir. Mikroenjeksiyon yani ICSI yönteminde ilk olarak oosit bir tüp aracılığı ile emilmektedir. Daha sonra sabitleştirilir. Sonrasında ise baba adayından alınan bir sperm örneği anne adayından alınan oositin içerisine oldukça ince bir iğne aracılığı ile mikroskop altında enjekte edilmektedir. Bu şekilde doğal yöntemlerle gerçekleşmeyen fertilizasyon, labovatuvar koşullarında gerçekleştirilmiş olur. Özellikle ciddi sperm bozukluğu olan erkeklerin çocuk sahibi olmasına imkân sağlayan bu yöntem devrim niteliğinde olup bu işleme Mikroenjeksiyon yöntemi denilmektedir. Mikroenjeksiyon yöntemi ilk kez 1992 yılında Belçika’da uygulanmaya başlamıştır.

1992 den önce sperm analizinde 5 milyon/mL altında görülen sperm sayısı veya çok düşük kalitede spermi olan erkeklerin çocuk sahibi olma şansının ya çok az olduğu ya da hiç olmadığı söylenmektedir. Hastaların kullandığı ilaçlar, yumurta toplama ultrason takibi ve transfer işlemleri bakımından konvansiyonel IVF ve ICSI uygulamaları birbirinin aynıdır (www.bulenttiras.com/6-soruda-mikroenjeksiyon-icisi-nedir. Erişim tarihi: 02 Şubat 2018).

4.4.1. Mikroenjeksiyon (ICSI) Yöntemi Fertilizasyon Oranları

1992 yılında ICSI nun bulunması YÜT açısından oldukça başarılı sayılan gelişmelerdir (Yılmaz ve Seçilmiş, 2014).

YÜT kullanımı dünyanın her yerinde giderek artmaktadır. YÜT sonrasında beş milyondan fazla çocuğun dünyaya gelmiş olduğu ve birçok gelişmiş ülkede YÜT bebek doğumlarının %1’den çoğunu temsil ettiği bildirilmektedir (Pinborg vd., 2013). Avrupa ülkelerinden 16 tanesinin (2013) kayıtlarına bakıldığında 219 milyonluk nüfusun 267120 YÜT döngüsünün gerçekleştiği kaydedilmiş olup, 2009 yılının oranlarıyla karşılaştırıldığında IVF için klinik gebelik oranının % 29.2’den %

33.2'ye çıktığı, ICSI için ise % 28.8'den % 32.0'a yükseldiği belirtilmiştir (Kupka at al. 2014).

Ülkemizde ise, Türk Neonatoloji Derneğinin (2006) çok merkezli olarak yapılmış olan bir çalışmada; 6356 olgunun 793'lük bölümünün (%12,5) YÜT kullanımı ile meydana gelen gebeliklerden dünyaya geldiği ve bu çalışmaya alınan olguların %87,7'sinin tekiz, 10,9'unun ikiz ve %1,4'ünün üçüz gebelikler sonucu doğduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada, çoğul gebelik bebeklerinin %62,7'sinin infertilite tedavileri ile sağlanan gebelikler sonucu dünyaya gelmiş olduğu belirtilmiştir.

(<http://neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2016/12/NeonBulten21.pdf> Erişim Tarihi: 07.03.2018)

Başka bir çalışmada; Türkiye de ki merkezler de fertilize olabilecek aşamadaki oositler kullanılarak uygulanan ICSI yöntemi için %75'e kadar fertilizasyon oranları bildirilmiştir. Bu işlemlerin yapıldığı merkezlerin çoğu ortalamada %65 ile %80 fertilizasyon oranı ve %5 oosit hasarı bildirmektedir (www.bulenttiras.com/6-soruda-mikroenjeksiyon-icsi-nedir.,Erişim tarihi: 02 Şubat 2018)

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) aşağıdaki bileşenlerden oluşur.

- Gonadotropinler yardımıyla yapılan kontrollü overyan hiperstimülasyon
- Transvaginal ultrasonografi ile follikül gelişim takibi ve serum estradiol takibi
- Erken LH yükselişi ve ovulasyonun engellenmesi
- HCG yardımıyla oosit olgunlaştırılması
- Oosit toplama
- IVF veya ICSI ile fertilizasyon
- İn vitro embriyo kültürü
- Progesteron yardımıyla luteal fazın desteklenmesi veya endometriumun hazırlanması
- Taze embriyo transferi ve fazla embriyoların dondurulması

IVF endikasyonları ise şunlardır:

- Düşük over rezervi
- Overyan yetmezlik (donör oositleri yardımıyla)

- Tubal faktör (tüpler tamamen kapalı ise IVF tek tedavi şeklidir)
- Şiddetli erkek faktörü
- Kanser ya da başka bir medikal hastalık tanısı alıp hemen tedavi altına alınacak hastalarda embriyo dondurmak
- Genetik hastalıklardan riskli olan hastaların çocuklarına pre-implantasyon genetik tanı yapılabilmesi (Berek and Novak, 2007).

4.5. OBEZİTE

Obezite; latince çok yemek yiyen anlamına gelen “obere (obesusu)” sözcüğünden türeyen ve “Sağlığı bozacak şekilde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi” olarak ifade edilen küresel bir sorundur. Başka bir ifadeyle obezite; vücudun diğer bölgelerine göre, yağ kütlesinde artış ile karakterize olan majör bir sorundur (Tüfekçi ve ark. 2013).Tüfekçi ve ark. ları 2013’de obezitenin majör bir sorun olduğuna değinmişlerdir.

Obezite vücuttaki yağ kitlesinin yağsız olan kitleye oranının artması sonucunda boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının istenilen seviyenin üstüne çıkması olarakta bilinmektedir. Obezite tanısı için en kolay ve basit yöntem VKİ nin kullanılmasıdır.

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) kriterlerine göre kilogram cinsinden vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile elde edilmektedir. Bu tanıma göre VKİ (kg/m²)< 18,5 Düşük, VKİ(kg/m²) =18,5-25 Normal, VKİ (kg/m²) = 25-30 ise Fazla, VKİ(kg/m²) >30 ise Obez olarak sınıflandırılmaktadır. VKİ 35-40 aşırı obez ve VKİ>40 morbid obez olarak belirtilmektedir (Çolhan ve ark. 2017).

Aslında araştırmacılar daha çok yağın vücutta bulunduğu bölge ve dağılımı konusunda araştırmalar yapmaya yoğunlaşmışlardır. Bu nedenle diğer bir sınıflama yöntemi; bel çevresinin kriter olarak kabul edilmesi olmuştur. Kadınlarda ve erkeklerde kabul edilen sınırların üstü viseral yağın fazla olduğunu göstermektedir.

Obezitenin var olup olmadığını gösteren daha kesin yöntemler de vardır. Bunlar vücut dansite ölçümü, toplam vücut potasyum ölçümü ve izotopik dilüsyon yöntemi ile toplam vücut su miktarının ölçümü şeklinde sıralanabilir Fakat bu yöntemler, belirli ölçüde zaman ve maddi yük gerektirdiği için pratik değildir. Uygulanabilirlik

açısından kolay ve tercih edilen yöntem VKİ nin hesaplanmasıdır (Mendes at al. 2011)

Obezitenin, yağ ve şeker oranlarının fazla olduğu gıdaların tüketimi, hareketin azalması, enerjiden zengin olan gıdaların alımındaki artış, modern yaşam, çalışma şartlarındaki hareketsizlik yani fiziksel aktiviteyi engelleyecek şekilde bir yaşam ve kentleşmenin artmasıyla birlikte tüm dünyada hızla artan ve halk sağlığını tehdit eden bir durum olduğu görülmektedir.

Normal kilodaki bireylere göre obez olan bireylerdeki yaşam kaybının yaklaşık olarak 2 kat daha fazla ve şiddetli olduğu ve obez bireylerde yaşam beklentisinin %22 daha az olduğu gösterilmiştir (Ann Intern Med, 1991).

4.5.1. Obezite Etiyolojisi

Obezitenin nedenleri üzerine yoğun çalışmalar yapılmış olsa da kesin olarak tespit edilemeyen kompleks bir etiyolojiye sahip olduğu bilinmektedir. Obezitede; alınan ve harcanan enerjinin arasındaki dengenin bozulması yani dengenin alınan enerji yönünden değişmesi söz konusudur. Sonuçta vücutta yağ birikimi olmaktadır. Obezitenin oluşmasında en önemli nedenler; beslenme yanlışlıkları, aşırı yeme, ayaküstü yeme alışkanlıkları, fiziksel aktivite yetersizliği yani hareketsizlik kabul edilmektedir. Bu nedenlerden başka yaş, cinsiyet, hormonlar, çevresel ve genetik etkiler, sosyo-kültürel, biyokimyasal, psikolojik etkenler (stres), yakın aralıklarla çok düşük enerjili diyetler, sigara ve alkol kullanımı, İlaçlar (glukokortikoidler, antidepresanlar) gibi pek çok faktör birbiri ile ilişkili olarak obezitenin oluşmasında etkilidir (Tam ve Çakır, 2012). Tam ve Çakır 2012'de obezitenin nedenlerini ele almışlardır.

Obezitenin yağ hücre sayısında artma (hiperplastik tip obezite) sonucu mu, hücrenin şişerek büyümesiyle (hipertrofik tip obezite) mi oluştuğu halen tartışılan bir konudur (Çolhan ve ark. 2017).

Obez kişilerde yağ hücre volümünün üç kat kadar arttığı saptanmıştır. Yağ hücre sayısında artış ise ancak aşırı obezlerde gözlenmiştir. Yağ hücre sayısındaki artışa bağlı obezite intrauterin dönem, çocukluk ve adolesan dönemle ilişki içindedir ve bu tip obez kişilerin kilo vermesinin daha zor olduğu belirtilmektedir. İdentik ikizlerde

yapılan çalışmalarda kilonun %70 genetik ve %30 çevresel faktörlere bağlı olduğu bildirilmiştir (Stunkard at al. 1990)

4.5.2. Obezite Epidemiyolojisi

Obezitenin sağlıkla ilgili olumsuz görülen etkileri ilk defa Hipokrat, Galen ve Avicenna tarafından belirtilmiştir. Obeziteye ilk defa 1620 yılında Thomas Venner isimli araştırmacının çalışma yazılarında rastlanmıştır. Obezite bilinenin aksine yalnızca ABD’de değil gelişmiş ve gelişmekte olan tüm ülkeler dahil olmak üzere dünyada epidemik bir sorun olmaya başlamıştır (Barnett, 2005; Villamor vd., 2006; Chavarro vd., 2010; Jones, 2010).

Obezite prevalansı tüm dünyada arttığı gibi Türkiye de de artmaktadır. Kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu yüksekliğin önemli bir nedeni kadınlarda ki metabolik hızın erkeklere göre daha düşük olması şeklinde bildirilmiştir. Ayrıca kadınların menapoz sonrası dönemde ovulasyonun durması ile birlikte luteal fazda artan metabolik hızın ortadan kalkması sonucunda kadınlar kilo almaya daha yatkın hale gelmektedir. Bazal metabolik hız 18 yaşından sonra her 10 yılda bir %2 azalmakta olduğu için 30 yaşından sonra hareket azlığı, egzersiz yapmamak ve kalorili yiyeceklerin alımını azaltmamak kilo alımına neden olacaktır (Çolhan ve ark. 2017).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Asya, Afrika ve Avrupa’nın 6 ayrı bölgesinde yapılan ve 12 yıl süren MONICA denilen çalışmada obezite prevalansında 1980 ve 1990 yılları arasında %10 ile 30 arasında bir artış olduğunun saptandığı bildirilmiştir (Molarius at al. 1999).

Tüm dünyada ise obezite prevalansının 1980 ile 2008 yılları arasında neredeyse ikiye katlanmış olduğu 2008 yılında dünyada erkeklerin %10’u, kadınların ise %14’ü obez ($VKİ \geq 30 \text{kg/m}^2$) durumuna geldiği belirtilmiştir. Oysa 1980’de erkeklerin %5’i, kadınların ise %8’i obez olarak tanımlanırken 2008’de 20 yaş üzeri yaklaşık 205 milyon erkek ve 297 milyon kadının obez hale gelmiş olduğu belirtilmektedir (DSÖ,2011).

2008 yılında yapılan bir çalışma ABD de yaşayan yetişkin kadınların yaklaşık olarak 1/3 i, Avrupalıların ise %23’ünün obez olduğunu bildirmiştir (Flegal at al. 2012).

Türkiye Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığının 2014 yılındaki verilerine göre ise; obezite 2003 yılında Türkiye’de % 12 iken bu oranlar sırasıyla, 2008 yılında %15.2, 2010 yılında %16.9, 2012 yılında % 17.2 ve 2014’ de %19.9’a yükselmiştir. (www.tuik.gov.tr/PdfGetir.do?id=24573, Erişim Tarihi: 15.03.2018).

DSÖ Küresel Durum Raporu 2010’da belirtildiği gibi tuz alımının azaltılması, yiyeceklerdeki trans yağların yerine doymamış yağ kullanılması ve beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi ile fiziksel aktivitenin artırılması hakkında kamu farkındalığının görsel basında işlenmesi “en karlı uygulamalar- best buys” olarak tanımlanmaktadır.

(http://beslenme.gov.tr/content/files/yayinlar/turkiye_sagliklibeslenme_ve_hareketli_hayat_programi.2014_2017.pdf, Erişim Tarihi: 15.02.2018).

Obezitenin insan sağlığına olumsuz etkilerinden biri de fertilité üzerinedir. Obez kadınların normal kiloda ki kadınlara göre infertil olma riskinin yaklaşık üç kat daha fazla olduğu saptanmıştır (Grodstein at al. 1994).

Obezitenin üreme sağlığını ne şekilde ve hangi mekanizmalarla etkilediği henüz netlik kazanmamış olup halen tartışılmaktadır. Metabolik sorunlara neden olduğu, ovulasyonu bozduğu, oosit gelişimini olumsuz etkilediği, embriyo gelişimi üzerine etkisi ya da endometriumu etkilediği ve düşük riskini artırdığı yönünde tartışmalar ve araştırmalar yapılmaktadır.

4.5.3. Obezitenin Önemi Ve Etkileri

Obez kişilerde birçok kronik hastalığın görülme sıklığının arttığı belirtilmiştir. ABD’de yıllık olarak 300000 ölümün obezite ile ilişki içinde olduğu belirtilmektedir (Allison at al. 1999).

Obezite ile beraber görülen hastalıklar ve bunların komplikasyonlarından bazıları aşağıda belirtilmiştir:

- Kardiyovasküler Sistemde; Koroner kalp hastalığı, Hipertansiyon ve inme, Derin ven trombozu
- Sinir Sistemi; Sinir sıkışmaları, Siyatalji

- Solunum Sisteminde; Obstrüktif uyku apnesi,
- Genitoüriner; Fertilité azalması, Cinsel ilişkide güçlük, Stress inkontinansı, Gebelik komplikasyonları, Üriner taşlar
- Meme ile ilgili; Meme kanseri
- Artropatiler; Osteoartritis, Düztabanlık
- Psikososyal; Kendinden memnuniyetsizlik, Depresyon, Anksiyete, İş bulma güçlüğü
- Diğer; Ameliyat riskinde artış, Horlama, Kronik iltihabi reaksiyon (CRP yüksekliği)
- Gebelikte; Gebeliğe bağılı hipertansiyon, Makrozomi, Gestasyonel Diabet, Fetal ani ölüm
- Gebelikte akut sorunlar
- Apandisit 1/1500, Piyelonefrit, Over torsiyonu/rüptür, Dekolman, Kolesistit, Myom dejeneresansı (Tam ve Çakır, 2012).

4.5.4. Obezitenin Kadın Fertilitesi Ve IVF Üzerine Etkisi

Obezite, pek çok metabolik soruna neden oluşturmanın yanında üreme sağılığını da tehdit eden bir sorundur. İnfertiliteye neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. İnfertilite kadın veya erkek kökenli olabileceğı gibi sorun her iki eş de de olabilir. Örnek bir araştırma da Çiftlerin her ikisi de obez ise infertilite riskinin daha da artacağı belirtilmiştir (Mascarenhas at al. 2012).

Son yıllarda, modern yaşam tarzı ile beraber endüstrinin makineleşmesi, evde işleri kolaylaştıran elektronik aletlerin artması, masabaşı çalışma şekli, araç kullanımı ve fiziksel harekette azalma, stres, ayaküstü ve yüksek kalorili yeme alışkanlıkları obezite riskini artırmaktadır.

Obezite doğal yolla gebe kalmayı ve ardından yaşanan gebeliğı olumsuz yönde etkileyebilir. Grodstein ve ark.ları 1994 yılında obezitenin infertiliteyi nasıl etkilediğinden bahsetmişlerdir. Obez kadınların normal VKİ ne sahip kadınlara göre infertil olma riski yaklaşık üç kat daha fazla saptanmıştır (Grodstein at al. 1994).

Cinsel ilişkide ki sıklık obez kadınlarda normal kilodaki kadınlara oranla daha az bulunmuştur (Brody, 2004). Bu faktör de gebe kalma şansını etkileyecektir.

Cardozo ve ark.nın (2012) yılında VKİ'leri 17.9-62.9 kg/m² olan 21-45 yaş arasındaki 150 infertil kadınla yaptıkları çalışmada ise; obezite arttıkça infertil olma oranının da arttığı (%82.7) belirlenmiştir (Cardozo at al. 2012).

Obezitenin infertiliteye hangi mekanizmalarla neden olduğu henüz net olarak saptanamamıştır. Ovulasyonu bozduğu, oosit gelişimini olumsuz etkilediği, embriyo gelişimi üzerine etki ettiği ve düşük riskini artırdığı hala araştırılan konular arasındadır.

Maternal obezitenin YÜT başarısı üzerine olumsuz etkilerinin yanısıra belirli oranlarda kilo vermenin (≥ 3 kg) elde edilen metafaz II oosit oranını arttırdığı bildirilmektedir (Chavarro at al. 2012).

Maternal obezitenin YÜT sonuçları üzerine yapılan kapsamlı bir meta-analizde ise, VKİ nin ≥ 25 olduğu durumlarda, gebelik oranlarının azaldığı, düşük oranlarının arttığı saptanmıştır (Maheshwari at al. 2007).

Obezitenin; IVF uygulamalarında ovulasyon indüksiyonu süresini uzatması, foliküler büyümede senkronizasyonu bozması, ovulasyon indüksiyonunda kullanılan gonadotropin dozunu artırması, yağ dokusu fazlalığı nedeniyle vaginal ultrasonografi ile görüntülemenin, folikül aspirasyonun ve siklus iptallerinin fazla olması, embriyo transferinin zor olması, ovaryen yanıtın zayıf olması, foliküler hCG konsantrasyonunun düşük olması, oosit ve dondurabilecek embriyo sayısının az olması, azalmış gebelik oranı ve artmış düşük oranları ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (Metwally at al.,2008; Robker, 2008;Tamer ve Sentürk, 2009; Bellver at al., 2010).

Grodstein ve ark'ı (1994) ovulatuvar infertilite tanısı konulmuş 597 infertil kadın ve kontrol grubundaki 1695 kadının yer aldığı araştırmalarında; VKİ 27.0 kg/m² üzerinde olan kadınlarda ovulatuvar infertilite görülme sıklığını; VKİ 20-24.9 kg/m² olanlara oranla 3.1 kat daha fazla bulmuşlardır (Grodstein at al. 1994).

Barbieri'nin (2001) yaptığı çalışmada ise kadınlarda VKİ 27 kg/m²'nin üzerinde veya 17 kg/m²'nin altında olmasının yani düşük kilo ve fazla kilonun infertilite riskini arttırdığı belirlenmiştir (Barbieri, 2001). VKİ artışının, kadınlarda ve erkeklerde

infertilite riskini arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Ovulatuvar disfonksiyon ile karakterize olan PKOS da obezite sık görülür (Asunción at al. 2000).

Tablo 1: Yetişkin Bireylerin Uluslararası VKİ Sınıflandırması

Sınıflandırma	VKİ (kg/m ²)
Zayıf	<18.50
Şiddetli Zayıflık	<16.00
Orta Zayıflık	16.00-16.99
İlımlı Zayıflık	17.00-18.49
Normal	18.50-24.99
Hafif Şişman	≥25.00
Obezite Öncesi	25.00-29.00
Obez	≥30.00
1. Dereceden Obez	30.00-34.99
2. Dereceden Obez	35.00-39.99
3. Dereceden Obez	≥40.00

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1995, 2000 ve 2004 yılları verilerinden uyarlanmıştır.

4.5.5. Obezite ve Oosit

Obez kadınlarda doğurganlık durumunun VKİ normal olan kadınlara göre daha düşük olduğu ve bu kadınlarda IVF sikluslarında kullanılan gonadotropin dozunun daha yüksek, elde edilen oosit sayısının da daha az bulunduğu bildirilmektedir (Esinler vd., 2008).

Ayrıca obez kadınlardan toplanan oositlerdeki fertilizasyon oranları bazı çalışmalarda daha düşükken diğer çalışmalarda ise normal kilodaki kadınlardan toplanan oositler arasında bir farkın görülmediği belirlenmiştir (Van Sweten at al., 2005; Dokras at al., 2006; Bellver at al., 2010).

4.5.6. Obezite ve Embriyo

Obezitenin çoğu konuda olduğu gibi embriyo kalitesi, sayısı ve dondurabilecek embriyo varlığı üzerine etkileri de araştırma konusu olmuştur. Esinler ve ark. ları 2008'de, Bellver ve ark.ları da 2010'da obezitenin embriyo kalitesini etkileyebileceğini belirtmişlerdir. Bazı çalışmalarda oosit kalitesi ve dolayısıyla embriyo kalitesi ve dondurabilecek fazla embriyo sayısının düştüğü belirtilmiş olsa da de bu konuda kesin bir görüş birliği olmamıştır (Esinler ve ark.,2008 ; Bellver at al., 2010).

4.5.7. Obezitenin Endokrin Etkileri:

Obezite günümüzde giderek artan ve ciddi hastalıklara yol açan bir sorundur. Obezitenin mekanizması henüz tam aydınlatılmamıştır. Lipidlerin hücre sayısında artma sonucunda gerçekleşip gerçekleşmediği henüz netlik kazanmamıştır. Hücrenin şişerek büyümesi sonucunda olduğu da halen tartışılan bir konudur. Obezitenin birçok alanda olumsuz etkisi olduğu gibi endokrinolojik etkilerinin de olduğu bilinmektedir.

Hormonlarımızdan gastrointestinal hormonlar santral sinir sistemindeki doyma merkezi için düzenleyici rol oynamaktadır. Gastrointestinal sistemden salınan peptid hormonlar hipotalamusdaki merkezi parasempatik sistem ile etkileyerek yiyecek alımı ve enerji metabolizmasını düzenlerler. Gastrointestinal hormonlar; yemek yemeyi uyaran (oreksijenik) ve yemeği durduran (anoreksijenik) olmak üzere iki çeşittir (Çolhan ve ark. 2017).

Oreksijenik hormonlar içinde; grelin GİS kaynaklı olanıdır. Mideden ve barsaklardan salgılanan ghrelin bize “acıktım”der. Adipoz dokudan salgılanan leptin, ise “doydum” der. Pankreasdan salgılanan insülin iştah açıcı ya da yeme isteğini baskılayıcı nöronlardaki reseptörlere bağlanırlar ve bu şekilde doyma hissi ve açlık duygusu gelişir.

Adipoz dokunun üç önemli görevi vardır. Bunlar; enerji depolamak, travma karşısında koruyucu bir bölge oluşturmak ve vücut ısısını ayarlamak. Enerji metabolizması, yeme mekanizması ve üreme sistemi yakın olduğu kadar kompleks bir ilişki içindedir. Bu ilişkide leptin ve grelin hormonlarının varlığı görülmektedir.

Leptin hormonu adipoz dokuda üretilmektedir (Çolhan ve ark. 2017). Çolhan ve ark.ları 2017 yılında obezitenin fertilité üzerine etkileri endokrin etkileri ele almışlardır.

Kanda proteine bağılı olarak bulunan leptin yunanca ince anlamına gelen leptos sözcüğünden köken almıştır. Etki ettiğı sistem santral sinir sisteminde yeme ve enerji dengesi üzerinedir. Yağ dokusu azalmış olan kişilerde leptin hormonunun düzeyi azalır, bu azalma ile üreme fonksiyonun zarar görmemesi için kalori alımını uyarır ve enerji tüketimini düşürür bu sayede gonadotropinlerin salgılanmasını azalttığı belirtilmektedir (Hekimoğlu, 2006).Hekimoğlu 2006'da leptin hormonunun fizyopatolojik olaylarda ki rolünden bahsetmiştir.

Hipotalamusta enerji dengelemesini sağlayan merkez üzerine etki eden grelin hormonu ise en çok midenin üst bölgesinden ve barsaklardan salgılanır, Obezlerde grelin seviyesinin düşüp, açlıkta ise yükseldiğı ve iştahı uyardığı ayrıca glikozun yükselip düşmesinden etkilendiğı belirtilmektedir. Leptin hormonu ise yağ kitlesinden etkilenir. Bu ki hormonla enerji ve yağ metabolizması ile üreme sistemi arasında ilişki sağlandığı belirtilmektedir (Tena Sempere, 2008).

İnsülin hormonu da overlerin fonksiyonu için önem taşıyan bir hormon olup infertiliteye yatkınlığa neden olabilmektedir. Akamine ve ark.'nın 2010 yılında yaptığı bir çalışmada; dişi Wistar ratlar 120 veya 180 gün süreyle yüksek yağ içeren diyetle beslenerek insülin direnci oluşturulmuştur. Çalışmanın sonunda insülin direnci artmış obez ratlarda infertiliteye yatkınlık da artmıştır (Akamine at al. 2010)

İnsülin direncine ve yağ asidi metabolizması üzerine etki eden ve adiponektin denilen hormonda leptin gibi yağ dokusundan salgılanmaktadır. Etkisi ise kilo kaybını uyararak beyinde leptinin etkisini tamamlamaktır (Stunkard at al. 1990).

Hızlı bir şekilde kilo veren kişilerin% 90 -95'i verdikleri kiloları geri aldıkları ve bunun en önemli nedeninin uzun süre dengede kalmış hormon (leptin ve grelin) seviyelerinin yeniden aynı seviyeye gelmiş olması, iştahın artması ve enerji tüketiminin azalması şeklinde açıklanmaktadır.

4.5.8. Obezite ve Leptin

Leptin Yunanca ince anlamına gelen leptos sözcüğünden türemiştir. Leptin 1994 yılında insan obezite geni (OB) ve onun ürünü olarak tanımlanmıştır (Zhang at al. 1994). Leptin adipoz dokudan salgılanan bir peptittir.

Leptin hormonun rol aldığı mekanizmalar; puberte, immun, inflamatuvar cevap, üreme fonksiyonları, hematopoez, anjiyogenez, kemik yapısı ve yara iyileşmesi denilmektedir.

Kanda birçok proteine bağlı olarak dolaşan leptin, beslenme ve enerji dengesini düzenleyen, merkezi sinir sistemi (MSS) nöronlarına etki eden bir hormondur. Leptin hormonuyla enerji dengesinin uzun dönem düzenlenmesi sağlanmaktadır. Leptinin yemek yemeyi baskılayarak kilo kaybına neden olduğu belirtilmektedir (Klok at al. 2007).

Adipoz dokudan kana salgılanan leptin hormonunun daha sonra kan beyin bariyerini geçerek hipotalamik reseptörlere bağlandığı ve vücut enerji depoları ile ilgili bilgiler verdiği bilinmektedir.

Yapılan çalışmalarda obezlerde daha yüksek bir leptin seviyesi görülmüştür. Buna hiperleptinemi denir. Leptin seviyesi iştahı azaltmadığı gibi enerji harcanmasını da arttırmamaktadır.

Büyüme hormonunun (GH), leptinin, melatoninin, tiroid hormonlarının, glukagon ve parasempatik sinir sisteminin grelin hormonunun metabolizmasında rol oynadığı belirtilmektedir (Kojima and Kangawa, 2005).

Leptin rezistansı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır ve bu konuda bazı görüşler bildirilmiştir.

- Leptin rezistansı artmış diete bağlı olarak obezite ile ilişkilidir.
- Kronik olarak artmış olan leptin hormonu seviyesi hipotalamik leptin reseptör ekspresyonunu azaltıp, leptin sinyal yolağını bozmaktadır.

Sonuç olarak, leptin rezistansı ve obezite azalmış leptin reseptörleri, azalmış maksimum leptin sinyal kapasitesi ile ilişkilidir (Zhang and Scarpace, 2006).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Yöntemi

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya; Acıbadem International Hastanesi IVF Merkezine 2015-2017 yılları arasında başvuran; ICSI ile IVF tedavisi gören 25-45 yaş aralığında, VKİ>30 kg/m² (n=63) , VKİ 25-30 kg/m² (n=38) ve VKİ<25 kg/m² (n=95) olan üç grup katılmıştır. Gruplarda; idiopatik infertiliteli (n=66), erkek faktörü (n=57) düşük over rezervi (n=55) ve tubal faktör (n=12) ve pcos (n=6) tanısı almış ve taze embriyo transferi (ET) yapılmış olan toplam 196 vaka dahil edilmiştir. Çalışmada; VKİ<25 kg/m², VKİ 25-30 kg/m² ve VKİ>30 kg/m² olan bu üç grubun ICSI-ET sonrası gebelik oranları karşılaştırılmıştır.

1.Grup VKİ<25

2.Grup VKİ 25-30

3.Grup VKİ >30

Biruni Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığından onay alan tez çalışmasında hastalar; Acıbadem International Hastanesi IVF Merkezinin bilgisayar destekli data programından bulunarak incelenmiştir. Hastaların dosyalarından; VKİ, yaşları, oosit sayıları, embriyo sayıları(2PN), transfer edilen embriyo sayıları, abort sayıları ve endikasyonlar kaydedilmiştir. Hastaların vücut kitle indeksleri; gebelik, oosit sayıları, yaşları, embriyo ve abort sayıları ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya infertilite tedavisi gören;

- 1- VKİ 35 > ve VKİ <18 olan
- 2- 25-45 yaş aralığı dışında olan
- 3- 'oosite pick up'(OPU) sonucu oosit elde edilemeyen
- 4- Dondurulmuş embriyo transferi yapılmış hastalar dahil edilmemiştir.

6. BULGULAR

6.1. İstatistik Yöntem ve Analizler

Çalışmada ki veriler Statistical Package for Social Sciences for Windows 17.0 (SPSS, Chicago, IL) programıyla analiz edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlılık için P değeri <0.05 olarak değerlendirilmiştir. Üç grubun karşılaştırılmasında ANOVA testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman ya da Pearson korelasyon analizleriyle ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare testi ile incelenmiştir.

Çalışmada toplam 196 hasta; VKİ<25 kg/m² olan 95 kişi VKİ 25-30 kg/m² 38 ve VKİ>30 kg/m² olan 63 kişi olarak üç grup şeklinde karşılaştırılmıştır. Hastaların VKİ ne göre gebelik oranları karşılaştırılırken ayrıca ortalama yaşları, ortalama oosit sayıları, ortalama embriyo sayıları, abort sayıları ve transfer edilen embriyo sayıları da VKİ ile bağımlı gruplar olarak değerlendirilmiştir. Farklı endikasyon grupları bulunan çalışmada açıklanamayan infertilite tanısı alan 66 hasta, erkek faktörü olan 57 hasta, düşük over rezervli 55 hasta, tubal faktöre sahip 12, PKOS tanılı 6 hasta katılmıştır. VKİ ye göre B-hCG pozitif ve negatif oranları Tablo 2 de verilmiştir.

Tablo 2: Grupların B-hCG Pozitifliği ve Gebelik Oranları

B hCG	VKİ		
	<25	25-30	>30
Pozitif	51 (%53,7)	16 (%42)	23 (%36,5)
Negatif	44 (%46,3)	22 (%58)	40 (%63,5)

Spearman's rho correlation P<0,05* p<0,001**

Tablo 3: Grupların B-hCG Pozitifliği Gebelik Oranları ve Önemlilik Düzeyleri

B hCG	VKİ		p
	2.Grup(25-30)	3.Grup(>30)	
Pozitif	16 (%42)	23 (%36,5)	0,674
Negatif	22 (%58)	40 (%63,5)	

Spearman's rho corelation $P<0,05^*$ $p<0,001^{**}$

Tablo 3 de görüldüğü gibi VKİ 25-30 ve VKİ>30 olan iki grup arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 4: Grupların B-hCG Pozitifliği Gebelik Oranları ve Önemlilik Düzeyleri

B hCG	VKİ		p
	1.Grup(<25)	2.Grup(25-30)	
Pozitif	51 (%53,7)	16 (%42)	0,254
Negatif	44 (%46,3)	22 (%58)	

Spearman's rho corelation $P<0,05^*$ $p<0,001^{**}$

Tablo 4 te karşılaştırılan VKİ <25 ve VKİ 25-30 olan iki grup arasında fark istatistik açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 5: Grupların B-hCG Pozitifliği Gebelik Oranları ve Önemlilik Düzeyleri

B hCG	VKİ		P
	1.Grup (<25)	3.Grup(>30)	
Pozitif	51 (%53,7)	23 (%36,5)	0,036*
Negatif	44 (%46,3)	40 (%63,5)	

Spearman's rho corelation $P<0,05^*$ $p<0,001^{**}$

Tablo 5 te ise VKİ <25 (53.7) ve VKİ >30 (36.5) olan iki grup arasında yapılan karşılaştırmada gebelik oranları; vücut kitle indeksi arttıkça istatistiksel olarak anlamlı sayılacak şekilde azalmıştır. p değeri 0.036

Çalışmada bağımlı gruplar arasında (yaş, oosit sayısı, embriyo sayısı, abort sayısı) VKİ ve gebelik durumları açısından anlamlı derecede fark görülmemiştir. Abort oranları; VKİ<25 olan grupta %22, VKİ 25-30 olan grupta %33 iken VKİ >30 olan grupta %45 olarak bulunmuştur.

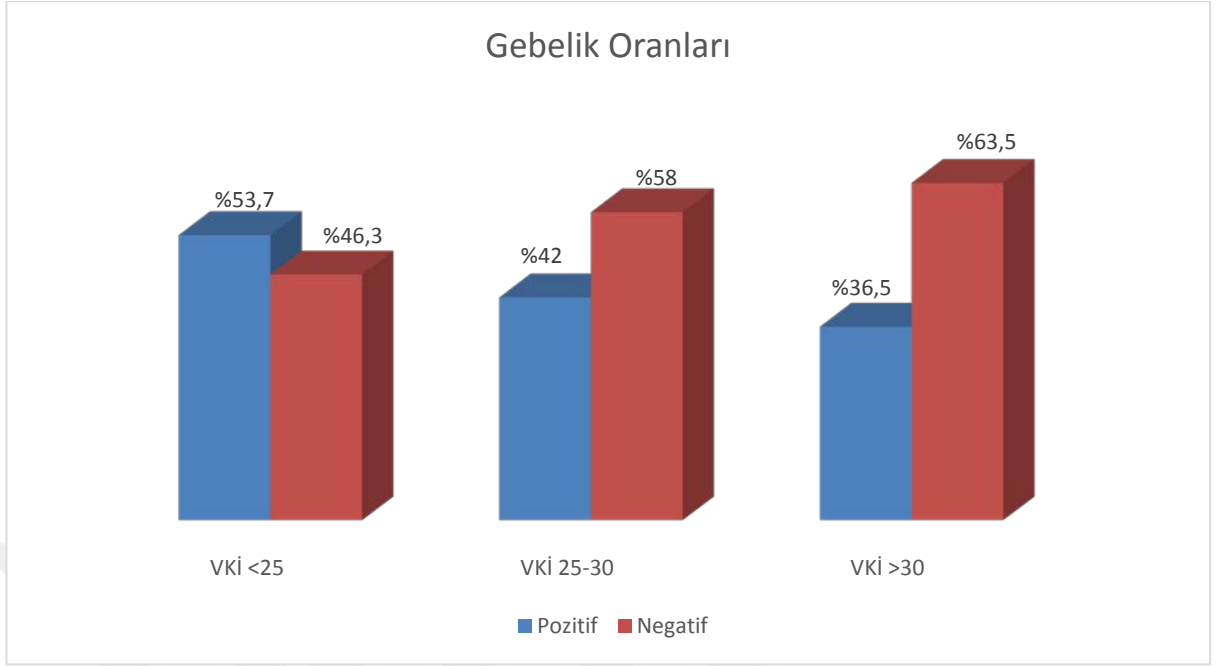
Şekil 3.1. Embriyo Transfer Oranları grafiğinde; üç grubun embriyo transfer oranı dağılımı benzerdir. Üç gruba da genelde bir embriyo verilmiştir.

Tablo 6: Gruplara Göre Değişkenlerin Ortalama Ve Standart Sapma Değerleri

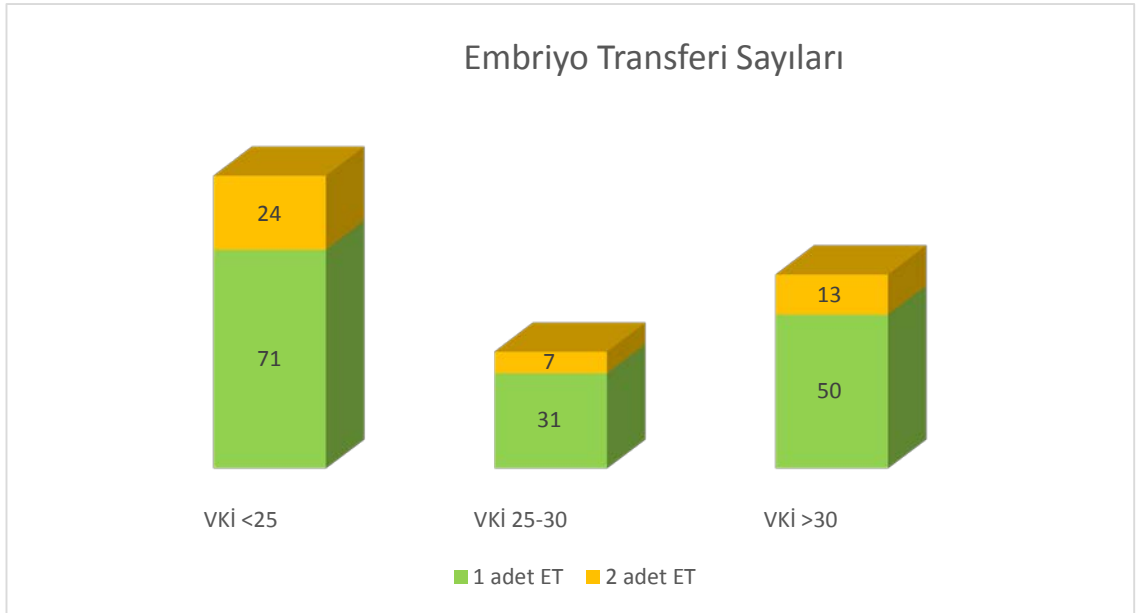
	VKİ		
	<25	25-30	>30
	Ort ±SS	Ort ±SS	Ort
Yaş	33,2±4,5	34,8±5,5	34,0±5,7
Oosit sayısı	9,2±5,0	7,4±4,6	7,0±5,1
Embriyo(2PN)	5,3±3,1	4,4±2,9	3,6±2,2

Tablo 7: Grupların Endikasyon ve Sayıları

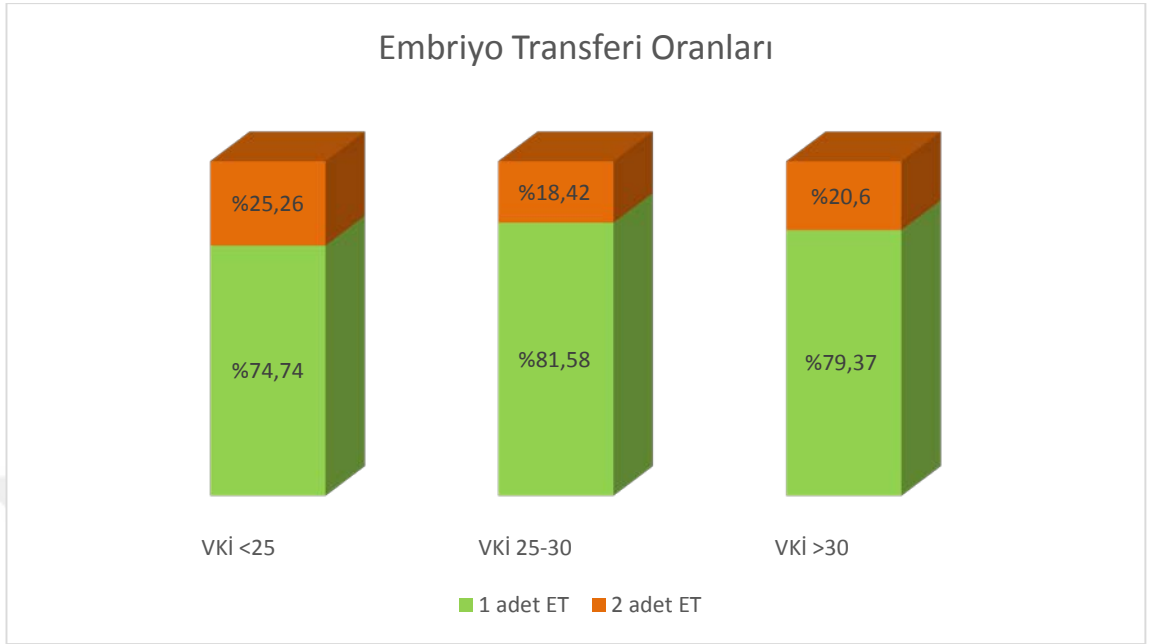
Endikasyon	VKİ		
	<25	25-30	>30
	n	N	n
PKOS	1	3	2
DOR	22	12	21
Tubal Faktör	8	2	2
Erkek Faktörü	28	8	21
İdiopatik	36	13	17
Toplam	95	38	63



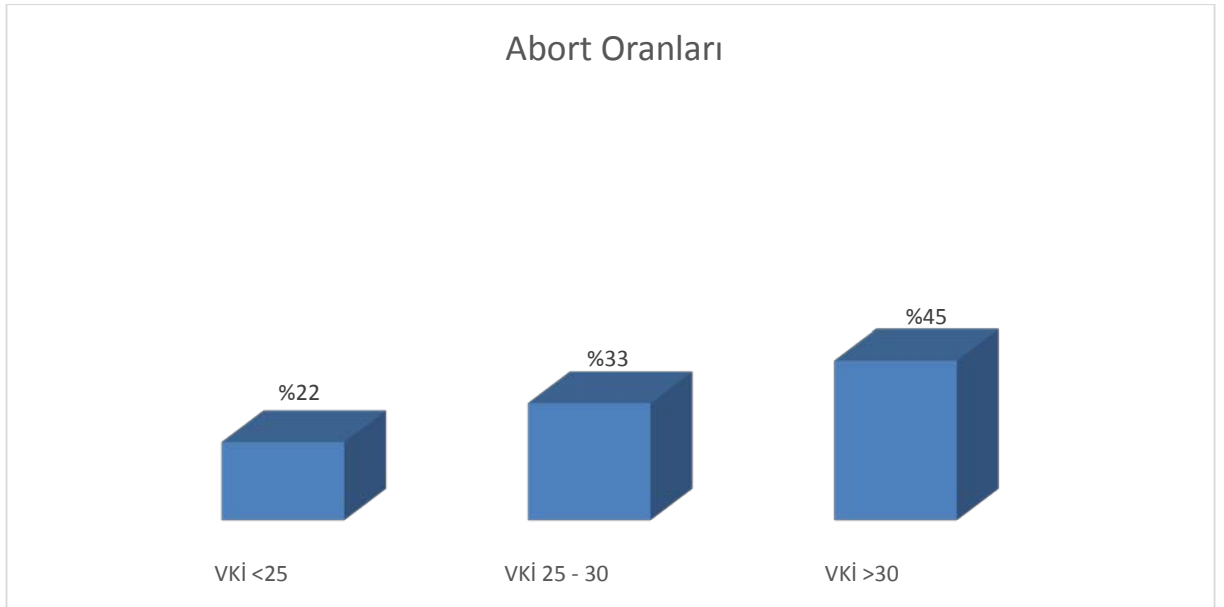
Şekil 1.1 Gebelik Oranları



Şekil 2.1 Embriyo Transferi Sayıları



Şekil 3.1 Embriyo Transferi Oranları



Şekil 4.1.Abort Oranları

7.TARTIŞMA

Literatüre baktığımızda yapılan bazı çalışmalarda obezite arttıkça infertilitenin arttığı görülmektedir. Cardozo ve ark.nın 2012 yılında yapmış oldukları bir çalışmada obezitenin infertil olma olasılığını %82,7 oranında artırdığı belirtilmiştir (Cardozo at al. 2012). Barbieri'nin (2001) yaptığı çalışmada da kadınlarda VKİ' nin 27 kg/m²'nin üzerinde olmasının infertilite riskini arttırdığı belirtilmiştir. Bazı çalışmalarda obezitenin kadınlarda doğal yolla gebe kalmaya engel olduğu ve gebeliği olumsuz etkilediği belirtilirken bazı çalışmalarda ise obezitenin kadınlarda gebe kalmaya engel olmadığını görmekteyiz. Yapılan bir çalışmada obez kadınların normal VKİ ne sahip kadınlara göre infertil olma riski yaklaşık 3 kat daha fazla saptanmıştır (Grodstein at al . 1994). Başka bir çalışmada ise VKİ nin fertilitte üzerine bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Banker ve ark.nın yaptığı çalışmada VKİ nin gebelik üzerine bir etkisinin olmadığı ve VKİ nin gebelikteki rolü için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (Banker at al. 2017).

Bizim yaptığımız çalışmada ise VKİ<25 (53.7) olan grup ile VKİ >30 (36.5) olan grup karşılaştırıldığında VKİ>30 (36.5) olan grubun gebelik oranını VKİ<25 (53.7) olan gruba göre düşük bulduk. Bizim çalışmamıza benzer yapılmış bir çalışmada VKİ birbirinden farklı 4 grup karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da 1.Grup (VKİ 18.5-24.99) ve 4.Grup (VKİ 35.00-39.99) arasında yapılan kıyasta 4.Grubun gebelik oranı 1.Gruba kıyasla düşüktür. 1. Grupta ki %45.5 olan oran 4.Grupta %47 dir (Aker, 2017).

İnfertiliteyi artıran nedenler arasında görülen obezitenin bazı çalışmalarda üreme çağında ki kadınlarda oosit sayısını etkilediğini ve abort riskini artırdığını literatürde görmekteyiz. Fedoresak ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada , ICSI yöntemi ile tedavi olan çiftlerde, VKİ ile toplanan oosit sayısı arasında negatif bir ilişki bulunmuştur (Fedoresak at al. 2000). Bizim çalışmamızda ortalama oosit sayısı 1.grupta 9.2 ±5.0 iken 2.grupta 7.4±4.6 3.grupta 7.0±5.1 olarak düşüş gösterse de artan VKİ ile toplanan oosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır.

Bizim çalışmamıza benzer yapılan başka bir çalışmada ortalama toplanan oosit sayısı VKİ ile ters orantılı olarak normal ve düşük kilolu kadınlarda 12.4 oositten VKİ en yüksek olan grupta 10.5 oosite kadar düşüş göstermektedir. Fakat bu düşüş bizim

çalışmamızda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Meredith at al. 2016).

Çalışmamızda ortalama embriyo sayılarında VKİ ile ters orantılı olarak değişiklik göstermiş olsada bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Literatürde VKİ ile abort arasında ki ilişkiye bakıldığında yapılan bir çalışmada 1.644 obez ve 3.288 normal kiloda ki kadın ile yapılmış bir vaka-kontrol çalışmasında, VKİ $>30\text{kg/m}^2$ olan kadınlarda tekrarlayan erken abort ve abort riskinde artma bulunmuştur (Chebab at al. 1996). Bizim yaptığımız çalışmada ise VKİ ile abort sayıları arasında istatistik açıdan anlamlı bir oran bulunmamıştır.

8.SONUÇ VE ÖNERİLER

ICSI-ET sikluslarında VKİ >30 (%36.5) olan grubun gebelik oranı VKİ <25 (%53.7) olan gruba göre düşüktür.Gruplar arasında endikasyon dağılımları benzer bulunmuştur.

Bu tez çalışması küresel bir sorun olan obezitenin azaltılmasına yönelik çalışmaların devam ettirilmesini desteklemektedir.

Öneri: Çalışmamızda olguların özelliği dolayısıyla aşırı obez (VKİ >35) olgular sınırlı sayıda olduğundan dahil edilmemiştir. Özellikle VKİ >35 üstü hastaların dahil edildiği bir çalışma aşırı obezitenin IVF üzerine etkisini göstermede yararlı olacaktır. Ayrıca tek bir endikasyon grubuyla obezite çalışması yapılması değerlendirmenin daha homojen olmasını sağlayacaktır.

9. KAYNAKLAR

- Acien, P., Ouereda, F., Matallin, P., et al., (1999), "İnsulin, androgens, and obesity in women with and without polycysticovary syndrome: a heterogeneous group of disorders", *Fertil Steril*, 72, 32-40.
- Akamine, E.H., et al., (2010), "Obesity induced by high-fat diet promotes insulin resistance in the ovary", *Journal of Endocrinology*, 206(1), 65-74
- Aker Şahin, S., "Vücut kitle indeksinin IVF-ICSI gebelik sonuçlarına etkisi", (13.04.2018) www.tjod.org/wp.../Vücut-kitle-indeksinin-IVF-ICSI-gebelik-sonuçlarına-etkisi.pptx
- Allison, DB., Fontaine, KR., Manson, JE., Stevens, J., VanItallie, TB., (1999), "Annual deaths attributable to obesity in the United States", *JAMA*, 27; 282(16), 1530-8.
- Asunción, M., Calvo, RM., San Millán, JL., Sancho, J., Avila, S., Escobar-Morreale, HF., (2000), "A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain", *J Clin Endocrinol Metab*, 85(7), 2434-2438
- Atasu, T., (2001), "infertilite" in "Jinekoloji Kadın Hastalıkları". Edited by Pahmay, S., İstanbul, Nobel tıp Kitapevleri.
- Banker M., Patel A., Deshmukh A., Shah S., (2017), "Comparison of Effectiveness of Different Protocols Used for Controlled Ovarian Hyperstimulation in Intrauterine Insemination Cycle", *J Obstet Gynaecol India*. 68(1), 65-69
- Barbieri, R.L., (2001), "The initial fertility consultation: recommendations concerning cigarette smoking, body mass index, and alcohol and caffeine consumption", *American journal of obstetrics and gynecology*, 185(5), 1168-1173.
- Barnett, R., (2005), "Obesity", *Lancet*, 3, 365, 1843.
- Bellver, J., Ayllón, Y., Ferrando, M., Melo, M., Goyri, E., Pellicer, A., Remohí, J., Meseguer, M., (2010), "Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality", *Fertil Steril*, 93(2), 447-454.
- Berek, J., Adashi, EY., Hillard P., (1996), "Treatment Approaches in Ectopic Pregnancy Cases", "Chapter 25", *Novak's Gynecology*, 837.

- Berek, J.S., Novak,E., (2007), "Berek&Novak's gynecology", 14th ed. Philadelphia, Penn.: Lippincott Williams &Wilkins. 1671
- Boyar, H. (2013), "Kadın infertilitesi ve endokrinolojik hastalıklar", Dicle Tıp Dergisi, 40 (4), 700-703
- Brody, S. (2004), "Slimness is associated with greater intercourse and lesser masturbation frequency", J Sex Marital Ther, 30(4), 251-261.
- Cardozo, E.R. et al., (2012), "Infertility patients' knowledge of the effects of obesity on reproductive health outcomes", Am J Obstet Gynecol, 207(6), 509
- Castro, F.,Ruiz, R., Montoro, L., Perez, D., Sanchez, E., Real, L., Ruiz, A.. (2003), " Role of follicle-stimulating hormone receptor Ser680Asn polymorphisms in the efficacy of follicle-stimulating hormone", Fertil Steril, 80, 571-6.
- Chavarro, JE., Ehrlich, S., Colaci, DS., Wright, DL., Toth, TL., Petrozza, JC., Hauser, R., (2012), "Body mass index and short term weight change in relation to treatment outcomes in women undergoing assisted reproduction", Fertil Steril, 98(1), 109–116.
- Chavarro, JE., Toth, TL., Wright,DL., Meeker, JD., Hauser, R., (2010), "Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity and serum reproductive hormone level among men attending an infertility clinic", Fertil Steril , 93(7), 2222-31
- Chehab FF, Lim ME, Lu R. (1996), "Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin", Nat Genet, 12, 318-320
- Consensus development conference panel (1991), "Gastrointestinal surgery for severe obesity". Ann Intern Med. 115, 956-61.
- Çolhan, İ., Erdem, E., Usta, A., Karacan, M.,(2017), "Obezite ve obezite cerrahisinin fertilité üzerine etkileri", Gynecology and Obstetrics (yayımda)
- Dokras, A., Baredziak, L., Blaine, J., Syrop, C., Van Voorhis, BJ., Sparks, A.,(2006), "Obstetric outcomes after in vitro fertilization in obese and morbidly obese women", Obstet Gynecol, 108(1), 61-69
- Du, D.,Li, X., (2013), "The relationship between thyroiditis and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis", Int J ClinExpMed, 6(10), 880-889.

- Dunaif, A., (1997), “Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implication for pathogenesis”, *Endocrine Review*, 18, 774-800.
- Dunaif, A., Graf, M., Mandeli, J., et al., (1987), “Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosisnigricans, impairedglucosetolerance and/or hyperinsulinemia”, *J Clin Endocrinol Metab*, 65, 499-507
- Engin Üstün, Y., (2011), “İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi”, “Yardımcı Üreme Teknikleri Temel Klinik ve Embriyolojik Uygulamalar”, Editör: Çelik, Ö., Adana: Nobel Kitabevi.
- Erdemir , F.,(2013), “Obezite ve Erkek İnfertilitesi”, *J Clin Anal Med*, 4(1), 76-82
- Esinler, I., Bozdog, G., Yarali, H.,(2008), “Impact of isolated obesity on ICSI outcome”, *Reprod Biomed Online*, 17(4), 583-587.
- Fedorcsak P, Storeng R, Dale PO, Tanbo T, Abyholm T.(2000), “Impaired insulin action on granulosa-lutein cells in women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance”. *Gynecol Endocrinol.*, 14, 327-336.
- Fıçıcıoğlu, C.,Yeşiladalı, M., (2014), “İnfertilite”, “Güncel Obstetrik ve Jinekoloji Tanı ve Tedavi”, Editör: Tıraş, M., Demir, S., Ankara: Güneş Tıp Evleri
- Flegal, KM., Carroll, MD., Kit, BK., Ogden, CL.,(2012), “Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010”, *JAMA*, 307(5), 491-7
- Grodstein, F., M.B, Goldman., D.W, Cramer.,(1994), “Body mass index and ovulatory infertility”, *Epidemiology*, 5(2), 247-250.
- Gülen Tek, B., (2008), “Vücut kitle indeksinin in vitrofertilizasyon ve embriyo transfer sonuçlarını öngörmede klinik etkisi”, uzmanlık tezi, zeynep kamil kadın ve çocuk hastalıkları eğitim ve araştırma hastanesi kadın hastalıkları ve doğum kliniği
- Güler ,Y., Gönener, H.D., Altay, B., Gönener, A., (2009),” Adölesanlarda obezite ve hemsirelik bakımı”, *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 4(10), 165.
- Hekimoğlu, A.,(2006), “Leptin ve Fizyopatolojik Olaylardaki Rolü” *Dicle Tıp Dergisi*, 33(4), 259-267

- Jones, PH.,(2010), “Management of obesity in the prevention of cardiovascular disease”, *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 6,33-6.
- Kara, M.,Engin Üstün,Y., (2017), “obezitenin kadınlarda fertilite ve gebelik üzerindeki etkileri” *Bozok Tıp Dergisi*; 7(1), 70-73
- Klok, M.D., Jakobsdottir, S., Drent, ML.,(2007), “The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review”, *Obes Rev*, ;8(1), 21-34
- Kojima, M., Kangawa, K.,(2005), “Ghrelin: structure and function”, *Physiol Rev* 85(2), 495-522.
- Kupka, M.S., Ferraretti A.P., de Mouzon J., Erb K., D’Hooghe T., Castilla J.A., Calhaz-Jorge C., De Geyter C., Goossens V., (2014), “The European IVF monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE”, *Human Reproduction*, 29(10), 2099–2113.
- Lessey, B.A., (2011), “Assessment of endometrial receptivity”, *Fertil Steril*, 96(3), 522
- Maheshwari, A., Stofberg, L., Bhattacharya, S., (2007),”Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology-a systematic review”, *Human Reproduction Update*, 13, 433–444
- Maroulis, GB., (1991), “Effect of aging on fertility and pregnancy”, *Seminars Reprod Endocrinol*, 9, 165
- Mascarenhas, M.N., et al., (2012), “National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys”, *PLOS medicine*, 9(12), e1001356
- Mendes, E., Mendes, B., Karacabey, K., (2011),” Adölesan dönemde obezite ve egzersiz”, *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi*, 8(2), 963-77
- Meredith P, Acharya Kelly S, Chaitanya R, Jason S, Ryan G, Jennifer L, James M, Suheli J,(2016), “Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index, analysis of 239, 127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008–2010” *Society for Assisted Reproductive Technology registry, Fertil Steril* 105 (3), 663–669

- Metwally, M., Ong, KJ., Ledger, WL., Li, TC.,(2008),” Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence”, *Fertil Steril*, 90(3), 714-726
- Pinborg, A., Henningsen, A.K.A., Malchau, S.S., Loft, A., (2013), “Congenital anomalies after assisted reproductive technology”, *Fertility and Sterility*, 99 (2), 327–332.
- Report of a WHO Scientific Group (1992), “Recent advances in medically assisted conception”, *World Health Organ Tech Rep Ser*, 820, 1-111.
- Resmi Gazete. (2010), “Üremeye yardımcı tedavi uygulamaları ve üremeye yardımcı tedavi merkezleri hakkında yönetmelik”, (06.03.2018), <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2010/03/20100306-10.Htm>
- Robker, RL.,(2008), “Evidence that obesity alters the quality of oocytes and embryos”, *Pathophysiology*, 15(2), 115-121.
- Selçuk, İ., (2013), “İntrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) yapılan fazla kilolu ve obez hastalarda 250 µg ve 500 µg rekombinant insan koryonikgonadotropin (rhcg)’in karşılaştırılması”, uzmanlık tezi, Hacettepe üniversitesi tıp fakültesi kadın hastalıkları ve doğum anabilim dalı
- Sezgin, H., Hocoğlu, Ç.,(2014), “infertilitenin psikiyatrik yönü”,in “Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar”, 6(2), 165-184.
- Shaikh, H., Robinson, S., Teoh, TG., (2010), “Management of maternalobesitypriorto and duringpregnancy” *Semin Fetal Neonatal Med*, 15(2),77-82
- Shaikh, H., Robinson, S., Teoh, TG., (2010), “Management of maternal obesity priorto and during pregnancy”,*Semin Fetal Neonatal Med*,15(2),77-82.
- Sirimi, N., Goulis, DG.,(2010), “Obesity in pregnancy”, *Hormones*, 9(4),299-306.
- Speroff L, Glass NH, Kase RG.(2005), “Female Infertility,” in “Clinical Gynecologic Endocrinology&Infertility”, Baltimore, Lippincott Williams &Wilkins, 1014-63.
- Speroff, L., Fritz, MA., (2005), “Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility”, Williams & Wilkins, Philadelphia: Lippincott.
- Stunkard, AJ., Harris, JR., Pedersen, NL., McClearn, GE., (1990),” The body-mass index of twins who have been reared apart”, *N Engl J Med*, 24;322(21), 1483-7.

- Tam, A.A.,Çakır, B., (2012), “Birinci Basamakta Obeziteye Yaklaşım”, Ankara Medical Journal 12(1), 37-41
- Tamer Erel, C., Senturk, LM., (2009), “The impact of body mass index on assisted reproduction”, Curr Opin Obstet Gynecol, 21(3), 228-35
- Tena-Sempere, M., (2008), “Ghrelin as a pleotrophic modulator of gonadal function and reproduction”, Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 4(12), 666-674.
- Tıraş, B.,“İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)”, (02.02.2018), <https://www.bulenttiras.com/6-soruda-mikroenjeksiyon-icsi-nedir>
- Topdemir Koçyiğit, O., (2012). “İnfertilite ve sosyo-kültürel etkileri”, İnsan Bilim Dergisi, 1, 27-38.
- Tuarnaye, H., (2002). “Gamete source and manipulation”, In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds), “Current practices and controversies in assisted reproduction”: report of a WHO meeting. Geneva, 83-101
- Tüfekçi Alphan, E.vd.,(2013), “Hastalıklarda Beslenme Tedavisi, ”4.Baskı, Ankara, Hatipoğlu Yayınevi., 137-269
- Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, “Dünyada ve Avrupa’da Obezite İle İlgili Mevcut Durum”, “Türkiye’de Obezite İle İlgili Mevcut Durum”, (15.02.2018), http://beslenme.gov.tr/content/files/yayinlar/turkiye_sagliklibeslenme_ve_hareketli_hayat_programi.2014-2017.pdf
- Türkiye İstatistik Kurumu (TİK), (15,03,2018), “Türkiye’de 15 yaş üstü bireylerin vücut kitle indeksi değişimi”, www.tuik.gov.tr/PdfGetir.do?id=24573
- Türkiye Neonatoloji Derneği (07.03.2018), “Yardımlı Üreme Tekniklerinin Neonatal Mortalite ve Morbidite Üzerine Etkileri” , <http://neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2016/12/NeonBulten21.pdf>
- Van Swieten ,EC., van der Leeuw-Harmsen, L., Badings, EA., van der Linden, PJQ., (2005), “Obesity and Clomiphene Challenge Test as predictors of outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection”, Gynecol Obstet Invest , 59(4), 220-224.
- Villamor, E., Msamanga, G., Urassa, W., Petraro, P., Spiegelman, D., Hunter, DJ., Fawzi, WW., (2006), “Trends in obesity, under weight, and wasting among women

attending prenatal clinics in urban Tanzania, 1995-2004”, Am J Clin Nutr, 83(6), 1387-94.

WHO 2011, “Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010”, (17.03.2018), http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/

Yardımlı üreme teknikleri ve çoğul gebelikler çalışma grubu, (2010), “Yardımcı üreme tekniklerinin neonatal mortalite ve morbidite üzerine etkileri” Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 53, 258-266

Yılmaz, S.A., Seçilmiş Kerimoğlu, Ö., (2014), “Yardımcı üreme teknikleri gebeliklerinde perinatal sonuçlar”, Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 23, 575- 587.

Yumru Ender, A., Öndeş, B., (2011) , “İnfertilite ve İVF’e Hasta Seçimi”, JAREM, 1, 57-6

Zhang, Y., Scarpace, P.J.,(2006), “The role of leptin in leptinresistance and obesity”, Physio Behav, 88(3), 249-256.

Zhang, Y., et al., (1994), “Positionalcloning of themouseobese gene and its human homologue”, Nature, 372(6505), 425-432.

Biruni Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu

29.01.2018

Sayın: Serap EMRE

Biruni Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu yapılan inceleme sonucunda **“Obezitenin intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI)-embriyo transferi (ET) sonuçları üzerine etkisi”** isimli araştırmanızın kurulumuzun **29.01.2018** tarihli toplantısında etik yönden uygun olduğuna karar verilmiştir.

Etik Kurul Başkanı
Prof.Dr.Can Polat EYİGÜN



ÖZGEÇMİŞ



1. **Adı Soyadı:** Serap EMRE
2. **Doğum Tarihi:** 07.01.1980
3. **Unvanı:** Biyolog
4. **Öğrenim Durumu:** Yüksek Lisans Öğrencisi

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Biyoloji	Uludağ Üniversitesi	2013
Lisans	Kimya	Bursa Teknik Üniversitesi	Halen
Y.Lisans	Klinik Embriyoloji	Biruni Üniversitesi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı	Halen

5- İş Deneyimi ve Akademik Unvanlar:

-2004-2005; Özel Malatya Hastanesi; Biyokimya Laboratuvarı

-2005-2008; İstanbul Büyükşehir Belediyesi Kadın Ve Aile Sağlığı Merkezi, Patoloji Birimleri, Laboratuvar Teknikeri

-2008-2009; İstanbul Büyükşehir Belediyesi Sağlık Daire Başkanlığı, Mobil Sağlık Hizmetleri Birimleri, Laboratuvar Teknikeri

-2009-Halen; Sağlık Bakanlığı Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Biyokimya, Patoloji Laboratuvarı, Biyolog

Akademik:

-2014-2015; Öğretim Görevlisi Arel Üniversitesi, SHMYO, Tıbbi Laboratuvar Bölümü

-2017-2018; Öğretim Görevlisi, Biruni Üniversitesi, SHMYO Patoloji Laboratuvar Teknikleri

6- Sertifika, Başarı ve Katılım Belgeleri

6.1 MEDAR sağlık ve eğitim merkezi –kadın ve aile sağlığı semineri (dexa, dxl, osteoporoz tanı ve tedavi yöntemleri, smear ve servikal yayma, enfeksiyon kontrolü ve dekontaminasyon, aile planlaması danışmanlığı), 2006

6.2 MEDAR sağlık ve eğitim merkezi, kişisel gelişim semineri, 2006

6.3 Vision Europe Etkili İletişim Semineri, 2007

6.4 Üsküdar Üniversitesi Adli Tıp Ve Etik Sempozyumu, 2013

6.5 Uludağ Üniversitesi 5.Ulusal Biyoloji Toplulukları Kongresi, 2014

6.6 Uludağ Üniversitesi Sağlık Hizmetleri M.Y.O Laboratuvar Sempozyumu, 2014

6.7 Klinik Embriyoloji Derneği 2.Klinik Embriyoloji Sempozyumu, 2016

6.8 Sağlık Bakanlığı, Taksim Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İş Sağlığı Ve Güvenliği Eğitimler, 2010- 2017

6.9 Sağlık Bakanlığı, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Laboratuvar Uygulamaları, 2010-2017

6.10 Sağlık Bakanlığı, Taksim Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Laboratuvar Kalite Uygulamaları Eğitimi

6.9 Uludağ Üniversitesi 6.Ulusal Biyoloji Toplulukları Kongresi, 2017

6.10 Uludağ Üniversitesi Mezunlar Paneli, Panelist, 2017

6.11 6.Kök Hücre Sempozyumu, 2017

6.12 Acıbadem Hastanesi Tüp Bebek Günleri, 2017

6.13 Psikoterapi Enstitüsü, Psikoterapi Günleri, 2017

7- Yapılan Çalışmalar Hipertansiyonlu hastalarda spot idrarda mikroalbüminüri değerlendirmesi, Poster, klinik biyokimya uzmanları derneği-uluslararası kalımlı kongre&lab. EXPO 2014,16-20 Eylül, İzmir

tez

ORJINALLIK RAPORU

%3	%1	%1	%2
BENZERLIK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to ACISCHOOLS Öğrenci Ödevi	%2
2	journals.plos.org İnternet Kaynağı	%1

Alıntıları çıkart Kapat
Bibliyografayı Çıkart Kapat

Eşleşmeleri çıkar Kapat

İşlenmiş

