

T.C
MALTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ

İN - VİTRO FERTİLİZASYON HASTALARINA hCG
(HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN)
ENJEKSİYON GÜNÜ YAPILAN SERUM
PROGESTERON VE ENDOMETRİAL KALINLIK
ÖLÇÜMLERİNİN GEBELİK ORANINDA
PROGNOSTİK DEĞERİ

Yonca YAR
KLİNİK EMBRİYOLOJİ
PROGRAMI YÜKSEK LİSANS
TEZİ

İSTANBUL 2017

T.C
MALTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ

**İN - VİTRO FERTİLİZASYON HASTALARINA
hCG(HUMAN CHORİONİC GONADOTROPİN)
ENJEKSİYON GÜNÜ YAPILAN PRG(PROGESTERONE) VE
ENDOMETRİUM KALINLIK ÖLÇÜMLERİNİN GEBELİK
ORANINDA PROGNOSTİK DEĞERİ**

Yonca YAR

KLİNİK EMBRİYOLOJİ
PROGRAMI YÜKSEK LİSANS
TEZİ

TEZ DANISMANI

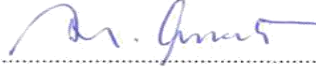
Prof. Dr. Ümit ÖZEKİCİ

İSTANBUL 2017


ONAY SAYFASI

T.C. Maltepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

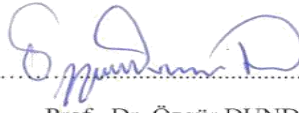
07.11.2017 tarihinde tezinin savunmasını yapan Yonca YAR ait "İn Vitro Fertilizasyon Hastalarında HCG Enjeksiyon Günü Yapılan Progesteron Serum Düzeyi ve Endometrial Kalınlık Ölçümlerinin Gebelik Oranında Prognostik Değeri" başlıklı çalışma, Jürimiz tarafından Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı, Klinik Embriyoloji Tezli Yüksek Lisans Programında Yüksek Lisans Tezi Olarak **Oy Birliği/Oy Çokluğuyla** Kabul Edilmiştir.



Prof. Dr. Mehmet CINCİK
(Başkan)



Prof. Dr. Ümit ÖZEKİCİ
(Danışman)



Prof. Dr. Özgür DUNDAR
(Üye)

YEMİN METNİ

07/11/2017

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum “ İn-vitro fertilizasyon hastalarına hCG(Human Chorionic Gonadotropin) enjeksiyon günü yapılan serum progesteron ve endometrial kalınlık ölçümlerinin gebelik oranında prognostik değeri ” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar olan bütün süreçlerinde bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurulmaksızın tarafımca yazıldığını ve yararlandığım bütün eserlerin “Kaynakça”da gösterilenlerden oluştuğunu, “Kaynakça”da yer alan bu eserlerden metin içinde atıf yaparak yararlanmış olduğumu belirtir ve onurumla doğrularım.

151503108
YONCA YAR



TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarımın yürütülmesi sırasında desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen her türlü konuda bana destek olan tez danışman hocam Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Ümit ÖZEKİCİ** ' ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez ile ilgili verileri toplamamda bana yardımcı olan sadece bu konuda değil birçok konuda desteğini benden esirgemeyen manevi ablam Tüp Bebek Hemşiresi **Sayın Selma MAĞDEN** ' e teşekkürü bir borç bilirim.

Konu ile ilgili kaynak taraması yaparken İngilizce makaleleri çevirmede bana yardımcı olan Hacettepe Üniversitesi Siyaset Bilimi ve Kamu Yönetimi Bölümü Araştırma görevlisi **Sayın Emrah GÜLEŞ** ' e teşekkür ederim.

Üniversite dönemimden bu yana görüştüğüm çok yakın arkadaşım yaklaşık 9 senelik dostum olan Perfüzyonist **Merve SERİN** ' e bugüne kadar hep manen yanımda olup desteklediği için , hastanede beraber çalıştığımız mesai arkadaşım Radyoloji Teknikeri **Tuğba KATIRCI** ' ya verdiği manevi destekten dolayı ve Maltepe Üniversitesindeki eğitimim boyunca bilgilerimi benden esirgemeyen arkadaşım Biyolog **Sevda ALP** ' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatı boyunca kardeşlerine ışık tutmayı kendine görev edinmiş olan akıl hocam en büyük destekçim ablam Beyoğlu Posta Dağıtım Teşkilatı çalışanı **Sayın Zakire Sema YAR** ' a ve manevi olarak her zaman destekçim olan ablam Tıbbi Mümessil **Sayın Ceyda YAR** ' a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

İN-VİTRO FERTİLİZASYON HASTALARINA hCG(HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN) ENJEKSİYON GÜNÜ YAPILAN SERUM PROGESTERON VE ENDOMETRİAL KALINLIK ÖLÇÜMLERİNİN GEBELİK ORANINDA PROGNOSTİK DEĞERİ

Bu çalışmada ovulasyon indüksiyonuna alınan hastalarda yumurta çatlatma iğnesinin(hCG) yapıldığı gün bakılan progesteron serum ve endometrial kalınlık ölçümlerinin siklus sonuçlarına nasıl bir etkide bulunduğunu retrospektif olarak araştırdık. Çalışmamızda Şubat 2017 ile Temmuz 2017 tarihleri arasında Özel Mecidiyeköy Çevre Hastanesi Tüp Bebek Kliniğine gelen 70 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Çalışmamızda hCG günü ölçülen endometrial kalınlık ve progesteron değerleri subgruplara ayrılarak analizleri yapıldı. Prognostik değerler siklus sonuçlarına göre; negatif, gebe, ET(embriyo transferi) yok ve biyokimyasal gebelik parametrelerine göre değerlendirildi.

Grupların prognostik değerlerle istatistiksel analizi(Kruskal Wallis) sonucunda progesteron değeri dışında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Çalışmadaki prognostik değerlerin anlamlı bir sonuç vermesi açısından ileride yapılacak çalışmalarda hasta sayısının artırılmasının yararlı olacağına kanaat getirdim.

Anahtar kelimeler: Erkek faktör, bölünme anormallikleri, zaman aralıklı görüntüleme sistemi.

ABSTRACT

THE PROGNOSTIC VALUE FOR PREGNANCY RATES OF SERUM PROGESTERONE AND ENDOMETRIAL THICKNESS MEASUREMENTS PERFORMED ON THE DAY OF hCG (HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN) INJECTION ON IN-VITRO FERTILIZATION PATIENTS

In this study, we retrospectively investigate the effect of progesterone serum and endometrial thickness measurements, measured among the patients undergoing ovulation induction on the day of hCG injection, on the cycle results. In our study, the files of 70 patients, who applied to Private Mecidiyekoy Cevre Hospital IVF Clinic between the dates of February 2017 and July 2017, are examined retrospectively. Patients are divided into two groups as 35 years old and below, and 36 years old and older. In our study, endometrial thickness and progesterone values measured on the day of hCG are divided into subgroups and analysed. Prognostic values are evaluated according to cycle results; negative, pregnant, no ET (embryo transfer) and biochemical pregnancy parameters.

As a result of statistical analysis(Kruskal Wallis) with the prognostic values of the groups, no significant difference is found other than the progesterone value. I conclude that it would be useful to increase the number of patients in future studies for the prognostic values in this study provide a meaningful result.

Keywords: Male factor, cleavage abnormalities, time-lapse system.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
YEMİN METNİ	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
1.GENEL BİLGİLER.....	3
1.1.İNFERTİLİTE	3
1.1.1.Tanımı	3
1.1.2.İnfertilite Nedenleri.....	3
1.1.2.1.Kadına Ait İnfertilite Nedenleri	3
1.1.2.2.Erkeğe Ait İnfertilite Nedenleri.....	8
1.1.2.3.Açıklanamayan İnfertilite.....	8
1.2.OVULASYON İNDÜKSİYONU (Oİ).....	8
1.2.1.Tanımı	8
1.2.2.Tedavide Kullanılan İlaçlar	9
1.2.3.Ovulasyon İndüksiyonunda Uygulanan Protokoller.....	13
1.2.3.1.Uzun protokoller	13
1.2.3.1.1.Standart doz/minidoz/ultraminidoz uzun protokoller	14
1.2.3.1.2.Analog-stop uzun protokol.....	15
1.2.3.1.3.Ultralong protokol	15
1.2.3.1.4.Oral kontraseptif ile kombine uzun protokol	15

1.2.3.2.Kısa protokol	16
1.2.3.2.1.Co-flare protokolü	16
1.2.3.2.2.Mikrodoz protokol.....	17
1.2.3.3.GnRH antagonisti protokolü	18
1.2.4.Ovulasyon İndüksiyon Monitörizasyonu.....	19
1.3.YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ (ART).....	19
1.3.1.Klasik İn-Vitro Fertilizasyon	20
1.3.2.ICSI(İntrasitoplâzmik sperm enjeksiyonu).....	21
2.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	22
2.1.SEMEN ANALİZİ.....	22
2.2.OVULASYON İNDÜKSİYONU.....	24
2.3.İNTRASİTOPLÂZMİK SPERM ENJEKSİYONU(ICSI)	25
2.4.FERTİLİZASYON VE EMBRİYO TRANSFERİ (ET).....	26
2.5.İSTATİSTİKSEL ANALİZ	27
3.BULGULAR	28
4.TARTIŞMA	31
5.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	34
KAYNAKÇA	35
ÖZGEÇMİŞ.....	44

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

- AMH:** Anti-Müllerian Hormon
ART: Assisted Reproductive Technology
CC: Klomifen Sitrat
DET: Dondurulmuş Embriyo Transferi
E2: Östradiol
ET: Embriyo Transferi
FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon
GIFT: Gametin İntrafallopian Tüpe Transferi
Gn: Gonadotropinler
GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormon
GnRH-a: Gonadotropin-Releasing Hormon Agonistleri
hCG: İnsan koriyonik gonadotropin hormonu
HMG: Human Menopozal Gonadotropin
ICSI: Intrasiitoplâzmik Sperm Enjeksiyonu
IVF: In-Vitro Fertilizasyon
İÜİ: İntrauterin İnseminasyon
KOH: Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon
LH: Luteinize Hormon
NIH: National Institutes of Health
OPU: Oosit Toplama İşlemi
Oİ: Ovulasyon İndüksiyonu
PRG: Progesteron
PCOS: Polikistik Over Sendromu
TET: Tubal Embriyo Transferi
TSH: Tiroit Uyarıcı Hormon
TVUS: Transvaginal Ultrasonografi
USG: Ultrasonografi
WHO: Dünya Sağlık Örgütü
ZIFT: Zigot İntrafallopian Transferi

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.1: Kadına Ait Nedenler (15)	3
Tablo 1.2: Polikistik Over Sendromu Tanı Kriterleri	6
Tablo 1.3: GnRH analogu kullanım dozu şemaları.....	14
Tablo 2.1: Klasik Semen Analizi (81).....	23
Tablo 3.1: hCG enjeksiyonunun yapıldığı gün bakılan endometrial kalınlık ve serum progesteron serum düzeylerinin değerlendirilme aralıkları	28
Tablo 3.2: Hastalarda hCG enjeksiyon günü bakılan endometrial kalınlık ve progesteron serum düzeylerinin yaşla birlikte istatistiksel analizi (Kruskal Wallis testi).....	29
Tablo 3.3: Endometrial kalınlık ve yaş altgruplarının ICSI siklus sonuçlarında istatistiksel Analizi (*Fisher-Freeman-Halton).....	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1: hCG'nin Yapısı.....	12
Şekil 2.1: İntrasitoplâzmik sperm enjeksiyonu (ICSI).....	25
Şekil 2.2: ICSI işleminden sonra embriyoların blastomer büyüklüğü ve fragmantasyon oranına göre sınıflandırılması.....	26



1.GİRİŞ

Çiftlerin en az bir yıl süreyle hiçbir doğum kontrol yöntemi kullanmadan düzenli ilişkide bulunmalarına rağmen çocuk sahibi olamama durumuna infertilite denir. Dünyada ve Türkiye deki çiftlerin bulunduğu popülasyonda infertilite, %15'lik bir kısmın sorunu haline gelmiştir (1). Bu popülasyonda bulunan bireylerde ise infertilite nedenlerinin yaklaşık yarısı kadın kaynaklı iken kalan diğer yarısı erkek kaynaklı olup kalan %15'lik kısmı ise açıklanamayan infertiliteyi oluşturur.

Yardımla üreme tekniği (ART) olan IVF ve ICSI, ovuma vücut dışında uygulanan birtakım prosedürlerdir. Bu tekniklerde temel olarak overlerin ilaçlarla uyarılması, oositlerin toplanması (OPU) ile in vitro ortama alınması ve fertilizasyonun sağlanmasıdır (2). Daha sonra skorlanan embriyolardan 1-2 adet intrauterin kaviteye transfer edilir. İnfertilite tedavisinde son aşama yardımla üreme teknikleridir. Genel olarak kullanılan tekniklerden biri in-vitro fertilizasyon (IVF) iken son yıllarda başarı şansını daha çok arttıran intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) tercih edilmektedir.

İnfertil çiftler değerlendirilmeye alınırken önce kendiliğinden gebe kalma şansı belirlenir. Kendiliğinden gebe kalamayanların ise basit yöntemler ile gebe kalabilme şansı denenir. Eğer bu yöntemler ile infertil çift çocuk sahibi olamıyorsa yardımla üreme teknikleri uygulamasına geçilir. Yardımcı üreme tekniklerinin başarısında en önemli iki faktör kadının yaşı ve yumurtalık rezervidir. Bu nedenle tedaviye başlanmadan kadının yumurtalık rezervi belirlenmelidir (3). Daha sonra kontrollü ovaryan stimülasyon (kısa ve uzun protokoller) aşamasına geçilir. Kontrollü ovaryan sitimülasyon (KOH) gonadotropinler ile birden fazla follikül gelişimini uyarmak ve GnRH analog ve antagonistleri ile prematür LH artışını engellemek aşamalarını içerir (4). Yardımla üreme tedavilerinde GnRH analog ve/veya antagonistleri kullanılmadan stimülasyon sağlandığında prematür LH artışı %20 oranında seyrederken bunların kullanımı ile LH olasılıkları hem azalmış hem

de daha fazla sayıda oosit ve embriyo elde edilmiştir. Bu da gebelik sonuçlarını artmıştır (5,6).

Ovulasyon indüksiyonuna alınan hastalarda ilaçların kullanılmasından ultrasonografi (USG) ile folikül çaplarına bakılır. Yeterli büyüklük ve sayıda (17-20 mm çap ve en az 3-4 folikül)foliküllere ulaşıldığında öncelikle hCG enjeksiyonu yapılır. İnsan koryonik gonadotropin(hCG) nin bu aşamadaki görevi LH pikini taklit ederek mayozun tamamlanmasını, foliküler rüptürün sağlanmasını ve korpus luteum oluşumu için luteinizasyonun gerçekleşmesidir (7).Yardımla üreme teknikleri(ART)nde siklus iptallerine neden olan bir çok etken vardır. Bunlardan bizim için önemli olan hCG enjeksiyonu yapıldığı gün ölçülen serum progesteron düzeyi ve endometriumun kalınlığıdır. Bu ölçümler başarılı bir implantasyon ve canlı doğum oranını doğrudan etkilemektedir. Progesteron serum düzeyinin yüksek olduğu durumlarda primer luteinizasyonun gerçekleştiği bunun da implantasyonu kötü etkilediği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (8-10). ART'de siklus iptallerine neden olan bir diğer faktör ise reseptif bir endometriumun elde edilebilmiş olmasıdır. Çünkü transfer edeceğimiz embriyolar çok iyi kalitede ve annenin yaşı ne kadar genç olursa olsun uygun bir endometium kalınlığına ulaşılmadıysa implantasyon başarısı düşük olacaktır.

Bu çalışmayı yapmaktaki amacım hCG enjeksiyonunun yapıldığı gün erişilen endometrium kalınlığı ve serum progesterone (PRG) düzeyi ölçümlerinin embriyo transferi (ET) sonrası gebelik oranındaki etkisidir. Böylelikle o siklusda embriyo transferini gerçekleştirmek ya da embriyoları dondurarak daha uygun bir siklusda transfere karar vermektir.

1.GENEL BİLGİLER

1.1.İnfertilite

1.1.1.Tanımı

İnfertilite tanım olarak korunma yöntemleri kullanmaksızın bir yıl içinde düzenli ilişkiye girilmesine rağmen çiftlerin çocuk sahibi olamama durumudur. İnfertilite tüm dünyada bölgeden bölgeye farklılık göstermesine rağmen yaklaşık olarak %10-15' lik bir kesimin sorunudur. Günümüzde Türkiye ve Batı toplumlarında özellikle kadınların çocuk sahibi olma isteklerini ileri yaşlara erteleme nedeniyle infertilite görülmektedir. Erkeklerde ise her yıl yapılan semen analizlerinde stres, çevre kirliliği ve endüstrileşme nedenleri ile düşüşler gözlenmektedir. Bu nedenle infertilite nedenleri birçok etkenin bir araya gelmesiyle oluşmaktadır (11). İnfertil çiftlerin %40-50' sinde kadın faktörü, %30-40'ında erkek faktörü etkili olurken %10-15'ilk bir kesiminde ise açıklanamayan infertilite söz konusudur (12,13).

1.1.2.İnfertilite Nedenleri

1.1.2.1.Kadına Ait İnfertilite Nedenleri

İnfertil bir çifte yaklaşımda bulunurken kadın faktörünün iyi değerlendirilmesi tedavi için önem taşıyan bir adımdır. Gebelik , infertilite nedeni ne olursa olsun kadının fizyoloji ve anatomisi ile yakından alakalıdır (14). Bu nedenle kadına ait infertilite nedenleri infertilitenin %40-50' sini oluşturur.

Tablo 1.1: Kadına Ait Nedenler (15)

Kadına Ait Nedenlerin Dağılımı
<ul style="list-style-type: none">• Ovulatuvar Disfonksiyon (%30-40)• Tubal ve Pelvik Faktörler (%20-40)• Servikal ve İmmunolojik Faktörler (%1-2)• Diğer

Ovulatuvar disfonksiyon: Yumurtlama problemine bağlı infertiliteyi içerir. İnfertil kadınların %40-50'sinde, infertil çiftlerin ise %15'inde ovulatuvar bozukluk görülür (16). Amenore, anovulasyon ve adet düzensizlikleri ile kendini gösterir. Adetin düzenli olarak görülmesi ovulasyonun var olduğuna işarettir. İnfertil hastalarda ovulasyonun varlığı muhakkak tespit edilmelidir. Ovulasyonun varlığı çeşitli yöntemler kullanılarak saptanabilir (15)

- a) **Menstrüel Hikaye:** Düzenli, 21-35 günde adet gören, menstruasyon kanamasının volümünde döngüsel olarak önemli değişiklikler olmayan ve menstruasyon öncesi minimal semptomları olan kadınlarda ovulasyonun belirtilmesine gerek yoktur (17).
- b) **Bazal vücut ısısı lm:** Menstrüel siklusun ilk gününden itibaren her sabah aynı saatte yataktan kalkılmadan vücut ısısı ölçülerek bazal vücut ısısı kartına not edilir. Normal vücut ısısı 36,5°C civarında olup, ovulasyon öncesi dönemde bu değerler sergilerken ovulasyondan sonra progesteron(PRG) hormonu artar ve progesteronun termojenik etkisi sonucu vücut ısısında 0,2-0,3°C artış gözlenir (18).
- c) **LH monitarizasyonu:** Ovulasyon LH yükselmeye başladıktan 34-36 saat sonra, LH pikinden 10-12 saat sonra gerçekleşir. Bu nedenle LH pikinin tespit edilmesiyle ovulasyonun varlığı ispatlanabilir (19,20).
- d) **Endometrial biyopsi:** Geç luteal dönemde, genellikle beklenen menstruasyondan 2-3 gün önce alınır. Proliferatif endometriumun tespit edilmesi, anovulasyonu gösterir (21).
- e) **Ultrasonografik monitarizasyon:** Düzenli olarak ultrason takibiyle dominant folikül gelişimi ve ovulasyondan sonra folikülün gerilemesinin izlenmesi ile ovulasyonun varlığı saptanabilir. Menstruasyonun 3.günü transvajinal ultrasonografi (TVUS) ile overlerde bulunan antral foliküller değerlendirilmelidir. Ovulasyon genelde folikül çapı 21-23 mm olunca gerçekleşir (22,23).
- f) **Midluteal serum progesteron lm:** Progesteron lm sekresyonun

pik yaptığı midluteal dönemde yapılmalıdır. Serum progesteronunun >6,5 ng/ml olması ovulasyonun göstergesidir (24).

Dünya Sağlık Örgütü(WHO) anovulasyon ve oligomenoreli hastaları 7 grup altında toplamıştır (25).

- ❖ Grup 1: Hipotalamo-hipofizer Yetmezlik.
- ❖ Grup 2: Hipotalamo-hipofizer Disfonksiyon.
- ❖ Grup 3: Ovaryen Yetmezlik.
- ❖ Grup 4: Konjenital veya Akkiz Genital Yol Bozuklukları.
- ❖ Grup 5: Hipotalamo-hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan hiperprolaktinematik infertil kadınlar.
- ❖ Grup 6: Hipotalamo-hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olmayan hiperprolaktinematik infertil kadınlar.
- ❖ Grup 7: Hipotalamo-hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan normoprolaktinematik infertil kadınlar.

Hipogonadotropik hipogonadizm: GnRH veya Gonadotropin yetmezliğidir ve santral hipogonadizm, hipotalamik amenore veya WHO grup 1 anovulasyon olarak da adlandırılabilir. Hipotalamustan GnRH salınımında azalma veya gonadotropin salıverici hormon uyarısına hipofiz bezinin yanıt verememesi durumudur. Anovulasyon görülen kadınların %5-10' u bu grupta yer alır (26). Fizyolojik gecikme; fizyolojik ve konstitüsyonel puberte gecikmesi en sık gözlenen çeşididir (15).

Polikistik Over Sendromu : PKOS doğurganlık çağında olan kadınlarda sık görülen hormonal bozukluğa olan bağlı bir hastalıktır. Polikistik over sendromunun yaygınlığı toplumda yaklaşık olarak %6-8 olarak bildirilmiştir (27). Sendromda en yaygın kullanılan tanı kriterleri, 1990 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından düzenlenmiş olan bir konferansta derlenmiştir (Tablo 2)(28). Bu kriterler göre PKOS tanısı koymak için klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ile kronik anovülasyon bulunması ve

Cushing sendromu, hiperprolaktinemi ve klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi PKOS benzeri kliniğe yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi gerekir. Fakat, 2003 yılında düzenlenen bir toplantıda 1990 yılında NIH tarafından belirlenen PKOS tanı kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve öncekine benzer şekilde diğer etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra PKOS tanısının konulmasında tabloda belirtilen üç kriterden ikisinin birlikteliği ile konulması önerilmiştir (Tablo 2)(29,30).

Tablo 1.2: Polikistik Over Sendromu Tanı Kriterleri

1990 NIH Tanı Kriterleri	2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri*
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kronik anovülasyon ➤ Klini ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Klini ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ➤ Polikistik overlerin görüntüsü ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi

*Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gereklidir.

Hipergonadotropik hipogonadizm: Hipergonadotropik hipogonadizm kanda folikül uyarıcı hormon seviyesinin artması ile karakterizedir (>20 mIU/ml) ve overyen yetmezliğe işarettir. Herhangi bir yaşta ortaya çıkma durumu vardır. Genç kadınlarda görülme nedeni en çok kalıtsal olmasıdır (15).

Tubal-Peritoneal İnfertilite Nedenleri: Tubal ve peritoneal faktörler kadın infertilite nedenlerinin %20-40'ını oluşturur (30-33). Tüplerin tıkanık olup olmadığının saptanmasında kullanılan en yaygın yöntem histerosalpingografi (HSG) siklusun 6-10. Günleri arasında yapılır. HSG' nin tubal tıkanıklığı saptamada hassaslığı %80'lerde iken karakteristikliği %90'a yakındır (18).

Servikal ve İmmunolojik İnfertilite: Çiftlerin %1-2'sinde infertilite nedeni olarak karşımıza çıkar. Servikal mukusun yapısı spermin geçiş aşamasını etkiler. Östrajen servikal mukusun artmasını sağlarken, progesteron mukus üretimini baskılar. Ovulasyona yakın servikal mukus miktarı artar, alkali yapıda, sulu ve hücreden fakir olur. Bu dönemde servikal mukusun elastikiyeti ve uzama özelliği artar. Bu özellik Spinnbarkeit testi ile saptanır. Ayrıca östrajen etkisini yansıtan ve mukusun kalitesini Fern testi pozitifdir. Servikal faktörün infertilite üzerine etkisini gösteren klasik yöntem postkoital test (PKT)'tir (18). Postkoital test kolay yapılabilen ve ucuz bir test olmakla birlikte, yapılışı ile ilgili belli bir standart prosedür yoktur.

İnfertil kadınlarda otoantikör oranı fertil kadınlardan daha fazla olduğu saptanmıştır(%15- 45'e karşın (%1-4)(34). İmmunolojik infertilite yönünden değerlendirmek için, antisperm antikörlerin tansında çok çeşitli testler vardır(sperm kompleman bağımlı immobilizasyon, sperm aglütinasyon, mixed aglütinasyon testleri). Ancak bu testlerin infertilite tedavisindeki yeri tartışmalı bir konudur.

Diğer nedenler: İnfertilite ile alakalı diğer nedenler ise konjenital uterin anomaliler, edinsel uterin anomaliler, endometrial fonksiyon bozuklukları ve luteal faz efektidir. Uterusun edinsel anomalileri, endometrial polipler, intrauterin yapışıklıklar ve leiomyomlardır. Endometrial polipin görülme sıklığı %3-5 olarak bilinse de, infertilite problemi kadınlarda asemptomatik endometrial polipin prevalans değerinin %10'lara kadar çıkabileceği bildirilmiştir. İntrauterin yapışıklıklar(Ashermann Sendromu) embriyonun rahim duvarına yerleşmesini engelleyebilir. Cerrahi sonrası hafif ve orta derecede intrauterin adhezyonları olan 52 hastada, adhezyolizis sonrası %90 oranında gebelik oranı saptanmış ve bu gebeliklerin %85'i canlı doğumla sonuçlanmıştır (35).

Leiomyomların infertilite ile ilişkisi ortaya tam konulamamıştır. Fakat uterin kontraktiliteye ve komşuluğundaki implantasyon alanında vasküler ve moleküler değişikliğe sebep olarak infertiliteye neden olabilir (36).

1.1.2.2. Erkeğe Ait İnfertilite Nedenleri

İnfertilite nedenlerinin yaklaşık olarak %50'si erkek kaynaklıdır. Son yapılan semen analizlerinde erkekte reproduktif yeteneğin son 50 yıla nazaran düştüğü görülmektedir. Reproduktif yaştaki erkeklerin %6'sı infertilite problemi ile karşı karşıyadır.

Erkeklerde infertilite nedenlerinin etyolojisi ve dağılımı(%) (37)

○ Cinsel faktörler	1.7
○ Konjenital anomaliler	2.1
○ Endokrin bozukluk	0.6
○ Varikosel	12.3
○ İmmunolojik faktörler	3.1
○ Ürogenital enfeksiyonlar	6.6
○ İdiyopatik semen bozuklukları	75.1
○ Diğer hastalıklar	3.0

1.1.2.3. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite, erkekte normal spermiyogram saptanması ve infertilite açısından kadında yapılan testlerle herhangi bir problem bulunmamasına karşın düzenli korunmasız ilişkiye sonucu gebe kalamama durumudur. Ovuluar bozukluk veya tubal disfonksiyon olan ve anormal spermiyogram değerlerine sahip erkekte infertilite nedenini bulmak nispeten kolaydır. Bu sayılan nedenler etyolojisi bilinen vakaların yaklaşık olarak %75'ini oluşturur. Geri kalan %25'in içinde ise endometriozis(%8), veya muhtelif faktörler(servikal faktör, immünolojik faktörler, uterin faktörler)(%2) ve açıklanamayan infertilite(%15) yer alır (38,39).

1.2. Ovulasyon İndüksiyonu (Oİ)

1.2.1. Tanımı

Overlerin klomifen sitrat (CC) ve gonadotropinlerle uyarılmasına ovulasyon indüksiyonu veya kontrollü ovaryen stimülasyon denir. İlk yapılan IVF uygulamaları uyarılmamış doğal sikluslarda gerçekleştirilmiştir. Fakat bu yapılan

sikluslarda iptal oranı fazladır (%25-75). Siklus başına düşen başarı oranı düşüktür (40,41). Doğal sikluslarda oosit toplanması ve fertilizasyon başarılı olsa bile sadece bir tane olgun oosit ve tek bir embriyo elde edilir. Embriyoları seçmek veya dondurup saklamak gibi bir seçenek yoktur. Bu yapılan siklusların başarısız olması nedeni ile ART uygulayan merkezler, çoklu folikül geliştirmek ve luteinize olmamış oosit toplamak için kontrollü ovaryen stimülasyon tekniğini kullanmayı benimsemişlerdir. Overlerin ilaçlar ile uyarılması çoklu folikül gelişimi sağlarken çok sayıda oosit elde edilmesine olanak sağlar. Böylece fertilizasyonun gerçekleşme olasılığı, transef edilebilecek ve seçilebilecek embriyo şansı ve gebelik elde etme şansı artar (42).

1.2.2.Tedavide Kullanılan İlaçlar

Klomifen Sitrata(CC): Klomifen sitrat düzensiz ovulasyonu veya anovulasyonu olan ve bazal endojen estrojeni normal olan(WHO Grup 2 hastalar)¹ kadınların birinci basamak tedavisidir (43). Klomifen sitrat görevini, intraselüler estrojen reseptörlerini bloke edip hipotalamohipofizer sistemden gonadotropin salınımını uyararak yapar. CC ile yapılan düşük dozda uyarı ile gelişen foliküllerin sayısı artırılabilir. Tedaviye sıklıkla siklusun 3-5. günlerinde 50/100 mg/gün ile başlanır ve tedavi 5-8 gün devam eder. Tedavinin avantajları uygulamanın kolay ve ucuz olması ayrıca hiperstimülasyon olasılığının düşük olmasıdır. Dezavantajları ise az sayıda folikül geliştirmesi endometrium ve servikal mukus üzerine negatif olan antiöstrajenik etkisi, spontan LH çıkışı veya düşük estradiol yanıtına bağlı yüksek siklus iptal oranıdır. ART’de tek başına nadiren uygulanır (42). Klomifen sitrat tedavisi başlanan kadınlarda foliküler gelişim ve ovulasyon yönünden endokrin parametreler ve ultrasonografi ile takip edilmelidir (44).

¹ Gonadotropin düzeyleri normal olan ve endojen estrojen aktivitesi bulunan anovulatuvar kadınlar. Bu gruptaki hastaların çoğu PCOS(polikistik over sendromu) hastasıdır.

Klomifen Sitrat ve Ekzojen gonadotropinler: Tek başına kullanılan klomifen sitrat(CC) tedavisine göre CC ve ekzojen gonadotropinler(Human menopausal gonadotropin(HMG) ve saf gonadotropinler) ile yapılan ardışık tedavilerde ART sonuçları daha başarılıdır(45,46). İlaç maliyeti, ovaryen yanıtın izlenme süreci ve ovaryen hiperstimülasyon riski, GnRH-a ile yapılan uzun protokole göre daha azdır(47,48). Ardışık olarak uygulanan CC/gonadotropin kullanımının uzun protokole göre dezavantajı ise daha az oosit ve embriyo elde edilmesidir.

Ekzojen gonadotropinler: Gonadotropinlerle tedaviye gereksinim duyan anovuluar kadınların çoğu PCOS hastalarıdır ve bu hastalarda genellikle klomifen sitrat direnci olduğu için tedavide gonadotropin gerekmektedir. Ultrasonla takip tedavinin izlem sürecini oluşturur. Gonadotropinler genel olarak FSH ve LH birlikteliği ile idrardan elde edilen HMG formunda veya idrardan elde edilen FSH formundadır. Günümüzde artık DNA teknolojisi ile rekombinant FSH ve LH kullanılmaktadır. Elde edilen rekombinant FSH ve LH ların homojenite ve saflıkları idrardan elde edilenlere göre çok daha iyidir (44).

Rekombinant FSH'nın idrardan elde edilen FSH'ya oranla klinik gebelik oranlarının üstünlüğü standart ART sikluslarında gösterilmiştir (49). Saflaştırılmış gonadotropinlerin avantajı daha tutarlı olmaları, protein içermeleri ve biyolojik aktivitelerinin kişiden kişiye çok az oranlarda değişiklik göstermeleridir (42). Polikistik over sendromlu kadınlar hormonal uyarılara karşı hassa oldukları için düşük dozda gonadotropinlerle başlamak ve foliküler gelişimi USG ile takip etmek gerekir. Bu hastaların aşırı dozda gonadotropin alması hastalarda ovaryan hiperstimülasyon riskini de arttırmaktadır (44).

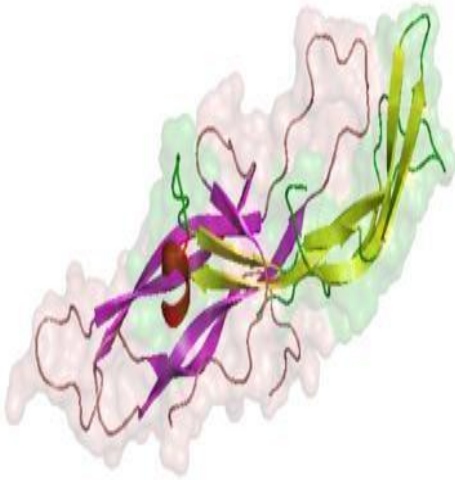
Gonadotropin saliverici(releasing) hormon agonisti(GnRH-a): Ovülasyon induksiyonunda gonadotropinlerin kullanımının dezavantajlarından biri folikül gelişimlerinin birbiri ile uyumlu olmamasıdır. Bunun nedeni gonadotropinlerle tedaviye başlandığında foliküller farklı gelişim aşamasında olduğundan hepsi farklı hızlarda büyümektedir. ART'den herhangi bir uygulama(IVF veya ICSI) için

overlerin uyarılıp OPU zamanı geldiğinde oositler farklı gelişim aşamasında olacağından oositlerin hepsi fertilizasyona hazır olmayacaktır. Diğer bir problem ise erken LH pikidir. hCG enjeksiyonu öncesinde oluşan bu erken LH piki OPU öncesinde ovülasyon olmasına veya prematür luteinizasyona neden olarak endometriumun reseptivitesini implantasyon için kötü etkileyebilir. GnRH agonistleri hipofizde duyarsızlaştırma yaparak hipogonadotropik hipogonadizme neden olmak suretiyle gonadotropin tedavisi sırasında görülen bu olumsuzluklar için bir çözüm olmuştur. GnRH agonistlerinin ART sikluslarında kullanılmasıyla folliküler gelişimde senkronizasyon sağlanmış ve prematür LH artışları %25'lerden %1'e kadar düşmüştür (44).

GnRH agonistlerinin bu tür faydalarına rağmen kullanıldığı sikluslarda daha fazla gonadotropin dozuna ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıyeten luteal fazın baskılanması nedeni ile GnRH agonistlerin kullanıldığı sikluslarda progesteron veya hCG ile luteal destek gerekmektedir. Bu olumsuzlukları nedeni ile GnRH agonist ve antagonsitleri sadece ART sikluslarında kullanılmalı bunun dışında kalan yardımla üreme tekniklerinde kullanılmamalıdır (44).

Gonadotropin salıverici(releasing) hormon antagonisti(GnRH-ant): GnRH antagonistleri GnRH hormonunda bulunan aminoasitlerden birden fazlasının yer değiştirmesiyle ortaya çıkmaktadır. Günümüzde kullanılan antagonistler üçüncü nesil olan setroseliks ve ganirelikstir. GnRH antagonistleri doza bağlı bir şekilde GnRH reseptörlerini bloke edip gonadotropin salınımını çabuk bir şekilde inhibe ederler. GnRH agonistlere göre avantajı gonadotropin reseptörlerini hızlıca bloke etmesi ve erken LH artışı çabuk bir şekilde engellenmesidir. Ayrıca foliküler fazın geç evrelerine kadar kullanılabilmesi ve östrajen eksikliğine neden olmaması da avantajlarından birisidir. GnRH-ant'nin GnRH-a'lerine göre dezavantajı ise agonistlerin kullanımı sırasında LH serum düzeyinin folikül gelişimi için yeterli seviyede olmasına karşın, düşük dozlarda antagonist kullanımında dahi LH seviyesi folikül gelişimi için yetersiz düzeylere inebilir (42).

Human Chorionic Gonadotrophin(hCG): Foliküler stimülasyon ve ardından ovulasyonun gerçekleştirilmesi ilk olarak 1941 yılında Mazer ve Ravetz tarafından uygulanmaya başlanmış bu amaçla gebe domuz ve koyunlardan elde edilen serum gonadotropinleri ile hipofizer ekstreler kullanılmıştır. Daha sonra da hCG ile ovulasyon sağlanmıştır. hCG'nin kullanımı 25 yıldan uzun bir süre gebe kadınların idrarından elde edilerek uygulanıyordu. Günümüzde rekombinant teknolojiler ile biraz daha stabil olan rekombinant hCG üretilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır. hCG' nin asıl görevi endojen LH pikini taklit ederek mayozun tamamlanmasını sağlamak, foliküler rüptür ile birlikte oositin atılmasına yardımcı olmak ve korpus luteumun oluşması için luteinizasyonu sağlamak ve progesteron üretimini başlatmaktır (7).



- Glikoprotein yapısında olup,
- *FSH, TSH ve özellikle de LH ile büyük benzerlik göstermektedir.*
- Bu hormonların hepsinde benzer bir alfa subünit ve de farklı bir beta subünit bulunmaktadır.
- hCG' nin beta subüitesi LH ile %85 benzerlik göstermektedir. Bu özelliği sayesinde HCG ovülasyon indüksiyonunda LH'ı taklit ederek ovülasyonu sağlayabilir.
- LH'den farkı ise oligosakkaritler ve C ucundaki aminoasit sıralamasıdır (7).

Şekil 1.1: hCG'nin Yapısı

hCG' nin yapılma zamanı ve bu zamanın folikül büyüklüğü ile olan ilişkisi Scott ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada değerlendirilmiştir. Buna göre OPU

sırasında toplanan oositlerden en fazla M2² olanların, 18-20 mm büyüklüğündeki foliküler dönemde yapılan hCG iğnesi sonrası elde edildiğini göstermiştir (50). Diğer grupların yaptığı çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş ve hCG için en zamanın 18 mm'lik folikül büyüklüğünün olduğu dönem yapılması gerektiğine karar verilmiştir (7).

1.2.3.Ovulasyon İndüksiyonunda Uygulanan Protokoller

1.2.3.1.Uzun protokoller

Bu tip protokollerde amaçlanan, bir önceki siklusun midluteal döneminde gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti (GnRH-a) kullanılarak endojen hipotalamus-hipofiz-over aksı fonksiyonunun baskılanması ile endojen FSH ve LH'nin salınımının baskılanması ve folikül gelişiminin ekzojen gonadotropinlerle kontrol edilmesidir. Endojen gonadotropinlerin baskılanmasının iki ayrı yararı vardır (51). Birincisi, önceki siklusun geç luteal döneminde başlayan ve bir sonraki siklusta gelişecek olan dominant folikülün seçimini sağlayan folikül stimüle edici hormonun erken yükselmesini engellemektir. Bu sayede baskın folikülün seçimi gecikerek ekzojen gonadotropinlerle çok sayıda folikülün senkronize bir şekilde büyümesine yardımcı olur. Özellikle yumurta rezervi az, bazal FSH düzeyi yüksek ve hızlı folikül geliştiren hastalarda bu durum avantaj sağlar. Uzun protokollerin en büyük avantajı senkronize büyüyen ve aynı boyutta folikül geliştirmeye olanak tanınmasıdır (3).

Uzun protokolda endojen FSH ve LH'nin baskılanmasının bir diğer avantajı ise, endojen LH'nin kontrolsüz ve erken yükselmesi sonucu oluşan prematür luteinizasyon ve ovulasyonun önüne geçilmesidir.

GnRH agonistle tedaviye ovulasyondan bir hafta sonra veya bir önceki siklusun 21. gününde başlanır. Özellikle bu dönemde başlanmasının nedeni, endojen gonadotropin seviyelerinin düşük olması ve bu sayede GnRH

² Oositin matürasyonu tamamlayıp metafaz 2 evresinde olması.

agonistlerinin uygulandığı ilk günlerde yaratacakları ilk alevlendirici(flare) etki ile gonadotropin salgısı üzerinde göstereceği geçici uyarıcı etkinin de kısıtlı kalmasıdır. Flare etki analog(GnRH-a) uygulamasının başlangıcından itibaren en fazla 5-7 gün sürmekte, daha sonra analogun baskılayıcı etkisi devreye girmektedir(52). GnRH agonistlerinin baskılayıcı etkisi genellikle 6-9 gün içinde başlayıp beraberinde endojen gonadotropinlerin baskılanması ve dolayısıyla estrojen ve progesteron seviyelerinin düşmesi sonucunda vajinal kanama görülür. Kanamanın 3. Günü veya GnRH-a kullanımının 14. Günü hasta baskılanmanın kontrolü için çağırılır, serum estradiol(E2) ve transvajinal ultrasonografi (TVUS) ile değerlendirilir. Ultrasonda 10 mm'den büyük follikül olmaması ve 50 pg/ml altındaki E2 değerleri overlerin baskılandığını tanımlamamız için bize yeterli delil sağlar. Overlerin baskılandığı teyit edildikten sonra GnRH-a kullanım dozu baskıyı devam ettirecek seviyeye indirilerek GnRH-a idame dozla tedaviye devam edilmelidir. GnRH analogları ve kullanım dozları aşağıda sıralanmaktadır (Tablo 3)(53).

Tablo 1.3: GnRH analogu kullanım dozu şemaları

GnRH analogu	Kullanım yolu	Standart doz	Minidoz	Ultraminidoz
Leuprolide asetat	Subkutan	2-1 mg	1-0.5 mg	0.5-0.25 mg
Nafarelin asetat	İntranazal	1200 – 600 µgr	800-400 µgr	400-200 µgr
Buserelin asetat	Subkutan/ intranazal	900-450 µgr	600-300 µgr	-
Triptorelin	Subkutan	500-100 µgr	300-100 µgr	-

1.2.3.1.1. Standart doz/minidoz/ultraminidoz uzun protokoller

Uzun protokollerin dezavantajı, endojen gonadotropinlerin baskılanmasını sağlayarak follikül gelişimini gerçekleştiren gonadotropin dozunun artmasıdır (53). Baskılanma, kullanılan GnRH-a'nın kullanım dozu ve süresi ile ilişkilidir. Overlerin üzerindeki baskıyı ve gonadotropin ihtiyacını azaltmak amacıyla yıllar içerisinde GnRH-a'lerin kullanım dozları azaltılmış ve standart dozdan ziyade ağırlıklı olarak minidoz seviyesinde dozların kullanımı tercih edilmiştir. Ultraminidoz seviyesinde olan dozlar başta overleri baskılamada yeterli olsa bile

gonadotropin uyarısı başladığında baskılamada yetersiz kalırlar ve bu nedenle prematür luteinizasyon ve ovülasyon sık görülür. Bu nedenle bu protokoller arasında en çok tercih edilen minidoz şemasıdır (54).

1.2.3.1.2. Analog-stop uzun protokol

Over yanıtı düşük olan kadınlarda bir diğer alternatif GnRH analogunun, overlerin baskılanmasından sonra kesilmesi ve baskılanmayı devam ettirecek dozunda verilmemesidir. Analog-stop uzun protokolde baskılanmayı devam ettiren doz verilmediği zamanla endojen gonadotropinlerde devreye gireceği için over yanıtı kolaylaşmakta fakat bununla birlikte aynı boyutta olmayan folikül gelişimi ve prematür luteinizasyon riski artmaktadır (55).

1.2.3.1.3. Ultralong protokol

Bazal LH düzeyi yüksek olan PKOS'lu olgularda, endojen gonadotropinlerin daha etkili bir şekilde baskılanması için GnRH analogları daha uzun süre kullanılabilir. Ultralong protokol şemasında gonadotropinlere yanıtın gecikeceği de hesaba katılmalıdır (56,57).

1.2.3.1.4. Oral kontraseptif ile kombine uzun protokol

Bu protokole, menstruel siklusun 2. veya 3. gününde oral kontraseptif(OKS) kullanılarak başlanır ve GnRH analogunun başlangıcından 4-5 gün sonrasına kadar devam edilir. Bu sayede bu siklusta korpus luteum veya follikül kist oluşumu baştan engelleneceğinden, GnRH analogunun alevlendirici(flare) etkisi ile oluşabilecek follikül/korpus luteum kistleri ve buna bağlı yetersiz baskılama riski ortadan kalkmaktadır. Bu tekniğin dezavantajı ise overler üzerinde uygulanan baskının daha şiddetli olması ve over rezervi kısıtlı olgularda gonadotropin uyarısına olan cevabın zorlaşmasıdır. Bu nedenle oral kontraseptif ile kombine protokol daha çok yüksek-normal over rezervli hastalar için tercih edilmektedir (58).

1.2.3.2.Kısa protokol

Kısa protokole, önceki siklusun midluteal döneminde GnRH analogu kullanmadan menstrual siklusun başlangıcı ile indüksiyona başlanmaktadır. Dolayısıyla kısa süreli ilaç tedavisi uygulanacağından bu protokole 'kısa' protokol adı verilmiştir. Kısa protokolda, GnRH analogunun uzun süreli kullanmanın getireceği baskılamadan kaçılarak overlerin maksimum düzeyde uyarılması hedeflenir. Eksojen gonadotropinlerle yapılacak olan bu uyarıyı harekete geçirmek için GnRH analoglarının flare(alevlendirici) etkisinden yararlanılır(3). Kısa protokoller genellikle over rezervinin kısıtlı olduğu, ovaryen yanıtı düşük olan olgularda tercih edilmektedir (59,60). Kısa protokoller, flare etki amacı ile GnRH analoglarının kullanılıp kullanılmamasına, kullanıldı ise dozu ve tarzına göre farklı isimler alırlar (3).

1.2.3.2.1.Co-flare protokolü

Bu protokol adını GnRH analoglarının alevlendirici(flare) etkisinden almaktadır. Bu protokolda menstruasyonun 2.günü GnRH analogu kullanılarak başlanır. Bir gün sonra gonadotropinlere başlanarak indüksiyona devam edilir. 6.günden itibaren analogun baskılayıcı etkisi gelişeceğinden , doz yarıya indirilerek tedaviye devam edilir (3).

Kısa protokollerde, endojen gonadotropinler baskılanmadığı için spontan erken LH piki, buna bağlı olarak prematür luteinizasyon ve ovulasyon görülme riski uzun protokollere oranla daha yüksektir(61). LH'nın bazal seviyesinin %10'u geçmesi dahilinde luteinizasyon gerçekleşmektedir. Bu nedenle önden büyüyen folikül büyüklüğü 12-13 mm'ye ulaştığında andan itibaren kan veya idrarda LH testleri yapılarak LH'nın yükselip yükselmediği kontrol edilmeli ve önden büyüyen folikülün 18-19 mm'yi geçmemesine özen gösterilmelidir(61). Kadınlarda özellikle ileri yaşlarda asenkron folikül gelişimi daha sık görüleceğinden, LH piki riski de artmaktadır. Co-flare protokolünde de asenkron folikül gelişimi sık görülebilir.

Önden giden ve matür boyuta ulaşan folikülleri çoğunlukla ara boyutta(12-14 mm büyüklükte) başka bir folikül grubu takip eder. Geriden gelen ara boyut folikül grubunun büyümesini beklerken kısa protokoller çoğunlukla spontan ovülasyon veya LH pikiyle sonuçlanabilmektedir(3).

1.2.3.2.2.Mikrodoz protokol

GnRH analogunun flare(alevlendirici) etkisinin görülebileceği ama prematür ovülasyonun tetiklenme riskinin en düşük olduğu doz araştırmaları sonucu uzmanlar mikrodoz protokolü geliştirmiştir (62-64). Mikrodoz protokolde, önceki siklusta OKS(oral kontraseptif) kombine kullanılarak follikül gelişimi ve korpus luteumun oluşumu engellenmektedir. Bununla beraber hem uzun protokoldeki GnRH analoguna oranla daha hafif bir baskılanma sağlanmakta, hem de tedavi siklusunda foliküler faz başlangıcında GnRH analogunun flare etkisi ile gelişecek korpus luteumun korunması sorunu ortadan kalkmaktadır (3).

Mikrodoz protokolü şu şekilde özetlenebilir: 21 gün süre ile OKS kullanılır (etinil estradiol 0.03 mg + gestoden 0.075 mg). İlaç bitiminde 3 gün ara verildikten sonra estradiol (E2) değeri ile overlerin baskılandığı teyit edilerek 2 gün süre ile 2 x 40 µgr leuprolide asetat başlanmakta ve 3.günden itibaren 450 IU FSH veya HMG(Human menopozal gonadotropin) tedaviye eklenir. Leuprolid asetat kullanımına, hCG(Human chorionic gonadotropin) gününe dek devam edilir (3).

GnRH analogunun başlattığı alevlendirici etki sayesinde ekzojen gonadotropin uyarısı, endojen hormonlar ile de desteklenir (65). Alevlendirici GnRH analogunun dozu, klasik co- flare protokollerinde görülen erken spontan LH yükselmesine sebep olacak düzeye ulaşmamaktadır. Bu nedenle mikrodoz protokolünün co-flare protokolüne göre en büyük avantajı spontan LH yükselmesi riskinin en az seviyede olmasıdır (66). Bu avantaj takipte büyük kolaylık ve tedavide güvenilirlik sağlamaktadır. Ne var ki mikrodoz protokolünde de asenkron follikül gelişimi sorunu yaşanmaktadır (3).

1.2.3.3.GnRH antagonisti protokolü

GnRH antagonistleri saatler içerisinde endojen gonadotropinleri baskılayabildiğinden, ovulasyon indüksiyonu sırasında en büyük riski yaratan erken LH yükselmesi ve buna bağlı olarak gelişebilecek olan prematür luteinizasyon veya ovulasyonu engelleyebilmektedir (67,68). Antagonistlerin kullanılmaya başlanmasıyla, prematür LH yükselmesini önlemek için kullanılan uzun protokoller, GnRH analogu kullanımı ve overlerin baskılanması gerekliliği ortadan kaldırılmıştır. Menstruel siklus başında yapılan depo enjeksiyon veya günlük enjeksiyonlarla prematür LH yükselmesinin önüne geçilir ve bununla birlikte baskılayıcı bir ajan yardımına gerek duyulmadan multiple follikül gelişimi sağlanabilmektedir. GnRH agonistleri ve antagonistleri karşılaştıran ilk çalışmalarda tedavi başarısı açısından anlamlı bir fark bulunmamasına karşın gebelik ve implantasyon oranlarının analog kullanımı ile biraz daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur (69). Aradaki fark ise antagonist sikluslarında asenkron follikül gelişimini olmasına, bazı hastalarda LH'nın aşırı baskılanmasına ve antagonist kullanımına alışma için gereken öğrenme sürecine yorumlanmıştır (70). Antagonistler iki şekilde kullanılabilir. Sabit uygulamada gonadotropin kullanımının 6. gününde 0.25 mg cetrocelix veya ganirelix başlanır ve gonadotropinlerle birlikte hCG gününe dek, hCG günü de dahil olacak şekilde kullanılır. Değişken uygulamada ise önde giden follikül boyutlarının 13-14 mm'ye ulaşmasını takiben 0.25 mg antagoniste başlanır ve sabit uygulamada olduğu tedaviye devam edilir(3). Antagonist uygulaması bazı hastalarda LH düzeyinin aşırı baskılanmasına neden olacağından bazı seçilmiş olgularda tedaviye HMG veya LH içeren preparatlar eklenmesi önerilmektedir (71).

Bodri ve ark.'nın, sekiz randomize kontrollü çalışmanın ve 1,024 oosit donasyonu siklusuna ait bilgileri derleyen metaanalizi sonucunda agonist ve antagonist siklusları arasında klinik sonuçlar açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır (72). Dolayısıyla over yanıtı normal-iyi beklenen olgularda her iki

protokolünde aynı başarı ile kullanabileceği düşünülebilir (3).

1.2.4.Ovulasyon İndüksiyon Monitörizasyonu

Düzenli olarak serum estradiol(E2) bakılması ve over foliküllerinin transvaginal ultrasonografi(TVUS) ile değerlendirilmesiyle uyarıya cevap takip edilir (73). Serum E2 seviyesine ilk olarak stimülasyondan 3-5 gün sonra başlanır. Böylelikle verilen dozun yeterli olup olmadığı anlaşılabilir. Sonrasında ise serum E2 seviyesi takibi ve ultrasonografi ile överler değerlendirilerek alınan cevaba göre hasta 1-3 ün aralıklarla kontrole çağırılır. Genellikle tedavide 7-12 günlük bir uyarı süresine ihtiyaç vardır. Hedef 17-18 mm çapında en az 2 tane folikül elde etmektir. İdeal olanı ise ilaveten bir kaç tanede 14-16 mm çapında folikül olmasıdır. Serum E2 konsantrasyonu foliküllerin olgunluğuna göre değişir (14 mm veya daha büyük folikül başına 200 pg/ml)(42). Ultrasonografide 18 mm çapında 3 folikül varlığında, folikül sayısı 15'den az, endometrium 7-14 mm ve üç çizgi görünümünde ise hCG planlanır (74). Alınan cevap beklenileni karşıladıysa 5000-10000 internasyonel ünite(İÜ) hCG verilmelidir. Eş dozda kullanılan saflaştırılmış hCG yaklaşık olarak 250 ug kadardır (75). hCG'nin yapıldığı gün progesteron bakılmasının prognostik yeri hakkında tartışmalı noktalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda progesteron seviyesi 0.9-1.0 ng/mL'den az olduğunda gebelik oranlarının düşük olduğu gözlenmiş olsa da (76) yapılan diğer çalışmalarda progesteron seviyesi ile gebelik oranları arasında bir bağlantı gözlenmemiştir (42).

1.3.Yardımcı Üreme Teknikleri (ART)

İnfertilite tedavisinde son aşamayı yardımcı üreme teknikleri (ART);in-vitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplâzmik sperm enjeksiyonu (ICSI) oluşturmaktadır. Tedavide temel felsefe ovaryen follüküllerden aspire edilen oositler ile ejakulattan veya cerrahi yöntemler kullanılarak elde edilen spermelerin laboratuvar ortamında bir araya getirilmesi, fertilizasyonu ve in-vitro şartlarda geliştirilen embriyoların intrauterin kaviteye transferidir (3).

ART birçok tekniği kapsamına alır: Gametin intrafallopian tüpe transferi(GIFT) aspire edilen oosit ve spermatozoanın direkt fallop tüplerine yerleştirilmesi, zigotun intrafallopian tüpe transferi(ZIFT); aspire edilen oosit ve spermatozoanın laboratuvarda fertilizasyonu sonucu ortaya çıkan zigotların fallopian tüpe direkt transferi, sperm ile veya mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu(MESA) veya testiküler sperm ekstraksiyonu(TESE) ile elde edilmiş spermilerin intrasitoplazmik olarak enjekte edildiği yöntemleri(ICSI), yardımla embriyo tutunma tekniğini, preimplantasyon genetik teşhisi(PGT), verici oositleri ve embriyoların dondurularak saklanması ART teknikleri içerisindedir (42). Fakat bunlar içerisinde başarı sırasına göre en çok tercih edilen ICSI(intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu) ve IVF(in-vitro fertilizasyon)' dir. GIFT ve ZIFT günümüzde çok tercih edilmemektedir.

1.3.1.Klasik İn-Vitro Fertilizasyon

Steptoe ve Edwards 1978 yılında doğal siklus ile tek bir preovulatuvar insan oositini in-vitro fertilizasyon tekniğini kullanarak ve blastokist evresinde intrauterin kaviteye transferi ile gebelik elde etmişler ve bu gebelik canlı doğumla sonuçlanmıştır (77). IVF işlemi hastaya eksojen gonadotropinlerin verilmesi ile yapılan kontrollü over uyarılmasını, transvajinal ultrasonografi yardımı ile oosit toplama işlemine, laboratuvarda fertilizasyonu ve embriyoların uterusu transservikal olarak transferini içeren ART'den birisidir (42). Başlangıçta IVF uygulamaları fallop tüpleri zarar görmüş, tıkalı veya eksik olan hastalara uygulanırdı. Günümüzde ise, endometriozis, erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite gibi durumlarda IVF tedavisi uygulanmaktadır.

1.3.2.ICSI(İntrasitoplâzmik sperm enjeksiyonu)

İn-vitro fertilizasyonda(IVF) sperm ovumun çok yakınına dahi konulsa bile bazen fertilizasyon başarıya ulaşmaz. IVF’da sıkça rastlanılan fertilizasyon başarısızlığı özellikle belirgin anormal sperm parametrelerinden veya yeteri kadar sperm sayısının olmamasından kaynaklanır. Bu problemin üstesinden gelmek için tek yol gamet mikro manipülasyonlarıdır. Sitoplâzma içine sperm enjeksiyonu(ICSI) tekniği ile tek bir sperm ovum sitoplâzması içine bırakılır. Böylece zona pellusida(ZP)³ ve ovum zarı devre dışı bırakılır. ICSI’nin sperm karakterlerinden bağımsız olarak yüksek fertilizasyon ve gebelik oranı sağlaması nedeni ile erkeğe bağlı verimsizlikte en güçlü mikro manipülasyon yöntemi haline gelmiştir. ICSI’nin tedavi edici olanakları birçok alanda fayda sağlamaktadır:

- Zayıf, ileri doğru, kendiliğinden hareket gücü olan sperm vakalarında,
- Azospermi vakalarında,
- Over rezervi düşük olan hastalarda,
- Ovuma preimplantasyon genetik tanı(PGT) uygulanması düşünüldüğünde,
- Polispermi vakalarının önlenmesinde,

yegane seçenektir (78). Klasik in-vitro fertilizasyon(IVF) tekniğinde hareketli spermler oosite birlikte fertilizasyonun gerçekleşmesi için bir gece inkübatörde tutulurken, ICSI’de ise tek bir sperm hücresi her bir matür oosite enjekte edilir inkübe edilir (79).

³ Zona pellusida: Ovumu çevreleyen jelimsi örtü. Sadece aynı türe ait spermlerin ovuma girmesine izin verir.

2.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Şubat 2017 ile Temmuz 2017 tarihleri arasında Özel Mecidiyeköy Çevre Hastanesi Tüp Bebek Merkezi'ne çocuk sahibi olamama şikayeti ile başvuran, yaşları 23-45 arasında değişen ovulasyon indüksiyonu ve ICSI uygulanan 70 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen hasta dosyalarında çiftlerin infertilite nedenlerini kadında yaş faktörü ve düşük over rezervi, hafif düzeyde erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite oluşturmakta idi. İncelenen 70 hasta dosyasında 57 hastaya embriyo transferi yapıldığı gözlemlenmiştir. Hastaların insan koryonik gonadotropin (hCG) uygulandığı günde ölçülen endometrium kalınlıkları ve serum progesteron düzeyleri, toplam kullanılan gonadotropin dozu, transfer edilen embriyo sayıları gibi parametreleri kaydedilen hasta dosyalarında incelenmiştir. Hastalar 35 yaş ve altı değerler ile 36 yaş üstü değerler olarak iki yaş grubuna ayrıldı. Gruplar arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi.

2.1.Semen Analizi

Değerlendirilmeye alınan hasta dosyalarında her çifte hastanede rutin olarak semen analizi yapıldığı kaydedilmiştir. Semen analizi için incelenecek olan ejakülat en az 48 saatlik cinsel perhiz sonrasında mastürbasyon ile steril bir kaba alınarak incelenmiştir. Cinsel perhizin süresi 7 günü geçmemelidir (80). Steril kaba alınan ejakülatın makroskopik muayenesinde görünümü, viskozitesi, pH'sı ve lifefaksiyon zamanı; mikroskopik muayenesinde ise sperm sayısı, motilitesi WHO'nun 2010 kriterlerine göre hastane laboratuvarında değerlendirilmiş ve hasta dosyalarına kaydedilmiştir.

Tablo 2.1: Klasik Semen Analizi (81)

Görünüm:	Homojen, gri-opakt
Viskozite:	<2 cm
Likefaksiyon süresi:	<60 dk
Volüm:	>2 ml
pH:	7,2-8.0
Sperm sayısı:	>20 milyon/ml
Total sperm sayısı:	>40 milyon
Total motilite:	>% 50
İleri hızlı hareket:	>% 25
Morfoloji:	>% 30 WHO kriteri(>% 14 Kruger Strict kriteri)
Vitalite:	>% 75
Beyaz küre:	<1 milyon/ml
İmmunobead test:	Motil spermatozooların % 50'den azı immün taneciklere bağlı
MAR Testi:	Motil spermatozooların % 50'den azında partiküller yapışık
Bioasseyler	
Hemizone indeks:	>% 35
HOS Testi:	>% 60
Sperm Penetrasyon Assay:	>% 10
Diğer testler	
Glukozidaz(nötral):	>20 mmol
Çinko(total):	>2,4 mmol
Sitrik asit(total):	>52 mmol
Asit fosfataz(total):	>200 U
Fruktoz(total):	>13 mmol

WHO: Dünya Sağlık Örgütü, **HOS Testi:** Hipoosmolar şişme testi, **MAR Testi:** Mikst Aglutinasyon Reaksiyonu Testi

Semen hazırlığı için hastane laboratuvarında swim-up ve gradient teknikleri kullanılmıştır. Swim-up tekniğinde sperm kendi hareketliliği ile semenden ayrılır. Ejakülattaki hareketli sperm sayısının tüm sayıya oranı yüksek olduğu durumlarda ve sperm dışı hücre sayısının düşük olduğu durumlarda bu teknik tercih edilir (82). Gradient tekniği normal sperm ile anormal olanların yoğunluğunun farklı olması prensibine göre çalışılır. Tabakalar hazırlanırken en yoğun olan kısım en altta

olacağından sperm de santifrüj sırasında bu en yoğun tabakaya göç eder ve çökelti oluşturur. Semende bulunan diğer yapılar ve anormal sperm de diğer tabakalara göç eder ve sağlıklı sperm bu teknikle semenden ayrılmış olur (83).

2.2.Ovulasyon İndüksiyonu

Kadın yaşı ve over rezervi üremeye yardımcı siklusların sonucunu etkileyen önemli parametrelerdir. Kadınlarda doğurganlık 30 yaşından sonra azalmaya, 35-40 arasında düşüşe geçmeye devam ederken 45 yaşında neredeyse sıfıra yaklaşır (84, 85). Anti-müllerien hormon (AMH)'ın over rezervinin tespit edilmesinde sağladığı en büyük avantaj siklusun her döneminde bakılabilme olanağı sağlamasıdır. Bu özelliği ile follikül stimüle edici hormon (FSH)'a karşı büyük bir avantaj teşkil etmektedir. Kan testi ile kantitatif bir değer sağlanması USG ile overlerin değerlendirilmesinde zorluk çekilen olgularda antral follikül sayımına karşı avantaj sağlamaktadır (3). Follikül stimüle edici hormon ölçümü ise overlerin ovulasyon indüksiyonuna vereceği cevabın değerlendirilmesinde etkili over rezervini de dolaylı olarak ortaya koyan bir test olduğu kabul edilmektedir (86). Yaşlanma sırasında FSH ve LH seviyelerinin artması fertilitenin azalması ile yakından ilişkilidir (86). İncelediğimiz dosyalarda hastalara stimülasyon öncesinde over rezervinin tespiti için AMH serum düzeylerine bakılmıştır. Bununla birlikte 70 hastaya stimülasyon öncesi adetın 3.günü bazal FSH (folikül stimüle edici hormon) ile bazal E2(estradiol) düzeylerine bakılmıştır. Tüp bebek kliniğinde 70 hasta içinde görülen hastalara bir önceki siklusun luteal fazının ortasından başlayarak GnRH analogu(Suprefact; Sanofi Aventis, Türkiye/Lucrin; Abbot, Türkiye) ile hipofizer down regülasyon uygulaması yapılmıştır. Ortalama down regülasyon sağladıktan sonra hastalara bireyselleştirilmiş dozlarda rekombinant FSH(Gonal-F, Serono, Türkiye/Puregon; Organon, Türkiye) veya HMG (Menogon; Erkim, Türkiye/Menopur; Erkim, Türkiye) ile indüksiyona başlanmıştır. Agonist kullanılmayan hastalara gonadotropin tedavisi başladıktan 5-6 gün sonra GnRH antagonist (Orgalutron; Organon, Türkiye/Cetrotide; Serona, Türkiye) tedavisi

eklenerek eksojen gonadotropin uyarısına devam edilmiştir. Folliküler büyüme klinikte aralıklı olarak düzenli bir şekilde USG ile izlendi. En az iki follikül çapı 18 mm olunca 10,000 IU HCG(Pregnyl, Organon, Türkiye veya Ovitrelle, Serono, Türkiye) uygulandı. hCG'nin uygulandığı günde, ultrasonografi eşliğinde endometriumun kalınlığı ve kandaki progesteron serum düzeylerine bakıldı. Oosit toplama işlemi (OPU) hCG yapıldıktan 36 saat sonra gerçekleştirildi. Hastalara intravenöz sedasyon uygulandı ve TVUS (transvaginal ultrasonografi) eşliğinde oositler aspire edildi.

2.3.İntrasitoplâzmik Sperm Enjeksiyonu(ICSI)

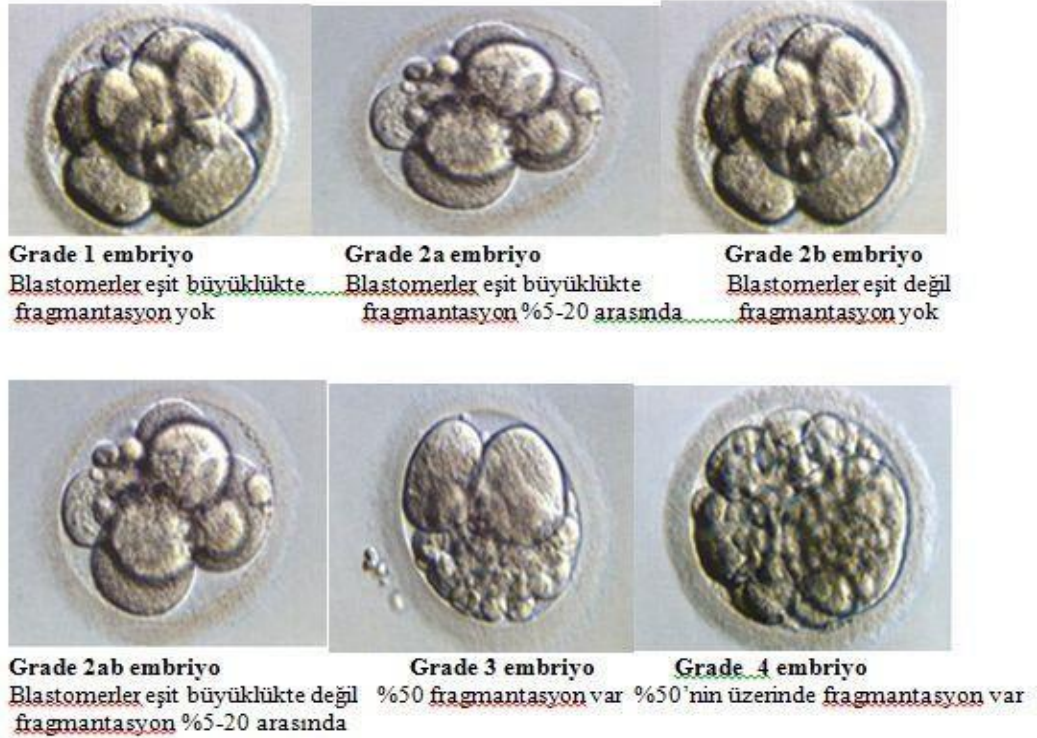
Oosit toplama işlemi tamamlandıktan sonra folliküllerden aspire edilen oositler bir gün önce hazırlanan medyumlu petri kabına aktarıldı ve burada 2-4 saat inkübe edildi. Folliküllerden ICSI işlemi için aspire edilen oositler işlem öncesi mekanik ve kimyasal olarak denüde edildikten sonra invert mikroskopla morfolojik olarak nükleer matürasyonları değerlendirildi. Nükleer matürasyonlarına göre oositler matür(metafaz 2), immatür(metafaz 1 veya germinal vezikül) ve dejenere oositler ayrıldı. Denüde edilen Metafaz II oositlere mikroenjeksiyon işlemi yapıldı.



Şekil 2.1: İntrasitoplâzmik sperm enjeksiyonu (ICSI)

2.4.Fertilizasyon ve Embriyo transferi (ET)

İntrasitoplâzmik sperm enjeksiyonundan 16-20 saat sonra iki ayrı pronuklesun görülmesi ile fertilizasyonun gerçekleştiği tespit edildi. Klivaj 25 saat sonra değerlendirildi. Embriyo transferi ICSI işleminden yaklaşık 48-72 saat sonra yapıldı. Transfer günü embriyolar hücre sayısı ve blastomerlerin simetrisi ile fragmantasyon yüzdesine göre sınıflandırıldı. Birinci kalite(çok iyi kaliteli) embriyolar eşit büyüklükte blastomer içeren ve fragmantasyon görülmeyen embriyolar; ikinci kalite(iyi kalite) embriyolar %1-20 fragmantasyon görülen ve/veya eşit olmayan büyüklükte blastomer görülen embriyolar; Üçüncü kalite(orta kalite) embriyolar ise %21-50 fragmantasyon görülen ve eşit olmayan blastomerler içeren embriyolar olarak sınıflandırıldı. En iyi morfoloji ve evresine uygun gelişim gösteren embriyolar hastanın yaşı ve endometrium kavitesi göz önünde bulundurularak transfer edildi.



Şekil 2.2: ICSI işleminden sonra embriyoların blastomer büyüklüğü ve fragmantasyon oranına göre sınıflandırılması

2.5.İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri R 3.2.3 paket programında yapılmıştır. Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplararası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplararası karşılaştırmalarında Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.BULGULAR

Çalışmamız kapsamında tüp bebek merkezinde bulunan 70 hasta dosyası retrospektif olarak incelenmeye alındı. Bu hastaların 26' sının ICSI siklusu sonucunda gebe kalıp canlı doğum gerçekleştiği saptandı. Çalışmaya dahil edilen 70 hastada hCG enjeksiyonunun yapıldığı gün ölçülen endometrium kalınlığı ve serum progesteron düzeyi olmak üzere iki prognostik faktör açısından iki yaş grubunda değerlendirilmeye alındı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1: hCG enjeksiyonunun yapıldığı gün bakılan endometrial kalınlık ve serum progesteron serum düzeylerinin değerlendirilme aralıkları

Prognostik Faktörler	35 yaş ve altı	36 yaş ve üstü
Progesteron Düzeyi	>1 Ve <1	>1 Ve <1
Endometrial Kalınlık	7 - 8.9 9 – 10.9 11 ve üstü	7 – 8.9 9 – 10.9 11 ve üstü

Çalışma kapsamına dahil edilen 70 hastanın 13'üne embriyoların genetik tarama sonucu sağlam çıkmaması, OHSS riski taşınması gibi nedenlerden dolayı embriyo transferi yapılmamıştır. Embriyo transferi yapılmayan 13 hastanın 7'si ovaryen hiperstimülasyon riski taşıdığından daha sonra gerçekleştirilen dondurulmuş embriyo transferi(DET) ile gebe kalmıştır. 70 hastadan 3'ünde ise gebelik biyokimyasal olarak görülmüş fakat abortusla gebelik sonlanmıştır.

Veriler incelendiğinde gruplar arasında gebeliğin görülmesi açısından “negatif“ , “gebe“ ve “et yok” kategorilerinde incelenmiş ve progesteron bakımından bu kategorilerde anlamlı bir farklılık görülmüştür (p=0,020). Farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığı incelendiğinde;sadece “gebe” grubu ile “ET yok” grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

vardır. Gruplar arasında endometrial bakımından anlamlı bir farklılık yoktur($p=0,059$). Gruplar arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir($p=0,122$). Elde edilen bulgular tablo 3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 3.2: Hastalarda hCG enjeksiyon günü bakılan endometrial kalınlık ve progesteron serum düzeylerinin yaşla birlikte istatistiksel analizi (Kruskal Wallis testi)

	Negatif	Gebe	ET yok	p
	0,458 ± 0,164 0,430 (0,23-0,89)	0,507 ± 0,165 0,485 (0,24-0,86)	0,370 ± 0,189 0,350 (0,14-0,91)	0,020
Endometrial	9,29 ± 0,87 9,30 (7,8-11,0)	9,86 ± 0,79 9,85 (8,6-11,2)	9,85 ± 1,32 9,80 (8,3-13,4)	0,059
Yaş	36,8 ± 4,8 38,0 (27-45)	34,8 ± 5,2 36,0 (23-41)	33,0 ± 5,8 33,0 (24-41)	0,122

Gebelikle sonlanan ICSI sikluslarında hCG günü bakılan serum progesteron düzeyini ele aldığımızda progesteron düzeyinin 0,24-0,86 arasında olan değerlerinin gebelikte etkili olduğunu, ortalama değer olarak 0,485 progesteron düzeyinin canlı doğum oranlarına pozitif bir katkı sağladığını görüyoruz. HCG günü bakılan serum progesteron düzeylerinin 0,89 ile 0,91 arasında 1’e yakın olduğu yüksek durumlarda ve serum progesteron düzeylerinin 0,14 ile 0,23 arasında düşük olduğu durumlarda gebeliğin negatif olduğunu ve tercihen embriyo transferi yapılmadığını görüyoruz. Gruplar arasında oranlar karşılaştırıldığında ise progesteron serum düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık yarattığını görüyoruz ($p=0,020$).

hCG enjeksiyon günü bakılan endometrial kalınlığın ICSI sikluslarına etkisini ele aldığımızda 8,6-11,2 arasında olan endometrial kalınlık değerlerinin siklus sonuçlarını olumlu etkilediğini; değerlerin 11 il 13,4 yüksek olduğu ve 7,8 ile 8,3 düşük olduğu durumlarda gebeliğin negatif sonuçlandığını ve tercihen embriyo transferi yapılmadığını görüyoruz. Gruplar arasındaki oranlar karşılaştırıldığında ise endometrial bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını görüyoruz ($p=0,059$).

ICSI siklusuna alınan hastaları yaş bakımından ele aldığımızda yaş ortalaması 36 olan yaşları 23-41 arasında değişen hastalarda siklus sonuçlarının pozitif olduğunu; yaş ortalaması 38 olup yaşları 27-45 arasında değişen hastalarda gebeliğin negatif sonuçlandığını; yaş ortalaması 33 olan yaşları 24-41 arasında değişen hastalarda ise embriyo transferi yapılmadığını görüyoruz. Gruplar arasındaki oranlar karşılaştırıldığında yaşın ICSI siklus sonuçlarında istatistiksel bakımdan anlamlı bir farklılık yaratmadığını görüyoruz (p=0,122).

Tablo 3.3: Endometrial kalınlık ve yaş altgruplarının ICSI siklus sonuçlarında istatistiksel Analizi (*Fisher-Freeman-Halton)

		Negatif	Gebe	ET yok	Biyokimyasal	p
Endometrial sınıf	7-8,9	8(%29,6)	5(%19,2)	3(%25)	2(%66,7)	0,657*
	9-10,9	18(%66,7)	19(%73,1)	8(%66,7)	1(%33,3)	
	11+	1(%3,7)	2(%7,7)	1(%8,3)	0(%0)	
Yaş	35 ve altı	11(%40,7)	11(%42,3)	8(%66,7)	2(%66,7)	0,429*
	36 ve üstü	16(%59,3)	15(%57,7)	4(%33,3)	1(%33,3)	

Elimizde bulunan hasta verilerine göre endometrial kalınlığı sınıflara ayırdığımızda gruplar arasında endometrial sınıfları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını görüyoruz (p=0,657). Siklus sonuçlarını ele aldığımızda gruplar arasında yaş sınıfları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığını görüyoruz (p=0,429).

İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu siklusuna aldığımız 70 hastada hCG enjeksiyon günü bakılan endometrial kalınlık ve serum progesteron düzeylerinin siklus sonuçlarına etkisi analiz edildiğinde sonuçlar üzerinde P değerinin etkili bir prognostik değer olduğu görülmüş oldu.

4.TARTIŞMA

Yardımla üreme teknikleri ile uygulanan yöntemler neticesinde meydana gelen ICSI siklus iptallerine neden olan bir çok etken bulunmaktadır. Bunlar arasında erkek faktörü, annenin yaşı ve over rezervi ve açıklanamayan infertilite gibi faktörler sayılabilir. Siklus iptallerine neden olan faktörler arasında reseptif olmayan bir endometrium varlığı ve erken ovulasyona neden olabilecek progesteron serum düzeyi gibi prognostik değerler bulunmaktadır.

Çalışmamızda ICSI siklusuna alınan 70 hasta dosyası incelenmiştir. Dosyada mevcut bulunan hCG(Human Chorionic Gonadotropin) enjeksiyonunun yapıldığı gün USG ile ölçümü yapılan endometrial kalınlık değerleri ve serum progesteron düzeyi subgruplarının siklus sonuçlarına etkisi retrospektif olarak araştırılmıştır.

Bugüne kadar yapılan araştırmalardan kimi çalışma hCG günü bakılan endometrial kalınlığın gebeliğe etkisini araştırırken kimi çalışma hCG enjeksiyon günü bakılan serum progesteron düzeylerinin gebeliğe nasıl bir etkide bulunduğunu araştırmıştır. Bizim çalışmamızda hCG enjeksiyon günü bakılan her iki değer de gebelik sonuçlarına etkisi araştırılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen 70 hasta iki yaş grubuna ayrılmıştır: 35 yaş ve altı ile 36 yaş ve üstü 70 hastanın siklus sonuçları progesteron serum düzeyi ve endometrium kalınlığının altgruplarına bakılarak analiz edildiğinde gruplar arası endometrial kalınlık ve yaş bakımından anlamlı bir farklılık görülmediği tespit edilmiştir fakat progesteron grupları bakımından anlamlı bir farklılık görülmüştür. Yaptığımız çalışmada progesteron değerlerinin 1'e çok yakın ve çok düşük olan P değerlerinde gebelik oranlarının azaldığı gözlenmiştir.

Venetic ve ark. araştırmalarını incelediğimizde, progesteron değerlerinin $1,5 <$ olduğu durumlarda gebelik oranlarının düşük olduğu; P değerinin $1-1,5$ olduğu

durumda gebelik oranların daha iyi olduğu; P değerinin <1 olduğu durumda ise doğum oranlarının daha iyi olduğu belirtilmiştir. Retrospektif bir çalışma olduğu için tam dizayn edilmemiştir (87).

Rezaee ve ark. araştırmalarını incelediğimizde, hCG enjeksiyon günü bakılan P değeri $<1,2$ olduğu durumlarda canlı doğum oranlarının yüksek olduğunu; P değeri $>1,2$ iken gebelik oranlarının düşük olduğu tespit edilmiştir (88).

Yukarıda belirttiğimiz iki çalışma ile bizim çalışmamızı karşılaştırdığımızda P değerinin literatürle uyumlu olduğu tespit edilmiştir. hCG günü bakılan serum progesteron düzeyinin siklus sonuçlarını etkilediği yaptığımız bu çalışma ile desteklenmiştir.

Yaşa bağlı gelişen hormonal değişiklikler endometrial fonksiyonları etkilemektedir; buna bağlı olarak da embriyonun implantasyonu ve büyümesi olumsuz yönde etkilenmektedir (89). Endometrial kalınlığın gebeliğin oluşması ve implantasyon için gerekli olduğu bilinmekle birlikte, ART sikluslarına alınan hastalardaki klinik önemi ile ilgili farklı görüşler bildirilmiştir. Rashidi ve ark. çalışmalarında, hCG gününde ölçülen endometrial kalınlığın gebelik oluşumunda prognostik bir değer olmadığı; ancak endometrial kalınlığın 9 mm'den az ve 12 mm'den fazla olduğu durumlarda gebelik oranlarının azaldığını bildirmişlerdir (90). İki yüz hasta ile yapılan bir başka çalışmada hCG gününde ölçülen endometrial kalınlık 9-13 mm arası ve 14 mm'den fazla olmak üzere iki grup olarak karşılaştırılmış ancak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır; fakat artan endometrial kalınlıkla beraber yüksek biyokimyasal gebelik oranları olduğu belirtilmiştir (91). Klinisyenler tarafından kabul gören embriyo transferinin endometrial kalınlığın 7 mm ve >7 mm olduğu durumlarda yapılmasıdır (92).

Bizim yaptığımız çalışmada hCG günü bakılan endometrial kalınlıkları 3 subgrup halinde sınıflandırılmıştır. Endometrial kalınlık 7-8,9 arasında olan grupta 8(%29,6) hastanın negatif sonuç aldığı, 5(%19,2) hastada canlı doğumla sonuçlanan gebelik görüldüğü, 3(%25) hastaya embriyo transferi yapılmadığı ve 2(%66,7)

hastada gebeliğin biyokimyasal olarak görüldüğü tespit edilmiştir. Endometrial kalınlık 9-10,9 olduğu grupta 18(%66,7) hastanın negatif sonuç aldığı, 19(%73,1) hastada canlı doğumla sonuçlanan gebelik görüldüğü, 8(%66,7) hastaya embriyo transferi yapılmadığı ve 1(%33,3) hastada biyokimyasal gebelik görüldüğü tespit edilmiştir. Endometrial kalınlığın 11 ve üzerinde olduğu grupta ise 1(%3,7) hastada negatif gebelik; 2(%7,7) hastada pozitif gebelik; 1(%8,3) hastaya embriyo transferinin yapılmadığı ve bu grupta biyokimyasal gebeliğin görülmediği tespit edilmiştir. Bunun sonucunda endometrium subgrupları arasında istatistiksel analiz sonucu anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Çalışmamızın endometrial kalınlık bakımından literatürle uyumuna bakıldığında yine 7'ye yakın değerlerde gebelik oranlarının düşük olduğu; 9 ile 11'e yakın değerlerde gebeliğin görülme ihtimalinin daha fazla olduğu;11'den yüksek değerlerde ise gebeliğin neredeyse görülmediği tespit edilmiştir.

Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızın sadece P değeri açısından literatürle uyumlu olduğu bilinmekle beraber P değerinin >1 olduğu durumlarda gebelik oranlarının neden düşük olduğu veya <1 olduğu durumda neden yüksek olduğu tam olarak bilinmemektedir. İleriki çalışmalarda olgu sayısının artırılmasıyla gerek yaş gerek endometrial kalınlık gerekse progesterone değerlerinin gebelik oranlarına etkisinin daha net bir şekilde görüleceğini düşünmekteyim.

5.SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmaya dahil edilen 70 hasta dosyası iki yaş grubunda incelemeye alındı. 35 yaş ve altı ile 36 yaş ve üstü hastaların siklus sonuçlarına göre endometrial kalınlık ve serum progesterone değerleri ‘negatif’, ‘gebe’ ve ‘ET yok’ gruplarında analizleri yapıldı. Bu analizlere göre gruplar arasında sadece serum progesteron değerinde istatistiksel bakımdan anlamlı bir farklılık görüldü. Yaş ve endometrial sınıfları da siklus sonuçlarına göre ‘negatif’, ‘gebe’, ‘ET yok’ ve ‘biyokimyasal’ gruplarında analizi yapıldığında gruplar arasında istatistiksel(Kruskal Wallis testi) bakımdan anlamlı bir farklılık görülmedi.

Bu bulgular doğrultusunda çalışmamızı 70 hasta dosyasında bulunan bilgileri göz önünde bulundurarak analiz ettiğimizde sadece progesteron değeri açısından bir sonuç aldığımızı söyleyebiliriz. Buna göre progesteron değerinin <1 olduğu olgularda gebelik değeri yüksek olabilirken 1’e en yakın değerlerde ve çok düşük değerlerde gebelik oranları düşük olduğu gözlenmiştir. İleriki çalışmalarda hasta sayısının artırılmasıyla yaş ve endometrium kalınlığının gebelik sonucuna veya ART sonuçlarına etkisi net olarak anlaşılabilir.

KAYNAKÇA

1. Barbieri R. L. (2004). Female infertility. In: Strauss FJ, Barbieri RL (Eds). Reproductive endocrinology. Pennsylvania: Elsevier Inc. 5th ed. ;pp.663-8
2. Hajishafiha M, Shahbazi Z, Pakniyat A, Oshnouei S, Kiarang N. (2015). Relationship between progesterone level on the day of human chorionic gonadotropin administration with outcomes of intra-cytoplasmic sperm injection in infertile couples. Iran of Reprod Med. 13(7):397-402
3. T.S.R.M. Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği. (2011). Uygulama Kılavuzu: Yardımla Üreme Teknikleri. 2 Ağustos 2017, <http://www.tsrn.org.tr/pro/dosyalar>
4. Edwards RG, Lobo R, Bouchard P. (1996). Time to revolutionize ovarian stimulation. Hum Reprod, 11:917-9.
5. Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, Schats R, Bernards JM, Rekers-Mombarg LT. (2000). Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Hum Reprod, 15:2333-40.
6. Templeton A, Morris JK. (1998). Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization. N Engl J Med, 339:573-7.
7. Ergür RA. (2011). Ovulasyonu Tetiklemede Kritik Noktalar [ppt]. 3. Üreme Tıbbi Derneği Kongresi, Antalya.
8. Koo HS, Cha SH, Kim HO, Song IO, Eung GM, Yang KM, Park CW. (2015). A high response to controlled ovarian stimulation induces premature luteinization with a negative impact on pregnancy outcomes in a gonadotropin-releasing hormone antagonist cycle. Clin Exp Reprod Med. 42(4): 149-155.
9. Bosch E, Valencia I, Escudero E, Crespo J, Simo's C, Remohi J. (2003). Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in-vitro fertilization outcome. Fertil Steril.80: 1444-1449.
10. Bustillo M, Stern JJ, Coulam CB. (1995). Serum progesterone at the time of human chorionic gonadotropin dose not predict pregnancy in in-vitro fertilization and embryo

transfer. *Hum Reprod.*10: 2826-2860.

11. Arıcı A. (2012). Yardımcı Üreme Teknikleri. *Görünüm*, 16(4).
12. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Öneroğlu LS. (1996). Erkeğe bağlı infertilite, *Androloji. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ed. Ankara: Güneş, s: 1119-1129,1287.
13. Shoham Z, Di Carlo C, Patel A, Conway GS, Jacobs HS. (1991). Is it possible to run a successful ovulation induction program based solely on ultrasound monitoring? The importance of endometrial of endometrial measurements. *Fertil Steril*, 56:p:836-841.
14. Ender Yumru A, Öndeş B. (2011). İnfertil Çifte Yaklaşım ve İn Vitro Fertilizasyon'a Doğru Hasta Seçimi. *JAREM*, 1;57-60.
15. Alıcık M. (2010). Ovulasyon İndüksiyonu ve İntrauterin İnseminasyon Yapılan Olgularda Başarıyı Etkileyen Faktörlerin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi, Edirne.
16. Mosher WD, Pratt WF. (1991). Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril*. 56(2):192-3.
17. Munster K, Schmidt L, Helm P. (1992). Length and variation in the menstrual cycle—a cross-sectional study from a Danish county. *Br J Obstet Gynaecol*. 99(5):442-9.
18. İnal A. (2009). İnfertil Olgularda Gonadotropinli Süperovulasyon Siklusları ile Klomifen Sitratl Minimal Stimülasyon Siklusları Sonuçlarının Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi, Edirne.
19. World Health Organization. (1980). Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol 17b luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and progesterone. *Am J Obstet Gynecol*. 138:383-90.
20. Hoff JD, Quigley ME, Yen SS. (1983). Hormonal Dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab*, 57: 792-6.
21. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. (1996). *Novak Jinekoloji*. Williams & Wilkins, Baltimore-Nobel, İstanbul.
22. Preovulatory follicular size: a comparison of ultrasound and laparoscopic measurements. *Fertil Steril* 1980;34: 24-6.

- 23.** Kerin JF, Edmonds DK, Warnes GM, Cox LW, Seamark RF, Matthews CD, Young GB, et al. (1981). Morphological and functional relations of Graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements. *Br J Obstet Gynecology*, 88(2): 81-90.
- 24.** Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. (1994). Luteal phase defect: The sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril*. 62: 54.
- 25.** Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PKOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome(PKOS). *Hum Reprod* 2004;19: 41-7.
- 26.** Hasdemir PS, Terzi H, Koltan SO. (2015). Hipogonadotropik Hipogonadizm Olgularına Yaklaşım: İnfertilite Tedavisi ve Uzun Yönetim. *Med J of Kocaeli*. 4;1: 13-18.
- 27.** Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. (2004). The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Meta*, 89: 2745-9.
- 28.** Zawadzki JK, Dunaif A. (1992). Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam GR (eds). Polycystic ovary syndrome. Boston: *Blackwell Scientific Publications*, 377-84.
- 29.** Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.
- 30.** Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19: 41-7.
- 31.** Speroff L, Glass N, H. Kase R. (2005). Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility. 7th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 84-1133.
- 32.** Blackwell RE. Fauser BC. (1989). Clinical aspects of aging of the female reproductive system In: Soules M (Eds.). Problems in Reproductive Endocrinology and

Infertility, New York, NY, 43-89.

33. Musich J, Behrman S. (1983). Surgical management of the obstruction at the uterotubal junction. *Fertil Steril*, 40: 423-40.

34. Forti G, Krausz C. (1998). Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab*. 129: 4177-88.

35. Ismajovich B, Lidor A, Confino E, David MP. (1985). Treatment of minimal and moderate intrauterine adhesions (Asherman's syndrome). *J Reprod Med*. 30(10): 769-72.

36. Richards PA, Richards PD, Tiltman AJ. (1998). The ultrastructure of fibromyomatous myometrium and its relationship to infertility. *Hum Reprod Update*. 4: 520-5.

37. World Health Organization. (2000). WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press.

38. Collins, J.A. and P.G. Crosignani, (1992). Unexplained Infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *Int J Gynaecol Obstet*. 39(4): 267-75.

39. Guzick, D.S., et al., (1994). Infertility evaluation in fertile women: a model for assessing the efficacy of infertility testing. *Hum Reprod*. 9(12): 2306-10.

40. Report on optimal evaluation of the infertile male infertility: American Urological Association, Inc. American Society for Reproductive Medicine, 2001.

41. K. Aydos. (2007). Azospermi olgularında yaklaşım. 68: 12-17.

42. Tunç, Ş. (2014). Spontan Yoldan ve Yardımcı Üreme Teknikleri ile Gebe Kalan Hastaların Maternal, Fetal ve Perinatal Özelliklerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya.

43. Kousta E, White DM, Franks S. (1997). Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update*. 3: 359-365.

44. Posacı C, Doğan E. (2004). Over stimülasyonunda hangi ajan kime nasıl uygulanmalıdır. *TJD Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi*. 6: 41-47.

45. Crosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfalussy E, Rubin B. (1993). Recommendations of the ESHRE workshop on 'unexplained infertility'. Anacapri,

August 28-9, 1992, *Hum Reprod* 1993;8: 977-980.

46. Randall JM, Templeton A. (1991). The effects of clomphina citrate upon ovulation and endocrinology when administired to patients with unexplained infertility. *Hum Reprod.* 6: 659-664.

47. Navot D, Laufer N, Kopolovic J, Rabinowitz R, Birkenfeld A, Lewin A, et al. (1986). Artificially induced endometriyal cycles and establishment of pregnancies in the absence of overies. *New England J Med.* 314: 806-811.

48. Centers for Disease Control and Prevention, Amereican Society for Reproductive Medicine, 2001 assisted reproductive technology success rates, U.S. Department Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA, 2003.

49. Daya S, Gunby J. (2003). Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley&Sons, Ltd.

50. Scott RT, Hofmann GE, Muasher SJ, Acosta AA, Kreiner DK, Rosenwaks Z. (1989). Correlation of follicular diameter with oocyte recovery and maturity at the time of transvaginal follicular aspiration. *J In Vitro Embr Transf.* 6: 73-75.

51. Meldrum DR. (1989). GnRH agonists as adjuncts for in vitro fertilization. *Obstet Gynecol Surv.* 44: 314.

52. Cedars MI, Surey E, Hamilton F, et al. (1990). Leuprolide acetate lowers circulating bioactive luteinizing hormone and testosterone concentrations during ovarian stimulation for oocyte retrieval. *Fertil Steril.* 53: 627.

53. Kahraman S, Yakın K. (2000). Ovulasyon İndüksiyonu, Esin Ofset.

54. Feldberg D, Farhi J, Ashkenazi J, et al. (1994). Minidose gonadotropin-releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril.* 62: 343.

55. Dirnfeld M, Fruchter O, Yshai D, et al. (1999). Cessation of gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRH-a) upon down-regulation versus conventional long GnRH-a protocol in poor responders undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 72: 406.

56. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, et al. (2002). Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in-vitro fertilization-

embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 78: 699.

57. Rickes D, Nickel I, Kropf S, Kleinstein J. (2002). Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 78: 757.

58. Genazzani AD, Petraglia F, Battaglia C, et al. (1997). A long-term treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist plus a low-dose oral contraceptive improves the recovery of the ovulatory function in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 67: 463.

59. Kligman I, Rosenwaks Z. (2001). Differentiating clinical profiles: predicting good responders, poor responders, and hyperresponders. *Fertil Steril*. 76: 1185.

60. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. (2003). Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 9: 61.

61. Spandorfer S, Navarro J, Kump LM, et al. (2001). "Co-Flare" stimulation in the poor responder patient: predictive value of the flare response. *J Assist Reprod Genet*, 18: 629.

62. Schoolcraft W, Schlenker T, Gee M, et al. (1997). Improved controlled ovarian hyperstimulation in poor responder in vitro fertilization patients with a microdose follicle-stimulating hormone flare, growth hormone protocol. *Fertil Steril*. 67: 93.

63. Surrey ES, Bower J, Hill DM, et al. (1989). Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 69: 419.

64. Surrey ES, Schoolcraft WB. (2000). Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertil Steril*. 73: 667.

65. Scott RT, Navot D. (1994). Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovulation induction for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 61: 880.

66. Leondires MP, Escalpes M, Segars JH, et al. (1999). Microdose follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) compared with luteal phase GnRH-a for ovarian stimulation at in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 72: 1018.

- 67.** Meldrum DR, Rivier J, Garzo G, et al. (1994). Successful pregnancies with unstimulated cycle oocyte donation using an antagonist of gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril*. 61: 556.
- 68.** Oberye JJJ, Mannaerts BMJL, Huisman JAM, et al. (1999). Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of ganirelix (Antagon/Orgalutran). Part II dose-proportionality and gonadotropin suppression after multiple doses of ganirelix in healthy female volunteers. *Fertil Steril*. 72: 1006.
- 69.** Al-Inany H, Aboulghar M. (2002). GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod*. 17: 874.
- 70.** The North American Ganirelix study group: Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2001;75: 38.
- 71.** Westergaard LG, Laursen SB, Andersen CY. (2000). Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotropic women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod*. 15: 1003.
- 72.** Bodri D, Sunkara SK, Coomarasamy A. (2010). Gonadotropin-releasing hormone agonists versus antagonists for controlled ovarian hyperstimulation in oocyte donors: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2010 Aug 3.
- 73.** Al-Inany H, Aboulghar M. (2002). GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod*. 17: 874- 875.
- 74.** Meldrum D. (1989). GnRH agonists as adjuncts for in vitro fertilization. *Obstet Gynecol*. 44: 314-316.
- 75.** Urbancsek J, Withhaus E. (1996). Midluteal buserilin is superior to early follicular phase buserilin in combined gonadotropin –releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 65: 966- 971.
- 76.** Ron EI R, Herman A, Golan A, Soffer Y, Nachum H, Caspi E. (1992). Ultrashort gonadotropin- releasing hormone agonist (GnRH-a) protocol in comparison with the long-acting GnRH –a protocol and menotropin alone. *Fertil Steril*. 58: 1164- 1168.
- 77.** Steptoe PC, Edwards RG, Purdy JM. (1980). Clinical aspects of pregnancies

established with cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol.* 87: 757- 768.

78. Palermo GD, Neri QV, Takeuchi T, Veeck L, Rosenwaks Z. (2004). Sitoplazma içine sperm enjeksiyonu: Teknik. İrez T, Arda O, Kaleli S.(Ed.). Yardımla Üreme Teknikleri Temel Kitabı: Laboratuvar ve Klinik Görüşler. (s. 171-180). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.

79. Yılmaz, T. (2016). İn-Vitro Fertilizasyon ve Embriyo Transferi Sikluslarında Folikül Sıvılarında Anti-müllerian Hormon (AMH) Düzeyleri ile Oosit, Embriyo Kalitesi ve Gebelik Sonuçları Arasındaki İlişki. Yüksek Lisans Tezi. Yeniüzyıl Üniversitesi, İstanbul.

80. Kerin JF, Edmonds DK, Warnes GM, Cox LW, Seamark RF, Matthews CD, et al. (1981). Morphological and functional relations of graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements. *Br J Obstet Gynaecol.* 88(2): 81-90.

81. Günalp S, Aktan E, Yücel A (Ed.). (2002). WHO laboratuvar el kitabı: İnsan semeni ve sperm servikal mukus etkileşimi değerlendirilmesi. Ankara: Tıp Teknik Yayınevi.

82. Oğuz, Y. (2013). Sperm Hazırlama Yöntemi Olarak “Swim-up” ve “Gradient” Tekniklerinin DNA Fragmantasyonuna Etkilerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Gazi Üniversitesi, Ankara.

83. Henkel RR, Schill WB. (2003). Sperm preparation for ART. *Reprod Biol Endocrinol.* 1: 108- 129.

84. Templeton A, Morris JK, Parslow W. (1996). Factors that affect outcome of in-vitro fertilization treatment. *Lancet.* 348(9039): 1402-6.

85. Krey L, Liu H, Zhang J, Grifo J. (2001). Fertility and maternal age. *Ann NY Acad Sci.* 943(1): 26-33.

86. Szamatowicz M, Grochowski D. (1998). Fertility and infertility in aging women. *Gynecol Endocrinol.* 12(6): 702-10.

87. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Lainas GT, Sfontouris IO, Tarlatzis BC and Lainas TG, et al. (2015). Estimating the net effect of progesterone elevation on the day of the hCG on live birth rates after IVF: a cohort analysis of 3296 IVF cycles. *Hum Reprod.* 30(3): 684- 691.

- 88.** Rezaee Z, Ghaseminejad A, Forootan M, Hosseinipoor T, Forghani F. (2012). Assessment of serum progesterone level on the day of hCG injection in infertile polycystic ovarian syndrome patients referred to women's hospital, Tehran, 2009. *Int J Fertil Steril*. 5(4): 231-234.
- 89.** Momeni M, Rahbar MH, Kovanci E. (2011). A meta-analysis of the relationship between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization cycles. *J Hum Reprod*. 4(3): 130-7.
- 90.** Rashidi B, Sadeghi M, Jafarabadi M, Nejad E. (2005). Relationships between pregnancy rates following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection and endometrial thickness and pattern. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 120(2): 179-84.
- 91.** Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Rye PH. (1992). Endometrial pattern and thickness associated with pregnancy outcome after assisted reproduction Technologies. *Hum Reprod*. 7(3): 418-21.
- 92.** Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJ, Mol BN, Opmeer BC, Broekmans FJ. (2014). Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 20(4): 530-541.

ÖZGEÇMİŞ

İsim Soyisim : Yonca YAR

Adres : Gülbahar mahallesi Güneybir sokak Yıldız Apt.
No:20/6 Mecidiyeköy ŞİŞLİ/İSTANBUL

Cep Telefonu : 0(533) 363 45 04

E-Posta : yoncayar87@gmail.com

Eğitim Durumu : Yüksek Lisans **Doğum Tarihi:** 28 / 09 / 1987
Medeni Durum : Bekar **Doğum Yeri** : Seyhan / ADANA
Toplam Tecrübe : 3 yıl 7 ay **Ehliyet** : Yok
Çalışma Durumu : Çalışıyorum **Ask. Durumu** : Muaf
Uyruk : T.C.
Yüksek Lisans : Maltepe Üniversitesi
Üniversite : Gazi Üniversitesi
Lise : Seyhan Çukurova Lisesi

Yabancı Dil : İngilizce - Elementary

Bilgisayar Bilgileri MS Office

Sertifika Bilgileri Bilgisayar İşletmenliği Sertifikası - 2010
Yıldız Teknik Üniversitesi Pedagojik Formasyon
Eğitim Sertifikası - 2014

İş Deneyimleri Özel Mecidiyeköy Çevre Hastanesi
Laboratuvarı - Biyolog

Sigara Kullanımı Yok

Hobiler Tiyatro, Sinema, Klasik Müzik, Kitaplar

Referanslar Prof. Dr. Ümit ÖZEKİCİ – Maltepe Üniversitesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı
0(532) 573 23 76
Hüseyin KESİK – Özel Mecidiyeköy Çevre Hastanesi
Laboratuvar Teknikeri
0(533) 267 94 34