



T.C.YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

KLİNİK EMBRİYOLOJİ PROGRAMI

**ZAYIF YANIT VEREN IVF OLGULARINDA EMBRİYO VE
HORMONAL PARAMETRELERİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAHAR DEMİR

DANIŞMAN

PROF. DR. TÜLAY İREZ

İSTANBUL-2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ETİK KURUL ONAYI.....	ii
ÖZET.....	iii
SUMMARY.....	iv
SİMGE VE KISALTMALAR.....	v
TABLOLAR.....	vi
GRAFİKLER.....	vi
ŞEKİLLER	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. KADIN İNFERTİLİTESİ.....	5
2.2. ZAYIF YANIT VEREN OLGULAR (POOR RESPONDER)..	7
2.3. KADINDA REPRODÜKTİF HORMONLAR.....	10
2.4. ANTİMULLERYAN HORMON (AMH).....	12
2.5. IN VITRO FERTİLİZASYONDA SEMEN ANALİZİ.....	15
2.6. OOSİT GELİŞİMİ	17
2.7. IN VITRO FERTİLİZASYONDA EMBRYO DEĞERLENDİRMESİ.....	22
3. MATERYAL VE METOD.....	24
4. SONUÇLAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	32
6. KAYNAKLAR.....	37
7. ÖZGEÇMİŞ	50

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının planlanmasında, oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren, sonsuz sevgi ve saygı beslediğim, her daim öğrencisi olmaktan gurur duyduğum ve yüksek lisans eğitimim boyunca her konuda bilgisini, desteğini esirgemeyen değerli hocam **Prof.Dr.Tülay İrez'e**,

Eğitim hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, önüme çıkan her zorlukta bana yol gösteren, her daim yanımda olacaklarını bildiğim, tüm başarılarımın temel mimarları olan canım babam **Abdullah Demir'e**, canım annem **Menfiat Demir'e**, ve her zaman manevi desteklerini hissettiğim **ablalarım**,


İyi günde kötü günde cümlesini onda öğrendiğim, her türlü zorlukta, attığım her adımda her zaman yanımda olan ve tez çalışmamda da desteğini esirgemeyen nişanlım **Mervan Gül'e**,

Sadece tez çalışmamda değil her konuda desteğini esirgemeyeceğini bildiğim canım arkadaşım **Tuğçe Durmuş'a**,

En sevdiğim arkadaşım, bir tanecik dostum, güzel kardeşim **Öznur Aktay'a** ve onun değerli arkadaşı **Ronay Çetin'e**,

Bu zorlu süreçte bana göstermiş oldukları anlayış, destek ve sevgilerinden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ETİK KURUL ONAYI



T.C.
Istanbul
YENİ YÜZYIL
ÜNİVERSİTESİ

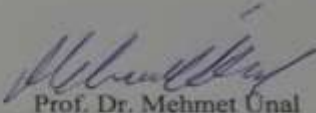
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: 09.05.2017/025
Konu: Prof. Dr. Tülay İrez 'in etik
kurul kararı

İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi :26.04.2017 tarihli yazınız

Koordinatörlüğünü Prof. Dr. Tülay İrez'in üstlendiği, Biyolog Bahar Demir'in yardımcılığında gerçekleştirilecek olan "Zayıf Yanıt Veren IVF Olgularında Embriyo ve Hormonal Parametrelerin İncelenmesi" başlıklı araştırma önerisi hakkında ilgi yazınız ve ekleri 4 Mayıs 2017 tarihinde toplanan Üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup, etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.
Gereğini saygılarımla arz ederim.


Prof. Dr. Mehmet Ünal
Istanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

EK:
Etik kurul Değerlendirme Formu

©2017yuzuil.edu.tr e-tanitim@yeniuzuil.edu.tr

ÖZET

ZAYIF YANIT VEREN IVF OLGULARINDA EMBRİYO VE HORMONAL PARAMETRELERİN İNCELENMESİ

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız, zayıf over rezervli, ‘*poor responder*’ diye tanımlanan olgularda bazal hormonal parametrelerin ve embriyonik parametrelerin ve tedavi protokollerinin incelenmesi ve bu sonuçlar ile gelişen embriyo parametrelerinin karşılaştırılmasıdır.

Materyal-Metod: Alman hastanesi Tüp bebek merkezinde 2012-2014 yılları arasında infertilite sebebiyle başvuran 110 hastanın IVF sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmada kadınların yaşı, hormonal parametreleri, total oosit sayısı ile IVF oosit sayısı ve embriyo gelişim düzeyleri üzerinde değerlendirme yapılmıştır. Zayıf yanıtlı (*Poor responder*) hasta grubunda 32 hasta verileri ile açıklanamayan infertilite hasta grubunda ise 78 hasta verileri kaydedilerek inceleme altına alınmıştır. Çalışmanın istatistiksel analizi IBM SPSS STATISTICS sürüm 24 programı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Bu çalışmada zayıf yanıt veren olgularda kadın yaşının, FSH bazal değerinin, ovulasyon indüksiyon süresinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Antral folikül sayısının ve HCG günü E2 değerinin ve Antimüllerian hormon değerinin ise düşük olduğu görülmüştür. Tüm ovaryen yetersizlik olgularında kontrole kıyasla benzer sayıda grade 1 embriyo ve transfer günü (3.gün) 8 hücreli Gr.1 embriyo sayısı bulunduğu görülmüştür.

Sonuç: Düşük over rezervli hastaların daha düşük serum AMH değerlerine, daha yüksek FSH değerlerine sahip olduğu ancak 3. Gün gelişen grade 1 ve 2 embriyo sayılarının farklı olmadığı, hipogonadotropik hipogonadizm olgularının tedavi sonrası kontrole benzer embriyo sayısı ve gebelik oranlarına sahip olduğu görülmüştür. Çalışmamızda yaşa bağlı ovaryen yetersizlik olguları ile POF olgularının 3. Gün grade 1,2 embriyolarının sayıca benzerlik gösterdiği halde gebeliklerinin düşük oranda olmasının yüksek FSH düzeylerinin embriyo implantasyonu ile ilişkisi olabileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: *poor responder*, açıklanamayan infertilite, AMH.

SUMMARY

STUDY OF EMBRYONIC AND HORMONAL PARAMETERS IN IVF CASES WITH POOR RESPONSE

Purpose: The purpose of this study is to review the basal hormonal parameters and embryonic parameters and treatment protocols in cases with poor over reserves, which are defined as “*poor responders*”, and to compare these results with developed embryonic parameters.

Materials-Method: IVF results of 110 patients who were admitted to the In Vitro Fertilization Centre at the Alman Hospital due to infertility between 2012 and 2014. The study evaluated the age of women, hormonal parameters, total number of oocytes and IVF oocytes, and the level of embryonic development. Data of 32 patients in the poor responder group and 78 patients in the unexplained infertility group were recorded and evaluated. The statistical analysis of the study was performed with the IBM SPSS STATISTICS program version 24.

Findings: The study revealed that the age of women, FHS basal value and the ovulation induction time are higher in poor responder cases. It was also revealed that the number of antral follicles and E2 value on the HCG day and the antimullerian hormonal value were lower. In all cases of ovarian failure, the number of grade 1 embryos and the 8-cell grade 1 embryos on the day of transfer (day 3) were similar to the controls.

Conclusion: It was understood that the patients with low over-reserves had lower serum AMH values, higher FSH values but the number of grade 1 and 2 embryos developed on day 3 were not different, and the cases of hypogonadotropic hypogonadism had a number of embryos and pregnancy rates after the treatment that were similar to the control. Our study has demonstrated that the number of grade 1 and 2 embryos on day 3 were similar among the cases of age-related ovarian failure and POF cases, although pregnancy rates were low, which may be associated with embryonic implantation of high FSH levels.

Keywords: *poor responder, unexplained infertility, AMH.*

SİMGELER

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

POR: Zayıf Over Yanıtı

IVF: In vitro fertilizasyon

ET: Embriyo transferi

E2: Estradiol

FSH: Folikül stimulan hormon

AMH: Anti-müllerian hormon

AFC: Antral folikül sayısı

GAST: GnRH agonist stimülasyon testi

CCCT: Klomifen sitrat testi

EFORT: Eksojen FSH overyan rezerv testi

ICSI: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu

IUI: İntrauterin inseminasyon

ESHRE: Avrupa Üreme ve Embriyoloji Derneği

ACE: Klinik Embriyoloji Derneği

BFS: İngiliz Fertilite Derneği

TABLolar

Tablo 1. Kadında İnfertilite Nedenleri.	5
Tablo 2. Zayıf ovaryan yanıtı (POR) için Bologna kriterlerine ilişkin tartışmaların ana konuları ve endişeleri.....	8
Tablo 3. Normal Semen Parametreleri	15
Tablo 4. Gözlem zamanlaması.	25
Tablo 5. 4.Gün embriyo skorlaması	26
Tablo 6. Blastokist skorlaması.	26
Tablo 7. Zayıf yanıt veren ve kontrol açıklanamayan infertil olgularda demografik veriler	28
Tablo 8. Zayıf yanıt veren hastalar ve kontrol grubunun embriyolojik verileri.....	29
Tablo 9. Ovaryen yetersizlik olgularının ayrı değerlendirilmesi,kontrol olgular ile verilerin karşılaştırılması.....	30

GRAFİKLER

Grafik 1. İnfertiliteyi etkileyen faktörler.	4
--	----------

ŞEKİLLER

Şekil 1. Ocak 2004 ile Aralık 2009 arasında Modena IVF üniversite biriminde giren 3825 kadında yaş ve POR (bulunmayan veya ≤ 3 oosit elde edildiğinden dolayı iptal edilen sikluslar) düşük over yanıtı arasındaki ilişki.....	9
Şekil 2. Hipotalamik-pitüiter-gonadal eksen.	10
Şekil 3. Hipofiz gonadotropinleri ve over arasındaki iletişim öğeleri vurgulanarak menstrüel döngü özeti.	11
Şekil 4. AMH sekresyonu ve major fonksiyonu.....	13
Şekil 5. İnsan hayatında AMH sekresyonu evreleri.	13
Şekil 6. Folikülogenezde gelişen oositlerin çizim ile gösterilmesi.....	17
Şekil 7. Düzenleyicilerin diyagramatik temsili ve in vivo da memeli folikül ve oosit gelişiminin zaman dilimlerinde şematik gösterimi.	20

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, bir yıl boyunca düzenli olarak (haftada iki gün) çiftlerin korumadan cinsel ilişkiye girmesine rağmen gebelik elde edememesi olarak tanımlanır. Kısacası üreme fonksiyonunun tam olarak yerine getirilememesi durumudur (1). Dünya sağlık örgütünün (WHO) yaptığı son araştırmalara göre çiftelerin yaklaşık %8-10 u bu sorunla karşılaşmaktadır. Bu da yaklaşık 50-80 milyon insanın aile kurma sorunuyla karşılaştığını göstermektedir (2).

İnfertilite hem erkek hem de kadından kaynaklanabilmektedir. Tıbbi verilere bakıldığında, infertilite kaynağı açısından %30 erkek, %45 kadın ve %25 de açıklanamayan faktörün etkili olduğu belirtilmiştir (3,4). Fertilitiyi etkileyen faktörlere bakıldığında bunlar; yaş, ilişkiye girme sıklığı ve zamanı, pelvik ameliyatlar, alkol ve sigara gibi kötü alışkanlıklar, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, ilaçlar, kimyasallar, radyasyon ve strestir (5,6).

Kadına bağlı infertiliteye ait nedenlere bakıldığında vulva ve vajene ait faktörler, over kaynaklı faktörler, tubal faktörler, uterin faktörler, servikal faktörler ve diğer faktörlerdir (7, 8, 9). Kadınlarda üremenin yaşlanmaya bağlı olarak ele alınmasında en önemli parametreler primordiyal folikül rezervi, oositlerin sayısı ve kalitesidir. Yumurtalık rezervinin tükenmesi durumu menopoza ile sonuçlanırken, menopoza öncesi dönemde azalan üreme potansiyeli öncelikle oosit sayısı ve kalitesi ile ilişkilidir (10).

Yumurtalık yetersizliği veya zayıf over yanıtı (POR), üreme çağındaki kadınlarda over foliküler havuz miktarındaki azalmayı gösterir ve birçok çift için infertilitenin önemli nedenlerindedir. Yumurtalıklardaki foliküler rezervin azalması nedeniyle over yanıtının düşük olması (POR), in vitro fertilizasyon-embriyo transferi (IVF-ET) işlemi sırasında toplanan oosit sayısının azlığı ile sonuçlanır (11). IVF geçiren çok sayıda kadını etkileyen zayıf over yanıtı (POR), toplumda %5-18 arasında görülmektedir (12). İnfertilite tedavisinin bir yöntemi olarak in vitro fertilizasyonun (IVF) kabul görmesi nedeniyle POR varlığı anlaşılmıştır. IVF

uygulanan kadınların yaklaşık olarak % 10' unun gonadotropin stimülasyonuna kötü yanıt göstereceği düşünülmektedir (13, 14, 15). Bununla birlikte, infertilite popülasyonunda insidans çok daha yüksek olabileceğinden, birçoğuna hiçbir zaman tam bir değerlendirme veya IVF yapılmayabilir.

Azalan yumurtalık rezervleri, kadınlarda çoğunlukla 30'lu yaşların sonlarında ortaya çıkan bir durum olmakla birlikte, genç kadınlarda da ortaya çıkabildiği görülmektedir. Folikülogenezde 37-38 yaşlarında folikül sayısının 25.000 kritik değer altına düştüğünde hızlanan bir düşüş olduğuna inanılmaktadır (16,17).

Günümüzde over rezervinin değerlendirilmesinde birçok testler geliştirilmiştir. Bunlar statik ve dinamik değerlendirmeler olarak ayrılır. Statik değerlendirmeler yaş, estradiol(E2), inhibin-B, serum bazal folikül stimulan hormon(FSH), anti-müllerian hormon (AMH) seviyeleri; ultrasonografik overyan hacim, overyan stromal kan akımı ölçümleri, bazal antral folikül sayısı(AFC) ve overyan biyopsidir. Dinamik değerlendirmeler ise GnRH agonist stimülasyon testi (GAST), Klomifen sitrat testi (CCCT) ve eksojen FSH overyan rezerv testidir (EFORT). Yapılan araştırmalar da en güvenilir testin ne olduğu tam olarak belirlenememişken AMH en güvenilir belirteçlerden biri olarak öne sürülmüştür (18,19,20,21). Son zamanlarda serum AMH düzeyinin AFC ve toplanan oositlerin sayısı ile anlamlı derecede korelasyona sahip olduğu ve bu durumun IVF sikluslarından sonra azalmış düşük (abortus) insidansı ve yüksek fertilizasyon oranı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (22).

POR'lu kadınların IVF uygulamasında folikül gelişimi konusunda henüz öngörülebilecek kriterler tam olarak oluşturulmamıştır. Bu nedenle, bu tür kadınlarda basit tedavi yöntemlerinin rolü ve üreme yıllarındaki kadınların genel bir popülasyonunda POR'un etkileri klinik açıdan çok önemli alanlardır (23).

Zayıf ovaryen yanıt (POR) için genellikle kabul görmüş tanı ölçütlerinin olmaması, bu kadınlarda tedavi girişimlerinde anlamlı bir karşılaştırma yapılmasını kısıtlamıştır. POR'lu kadınların IVF uygulamasında folikül gelişimi konusunda

henüz öngörüleebilecek kriterler tam olarak oluşturulmamıştır. Bu nedenle, bu tür kadınlarda basit tedavi yöntemlerinin rolü ve üreme yıllarındaki kadınların genel bir popülasyonunda POR'un etkileri klinik açıdan çok önemli alanlardır (23).

POR'lu olgularda embriyo gelişiminde önceden belirlenen standartlar henüz oluşturulmamıştır. Bu çalışmadaki amacımız, zayıf over rezervli, '*poor responder*' diye tanımlanan olgularda bazal hormonal parametrelerin ve embriyonik parametrelerinve tedavi protokollerinin incelenmesi ve bu sonuçlar ile gelişen embriyo parametrelerinin karşılaştırılmasıdır.



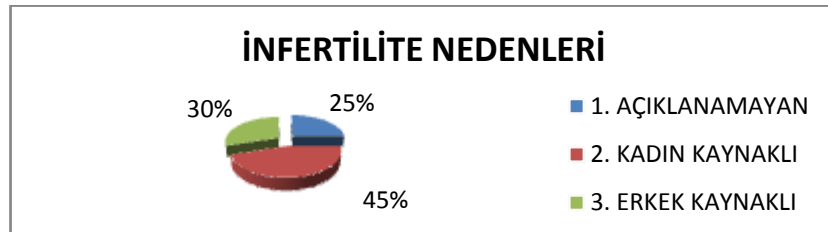
2. GENEL BİLGİLER

2.1.KADIN İNFERTİLİTESİ

İnfertilite, herhangi bir kontrasepsiyon kullanılmadan 1 yıl sonrasında gebelik başarısızlığı olarak tanımlanır. İnfertilitenin çiftlerin yaklaşık %10-15 ine denk geldiği tahmin edilmektedir. Cinsel yolla bulaşan hastalıkların pelvik inflamatuvar hastalığa neden olması ve doğurmayı geciktirme eğilimi nedeniyle son on yılda yaygınlık artmıştır. Birçok şey doğurganlığı etkiler: hastanın yaşı (bir kadın için en fazla üreme yeteneği 21-24 yaş arasında olur), koitus sıklığı (sık cinsel ilişki daha yüksek gebelik oranına yol açar), kısırlığın süresi (kısırlık süresi, yaş veya koital frekansa bakılmaksızın infertilite süresi arttıkça azalır), bazı ilaçlar ve tedavileri, beslenme ve duygusal faktörlerdir (24).

Yapılan araştırmalara oranla infertilitenin eşlerin duygusal durumlarını, sosyal yaşamlarını, cinsel yaşamlarını, evlilik ilişkilerini etkilediği ortaya çıkmaktadır. Özellikle kadınlarda erkeklere kıyasla daha yoğun etkiler görüldüğü belirtilmiştir. Erkeklerde dikkat edilen kriterler; yaşam biçimi (fazla çalışma, işsizlik, stres), beslenme bozukluğu, endokrin hastalıkları, çocukluk hastalıkları, genito üriner problemler, aşırı alkol ve sigara alışkanlığı ve koitus öyküsüne ilişkin bilgilerdir. Kadında ele alınan kriterler ise yaşam biçimi, beslenme alışkanlıkları, endokrin hastalıkları, menstural hikâye (menarş yaşı, siklus düzeni ve süresi), pelvik hastalıklar, aşırı alkol ve sigara alışkanlığı, kullanılan kontraseptif yöntemlere ilişkin bilgilerdir (25).

Tıbbi verilere bakıldığında, infertilite kaynağı açısından %30 erkek, %45 kadın ve %25 de açıklanamayan faktörün etkili olduğu belirtilmiştir (4).



Grafik 1. İnfertiliteyi etkileyen faktörler (4).

İnfertiliteyi etkileyen kadın ve erkek kaynaklı birçok faktör vardır. Kadına ait nedenlerin bir kısmı Tablo 1 'de verilmiştir.

Tablo 1. Kadında İnfertilite Nedenleri (6).

Kadına Ait Nedenler	
1. Vulva ve vajene ait faktörler	2. Uterin faktörler
Anatomik bozukluklar	Gelişimsel anomaliler
İmperfore himen	Endometrial ve miyometrial tümörler
Vajende septum olması	İntrauterin polipler
Parsiyel/total vajen yokluğu	Travma
Disparünü	Enfeksiyon (PID vb)
Vajinismus	Skar dokusu
Vajen pH'sının alkalileşmesi	Endometriozis
3. Overe bağlı faktörler	4. Servikal faktörler
Ovulasyon düzensizlikleri	Anormal servikal mukus
Hipofiz-over arasındaki hormonal dengesizlik	Servikal osta sertlik ya da polipler
Over tümörleri	6. Diğer faktörler
Oral kontraseptifleri bıraktıktan sonra gelişen amenore	Kronik hastalıklar (Diyabet, tiroid vb.)
Erken menopoz	Cinsel yolla bulaşan hastalıklar
Radyasyon	Fazla ya da düşük kilo
5. Tubal faktörler	Sigara, alkol ve madde kullanımı
Tubal tıkanıklık	Çok fazla düşük yapmış olma
Tubal hasar, tubaların kıvrımlı olması	Stres
Tubanın fibrial kısmının yokluğu	
Bir tubanın yokluğu	
Tubal enfeksiyon	
Tubal yapışıklık	
Anormal tubal silial hareket	

İnfertilite, fallop tüplerine zarar verebilecek, ovülasyona müdahale edebilen veya hormonal komplikasyonlara neden olabilen bir takım tıbbi durumdan kaynaklanabilir. Bu tıbbi durumlar pelvik inflamatuvar hastalık, endometriozis, polikistik over sendromu, erken over yetmezliği, zayıf over yanıtı (*poor responder*), uterin fibroidler ve çevresel faktörleri içerir. İnfertilite birincil ve ikincil olarak tanımlanmaktadır. Kadınlarda infertilitenin diğer nedenleri ovulasyon sorunları, tüp tıkanıklığı, yaşla ilişkili faktörler, uterus sorunları, tubal bağlama ve hormon düzensizliği olup, erkek infertilitesinin başlıca nedeni sperm sayısı ve kalitesinin düşüklüğüdür. Birincil infertilite de gebelik hiç gerçekleşmemişken ikincil infertilite de gebe kaldıktan sonra gebelikte zorluk çekilerek düşük gerçekleşmiştir. İnfertilite de en önemli faktör yaştır. Doğurganlık yaşla birlikte azalır. Kadın doğurganlığı 18-24 yaşları arasında zirveye ulaşırken, 27 yaşından sonra düşmeye başlar ve 35 yaşından sonra büyük bir oranda düşer. Yumurtalık rezervi açısından bakıldığında 30 yaşındaki normal bir kadının rezervi %12 iken 40 yaşındaki kadının rezervi % 3 kadardır. Ovulatuvar disfonksiyonu yaşlı bir kadında genç kadına kıyasla daha sık görülür (26).

İnfertilite tedavisinde amaç sorunları gidererek doğal yolla çifti bebek sahibi yapabilmektir. Çiftlerin %85-90 'ı tıbbi ve cerrahi tedaviye yanıt vererek infertiliteye neden olan sorun çözülmektedir. Kalan %10-15 lik kısım ise yardımcı üreme tekniklerinden yararlanmaktadır. Yardımcı üreme teknikleri gebelik elde edemeyen çiftlerin olumlu yanıt almak için yapılan tüm işlemleri içeren ileri tekniklerdir (27, 28, 29, 30).

2.2. ZAYIF YANIT VEREN OLGULAR (*POOR RESPONDER*)

In vitro fertilizasyon başarısı son on yılda çarpıcı bir şekilde artmıştır; özellikle stimulusya zayıf yanıt veren hastalarda bu problemi ortaya koymuştur. Bu hastalarda, menstrual siklusun 3. gününde azalmış inhibin-B üretimi yanı sıra artmış FSH ve östradiol seviyeleri ile görüldüğünden yumurtalık rezervleri azalmıştır (31).

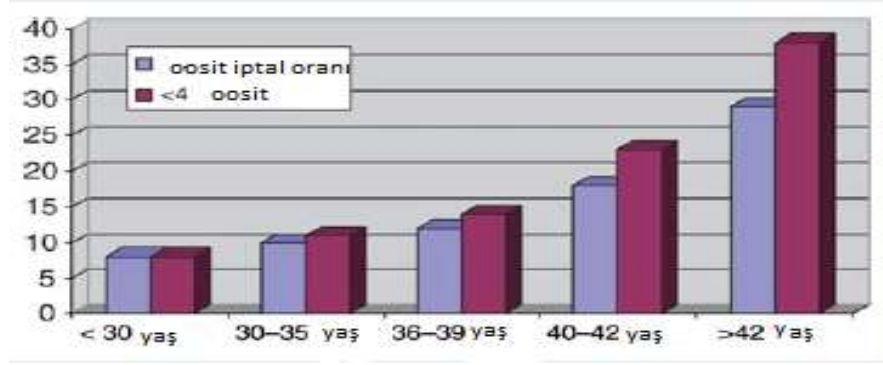
Yardımcı üreme teknolojilerinin klinik uygulamasında, hastaların belirli bir bölümünün kontrollü yumurtalık uyarısına uzun süre ortalama sayıdan az sayıda follikül üretmek cevap vermesi olarak değerlendirilir. Bu kişiler genel olarak “*poor responder*” olarak tanımlanır. Zayıf yanıt verenler, embriyo üretiminin azalması sonucunda gebelik potansiyelinin azalmasına durumuyla karşılaşır ancak *poor responder* protokolleri ile tedavi edilebilirler ve tatmin edici sonuçlara ulaşabilirler (32). Yumurtalık rezervlerinin erken tükenmesini esas alan yaşlanma ve önceki over ameliyatı gibi çeşitli faktörler, zayıf yanıt ile ilişkilendirilmiştir; bununla birlikte, over fonksiyonundaki eksiklikler dışında mekanizmalar, intraovaryan faktörler veya gonadotropin reseptör regülasyonundaki değişiklikler de dahil edilmiştir (33).

Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE), zayıf yumurtalık yanıtı (POR) tanımını basit ve tekrarlanabilir bir şekilde standartlaştırmak için 2011'de Bologna kriterlerini yayınladı (34). Bologna ESHRE konsensüsü, kadınlarda aşağıdaki üç özellikten en az ikisinin mevcut olduğu durumda "zayıf over yanıtlayıcılar" olarak tanımlıyor: (i) ileri maternal yaş (≥ 40 yaş) veya POR için herhangi bir risk faktörü, (ii) daha önceki zayıf ovaryan yanıtı (geleneksel stimülasyon protokolüne sahip ≤ 3 oosit), ve (iii) anormal ovaryan rezervi testi (antral folliküler sayısı (AFC) $< 5-7$ follikül veya AMH $< 0.5-1.1$ ng / ml). Sonuç olarak, bu tanıma dahil olmak için bir kadın 40 yaşından fazla olmalı veya daha önce en az bir kontrollü ovaryum hiperstimülasyon döngüsü geçirmiş olmalıdır. Böylece, zayıf over rezervinin belirteçleri olan ve daha önce hiç ART (yardımcı üreme teknolojileri) uygulanmamış genç infertil bir kadın Bologna kriterlerini karşılamamaktadır (35). Zayıf over yanıtının (POR) insidansı %9 ile % 24 arasında olduğu belirlenmiştir (36).

Zayıf yumurtalık yanıtı, düşük yumurtalık rezervinin ve erken yumurta yaşlanmasının bir belirtisi olarak kabul edilmektedir. Bu işlemi açıklamak için düzenlenen birincil teori, Primordial, intermediyer ve primer folliküller dahil olmak üzere, büyümekte olan folliküllerin yumurtalık havuzunun tükenmesi ve uterus içinde en fazla olduğu düşünülerek kademeli olarak menopoza doğru küçülmesidir. Oosit miktarında ve kalitesindeki düşüşün açıklanması için çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. Bunlar fetal yaşam boyunca germ hücresi oluşumundaki olası farklılıklar, oositi çevreleyen granülosa hücrelerinin kalitesindeki değişiklikler, çocukluk ve üreme hayatında oositlere birikmiş birtakım hasarları içerir. Çeşitli olası mekanizmalar, farklı hastalarda farklı etkiler yaratabilir ve önerilen her tedavi modu oosit kalitesi üzerinde farklı etkilere sahip olabilir. Böylece bazı hastalarda sonucu iyileştirmeyebilir (34).

Tablo 2. Zayıf ovaryan yanıtı (POR) için Bologna kriterlerine ilişkin tartışmaların ana konuları ve endişeleri (34).

1. Populasyonun homojenliği
2. Cut-off değerleri * Yaş * Alınan oosit sayısı * AFC ve AMH
3. Yaş dışındaki risk faktörleri
4. Kaliteli oosit sayısı
5. Over teşhisi
6. Büyük ölçekli doğrulama



Şekil 1. Ocak 2004 ile Aralık 2009 arasında Modena IVF üniversite biriminde giren 3825 kadında yaş ve POR (bulunmayan veya ≤ 3 oosit elde edildiğinden dolayı iptal edilen sikluslar) düşük over yanıtı arasındaki ilişki. Tüm hastalar, yaşa bağlı olarak farklı FSH / HMG başlangıç dozları ile konvansiyonel COS protokollerine tabi tutuldu. Beklendiği gibi POR prevalansı, kadın yaşla birlikte artmaktadır (37).

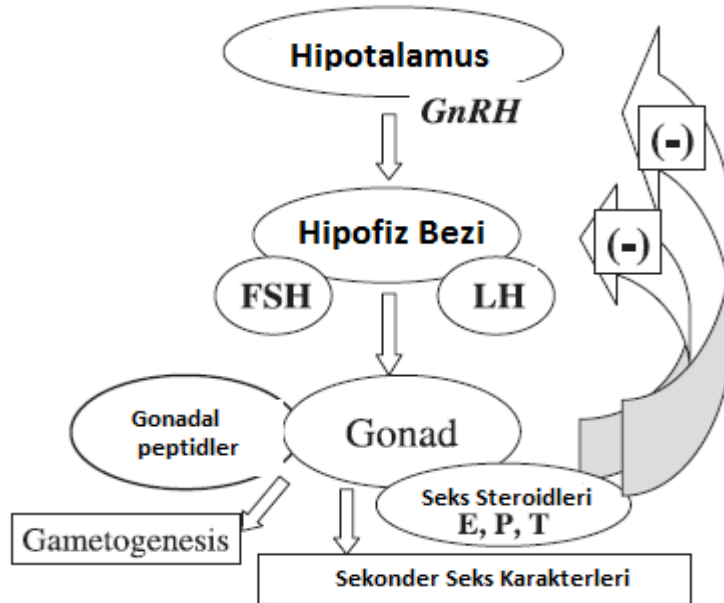
2.3. KADINDA REPRODÜKTİF HORMONLAR

Yumurtalık rezervi, over folikül havuzu boyutundan ve oositlerin kalitesinden oluşur, yaş arttıkça azalır ve bir kadının reproduktif fonksiyonunun azalmasına neden olur (38). Reproduktif fonksiyon overde folikül gelişimi, dominant folikülün seçilmesi, ovulasyon ve endometriyumun implantasyon için hazırlık aşamalarını içermektedir (39). Ovaryum üç sınıf seks steroidi üretir: estrogenler, progestinler ve androjenler. Seks hormonlarının üretimi yumurtalık aktivitesi ile dalgalanmaktadır (40).

Over rezervinde yaşlanmayı takiben incelenen değerler; anti-Müller hormon (AMH), inhibitör B, follikül stimüle edici hormon (FSH), östradiol ve antral folikül sayısı (AFC) dır. Müllerian inhibe edici madde olarak da bilinen AMH, yumurtalık folliküllerini çevreleyen granüloza hücreleri tarafından üretilen bir glikoproteindir. AMH'nin çoğunluğu primer ve preantral folliküller tarafından salındığından, düzeyleri gonadotropin'den bağımsızdır ve bu nedenle over rezervinin FSH gibi diğer hormonlardan daha tutarlı bir ölçüsüdür. Düşük AMH, doğal yumurtalık yaşlanmasına ve infertiliteye neden olmuştur. İnhibin B, yumurtalıkta küçük antral folliküllerle üretilen bir heterodimerik glikoproteindir. İnhibin B, FSH sekresyonuna negatif geri besleme sağlar ve foliküler fazda en yüksek seviyededir. AFC

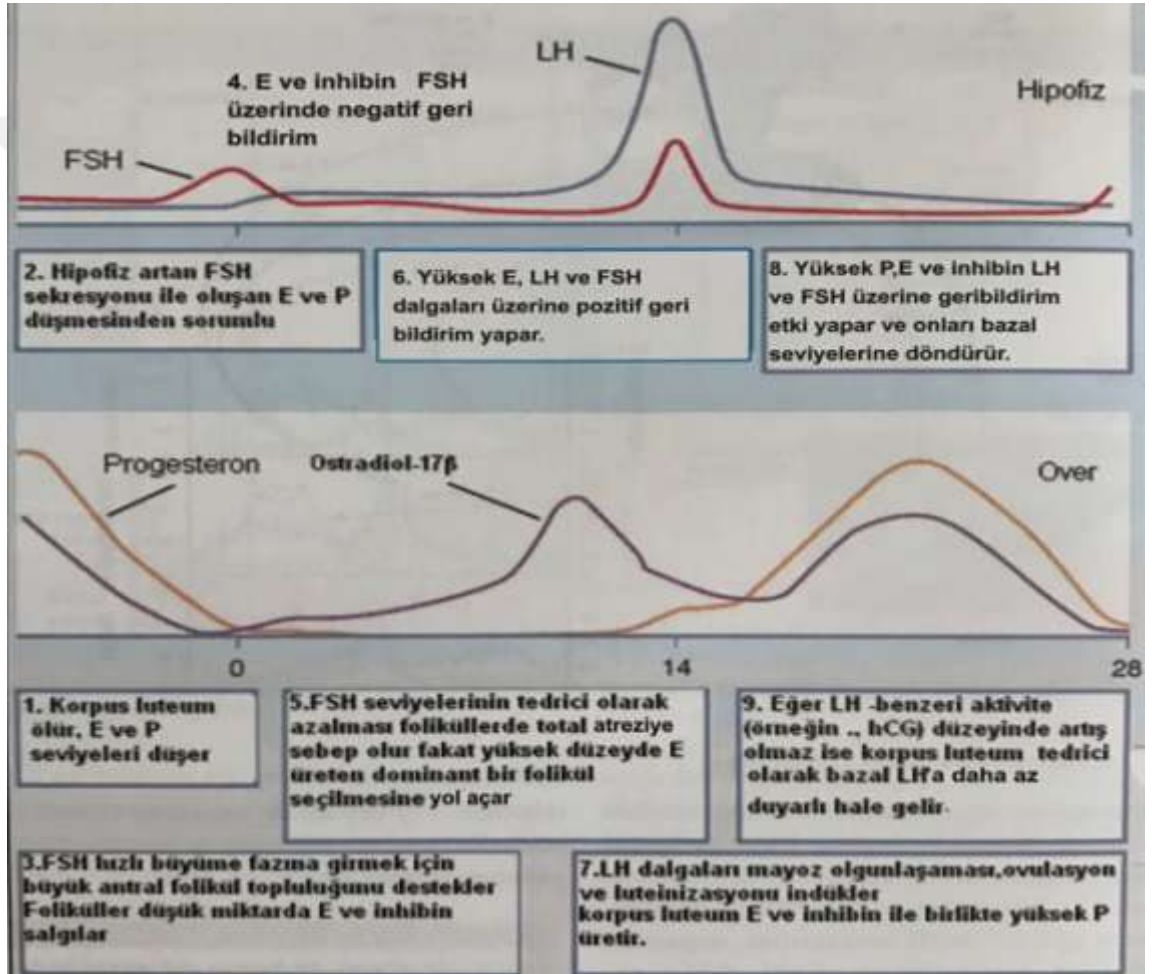
yumurtalık yaşlanmanın bir ultrason belirteçidir. Üreme yaşlanması ile primordiyal folikül havuzu azalır. Yardımcı üreme tekniğinde, düşük AFC kötü yumurtalık yanıtı ile ilişkilendirilmiştir. Düşük AFC için çeşitli kesilme noktaları (genellikle en az 4 veya 6) zayıf over yanıtının öngörülmesinde tanımlanmıştır (41).

Klasik olarak cinsel steroid hormonları, normal reproduktif fonksiyon rolleri ile tanımlanmıştır. Östradiol ve progesteron, yumurtalık tarafından üretilen başlıca cinsiyet hormonlarıdır. Hipotalamik pitüiter-gonadal ekseninde hipotalamustan gonadotropin salınım hormonu epizodik bir şekilde salınarak anterior hipofizden gonadotropinler, luteinize edici hormon (LH) ve follikül stimüle edici hormonu (FSH) üretmesini aktive eder. LH ve FSH hem gametogenezi (spermatogenezi veya oogenezi) hem de steroidogenezi kontrol etmek için gonada hareket etmek için pulsatil bir şekilde salınırlar. Başlıca estrogenler arasında östradiol, estron ve estriol bulunur. Estradiol, yumurtalıkların ürettiği başlıca östrojendir. Büyük progestin, ağırlıklı olarak yumurtalıklar tarafından üretilen ancak aynı zamanda dokularda lokal olarak yapılan progesterondur. Progestinler, merkezi sinir sisteminde hem cinsel davranışları hem de nörotransmitter fonksiyonlarını modüle etmek için önemli yerel etkilere sahip olabilir (42).



Şekil 2. Hipotalamik-pitüiter-gonadal eksen. GnRH, gonadotropin salıcı hormon; FSH, follikül uyarıcı hormondur; LH, lüteinizan hormon; E, östrojen; P, progesteron; T, testosteron (42).

Overlerdeki değişimin en büyük etkeni ön hipofizden salgılanan gonadotropik hormonlardan FSH ve LH tarafından kontrol edilmektedir. Menstrüel döngünün başlamasıyla LH ve FSH en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Gonadotropinlerin salgısı ise östrodiol, progesteron ile glikoprotein olan inhibin A ve inhibin B ile negatif-pozitif feedback mekanizması ile kontrol edilir (43).



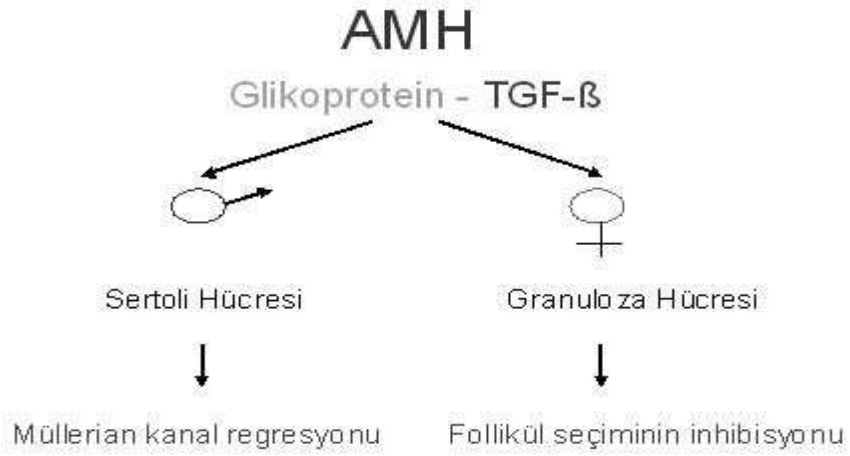
Şekil 3. Hipofiz gonadotropinleri ve over arasındaki iletişim öğeleri vurgulanarak menstrüel döngü özeti (44).

2.4. ANTİMÜLLERYAN HORMON (AMH)

Kronolojik yaşın artmasıyla kadın doğurganlığın azaldığı uzun zamandır bilinmektedir. Döl verimi doğurganlığındaki yaşa bağlı düşüş büyük olasılıkla oositlerin niceliğindeki ve kalitesindeki düşüğe bağlıdır. Azalmış yumurtalık rezervinin bir sonucu olarak, kadınların doğal olarak gebe kalma yeteneği 40 yaşından sonra kısıtlanır. IVF-ICSI siklusları yumurtalık rezervini değerlendirmede oldukça önemlidir. Zayıf yanıt veren (Poor responder) olgularda düşük oosit alımında IVF siklusları doğrudan etkilidir (45).


Poor responder olarak adlandırılan hastalarda yetersiz oosit üretimi gerçekleştiği için yüksek dozlarda uyarıcı ilaçlar gerektirir. Over rezervinin kantitatif değerlendirilmesinde serum anti-Müllerian hormon (AMH) konsantrasyonu kullanılmaktadır. Transforman büyüme faktörü β familyasının bir üyesi olan AMH, granüloza hücrelerinde üretilir. Serum AMH düzeylerinin antral folikül sayısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Menstrüel siklus boyunca stabil bir AMH değeri elde edilmelidir. AMH düzeyinin, bazal FSH, östradiol ve inhibitör gibi diğer belirteçlerle karşılaştırıldığında over rezervinin daha iyi bir göstergesi olduğunu göstermiştir. AMH düzeyi, kontrollü yumurtalık uyarımında hem yüksek tepki hem de zayıf tepki öngörmek amacıyla yaygın bir şekilde IVF ortamında kullanılır (46).

AMH sekresyonu pre-antral ve erken antral folliküllerin aktivitesini yansıtabilir, bu da over folliküler rezervinin değerlendirilmesinde umut verici bir parametre olabilir (47). Glikoprotein yapıda olan AMH, erkekte seks diferansiyonunda düzenleyici rol oynar ve fetal testisin sertoli hücreleri tarafından salgılanır. Dişilerde ise gelişmekte olan folikülün granüloza hücreleri tarafından salgılanır. Erkekte Müllerian kanalının regresyonunda rol oynarken kadınlarda folikül seçiminin inhibisyonunda (Şekil 4) rol oynar.



Şekil 4. AMH sekresyonu ve major fonksiyonu (48).

AMH erkeklerde prenatal ve yenidoğan dönemde yüksek konsantrasyonda iken puberte döneminde düzeyi düşmektedir. Kadınlar ise AMH değeri puberte döneminde artış göstererek reproduktif dönemde en üst seviyeye ulaşırken menapoz döneminde azalmaya (Şekil 5) başlamaktadır (48).

		
Prenatal	↑↑↑	∅
Yenidoğan	↑↑↑	∅ / +
Puberte	↑	↑
Reproduktif	+ (seminal > serum)	↑↑↑
Menopoz		∅

Şekil 5. İnsan hayatında AMH sekresyonu evreleri (49).

Adet döngüsü sırasında serum AMH düzeyinde yalnızca küçük değişiklikler meydana gelir. Bu sebeple AMH, menstrüel siklusun herhangi bir gününde

ölçülebilir. AMH'nin yumurtalıktaki ana fizyolojik rolü, folikül gelişiminin erken aşamalarının inhibisyonu ve baskın olmayan bir follikülün alınmasının önlenmesi ile sınırlı görünmektedir. AMH, 2002'den bu yana over rezervi işareti olarak kullanılmıştır. AMH oosit miktarı adına iyi bir belirleyici iken yumurta kalitesi hakkında bilgi vermeyebilir (50). Klinik uygulamarda AMH için belirlenen en iyi cut-off değerleri 0.5 ila 1.1 ng / ml aralığındadır (37).

2.5. IN VITRO FERTİLİZASYONUYGULAMASINDA SEMEN ANALİZİ

Erkek infertilitesinin araştırılmasında semen analizi önemli bir yöntemdir (51). 1980'den bu yana, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) uygun sperm analizi için tavsiyeler yayınlamaktadır. WHO, manuel sperm analizini standart ve seminolojik muayene için referans yöntem olarak önermektedir (52).

Semen analizinde normalite' terimini ('normal dağılım' olarak adlandırmak yerine 'geleneksel 'Gauss dağılımı' olarak anılır) yorumlamak için iki olası yol vardır. Birincisi, yalnızca bir alt popülasyonun anormal olarak kabul edilmesi gereken yeri belirlemek için biyolojik bir kriter belirlemeden dünyayı olduğu gibi tanımlamayı amaçlayan 'istatistiksel normallik' olarak düşünülebilir. Değerlerin dağılımı tamamen istatistiksel bir varlık olarak kabul edilir ve 'normal' ve 'anormal' terimleri, yalnızca bu dağılımın bir veya her iki uç noktasında belirli bir orantıyı, çoğunlukla% 5'i ifade eder. İkinci anlam, normatif bir yargıda bulunur; herhangi bir bozulmaya uğramadığında biyolojik olarak normal üreme kapasitesini temsil eden ve "kuralcı normallik" olarak adlandırılabilir olan değer aralığını tanımlamayı amaçlar. Biyolojik kriterler kullanıldığından, WHO el kitabı ikinci normallik duygusunu seçmiştir: baba olma durumunun, korumasız ilişki başlamasından sonraki 12 ay içinde gerçekleşmesi gerektiğini belirtmiştir. Anormallik kavramı, 'hastalık' olmasa bile, biyolojik fonksiyonlardan biridir. Tanı testi, çeşitli işlevleri yerine getirebilir. Birincisi, hastaya 'normal' veya 'anormal' olup olmadığını bildirmektir. Semen analizi, mevcutsa, anatomi tipini gösterebilir, örneğin teratozoospermi,

astenozoospermi ve / veya oligozoospermi. Sayı belirleme erkeğin meni anormalliğinin tanımlanmasında yararlıdır. Meni testi, İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gibi tıbbi bir müdahalenin gerekli olup olmayacağını veya muhtemelen vericinin döllenmesi veya diğer aksiyon yöntemlerinin dikkate alınmasının gerekip gerekmediğini gösterebileceğinden, çocuk sahibi olabilme de hayati bir rol oynayabilir (53). Buna ek olarak, sperm sayısı, semen hacmi ve sperm morfolojisi gibi semen özellikleri zamanla bireyler arasında da değişir. Örneğin, boşalma süreleri, daha yüksek sperm sayıları, daha yüksek semen hacimleri ve anormal morfoloji gösteren daha yüksek bir sperm yüzdesiyle ilişkilidir. Çeşitli değişkenlik kaynakları şunları içerir: skrotal sıcaklık, mevsimler, sigara içme durumu, esrar kullanımı ve coğrafi bölge (54).

Semen analizi doğurganlık değerlendirmesinin önemli bir bileşenidir. Hastalar, örnek toplanmasından 2-7 gün önce cinsel ilişkiden kaçınmalıdır. Örnek, mastürbasyon yoluyla toplanmalı ve 1 saat içinde incelenmelidir. Normal semen parametreleri Tablo 3'te listelenmiştir. Bulguların doğru olup olmadığını belirlemek için anormal semen analizi tekrar edilmelidir.

Tablo 3. Normal Semen Parametreleri (WHO) (55).

Ejekulat volumu	≥ 1.5 mL
Sperm konsantrasyon	≥ 15 milyon
Motilite	$\geq 40\%$
Morfoloji	$\geq 4\%$ normal formda

Semen analizinde önemli anormallikleri olan erkekler bir üroloğa yönlendirilmeli ve durum sonucunda in vitro fertilizasyon (IVF) gerektirebilirler. Sperm konsantrasyonu ve intrauterin inseminasyon (IUI) yaparak, sperm kalitesinde

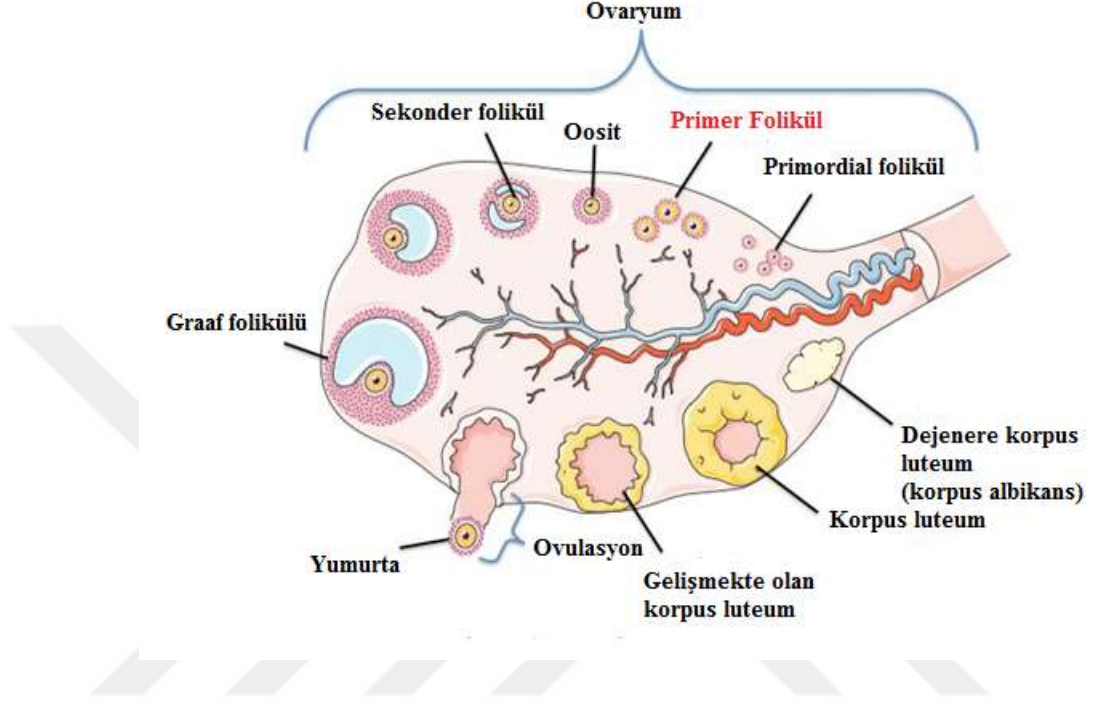
veya miktarında görülen anormalliklerin potansiyel olarak üstesinden gelinebilir. IUI işleminde konsantre sperm örneği rahim boşluğuna yerleştirilir. IVF işlemi ise olgun oositlerin yumurtalıklardan cerrahi olarak çıkarıldığı ve daha sonra uterus içine yerleştirilen embriyolar oluşturmak için laboratuarda sperm ile döllenmesini sağlamaktır (56) .

2.6. OOSİT GELİŞİMİ

İnsan oosit olgunlaşması, germinal vesikül evresinden (birinci faz) metafaz II'ye geçiş ile fertilizasyondan erken embriyonik gelişim için sitoplazmik olgunlaşmaya eşlik eden ilk mayotik bölünmenin yeniden başlatılması ve tamamlanması olarak düşünülür (57).

Oositlerin tam olgunlaşması embriyoların gelişimsel yetkinliği için gereklidir. Oositin veya yumurtalıktaki folikülün büyüme evresindeki herhangi bir müdahale, oosit olgunlaşmasını, döllenmesini ve daha sonra embriyo gelişimini etkileyecektir. Oosit büyüklüğü incelenen türlerin çoğunda, olgunlaşmanın embriyo gelişimi ile ilişkili olduğunu ve normal nükleer sitoplazmik olgunlaşmanın moleküler basamağını başlatmak için belirli bir boyutun gerekli olduğunu gösterebilir. İnsanlarda gelişimsel yetkinlik için gerekli minimum follikül boyutu 5-7 mm çapındadır. Oosit olgunlaşması, germinal vezikül döküntüsünü (GVBD) başlattığı andan itibaren ilk kutup cisminin (first polar body) atılmasına neden olan nükleer değişikliklerin tamamlanmasına kadar geçen zamanı kapsayan ve genel olarak anlaşılmayan esrarengiz bir süreç olmaya devam etmektedir. Olgunlaşma süreci, karmaşık bir dizi moleküler ve yapısal olayı kapsar. Metafaz II plakasındaki oosit kromozomlarının tutuklanması, sperm penetrasyonu ve döllenme için harekete geçme beklentisiyle sonuçlanır. Folikül gelişimi, doğumdan başlayıp üreme hayatının sonuna kadar devam eden bir süreçtir. İnsan yumurtası birkaç ay boyunca 35 mm çapından 120 mm nihai çapa kadar büyür. İnsanlarda, adet döngüsünün geç luteal evresinde en büyük atretik foliküllerin çapı 2 ile 5 mm arasında değişir. Erken foliküler evrede, en büyük folikül boyutu 5.5 ile 8.2 mm arasındadır ve bu genellikle yumurtlamaya, büyümeye devam eden foliküldür. Preovulatuvar folikül, geç foliküler

faz tarafından 18.8 ± 0.5 mm çapa kadar gelişir ve orta döngü LH dalgalanmasından sonra > 25 mm çapa ulaşana kadar hızla genişler (58).



Şekil 6. Folikülogenezde gelişen oositlerin çizim ile gösterilmesi (59).

Doğumda bulunan yaklaşık bir milyon oositin sadece 400'ü ovülasyona uğrar, geri kalanı ise atreziyle ölür. İnsanda folikülogenez oosit ve çevresindeki folikül hücreleri içinde birçok karmaşık hücresel değişiklikler kapsayan uzun bir süreç olduğu için in vitro olgunlaşması (IVM) zordur. Bununla birlikte, in vitro olarak pre-antral foliküllerin büyüme ve olgunlaşmasından pre-ovulator aşamalarına kadar önemli bir yol söz konusudur. Oositin mayoz dönemindeki hatalara yatkınlığı nedeniyle folikül ortamının sağlıklı ve gelişimsel olarak yetkin bir oosit üretmesi gerektiğinin önemi gösterilmektedir. Oosit olgunlaşması uzun bir süreçtir ve bu süre boyunca oosit dölleme yeteneğine erişir ve embriyogenezise girer. Ovaryumdaki oositlerin çoğu büyümeyemekte olup küçük ve immatürdür. Düzenli aralıklarla, bunların birçoğu büyümeye ve olgunlaşmaya başlar; Ancak, bu kohortun sadece birisi ovüle edilecek, geri kalanı atreziyle ölecektir. Ortalama olarak, sağlıklı verimli bir kadın bu benzersiz hücrelerin yalnızca 400'ünü yumurtlayacaktır. Oosit embriyo

transferi öncesinde olgunlaştırabilir ve in vitro olarak döllenir. İnsan folikülleri daha az elverişlidir ve folikül sayısı kadın yaşının artmasıyla belirgin bir şekilde azalır. İnsan yumurtalık dokusu çok sert, lifli bir stromaya sahiptir ve bu durum folikül izolasyonunu zorlaştırır. İnsan follikülogenezisi, dinlenme havuzundan, oosit büyümesine ve granuloza hücre çoğalmasından birincil foliküllerin bir kohortunun büyümesini başlatmayı kapsayan uzun bir süreçtir. Folikülogenezis bir dizi adet döngüsü boyunca oluşurken, folikül büyümesi sırasında sürekli değişen bir hormonal çevreye maruz kalır. Ayrıca, foliküler hücreler de kendilerini değiştirmektedir; bölme ve daha sonra ayırma olayı gibi. Folikülogenez sırasında oosit büyür ve olgunlaşır, döllenirken yetkinlik kazanır ve embriyogenezise uğrar. Oosit olgunlaşması, bir takım kompleks hücre işlemlerini kapsar. Bunlar: mayoz; sitoplazmik büyüme; organel üretimi ve yeniden dağıtımı; erken embriyonik bölünmeyi destekleyen kararlı RNA üretimi; nükleer olgunlaşma ve sitoplazmik olgunlaşmadır. Oosit büyümesi ve olgunlaşması, çevresel hareketler, beslenme dengesizlikleri veya hormonal bozulmaya karşı savunmasız gibi görünür ve bunlar, kromozomal anomalilere veya embriyo kaybına neden olabilir. İnsanlarda, olgunlaşma ile ilgili hücresel olaylar, folikül büyümesinin nasıl başlatıldığı veya folliküllerin nasıl olgunlaştığı ve nihayetinde ovülasyon için seçildiği hakkında çok az şey bilinmektedir. Primordiyal follikül içerisinde, oosit yaklaşık 30 µm'lik küçük bir çapa sahiptir. Büyümenin başlangıcından sonra, oosit hacminde 60 kat artışa uğrar ve antrum oluşma zamanında, folikül tam ovülasyon öncesi boyutuna ulaşmadan önce 120 µm çapına ulaşır. Oosit tamamen yetiştirilene kadar mayoz bölünmeyi yeniden başlatamaz. Oositler, LH dalgalanmasından sonra veya kümülüs kütlesi çıkarıldıktan sonra mayoz bölmeye döner. Küçük foliküllerden alınan oositler her zaman döllenmeye müsait değildir. Folikül büyüdükçe içerisindeki oositin döllenmesi, bölünmesi, blastosiste gidişi ve transfer edilmesi olasıdır (Şekil 6) (60).

In vitro fertilizasyon (IVF) ile üretilen embriyoların kalitesi değişkenlik göstermektedir. Pek çok embriyo, eşit olmayan büyüklükte blastomerleri ve çoklu hücresel parçaları içerir. Geriye kalan embriyolar genellikle zona pellucidae içine alınan çok sayıda hücresel parçaya sahip değişken boyutlu blastomerleri içerir. In vitro fertilizasyon (TVF) tarafından üretilen embriyoların kalitesi değişkendir;

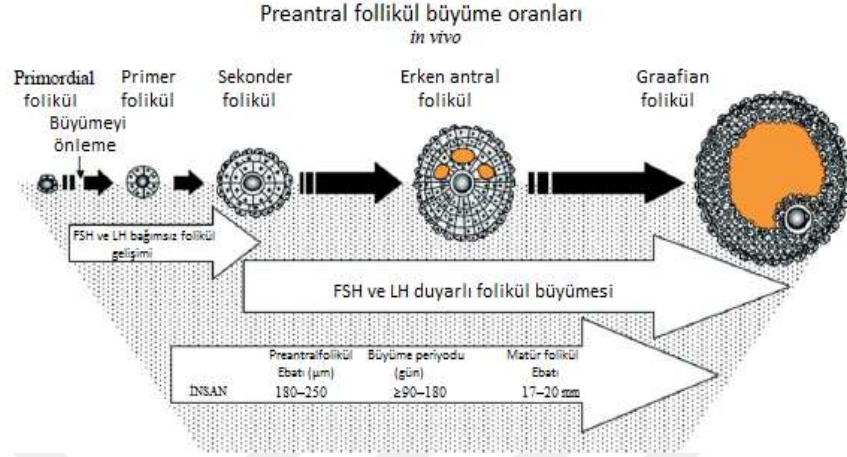
Embriyoların <% 50'si bozulma olmadan eşit derecede blastomerleri vermek için düzenli olarak fragmantasyona uğrar. Bu fragmante embriyoların bir kısmında in-vitro gelişimde bozulmalar görülmekte ve genellikle yarılmaya ve embriyo dejenerasyonuna neden olmaktadır. Transfer sürecinde fragmante embriyoların gelişim potansiyeli sınırlıdır ve nadiren gebelikle sonuçlanır (61).

Tedavi görmemiş kadınların yumurtalıklarında 2x3 mm'lik küçük ve büyüyen folliküllerden alınan primer oositler, in vitro olgunlaşabilir, döllenir ve in vitro gelişir ve hastaya aktarılabilir. Bununla birlikte, bölünmüş embriyoların implantasyon oranı başarısızlık bakımından düşüktür ve embriyoların in vitro 4 hücrenin ötesinde gelişmesine izin verildiğinde gelişme ve tıkanmanın gecikmesi sıklıkla gözlenmekte ve nispeten az sayıda embriyo blastokiste dönüşmektedir. Küçük canlı folliküllerde (3 = 5 mm çap) transvajinal ultrason kılavuzluğunda follikül aspirasyonu ile oositlerin makul bir iyileşme oranına ulaşılabilmesi için, oositlerin in vivo değil de in vitro olgunlaşma dozlarında gonadotropin dozlarına maruz bırakılması tercih edilebilir (58).

İnsanlarda, in vitro fertilizasyon sonrasında, döllenmiş embriyolar tohumlamadan sonra 5. ve 6. günlerde in vitro olarak blastosist evreye, 7. günde yaklaşık 125 hücreye ulaşırlar. Bu hücrelerin üçte ikisi dış trophectoderm, üçte biri de iç hücre kütleli. Bununla birlikte, sadece yarısı blastosist evresine ulaşırken, diğer yarısı ağırlıklı olarak sekiz hücreli ve daha erken bölünme evrelerinde tutuklanmış kalır. 2. veya 3. gün uterusu transfer edildikten sonra bile yalnızca% 15-30 embriyo implante eder ve gebelik oluşturur (60).

Orta büyüklükteki antral folliküllerden elde edilen oositler, büyüme aşamalarını tamamlamış olup, folikül ortamdan salınırsa ve in vitro kültüre alınır, mayotik süreci devam ettirebilir ve olgunlaştırabilir (62).

In-vitro fertilizasyon (IVF) döngüsünün başarısını etkileyebilecek en önemli faktörlerden biri transfer için en iyi embriyoların seçilmesidir. Genellikle aktarım için seçilen embriyolar, morfolojileri ve kültür gelişim oranlarına göre seçilir. Bu düşünce dizisi, kültürde daha hızlı gelişen embriyoların hamilelik kurma kapasitesinin daha fazla olduğu fikrine dayanmaktadır (63).



Şekil 7. Düzenleyicilerin diyagramatik temsili ve in vivo da memeli folikül ve oosit gelişiminin zaman dilimlerinde şematik gösterimi. Folikül büyüklüğüne ve büyüme oranına yer verilmiştir (64).

Oosit kalitesi yeniden başlatma ve mayotik olgunlaşma yoluyla embriyonik gelişimi yönlendiren önemli bir parametredir. Bu işlem, döllenmeye ve embriyo implantasyonundan önce başarılı bir maternal-zigot geçişinin düzenlenmesine yol açar (65).

İn vitro olarak üretilen insan preimplantasyon embriyolarının morfolojisi ve gelişme potansiyeli oldukça yüksektir. İn vitro fertilizasyon implantından 2 gün sonra hastalara nakledilen embriyonların sadece % 25'i gebelik ile sonuçlanır. Embriyoların yaklaşık % 75'i farklı derecelerde hücresel fragmentasyon ve asimetri sergilemektedir. Son olarak, eğer embriyonlar in vitro kültürlenirse, ilk haftada % 50'si bloke olur. Erken gelişme sırasındaki bu yüksek embriyonik kayıp oranının nedenleri belirsizdir ancak kromozomal anormallikleri, optimum optimal kültür koşullarını veya yetersiz oosit olgunlaşmasını içerebilir (Şekil 8) (60).

Erken oosit ve embriyo gelişiminde oosit/embriyo kaybı ile ilgili mekanizmalar tam olarak çözülmemiştir. Çalışmamızda zayıf yanıt veren olgularda bu soruna az da olsa katkıda bulunmayı amaçlamaktayız.

2.7. IN VITRO FERTİLİZASYONDA EMBRİYO DEĞERLENDİRMESİ

In vitro fertilizasyon (IVF), infertilite için seçilen endikasyonlardaki tedavinin bir metodudur. Son yıllarda IVF ile ilgili teknolojilerin dinamik gelişimi sağlanmıştır (66). IVF sonuçlarının iyileştirilmesi, çağdaş üreme tıbbının kritik bir odak noktasıdır (67).

IVF başarı oranlarını optimize etmek amacıyla, transfer için en uygun embriyo seçimi her zaman önemlidir. Tüm embriyoların gebelik oranları bozulmadan veya gebelik oranlarında bir düzelme olmaksızın sonraki sikluslarda dondurularak saklanıp aktarılabilmesine dair kanıtlar toplanmaktadır. İnsan IVF döngülerinin çoğunda over hiperstimülasyondan sonra çok sayıda embriyo oluşturulur. Bu embriyoların canlılığı ve embriyoların başarıyla aşılamaaya yönelik olumlu bir sonuca ulaşması, biyolojik değişime bağlıdır. Birden fazla gebelik riskini en aza indirirken IVF sonrası mümkün olan en iyi canlı doğum oranlarını elde etmek için en iyi nakil şansına sahip olduğu düşünülen bir veya iki embriyo seçilir. Daha sonra, implantasyon şansının yüksek olduğu süpernümerik embriyolar, gelecekteki kriyoprezervasyon ve muhtemel transferler için seçilirken kalan embriyolar atılır. Embriyo seçimi için en iyi yöntem morfolojik değerlendirmedir. Preimplantasyon gelişiminin bir veya birkaç aşaması birden fazla morfolojik özelliklere dayanarak, embriyoların transferi için seçilir. Bununla birlikte, morfolojik değerlendirmeye dayalı embriyo seçimi ile, implantasyon oranları genel olarak %35'i aşmamakla birlikte farklı sonuçlar bildirilmiştir (68).

Kadınların doğurganlık potansiyelinin yaş arttıkça azaldığı iyi bilinmektedir. Artan yaşla kadın üreme kapasitesindeki düşüşün iki temel nedeni vardır: Bunlar yumurtalıkların kademeli olarak tükenmesi ve yumurtalık kalitesindeki azalmadır (69). On yıllar boyunca, memeli embriyolarının in-vitro gelişimi laboratuvar koşulları altında kapsamlı bir şekilde gerçekleşmiş ve embriyo kalitesini değerlendirmek için seçilen yöntem, morfolojinin mikroskopik gözlemlerine dayanmaktadır. Bu yöntemi kullanarak, hücre döngüsünün zamanlaması, fragmentasyon süreleri ve hücre şekli gibi embriyo kalitesini ilgilendiren birçok

morfolojik özellik açıklanmıştır (70). Belirli zaman noktalarında embriyo morfolojisi ve gelişim evresi, gelişimsel yetkinlikle yakından ilişkilidir ve münferit muayene noktadaki morfolojik parametrelerin değerlendirilmesi embriyonik potansiyelin değerlendirilmesinde tercih edilen yol olmaya devam etmektedir (71). Embriyoların morfolojik derecelendirilmesi, başlangıçta embriyo gelişimini tanımlamak ve daha sonra en iyi implantasyon potansiyeline sahip olanlar için en iyi embriyoların seçimi bir araç olarak IVF'nin başlangıcından beri kullanılmaktadır. İnsan embriyosunun gelişimi, spesifik zamanlı ve koordineli bir olay dizisini izlediği için gelişim hızı ve morfolojik özellikler embriyonik gelişimin önemli iki temelini sağlamıştır (72).

Morfoloji ve bölünme hızı embriyo değerlendirmesinin ana dayanağı olmaya devam etmektedir. In vitro fertilizasyon (IVF) ile ilk başarılı gebelik raporu ve belirli bir döngüde birden fazla embriyo üretmek için kontrollü yumurtalık stimülasyonu geliştikten hemen sonra, embriyoların morfolojisinin ve klivaj oranının implantasyon potansiyeliyle ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. Morfolojik değerlendirmenin sınırlamaları göz önüne alındığında, birçok araştırmacı, bir embriyonun üreme potansiyelinin değerlendirilmesi için yardımcı üreme teknolojileri kullanarak bu sonuçları elde etmiştir (73).

Morfolojik kriterler ve bölünme hızı embriyoların transferini tanımlamak için kullanılmıştır. Skorum sistemleri; embriyo pronükleusu, klivaj ve blastosist evrelerindeki embriyo gelişimini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Seçilen hasta gruplarında skorum sistemleri kullanıldığında sırasıyla 1, 3 veya 5. günlerde embriyo transferi için sırasıyla %28, % 48 ve % 70 implantasyon oranları bildirilmiştir. Bölme evresi embriyolarının transfer yoluyla yüksek implantasyon oranları elde edilmiş olsa da, bu aşamada embriyoların değerlendirilmesi, gerçek embriyonik potansiyelden ziyade oosit kalitesinin değerlendirilmesi olarak düşünülmelidir (74). Embriyo yaşayabilirliğinin değerlendirilmesi, in vitro döllemenin önemli bir bileşenidir ve şu anda büyük ölçüde embriyo morfolojisi ve bölünme oranı üzerine kuruludur. Morfolojik değerlendirme embriyo canlılığı tahmin etmede güvenilir olmayabilir. Günümüzde, rutin embriyo seçimi öncelikle ışık mikroskopisi ile incelenen morfolojik kriterlere dayanmaktadır. Birçok çalışma embriyonun morfolojik görünümünün ve gelişimsel potansiyelinin canlılığının

biyolojik belirteçleri olduğunu göstermiştir. Örneğin, pronükleer morfoloji, fragmantasyonun olmaması, multi-nülear blastomerlerin eksikliği veya eşit boyuttaki blastomerlerin, embriyo yaşanabilirliğinin göstergeleri olduğu gösterilmiştir. Morfolojik değerlendirme yararlı olsa da, son derece subjektiftir ve canlılık tahmini için güvenilir olmayabilir. Bu nedenle, insan embriyolarının implantasyon potansiyelinin belirlenmesine yardımcı olmak için objektif belirteçlere büyük ihtiyaç duyulmaktadır. Çok sayıda spektrometrik ve kromatografik teknikler biyolojik belirteçlerin ölçümü için aday olarak önerilmiş olup, hedef biyolojik sıvıların zengin bilgi profillerini sağlayan otomatik, yüksek hızlı metodolojileri temsil etmektedir. Buna ek olarak, morfoloji ve canlılık skorlarının kombinasyonu, implantasyon sonucunu tahmin etmede yalnızca morfoloji skoruna göre daha kesin gösterilmiştir; Ayrıca, taze embriyo transfer döngülerinde canlılık skorunun gebelik sonuçlarının blastokist morfolojisinden daha iyi bir sınıflandırıcı olduğu gösterilmiştir (75).

Klinisyenler embriyo seçimi için birinci basamak yaklaşımı olarak ışık mikroskopisini kullanarak gelişim hızına ve morfolojik değerlendirmeye hala bağımlıdırlar. Alanda aktif araştırmalar, embriyoları puanlamak ve onları implante etme ve sağlıklı bir doğum yapma yeteneğine göre sıralamak için invaziv olmayan yöntemlerin geliştirilmesini içerir. İnsan embriyolarının değerlendirilmesi için çeşitli invaziv olmayan teknolojiler geliştirilmiştir ancak bugüne kadar hiçbiri standart morfolojik değerlendirmeden üstün bulunmamıştır (72).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma için, Alman hastanesi Tüp bebek merkezinde 2012-2014 yılları arasında infertilite sebebiyle başvuran 110 hastanın IVF sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. İki hasta grubu üzerinde yapılan çalışmada kadınların yaşı, hormonal parametreleri, total oosit sayısı ile IVF oosit sayısı ve embriyo gelişim düzeyleri üzerinde değerlendirme yapılmıştır. Tüm hastaların çalışmada gerekli olan parametreleri hasta dosyasından kaydedilmiştir.

Hasta grupları olarak zayıf over yanıtı (*poor responder*) ve açıklanamayan infertilite ele alınmıştır. Açıklanamayan infertilite, kontrol grubu olarak değerlendirilmediği yer almıştır.

- 1. Grup Zayıf over yanıtı:** Yardımcı üreme teknolojilerinin klinik uygulamasında, hastaların belirli bir bölümünün kontrollü yumurtalık uyarısına uzun süre ortalama sayıdan az sayıda follikül üretmek cevap vermesi olarak değerlendirilir (33). ESHRE konsensüsü, kadınlarda aşağıdaki üç özellikten en az ikisinin mevcut olduğu durumda "zayıf over yanıtlayıcılar" olarak tanımlıyor: (i) ileri maternal yaş (≥ 40 yaş) veya POR için herhangi bir risk faktörü, (ii) daha önceki zayıf ovaryan yanıtı (geleneksel stimülasyon protokolüne sahip ≤ 3 oosit), ve (iii) anormal ovaryan rezervi testi (antral follikül sayısı (AFC) $< 5-7$ follikül veya AMH $< 0.5-1.1$ ng / ml) (36).
- 2. Grup Açıklanamayan infertilite (Kontrol):** İnfertilite değerlendirmesinde yapılan tüm tanısal testler normal sonuç verdiği halde normal yolla gebelik elde edilemiyorsa açıklanamayan infertilite tanısı konur (76). Açıklanamayan infertilite tanısında semen analizi, progesteron seviyesi ve HSG yeterli parametrelerdendir.

Zayıf yanıtı (*Poor responder*) hasta gruplarında toplam 32 hasta verileri kaydedilerek inceleme altına alınmıştır. Açıklanamayan infertilite hasta gruplarında da toplam 78 hasta verileri kaydedilerek inceleme altına alınmıştır. Bakılan parametreler hormonal değerler ve embriyo gelişim parametreleridir.

Araştırma basamakları şu şekilde özetlenebilir:

- 1- Poor responder ve açıklanamayan infertilite hasta gruplarının analiz programında ayrımları yapılmıştır.
- 2- Hasta gruplarının öncelikle hormonal değerleri incelenecek AMH, FSH gibi hormonların test sonuçları incelenmiştir
- 3- Hasta gruplarının kaç gün tedavi gördükleri ve hangi protokol uygulandığı tespit edilmiştir.
- 4- OPU günü bu hasta gruplarının toplanan yumurta sayıları ile hyase sonrasında matur oosit sayısının karşılaştırılması yapılmıştır.
- 5- Hasta gruplarının PN sayıları ve transfer gününe kadar embriyonel gelişiminin karşılaştırılması yapılmıştır.

- **İnseminasyon saatine göre inceleme**

Gözlem	saat	Beklenen embriyonik gelişim
Fertilizasyon kontrolü	17 ± 1 h	Pronukleer aşama
Singamikontrolü	23 ± 1 h	50% kadar singami (20% 2-hücre aşaması)
Erken klivaj	26 ± 1 h ICSI 28 ± 1 h IVF	2-hücreli
2. Gün kontrolü	44 ± 1 h	4-hücreli
3. Gün kontrolü	68 ± 1 h	8-hücreli
4.Gün kontrolü	92 ± 2 h	Morula
5.Gün kontrolü	116 ± 2 h	Blastokist

Tablo 4. Gözlem zamanlaması (77).

Skor	Derece	Tanımlama
1	iyi	<ul style="list-style-type: none"> 4. bölünmeye geçmiş olması Tüm embriyo alanını kapsayan kompaksiyon
2	uygun	<ul style="list-style-type: none"> 4. bölünmeye geçmiş olması Kompaksiyon embriyonun büyük kısmını kapsamaması
3	zayıf	<ul style="list-style-type: none"> Kompaksiyon embriyonun yarısından az alanı kapsamaması

Tablo 5. 4.Gün embriyo skorlaması (77).

	Skor	Kalite	Tanımlama
Gelişim aşaması	1		Erken
	2		Blastokist
	3		Genişlemiş blast
	4		Hatch blast
İç hücre kitlesi	1	iyi	Biribirine sıkıca bağlı paketlenmiş hücre kümesi
	2	uygun	Kolay görülebilen zayıf paketlenmiş hücre kümesi
	3	zayıf	Ayrıtedilemeyen az sayıda gevşek hücreler
Trofoektoderm	1	iyi	Pek çok düzgün ve sıkı bağlı epitel
	2	uygun	Az sayıda hücre , gevşek epitel
	3	zayıf	Çok az sayıda hücre

Tablo 6. Blastokist skorlaması (77).

FSH ve Antimullaran hormonun bazal seviyesi uyarılmış sikluslarda aşağıdaki 2 tablo esas alınarak değerlendirme yapılmıştır (78,79).

FSH (IU/ML)	
0-10	İYİ
10-15	ORTA
15-25	KÖTÜ
>25	NEREDEYSE İMKANSIZ

AMH (ng/dl)	
>6	Çok yüksek
4-6	yüksek
2-4	normal
<2	düşük

Çalışmanın istatistiksel analizi IBM SPSS STATISTICS sürüm 24 programı kullanılarak yapılmıştır.

4. SONUÇLAR

	Zayıf yanıt veren olgular (n=32)	Kontrol (n= 78)	p
Yaş (yıl)	39,21±5,46	32,61±4,67	0,000
İnfertilite süresi	9,03±4,84	6,97±4,74	0,039
Vücut kitle indeksi	27,43±4,15	25,19±4,32	0,112
Antralfolikül sayısı	3,61±2,59	9,46±4,18	0,000
Ovulasyon indüksiyonu(gün)	11,64±4,85	8,93±1,90	0,000
Total Gonadotropin (IU)	3427,58±1054,92	2718,09±1334,66	0,000
3. gün FSH (mIU/ml)	11,67±5,24	7,04±2,53	0,000
3. gün LH (mIU/ml)	5,61±3,67	4,99±2,65	0,059
3. gün E2 (pg/ml)	49,21±32,08	39,20±25,52	0,600
HCG günü E2	510,05±351,81	1173,89±829,47	0,000
AMH (ng/ml)	1,11±0,55	2,92±2,14	0,000
Klinik Gebelik (%)	% 19,6	%33,6	0,000

**Tablo 7. Zayıf yanıt veren ve kontrol açıklanamayan infertil olgularda demografik veriler
(T test, anova, anlamlı p<0,05).**

	Zayıf yanıt veren olgular (32)	Kontrol (78)	p
Toplam oosit sayısı	1,93±1,56	7,92±4,26	0,000
Toplam M2 oosit	1,48±1,18	5,96±3,62	0,000
%M2	88,27 ±18,41	85,69±21,93	0,203
Toplam gv oosit	0,45±0,59	1,05±1,42	0,005
Fertilizasyon (%)	74,73±23,81	71,31±2,50	0,187
Toplam grade 1 emb	0,89±0,65	2,52±1,72	0,000
Toplam grade 2 emb	0,75±0,49	2,62±1,64	0,005
Sperm konsantr(m/ml)	94,13±46,8	88,35±32,8	0.650
Sperm morfolojisi(%)	4,33±4,13	6.21±2,5	0.089
Sperm motilitesi(%)	36,4±12,86	39,1±5,89	0,176

Tablo 8. Zayıf yanıt veren hastalar ve kontrol grubunun embriyolojik verileri

(Student's -T test ,anova *p<0,05)

	Kontrol N=78	Yaş-ovaryen N=27	Hipo-hipo N=2	POF N=3
Bazal FSH (mIU/ml)	6,67±2,40	12,11±10,06*	0,75±0,60*	9,32±6,01*
Bazal LH (mIU/ml)	5,95±3,24	6,71±7,29	0,31±0,34*	5,46±3,28
Bazal E2 (pg/ml)	39,20±25,52	64,81±44,45*	17,75±28,20***	65,13±48,67***
Gonadotropin dozu	2638,52±2740,42	3130,55±1159,28	3906,25±999,31*	3143,00±1356,16**
Toplam oosit	9,73±5,69	5,23±5,63*	8,93±4,78	4,20±3,55*
Klivaja giden oosit sayısı	5,68±3,21	3,29±3,27*	4,66±3,82	2,90±2,35*
Gr.1 embriyo	2,52±1,72	2,05±1,57	2,72±1,90	1,91±0,9
Gr.2 embriyo	2,62±1,64	1,87±1,36*	1,90±0,83	1,58±0,66*
Transfer günü 8H Gr.1 embriyo sayısı	1,88±0,96	1,88±1,23	2,25±1,5	1,63±0,51
Klinik gebelik (%)	33,6	14,4*	31,6	14,6*

*p<0,001, **p<0,005, ***p<0,05 (Student's- T test)

Tablo 9. Ovaryen yetersizlik olgularının ayrı değerlendirilmesi,kontrol olgular ile verilerin karşılaştırılması.

Bu çalışmada zayıf yanıt veren olgularda kadın yaşının, FSH bazal değerinin, ovulasyon indüksiyon süresinin daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

Antralfolikül sayısının ve HCG günü E2 değerinin ve Antimüllerian hormon değerinin ise düşük olduğu görülmüştür ($p<0,001$) (Tablo 7).

3. gün FSH, LH ve E2 değerlerinin Hipogonadotropik hipogonadizm olgularında kontrole kıyasla düşük olduğu ve tedavi sürecinde daha fazla gonadotropine gereksinim olduğu görülmüştür ($p<0,01$, Tablo 8).

POF olgularında 3. gün FSH ve E2 değerlerinin yüksek olduğu ($p<0,05$), daha fazla gonadotropine gereksinim bulunduğu ($p<0,005$) ve oosit sayısının stimülasyon sonrasında daha az olduğu görülmüştür ($p<0,001$, Tablo 9)

Tüm ovaryen yetersizlik olgularında kontrole kıyasla benzer sayıda grade 1 embriyo ve transfer günü (3.gün) 8 hücreli gr.1 embriyo sayısı bulunduğu görülmüştür (Tablo 9).

Prematür ovaryen yetersizlik ve yaşa bağlı ovaryen yetersizlik olgularında kontrole kıyasla daha düşük gebelik oranı görülürken hipogonadotropikhipogonadizm olgularında kontrole benzer gebelik oranı bulunmuştur (Tablo 9).

5. TARTIŞMA

A. Visser ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, premenopozal kadınlarda serum AMH düzeylerinin yaşla birlikte azaldığını göstermektedir (39). Buna ek olarak, AMH serum seviyeleri, antral follikül sayısıyla güçlü bir korelasyon göstermekte, dolayısıyla AMH düzeylerinin primordiyal follikül havuzunun boyutunu yansıttığını düşündürmektedir. Yumurtalık rezervinin değerlendirilmesi, IVF kliniğinde özellikle önemlidir ve burada AMH, zayıf yanıtın öngörüsü olarak yararlı olabilir. Sonuç olarak, yapılan çalışmalar, ovaryen rezervin kantitatif yönü için belirteç olarak serum AMH düzeylerinin kullanımını doğrulamıştır (39). Neredeyse yapılan tüm çalışmalar aslında yalnızca kadınların yaş üzerindeki etkisini değerlendirdi. Ke ve diğerleri, yaşla birlikte başarı oranında istatistiksel olarak önemli bir azalma olduğunu bildirmiştir (80). Temel FSH, AFC, AMH gibi diğer doğurganlık ilişkili parametreler yaş arttıkça değiştiğinden, genellikle olumsuz yardımcı üreme teknolojisi sonuçlarıyla ilişkili temel faktör yaş olarak düşünülür (81).

Broer ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, AMH'nin zayıf over cevabı ve gebeliği tahmin etmede en az AFS kadar etkin olduğunu bildirmişlerdir (82). Birçok araştırmacı, AMH'nin, gebelik başarısı ve başarısızlığını tahmin etmek için ayırıcı bir *cut off* değeri belirlemeye çalışmıştır (83, 84, 85).

M. Nichi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada zayıf cevap veren hastalar normal yanıt verenlere göre daha yüksek yaş gösterdiler (NR: 30.4 ± 0.2 ve PR: 31.7 ± 0.3 , $p = 0.0324$). Dahası, iki grupta benzer süre boyunca gonadotropin uyarımı yapılmasına rağmen PR grubunda önemli miktarda artmış gonadotropin dozları kullanıldı. HCG gününde östradiol konsantrasyonu ve oosit verimi, PR grubunda anlamlı olarak düşüktü (86). Bu çalışmada da zayıf yanıt veren hasta grubunda kontrole kıyasla yaş ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu ve AMH değerlerinin de anlamlı bir şekilde düşük olduğu görülmüştür (Tablo 7 ve Tablo 8).

Galey-Fontaine ve arkadaşları (2005) yaptığı çalışmada, zayıf yanıt verenlerin gebelik oranlarını bazal FSH düzeyine göre karşılaştırdı (87). Normal veya yükseltilmiş bazal FSH düzeyleri olan 163 katılımcının bulunduğu analizde, bazal

FSH değeri yüksek olan kadınların, normal FSH değerine sahip olanlara kıyasla gebelik oranlarında belirgin bir düşüş gösterildi. Zayıf yanıt verenlerde prognoz ile ilişkili ikinci bir faktör, zayıf yanıt derecesi idi. Düşük yumurta kapasitesinin sonucu olarak, transfer edilmesi gereken embriyo sayısı azdır ve gebelik için daha düşük bir olasılık vardır, bunun yanında kötü yumurtalık kapasitesinin oosit kalitesi üzerinde genel olarak olumsuz bir etkisi olduğu varsayılır (88). Bizim çalışmamızda da zayıf yanıt veren hasta grubunda, hipogonadotropik hipogonadizm olguları dışında yüksek FSH ve düşük gebelik oranları görülmüştür (Tablo 7, 8, 9).

Faber B.M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada zayıf yanıt verenlerde, GnRH-agonistinin önceden bastırılmasının yumurtalık tepkisinin aşırı derecede azalmasına neden olduğu, böylece yumurtalık tepkisi eksikliğinden kaynaklanan iptal oranlarının kabul edilemeyecek derecede yüksek olduğu veya hormonal stimülasyonun artması ile aşırı derecede uzadığı anlaşıldı (89). Maliyet ve süre bakımından olgun oositlerin veriminde belirgin bir gelişme olmamıştır. GnRH-agonistlerinin zayıf yanıt verenlerin yumurtalık stimülasyonunda olabilecek olası olumsuz etkileri fark edilerek, Faber ve ark., agonistin mid-luteal evrede başlatıldığı "stop-dose" protokolünü önerdiler; ve daha sonra yüksek doz gonadotropin tedavisi izlendi. Bununla birlikte, hastaların çoğunluğu yeterli sayıda olgun oosit üretti (her stimülasyon girişiminde yaklaşık 10 oosit), aktarım başına üç veya daha fazla embriyo elde etti ve transfer başına kabul edilebilir klinik gebelik oranı % 32 olarak bulundu (89). 24 zayıf yanıt veren hastanın yumurtalık stimülasyonundaki antagonistik protokolü hCG günündeki estradiol konsantrasyonları parametrelerine bakıldığında GnRH-agonist grubunda daha yüksek iken, klinik gebelik ve implantasyon oranları gruplar arasında anlamlı bir fark göstermedi ve zayıf yanıt verenlerin yumurtalık stimülasyonundaki etkisinin aynı olduğu sonucuna vardı (90). Bizim çalışmamızda zayıf yanıt veren hasta grubunda toplam gonadotropin dozunun anlamlı bir şekilde yüksek, ve tedavi sürecinin daha uzun olduğu gözlenmiştir (Tablo 7,8). Bununla birlikte Tanrıverdi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama kadın infertilite süresi ve toplam gonadotropin dozu iki grup arasında anlamlı bir fark göstermedi (91). Ayrıca, AMH ile FSH arasında ortalama değerler ve HCG enjeksiyonu günü serum estradiol arasında 2 grupta anlamlı bir fark vardı. Buna ilave

olarak, toplam oosit sayısı 2 grup arasında anlamlı farklılık gösterdi. Bununla birlikte, döllenme oranı (fertilize oositler / ICSI oosit sayısı), iyi embriyoların yüzdesi (grade 1 embriyo + grade 2 embriyo / toplam embriyo sayısı), ve oosit olgunlaşma hızı (M2 oosit sayısı / toplam oosit sayısı) gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (91). Bizim çalışmamızda gelişen embriyo sayısının kontrole kıyasla daha düşük olduğu, ancak 3. gün 8 blastomerli embriyo sayısının benzer olduğu görüldü (Tablo 8,9). Literatürde bildirilen zayıf yanıt hastalar için sınıflandırma kriterleri bazal FSH düzeyleri (89), aspire edilmiş oosit sayısı kadının yaşı ve HCG günü ölçülen E2 düzeyidir (92,93). Çoğu çalışma, yaş ve tükenmiş ovar rezervlerinin zayıf yumurtalık tepkisini oluşturan temel faktörler olduğunun ve yumurtalık fonksiyonundaki yaşla ilişkili azalmanın uyarı için mevcut olan folikül sayısındaki azalmaya neden olduğu vurgulamıştır. Çeşitli çalışmalar, AMH'nin yumurtalık tepkisinin belirlenmesinde güçlü bir gösterge olabileceğini vurgulamıştır. Choi MH. ve diğerlerinin oosit sayısı ile AMH seviyeleri arasında yakın bir ilişki bulmuştur. Tanrıverdi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, iki grubun serum AMH düzeylerinde ($p = 0.018$) anlamlı bir fark buldu. Zayıf yanıtlayıcı ve normal yanıtlayıcı grupları için serum AMH düzeyleri sırasıyla 1.64 ± 0.79 ve 4.07 ± 2.75 idi (91).

A. La Marca ve arkadaşlarının çalışmasında iyi ve kötü yanıt verenlerin yaşları arasında anlamlı fark yoktu, hatta iyi yanıt verenler daha yaşlı olsalar bile, bu indüksiyonda kadın yaşlanmasına verilen yumurtalık cevabı arasında negatif ilişkiyle korelasyon göstermedi (19). İnfertilite süresi iyi yanıt grubunda daha az olup, zayıf yanıt verenlerde beklenen uzun süreyle korelasyon göstermez (94).

Yomna Islam ve arkadaşlarının çalışmasında, FSH'nin over rezervinin ve cevabın iyi bir öngörücüsü olmadığı bulunmuştur (95). Bazı çalışmalar, FSH'nin alınan oosit sayısını tahmin etmede kadın yaşından daha iyi olduğunu ve nitel yanıtta ziyade iyi niceliksel olduğunu öngördüğünü bulmaktadır (96). İyi yanıt verenlerin daha iyi kalitede daha fazla oosit vermesi ve oosit kalitesi arasında önemli bir korelasyon vardır. Araştırmalar, düşük yumurtalık cevabının, esas olarak, yumurtalık fonksiyonunda nitel bir düşüşten ziyade niceliksel bir ilişki ile ilişkili olabileceğini

gösterdi. Bu nedenle, uyarıma karşı yumurtalık cevabı düşük olsa bile, ≤ 35 yaşındaki hastalardan oosit alınmaya devam edilmelidir (97). Sonuç olarak hem AFC hem de AMH, yumurtalık rezervinin yanı sıra induksiyon yanıtını tahmin etmede etkilidir ve her ikisi de yumurtalık rezervinin değerlendirilmesi için doğrudur. Öte yandan, bazal FSH ve over hacmi, over rezervinin veya cevabın önemli olmayan belirteci olarak bulunmuştur (95).

Bizim çalışmamızda hipogonadotropik hipogonadizm olgularında düşük FSH değerlerinin stimülasyon sonucu elde edilen embriyo kalitesini etkilemediği görülmüştür.

Broer ve arkadaşları 2013 yılında zayıf ve aşırı tepki tahmini ile ilgili iki ayrı hasta veri meta-analizi yayınlanmıştır (82). 5705 kadının ilk IVF tedavi döngüsü analiz edildi ve AMH'nin kötü tepki oranını yaşa eklediğini gösterdi. 4700 kadının ilk IVF tedavi siklusunun sonuçları, aşırı yanıt tahmininin analizi için mevcuttu ve aynı doğruluk düzeyi gösterildi (82). Bu nedenle, AMH'nin over hiperstimülasyonunda yumurtalık tepkisinin yararlı bir öngörücüsü olduğu sonucuna varılabilir. Yumurtalık stimülasyon tedavisi sırasında sıklıkla kötü cevap vericilerde uygulanan gonadotropin dozlarının değiştirilmesi, klinik bir fayda sağlamayı başaramamıştır (98). Ovaryum stimülasyonu için başlangıç dozlarının ayarlanmasına izin veren stimülasyonun başlatılmasından önce FSH'ye yumurtalık yanıtını değerlendirmenin, IVF tedavisinin etkinliğini ve güvenliğini geliştirmesi beklenir (99). İki çalışmada, beklenen zayıf yanıt verenler için FSH dozajının artırılmasının herhangi bir etkisi gösterilemedi, beklenen aşırı cevap verenlerin FSH dozajlarının azaltılması sonuçların olumsuz etkilenmesine neden olmuştur (100, 101, 102). AMH, birçok klinik tabloda yumurtalık rezervinin kullanılabilen en iyi önlemdir. IVF'de, sonuç ölçümlerini, en önemlisi, yumurtalık tepkisini tahmin etmek için kullanılabilir ve aynı zamanda, ovaryum hiperstimülasyonu için dozlamamanın bireyselleştirilmesine yardımcı olabilir (82).

Sonuç olarak çalışmamızda düşük over rezervli hastaların daha düşük serum AMH değerlerine, daha yüksek FSH değerlerine sahip olduğu ancak 3. gün gelişen grade 1

ve 2 embriyo sayılarının farklı olmadığı, hipogonadotropik hipogonadizm olgularının tedavi sonrası kontrolle benzer embriyo sayısı ve gebelik oranlarına sahip olduğu görülmüştür. Çalışmamızda yaşa bağlı ovaryen yetersizlik olguları ile POF olgularının 3. gün grade 1,2 embriyolarının sayıca benzerlik gösterdiği halde gebeliklerinin düşük oranda olmasının yüksek FSH düzeylerinin embriyo implantasyonu ile ilişkisi olabileceğini göstermiştir.



6. KAYNAKLAR

1. Satar D.A., Gençdal S., Sperm Değerlendirmesi, Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. Archives Medical Review Journal 2013; 22(4):532-542.
2. Roupa Z., Polikandrioti M., Sotiropoulou P., Faros E., Koulouri A., Wozniak G., Gourni M., Causes of infertility in women at reproductive age, hsj – Health Science Journal, Volume 3, issue 2 (2009).
3. Remah M. K. , Management of the infertile couple: an evidence-based protocol. Reprod Biol Endocrinol. 2010; 8: 21. Published online 2010 Mar 6. doi: 10.1186/1477-7827-8-21 PMID: PMC2844387
4. Koçyiğit O.T., İnfertilite ve Sosyo-kültürel etkileri, İnsanbil Derg 1(1):27-37, 2012.
5. (ASRM) Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril. 2012;98(2):302–307.
6. Kırca N., Pasinlioğlu T., İnfertilite Tedavisinde Karşılaşılan Psikososyal Sorunlar, Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2013; 5(2):162-178.
7. Akyüz A. IVF tedavisinin negatif sonucuna adaptasyonda hemşirelik (Doktora tezi). Ankara, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, 2001.
8. Lebovic DI, Gordon JD, Taylor RN. Reproductive Endocrinology and Infertility: Handbook for Clinicians. Arlington, Scrob Hill Press, 2005.

9. Akyüz A. İnfertil çift için tedavi seçenekleri. 3. Uluslararası Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Kongresi, 21-23 Nisan 2003 Ankara, Türkiye. Kongre Özet Kitabı sayfa: 36.
10. Weall B.M., Al-Samerria S., Conceicao J., Yovich J. L., Almahbobi G., A direct action for GH in improvement of oocyte quality in poor-responder patients, Society for Reproduction and Fertility ISSN 1470–1626 (paper) 1741–7899.
11. Çıcek M.N., Kahyaoglu S., The comparison of microdose flare-up and multiple dose antagonist protocols based on hCG day estradiol (E2), progesterone (P) and P/E2 ratio among poor responder patients in ICSI-ET cycles, European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2015; 19: 539-544.
12. Schimberni M., Ciardo F., Schimberni M., Giallonardo A., De Prati V., Sbracia M., Short gonadotropin-releasing hormone agonist versus flexible antagonist versus clomiphene citrate regimens in poor responders undergoing *in vitro* fertilization: a randomized controlled trial, European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2016; 20: 4354-4361.
13. Garcia J.E., Jones G.S., Acosta A.A., Wright G., Jr Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: Phase II, 1981. Fertil Steril. 1983;39:174–9. [PubMed]
14. Pellicer A., Lightman A., Diamond M.P., Russell J.B., DeCherney A.H., Outcome of *in vitro* fertilization in women with low response to ovarian stimulation. Fertil Steril. 1987;47:812–5. [PubMed]
15. Keay S.D., Liversedge N.H., Mathur R.S., Jenkins J.M., Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. Br J Obstet Gynaecol. 1997;104:521–7. [PubMed]

16. Faddy M.J., Gosden R.G., Gougeon A., Richardson S.J., Nelson J.F., Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: Implications for forecasting menopause. *Hum Reprod.* 1992;7:1342–6. [PubMed]
17. Van Kooij R.J., Looman C.W., Habbema J.D., Dorland M., te Velde E.R., Age-dependent decrease in embryo implantation rate after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1996;66:769–75. [PubMed]
18. El-Toukhy T., Khalaf Y., Hart R., Taylor A., Braude P., Young age does not protect against the adverse effects of reduced ovarian reserve – An eight year study. *Hum Reprod.* 2002;17:1519–24. [PubMed]
19. La Marca A., Nelson S.M., Sighinolfi G., Manno M., Baraldi E., Roli L., Anti-Müllerian hormone-based prediction model for a live birth in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online.* 2011;22:341–9. [PubMed]
20. Khader A., Lloyd S.M., McConnachie A., Fleming R., Grisendi V., La Marca A., External validation of anti-Müllerian hormone based prediction of live birth in assisted conception. *J Ovarian Res.* 2013;6:3. [PMC free article] [PubMed]
21. Yeniçeri H., Ürünsak İ.F., Sucu M., Çetin C., Özsürmeli M., Khatib G., Anti-müllerian hormonunun in vitro fertilizasyon hastalarında over rezervini belirlemedeki rolü, *Cukurova Med J* 2017;42(1):19-26.
22. Kini S., Raymond LiH. W., Morrell D., Pickering S., Thong K.J., Anti-mullerian hormone and cumulative pregnancy outcome in in-vitro fertilization, *J Assist Reprod Genet* (2010) 27:449–456.
23. Jirge P. R., Ovarian reserve tests. *J Hum Reprod Sci.* 2016;4:108–13. [PMC free article] [PubMed].
24. Krysiwicz S., Infertility in Women: Diagnostic Evaluation with Hysterosalpingography and Other Imaging Techniques, *AJR* i59:253-26i, August 1992.

25. Taşkın L. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği. 8. Basım. Ankara, Sistem Ofset Mat-baacılık, 2007.
26. Eniola O.W.; Adetola A.A.; Abayomi B.T., A review of Female Infertility; important etiological factors and management, J. Microbiol. Biotech. Res., 2012, 2 (3):379-385.
27. Duvan C, Şatıroğlu H, Berker B, Çetinkaya E, Kahraman K. Yardımla üreme teknik-lerinde implantasyon ve gebelik oranlarını etkileyen faktörler. Türkiye Klinikleri Jinekoloj Obstet 2003; 13:466-475.
28. Boivin J. A review of psychosocial interventions in infertility. Soc Sci Med 2003; 57:2325-2341.
29. Akdeniz F, Gönül AS. Kadınlarda üreme olayları ile depresyon ilişkisi. Klinik Psikiyatri Dergisi 2004; 2:70-74.
30. Yanıkkörem E, Kavlak O, Sevil Ü. İnfertil çiftlerin yaşadıkları sorunlar ve hemşirelik yaklaşımı. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2008; 11:112-121
31. Spandorfer S., Navarro J., Kump L.M., Liu H-C., Davis O.K., Rosenwaks Z., "Co-Flare" Stimulation in the Poor Responder Patient: Predictive Value of the Flare Response, Journal of Assisted Reproduction and Genetics, Vol. 18, No. 12, 2001.
32. Saadat P., Slater C.C., Jain J.K., Tourgeman D.E., Stanczyk F.Z., Paulson R.J., Treatment-Associated Serum FSH Levels in Very Poor Responders to Ovarian Stimulation, Journal of Assisted Reproduction and Genetics, Vol. 20, No. 10, October 2003.

33. Chang E.M., Han J.E., Won H.J., Kim Y.S., Yoon T.K., Lee W.S., Effect of estrogen priming through luteal phase and stimulation phase in poor responders in in-vitro fertilization, *J Assist Reprod Genet* (2012) 29:225–230.
34. Younis J.S., Ben-Ami M., Ben-Shlomo I., The Bologna criteria for poor ovarian response: a contemporary critical appraisal, Younis et al. *Journal of Ovarian Research* (2015) 8:76.
35. Cohen J., Chabbert-Buffet N., Darai E., Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder—a plea for universal definitions, *J Assist Reprod Genet* (2015) 32:1709–1712.
36. Caprio F., D'Eufemia M.D., Trotta C., Campitiello M.R., Ianniello R., Mele D., Colacurci N., Myo-inositol therapy for poor-responders during IVF: a prospective controlled observational trial, Caprio et al. *Journal of Ovarian Research* (2015) 8:37.
37. Ferraretti A.P., La Marca A., Fauser B.C.J.M., Tarlatzis B., Nargund G., Gianaroli L., On behalf of the ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition, ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria, *Human Reproduction*, Vol.26, No.7 pp. 1616–1624, 2011.
38. Visser J.A., De Jong F.H., Laven J.S.E., Themmen A.P.N., Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function, 2006 Society for Reproduction and Fertility, *Reproduction* (2006) 131 1–9.
39. Öktem Ö., Urman B., Reprodüktif yaşam siklusu: folikülojeniz ve menstruasyon, *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Cilt: 9 Sayı: 1 Sayfa: 1- 24.
40. Bouman A., Heineman J.M., Faas M.M., Sex hormones and the immune response in humans, *Human Reproduction Update*, Vol.11, No.4 pp. 411–423, 2005.

41. Su H.I., Sammel M.D., Freeman E.W., Lin H., DeBlasis T., Gracia C.R., Body size affects measures of ovarian reserve in late reproductive age women, NIH Public Access, Menopause. 2008 ; 15(5): 857–861.
42. Wierman M.E, Sex steroid effects at target tissues: mechanisms of action, Adv. Physiol Educ31: 26–33, 2007.
43. Düzova H., Emre M.H., Yardımcı Üreme Teknikleri Temek Klinik ve Embriyoloji Uygulamaları Kitabı , Menstrüel Fizyoloji, 2011.
44. Koepfen B.M., Stanton B.A., Berne & Levy Physiology, Sixth Edition, Updated Edition, 2010.
45. Mutlu M.F. , Erdem M. , Erdem A. , Yıldız Ş. , Mutlu I. , Arısoy Ö. , Oktem M., Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-müllerian hormone but age is the only predictor for live birth in in vitro fertilization cycles, J Assist Reprod Genet (2013) 30:657–665.
46. Tokura Y., Yoshino O. , Ogura-Nose S.,Motoyama H. , Harada M. , OsugaY. , Shimizu Y., Ohara M. , Yorimitsu T., Nishii O. , Kozuma S. , Kawamura T., The significance of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in patients over age 40 in first IVF treatment, J Assist Reprod Genet (2013) 30:821–825.
47. Neeta S. , Ekta M. , Ayan B. , Kunzang C. , Sreenivas V., Suneeta M., Anti-Mullerian Hormone: Marker for Ovarian Response in Controlled Ovarian Stimulation for IVF Patients’’: A First Pilot Study in the Indian Population, The Journal of Obstetrics and Gynecology of India (July–August 2013) 63(4):268–272.
48. Duru N.K., Ceyhan S.T., Alanbay İ., Muhcu M., Keskin U., Başer İ., Anti Müllerian Hormon Düzeylerinin İn Vitro Fertilizasyonda Kullanımı, Zeynep Kamil Tıp Bülteni, Cilt:39 Yıl: 2008 Sayı:1.
- 49.Lee M.M., Donahoe P.K., Hasegawa T., Silverman B., Crist G.B., Best S., Hasegawa Y., Noto R.A., Schoenfeld D., MacLaughlin D.T., Mullerian inhibiting

substance in humans: normal levels from infancy to adulthood, *J Clin Endocrinol Metab* (1996) 81 (2): 571-576.

50. Meczekalski B., Czyzyk A., Kunicki M., Podfigurna-Stopa A., Plociennik L., Jakiel G., Maciejewska-Jeske M., Lukaszuk K., Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Mullerian hormone (AMH) levels in its assessment, *J Endocrinol Invest* (2016) 39:1259–1265.

51. Daoud S., Chakroun-Feki N., Sellami A., Ammar-Keskes L., Rebai T., Variabilité inter et intra-opérateur de l'analyse des paramètres spermatiques: résultat d'un programme de contrôle de qualité, *Pan African Medical Journal*. 2016; 25:115.

52. Talarczyk-Desole J., Berger A., Taszarek-Hauke G., Hauke J., Pawelczyk L., Jedrzejczak P., Manual vs. computer-assisted sperm analysis: can CASA replace manual assessment of human semen in clinical practice?, *Ginekologia Polska* 2017; 88, 2: 56–60.

53. Joffe M., Semen quality analysis and the idea of normal fertility, *Asian Journal of Andrology* (2010) 12: 79–82.

54. Fisch H., Braun S.R., Trends in global semen parameter values, *Asian Journal of Andrology* (2013) 15, 169–173.

55. World Health Organization, Dünya Sağlık örgütü spermlerin incelenmesi ve işlenmesi için laboratuvar el kitabı, 2010.

56. Jensen J.R., Fertility evaluation and treatment for the ob/ gyn generalist, *Reproductive Endocrinology and Infertility*, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota., July 01, 2014.

57. Cha K-Y, Chian R-C, Maturation in vitro of immature human oocytes for clinical use, *Human Reproduction Update* 1998, Vol. 4, No. 2 pp. 103–120.

58. Trounson A., Anderiesz C., Jones G., Maturation of human oocytes in vitro and their developmental competence, *Reproduction* (2001) 121, 51–75.
59. Smart Servier Medical Art(http://smart.servier.com/smart_image).
60. Hardy K., Spanos S., Becker D., Iannelli P., Winston R. M. L., Stark J., From cell death to embryo arrest: Mathematical models of human preimplantation embryo development, *PNAS* February 13, 2001 vol. 98 no. 4 , 1655–1660.
61. Jurisicova A., Varmuza S., Casper R.F., Programmed cell death and human embryo fragmentation, *Molecular Human Reproduction* vol.2 no.2 pp. 93-98, 1996.
62. Coticchio G., Dal-Canto M., Guglielmo M-C, Mignini-Renzini M., Fadini R., Human oocyte maturation in vitro, *Int. J. Dev. Biol.* 56: 909-918 (2012).
63. Sakkas D., Shoukir Y., Chardonens D., Bianchi P.G., Campana A., Early cleavage of human embryos to the two-cell stage after intracytoplasmic sperm injection as an indicator of embryo viability, *Human Reproduction* vol.13 no.1 pp.182–187, 1998.
64. Picton H.M., Harris S.E., Muruvi W., Chambers E.L., The in vitro growth and maturation of follicles, *Reproduction* (2008) 136 703–715.
65. Monti M., Calligaro A., Behr B., Pera R.R., Redi C.A., Wossidlo M., Functional topography of the fully grown human oocyte, *European Journal of Histochemistry* 2017; volume 61:2769.
66. Wdowiak A., Wdowiak E., Bojar I., Improving the safety of the embryo and the patient during *in vitro* fertilization procedures, *Videosurgery Miniinv* 2016; 11 (3): 137–143
67. Salvaggio C. N., Forman E. J., Garnsey H. M., Treff N. R. , Scott R. T., Polar body based aneuploidy screening is poorly predictive of embryo ploidy and reproductive potential, *J Assist Reprod Genet* (2014) 31:1221–1226.

68. Mastenbroek S., van der Veen F., Aflatoonian A., Shapiro B., Bossuyt P. , Repping S., Embryo selection in IVF, *Human Reproduction*, Vol.26, No.5 pp. 964–966, 2011.
69. Grøndahl M.L., Christiansen S.L., Kesmodel U.S. , Agerholm I.E., Lemmen J.G., Lundstrøm P., Bogstad J., Raaschou-Jensen M., Ladelund S., Effect of women's age on embryo morphology, cleavage rate and competence- A multicenter cohort study, 2017, *PLoS ONE* 12(4): e0172456.
70. Rødgaard T. , Heegaard P. MH., Callesen H., Non-invasive assessment of in-vitro embryo quality to improve transfer success, *Reproductive BioMedicine Online* (2015) 31, 585–592.
71. Kirkegaard K., Agerholm I.E., Ingerslev H.J., Time-lapse monitoring as a tool for clinical embryo assessment, *Human Reproduction*, Vol.27, No.5 pp. 1277–1285, 2012.
72. Machtinger R., Racowsky C., Morphological systems of human embryo assessment and clinical evidence, *Reproductive BioMedicine Online* (2013) 26, 210–221.
73. Botros L., Sakkas D., Seli E., Metabolomics and its application for non-invasive embryo assessment in IVF, *Molecular Human Reproduction* Vol.14, No.12 pp. 679–690, 2008.
74. Gardner D. K., Phil D., Lane M., Stevens J., Schoolcraft W.B., Noninvasive assessment of human embryo nutrient consumption as a measure of developmental potential, *Fertility and Sterility*, Vol. 76, no. 6, December 2001.
75. Li X., Xu Y. , Fu J., Zhang W-B., Liu S-Y., Sun X-X., Non-invasive metabolomic profiling of embryo culture media and morphology grading to predict

implantation outcome in frozen-thawed embryo transfer cycles, *J Assist Reprod Genet* (2015) 32:1597–1605.

76. Chen C, Kattera S., Comparison of pronuclear zygote morphology and early cleavage stage status of zygotes as additional criteria in the selection of day 3 embryos: a randomized study. *Fertil Steril*. 2006; 85:347–52.; The ESHRE Capri Workshop Group, Continuation rates for oral contraceptives and hormone replacement therapy, *Hum Reprod*. 2000 Aug;15(8):1865-71.

77. (ESHRE) Europe the continent with the lowest fertility, *Hum Reprod Update* (2010) 16 (6): 590-602. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq023>. [PubMed]. ; Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology, The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting, *Human Reproduction*, Vol.26, No.6 pp. 1270–1283, 2011.

78- Ebner T., Sommergruber M., Moser M., Shebl O., Schreier-Lechner E., Tews G., Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles, *Human Reproduction* Vol.21, No.8 pp. 2022–2026, 2006.

79. Irez T., Ocal P., Guralp O., Cetin M., Aydogan B., Sahmay S., Different serum anti-Müllerian hormone concentrations are associated with oocyte quality, embryo development parameters and IVF-ICSI outcomes, *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Nov;284(5):1295-301 [PubMed].

80. Busnelli A., Papaleo E., Del Prato D., La Vecchia I., Iachini E., Paffoni A., Candiani M., Somigliana E., A retrospective evaluation of prognosis and cost-effectiveness of IVF in poor responders according to the Bologna criteria, *Human Reproduction*, Vol.30, No.2 pp. 315–322, 2015.

81. Hu L., Bu Z., Guo Y., Su Y., Zhai J., Sun Y., Comparison of different ovarian hyperstimulation protocols efficacy in poor ovarian responders according to the Bologna criteria, *Int J Clin Exp Med* 2014;7(4):1128-1134.

82. Broer S.L., Mol B.W., Hendriks D., The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril* 2009;91(3):705-12.
83. Hazout A., Bouchard P., Seifer D.B., Serum antimüllerian hormone/müllerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil Steril* 2004;82(5):1323-9.
84. Eldar-Geva T., Ben-Chetrit A., Spitz I.M., Dynamic assays of inhibin B, anti-Müllerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod* 2005;20(11):3178-83.
85. Smeenk J.M., Sweep F.C., Zielhuis G.A., Antimüllerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2007;87(1):223-6.
86. Nichi M., Figueira R.C.S., de Almeida Ferreira Braga D.P., Setti A.S., Iaconelli A., Borges E., Decreased fertility in poor responder women is not related to oocyte morphological status, *Arch Med Sci* 2011; 7, 2: 315-320.
87. Galey-Fontaine J, Cedrin-Durnerin I, Chaibi R, Massin N, Hugues JN. Age and ovarian reserve are distinct predictive factors of cycle outcome in low responders. *Reprod Biomed Online* 2005;10:94-99.
88. Oudendijk J.F., Yarde F., Eijkemans M.J.C, Broekmans F.J.M., Broer S.L., The poor responder in IVF: is the prognosis always poor? A systematic review, *Human Reproduction Update*, Vol.18, No.1 pp. 1-11, 2012.
89. Faber B.M., Mayer J., Cox B., Jones D., Toner J.P., Oehninger S., Muasher S.J., Cessation of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy combined with high-

dose gonadotropin stimulation yields favorable pregnancy results in low responders. *Fertil Steril* 1998; 69: 826–830.

90. Fasouliotis S.J., Laufer N., Sabbagh-Ehrlich S., Lewin A., Hurwitz A., Simon A., Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH)-Antagonist Versus GnRH-Agonist in Ovarian Stimulation of Poor Responders Undergoing IVF, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, Vol. 20, No. 11, November 2003.

91. Tanriverdi G., Denir S., Ayla S., Bilir A., Oktar H., Cepni I., Irez T., Notch signaling pathway in cumulus cells can be a novel marker to identify poor and normal responder IVF patients, *J Assist Reprod Genet* (2013) 30:1319–1326.

92. Karande V., Gleicher N., A rational approach to the management of low responders in in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1999;14:1744–8.

93. Vollenhoven B., Osianlis T., Catt J., Is there an ideal stimulation regimen for IVF for poor responders and does it change with age?, *J. Assist. Reprod. Genet.* 2008;25:523–9.

94. Broer S.L., Broekmans F.J.M., Laven J.S.E., Fauser B.C.J.M., Anti-Müllerian hormone: Ovarian reserve testing and its potential clinical implications, *Human Reproduction Update*, Vol.0, No.0. pp. 1–14, 2014.

95. Islam Y., Aboulghar M.M., El-Din AlEbrashy A., Abdel-Aziz O., The value of different ovarian reserve tests in the prediction of ovarian response in patients with unexplained infertility, *Middle East Fertility Society Journal*, Volume 21, Issue 2, June 2016, Pages 69-74.

96. Fourati S., Merdassi G., Khrouf M., Basal FSH level is only predictive of the quantitative aspect of the ovarian response *Tunis Med*, 90 (7) (2012), pp. 524-529.

97. Rde C.F., Braga D.P., Nichi M., Poor ovarian response in patients younger than 35 years: is it also a qualitative decline in ovarian function?, *Hum Fertil (Camb)*, 12 (3) (2009),pp. 160-165.
98. van Hooff M.H., Alberda A.T., Huisman G.J., Zeilmaker G.H., Leertveld R.A., Doubling the human menopausal gonadotrophin dose in the course of an in-vitro fertilization treatment cycle in low responders: a randomized study. *Hum Reprod* 1993; 8:369–373.
99. Fauser B.C., Diedrich K., Devroey P., Predictors of ovarian response: progress towards individualized treatment in ovulation induction and ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 2008b;14:1–14.
100. Klinkert E.R., Broekmans F.J., Looman C.W., Habbema J.D., te Velde E.R., Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2005;20:611–615.
101. Lekamge D.N., Lane M., Gilchrist R.B., Tremellen K.P., Increased gonadotrophin stimulation does not improve IVF outcomes in patients with predicted poor ovarian reserve. *J Assist Reprod Genet* 2008;25:515–521.
102. Olivennes F., Howles C.M., Borini A., Germond M., Trew G., Wikland M., Zegers-Hochschild F., Saunders H., Alam V., Individualizing FSH dose for assisted reproduction using a novel algorithm: the CONSORT study. *Reprod Biomed Online* 2009;18:195–204.



7. ÖZGEÇMİŞ

1. ADI SOYADI: BAHAR DEMİR

İLETİŞİM BİLGİLERİ:

TELEFON: (530) 232 98 21

E-MAIL: embriyoloji2014@gmail.com ; db_dmr@hotmail.com

2. DOĞUM TARİHİ: 16.04.1991

3. ÖĞRENİM DURUMU: Yüksek Lisans

DERECE	ALAN	ÜNİVERSİTE	YIL
LİSE	Pertevniyal Anadolu Lisesi		2010
LİSANS	Moleküler Biyoloji ve Genetik	T.C. İSTANBUL KÜLTÜR ÜNİVERSİTESİ	2014
YÜKSEK LİSANS	Klinik Embriyoloji	T.C. YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ	2017

EĞİTİM SERTİFİKALARI:

*19-20 Aralık 2014 tarihlerinde İstanbul Kültür Üniversitesi'nde gerçekleşen "2. Nanoteknoloji ve Doku Mühendisliği: Güncel Sorular ve Gelecek Öngörülleri" isimli sempozyuma katılmıştır.

*Moleküler biyoloji ve genetik bölümü(MOBİGEN) tarafından 16-18 Nisan 2013 tarihinde düzenlenen OKSİDATİF STRES, DNA HASARI, DNA ONARIM VE HASTALIKLARLA İLİŞKİLER kursuna katılmış.

*20-21 Aralık 2013 tarihinde İstanbul Kültür Üniversitesinde gerçekleşen ‘‘ İstanbul Kültür Üniversitesi, Harvard Tıp Fakültesi, Brigham and Women’s Hospital, Massachusetts Institute of Technology, Carnegie Mellon ve Boston University’ si uzmanlarınca düzenlenen, ‘‘Nanoteknoloji ve Doku Mühendisliği: Güncel Sorunlar ve Gelecek Öngörülleri’’ isimli toplantıya katılmıştır.

İŞ TECRÜBESİ:

ŞUBAT 2016- MART 2017

İSTANBUL HEDEF OSGB

C SINIFI İŞ SAĞLIĞI VE GÜVENLİĞİ UZMANI

STAJLAR

1 EYLÜL-1 EKİM 2014

ÖZEL ATAŞEHİR MEMORIAL HASTANESİ

TÜP BEBEK MERKEZİ – EMBRİYOLOJİ ve ANDROLOJİ STAJI

1 AĞUSTOS-30AĞUSTOS 2013 ÖZEL MEDICALPARK BAĞÇELİEVLER HASTANESİ

TÜP BEBEK MERKEZİ – EMBRİYOLOJİ ve ANDROLOJİ

3 HAZİRAN-3 TEMMUZ 2013

ÖZEL ATAŞEHİR MEMORIAL HASTANESİ

TÜP BEBEK MERKEZİ – EMBRİYOLOJİ ve ANDROLOJİ STAJI

Yabancı Dil	Okuduğunu Anlama*	Konuşma *	Yazma *	YDS puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Orta	Zayıf	Orta		

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin.

Bilgisayar Bilgisi:

Program	Kullanma Becerisi
MS Office	İyi

Özel ilgi alanları (Hobileri): Yürüyüş yapmak, şarkı söylemek, bilgisayar oynamak.