

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

YARDIMCI ÜREME TEKNİĞİ UYGULANAN SIKLUSLARDA
ENDOMETRİYAL KALINLIK VE EKOJENİTENİN
GEBELİK SONUÇLARINA OLAN ETKİSİ

Dr.Aytül ÇORBACIOĞLU

(Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bülent Baysal)

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2008

ÖNSÖZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince bana emek veren başta Prof.Dr.Sinan Berkman olmak üzere tüm öğretim üyelerine ve başasistanlara, yardımlarını benden esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma, tezime olan katkılarından dolayı değerli hocam Prof.Dr.Bülent Baysal'a ve tüm İnfertilite Bilim Dalı çalışanlarına, istatistiksel hesaplamalardaki yardımlarından dolayı Doç.Dr.Süleyman Engin Akhan'a, ve tüm tıp eğitimim boyunca bana sabırla katlanmış olan sevgili aileme çok teşekkür ederim.

Dr.Aytül Çorbacıoğlu, 2008

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
III. GEREÇ ve YÖNTEM.....	12
A. Kontrollü Over Hiperstimülasyon Protokolü.....	12
B. Luteal Faz Desteği.....	14
C. YÜT Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	14
D. İstatistiksel Analizler.....	15
IV. BULGULAR.....	16
V. TARTIŞMA.....	29
VI. SONUÇ	32
VII.YARARLANILAN KAYNAKLAR.....	33

TABLO ve ŞEKİL DİZİNİ

A) Tablolar	Sayfa
Tablo 1.....	17
Tablo 2.....	19
Tablo 3.....	22
Tablo 4.....	24
Tablo 5.....	26
Tablo 6.....	28
B) Şekiller	Sayfa
Şekil 1.....	18
Şekil 2.....	20
Şekil 3.....	23
Şekil 4.....	27

ÖZET**YARDIMCI ÜREME TEKNİĞİ UYGULANAN SIKLUSLARDA
ENDOMETRİYAL KALINLIK VE EKOJENİTENİN
GEBELİK SONUÇLARINA OLAN ETKİSİ**

Yardımcı üreme tekniklerinde implantasyon başarısını belirleyen ana unsurlar transfer edilen embriyoların kalitesi ve endometriumun reseptivitesidir. Endometriyal reseptivitenin değerlendirilmesinde kesin bir kriter hala belirlenememiştir. Ultrason son 20 yıldır infertil hastaların izleminde uygulanan non-invaziv bir yöntemdir. İlk başlarda foliküler gelişimi ve ovulasyon zamanını belirlemek amacıyla kullanılmıştır. Daha sonra siklus boyunca endometriyal kalınlık ve ekojenitede değişiklikler olduğu fark edilmiştir. Bu çalışmada endometriyal kalınlığının ve ekojenitenin YÜT sonuçlarına olan etkisinin araştırılması planlandı. Bununla birlikte uygulanan farklı ovulasyon indüksiyon protokollerinin, endometriumun ultrasonografik özellikleri ve gebelik sonuçları açısından karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmamızda embriyo transferi yapılmış 241 olgu değerlendirildi. Preovulatuvar dönemde hCG enjeksiyon gününde endometriumları ölçüldü ve ekojenik görünüme göre trilaminar, izoekojen ve hiperekojen olarak sınıflandırıldı. Aynı gün serum östradiol, progesteron ve luteinizan hormon seviyeleri değerlendirildi. Endometriyal kalınlıklar ≤ 8 mm, 8-14 mm, ve ≥ 14 mm olmak üzere üç gruba ayrıldı. Bu gruplar kendi aralarında gebelik oranları açısından karşılaştırıldı. Ovulasyon indüksiyonunda kullanılmış olan long ve antagonist protokoller gebelik sonuçları ve endometriyal bulgular açısından karşılaştırıldı. Gebeliğin elde edildiği olguların demografik ve endometriyal özellikleri diğer olgularla kıyaslandı.

Endometriyal kalınlık ve ekojenitelere göre belirlenmiş olan gruplardaki gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Uygulanan iki farklı protokolde elde edilen endometriyal özellikler ve gebelik oranları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Endometriumun preovulatuvar dönemde yapılan

ultrasonografik değerlendirmesinin tedavi prognozunu öngörmeye etkili olmadığı sonucuna varıldı.

ABSTRACT

THE EFFECT OF ENDOMETRIAL THICKNESS AND ECHOGENITY ON PREGNANCY OUTCOMES IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNIQUE CYCLES

The embryo quality and the endometrial receptivity are the major factors determining the success of assisted reproductive techniques. The exact criteria to assess endometrial receptivity has not been found yet. Ultrasound is a non-invasive method of following-up infertility patients being used for the last 20 years. At the beginning it was used to determine follicular maturation and the time of ovulation. Then the differences of endometrial thickness and echogenicity throughout the cycle are realised. In this study our aim is to assess the effect of endometrial thickness and echogenicity on pregnancy outcomes in assisted reproductive technique cycles. In addition to that we have planned to compare the different stimulation protocols according to endometrial characteristics and pregnancy outcomes.

In this study we evaluated 241 embryo-transfer cycles. The preovulatory endometrial thickness is measured on the day of hCG injection, and the cycles are grouped according to endometrial echogenicity as trilaminar, isoechogen and hyperechogen. At the same day serum estradiol, progesterone and luteinizing hormone levels are evaluated. Also the endometrial thicknesses are classified into three groups as ≤ 8 mm, 8-14 mm and ≥ 14 mm. These three groups are compared with each other according to pregnancy outcomes. The long and antagonist protocols used in ovulation induction are compared according to pregnancy outcomes and endometrial findings. The conception and non-conception cycles are evaluated in the aspect of demographic characteristics and endometrial findings.

There is no statistically significant difference between the endometrial thickness and echogenicity groups. The difference between long and antagonist protocol cycles in endometrial findings and pregnancy rates is not statistically significant. As a result, the preovulatory ultrasonographic endometrial assessment has no role in predicting the assisted reproductive treatment outcome.

BÖLÜM I

GİRİŞ

İnfertilite kontrasepsiyon yöntemleri kullanmadan bir yıl korunmasız cinsel ilişki sonucunda gebe kalamama olarak tanımlanır. Sağlıklı genç çiftlerin %85-90'ı bir yıl içinde gebe kalmayı başarırken, %10-15'inde infertilite problemi mevcuttur (1). Benimsenmiş inanın aksine son 30 yılda infertilitenin insidansı değişmemiştir ancak infertilitenin değerlendirilmesi ve tedavisi alanında önemli adımlar atılmıştır. Yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) gelişmesi birçok infertil çiftin prognozunu büyük oranda iyileştirmiştir (2). Aynı zamanda fertilitenin düştüğü ileri yaşlarda çocuk sahibi olmak isteyen hasta sayısı artmıştır. Sonuç olarak günümüzde daha fazla sayıda çift infertilite problemine çözüm aramaktadır.

YÜT kadın üreme hücreleri olan oositlere vücut dışında doğrudan müdahale edilen tüm teknikleri kapsar. İn vitro fertilizasyon (IVF) ilk ve hala en sık kullanılan YÜT şeklidir, ancak günümüzde bu teknikle ilişkili intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), gamet intrafallopian transfer (GIFT), zigot intrafallopian transfer (ZIFT) gibi birçok yöntem uygulanmaktadır (3).

IVF, ekzojen gonadotropinlerle sağlanan kontrollü ovaryan hiperstimulasyon (KOH) ile başlayıp, overlerden transvaginal ultrason altında oositlerin aspirasyonu, laboratuarda gerçekleştirilen fertilizasyon ve embriyoların uterus içine transservikal transferiyle devam eden ve birbiriyle koordinasyon içinde gerçekleşen basamaklar dizisidir (3).

YÜT alanındaki tüm gelişmelere rağmen gebelik oranları aynı ölçüde artış gösterememiştir. Transfer edilen embriyo başına düşen implantasyon oranı %15 gibi düşük seviyelerde kalmıştır (4,5) İmplantasyon başarısını belirleyen ana unsurlar transfer edilen embriyoların kalitesi ve endometriumun reseptivitesidir. Endometriyal reseptivitenin değerlendirilmesinde kesin bir kriter hala belirlenememiştir. Serum östradiol (E_2) ve progesteron seviyeleri endometriyal gelişimi tam olarak yansıtmaz (6). IVF sikluslarında yapılan endometriyal biyopsiler, ovaryan stimulasyon sonucunda endometriyal gelişimin normale göre erken ya da geç olabildiğini göstermiştir. Ayrıca luteal fazda yapılan histolojik çalışmalar, embriyo transferi yapılan sikluslarda uygulanamayacak kadar invazivdir (7).

Ultrason son 20 yıldır infertil hastaların izleminde uygulanan non-invaziv bir yöntemdir. İlk başlarda folikül büyüklüğü ölçülerek foliküler gelişimi ve ovulasyon zamanını belirlemek amacıyla kullanılmıştır. Daha sonra siklus boyunca endometriyal kalınlık ve ekojenitedeki değişiklikler fark edilmiştir. Geç foliküler fazda yapılan sonografik incelemelerde trilaminar, izoekojen ve hiperekojen olmak üzere üç çeşit ekojenite tipi belirlenmiştir (8).

Geç foliküler fazda endometriyal kalınlık ve ekojenite rutin olarak IVF sikluslarında değerlendirilmekle beraber endometriyal reseptiviteyi belirlemedeki başarısı tartışmalıdır. Bazı çalışmalar trilaminar görünümdeki endometriumda implantasyonun daha başarılı olacağını savunurken, diğer çalışmalarda bu etki gösterilememiştir. Yine bazı çalışmalarda çok kalın ve çok ince endometriumda implantasyonun başarısız olacağı öne sürülürken, kalınlık farkının implantasyon oranında anlamlı bir fark yaratmadığını savunanlar da vardır.

Bu çalışmada endometrium kalınlığının ve ekojenitesinin implantasyona ve YÜT sonuçlarına olan etkisinin araştırılması planlandı. Bununla birlikte uygulanan farklı ovulasyon indüksiyon protokollerinin, endometriumun ultrasonografik özellikleri ve gebelik sonuçları açısından karşılaştırılması amaçlandı.

BÖLÜM II

GENEL BİLGİLER

İnsan üreme fizyolojisi karmaşık bir yapıya sahiptir. Bu karmaşık fizyolojiyi netleştirmek için faktörler ayrı ayrı incelendiğinde:

- 1) Sperm, ovulasyon sırasında veya ovulasyona yakın bir zamanda servikte veya yakın bir lokalizasyonda depolanmalı, fallop tüplerine ulaşmalı ve oositi fertilize etme yeteneğine sahip olmalıdır (erkek faktörü).
- 2) Olgunlaşmış bir oosit ideal olarak düzenli ve siklik bir şekilde ovüle olmalıdır (ovaryan faktör).
- 3) Serviks spermi yakalamalı, filtre etmeli, beslemeli ve uterus ile fallop tüplerine geçişine izin vermelidir (servikal faktör).
- 4) Fallop tüpleri ovulasyonu takiben oositi yakalamalı ve sperm ile embriyoyu etkin bir şekilde transport edebilmelidir (tubal faktör).
- 5) Uterus embriyo implantasyonu için uygun olmalı ve embriyonun normal gelişimi için uygun desteği verebilmelidir (uterin faktör) (2).

İnfertilitenin ana nedenleri incelendiğinde; ovulatuvar disfonksiyon %15, tubal ve peritoneal patolojiler %30-40, erkeğe ait faktörler %30-40 oranında görülür. Uterusa ait patolojiler nadirdir ve geri kalan olgular ise çoğunlukla açıklanamayan infertilite olarak tanımlanır (2).

IVF'ten ilk olarak tedavi edilemeyen tubal patolojilerden kaynaklanan infertilitede faydalanılmıştır, ancak günümüzde daha geniş bir alanda uygulanmakta olup infertilitenin tüm nedenlerinde kullanılmaktadır. IVF, başka tedavi seçenekleriyle çözümlenemeyecek bir veya daha fazla sayıda infertilite nedeni olduğunda kesin olarak endikedir. Önceden geçirilmiş enfeksiyon veya ileri evre endometriyozisten kaynaklanan ağır tubal hastalık ve ağır erkek faktörüne bağlı infertilite problemi yaşayan çiftler için de sıklıkla en uygun tedavi seçeneğidir, zira bu sayede tüm nedenler için aynı anda çözüm seçeneği sunulmaktadır. IVF, yaşa bağlı olarak veya başka nedenlerle ortaya çıkan açıklanamayan fertilite azlığı olan ve diğer tüm tedavi seçeneklerinin denendiği ve başarısız olduğu hastalar için de uygun tedavi seçeneği olmaktadır (3).

YÜT'lerinin başarısını etkileyen ana faktörler maternal yaş, over rezervi ve daha önceki reproduktif performanstır. Daha önce canlı doğum yapmış kadın için başarı şansı nulliplarlara göre daha fazla iken , başarısız bir IVF siklusu geçirmiş olan kadının gebe kalma ihtimali daha düşüktür (2). Kadın yaşı ve infertilite arasındaki ilişki net olarak bilinmektedir (2). Buna göre kadın fertilitesi 20-24 yaşları arasında zirveye ulaşmakta, 30-32 yaşına kadar göreceli olarak çok az değişiklik olmakta ve bundan sonra fertilitite kapasitesi hızla düşmektedir (2). İlerleyen yaşla birlikte overlerde kalan folikül sayısı giderek azalırken, uyarılmış sikluslardaki gözlemler yaşlanan foliküllerin gonadotropinlerle uyarılmaya karşı daha az hassas hale geldiğini göstermektedir (2). Yaşlanan oositlerde mayotik içcik oluşumu ve fonksiyonunu düzenleyen mekanizmadaki bozukluk sonucunda anöploidi insidansının arttığı ve bu nedenle fertilitede düşüş ve spontan abortus oranlarında artışın görüldüğü saptanmıştır (9,10).

Yardımcı Üreme Teknoloji Topluluğu (SART)'nın verilerine göre YÜT'lerinin başarı oranını etkileyen en önemli faktör kadın yaşıdır (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2001 yılı için yapılan bir araştırmada embriyo transferi başına düşen canlı doğum oranı 35 yaşından genç kadınlar için %41.1, 35-37 yaş için %35.1, 38-40 yaş için %25.4, 41-42 için %14.5, 43 yaş için %5.9, 44 yaşında ve daha yaşlı kadınlar için %2.9 olarak bulunmuştur (11).

Fetal hayatta, germ hücreleri mitotik bölünme yoluyla hızla çoğalarak gebeliğin 16-20. haftalarında yaklaşık olarak 6-7 milyon oogoniaya ulaşılır. Bu andan itibaren germ hücre popülasyonu gen kontrollü apoptozis ile geri dönüşümsüz olarak hızla azalır . Birinci mayoz bölünme sonrası oosite dönuşen germ hücrelerinin sayısı doğumda 1-2 milyona, ergenliğin başlangıcında ise 300.000-500.000'e düşer. Üreme çağıının 35-40 yılı boyunca, yalnızca 400 ile 500 tane oosit ovule olur, geri kalanlar ise atrezi yoluyla kaybedilirler. Üreme çağı boyunca foliküler tükenme 37-38 yaşına kadar sabit bir hızla yavaşça olurken, menopoza önceki 10-15 yıl boyunca hızla gerçekleşir ve oosit sayısı menopoza döneminde 1000'in altına düşer (2).

Folikül sayısı azaldıkça sentezlenen inhibin-B azalır ve buna oranla folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyesi özellikle erken foliküler fazda olmak üzere yükselir. Siklus sırasında FSH düzeyindeki yükselmeler foliküllerin daha erken gelişmesine, serum E₂ seviyesinin siklus başında akut olarak yükselmesine ve foliküler faz uzunluğun kısalmasına yol açar. Siklusun üçüncü gününde ölçülen FSH düzeyi yükseldikçe stimülasyon sonucu ulaşılan maksimum E₂ değeri, gelişen oosit sayısı ve gebelik oranı azalır. FSH seviyesi için net bir

eşik değeri kabul edilmemekle birlikte genelde 10-15 IU/L'in üzeri anormal olarak kabul edilir (2). Siklusun üçüncü gününde ölçülen E₂ düzeyinin 75-80 pg/mL olması erken foliküler gelişmeyi ve azalmış over rezervini gösterir. Ayrıca yüksek E₂ seviyesi FSH'yı baskılayarak azalmış over rezervini maskeleyebilir. Bu nedenle siklusun üçüncü gününde FSH ve E₂ ölçümleri birlikte değerlendirilmelidir (2).

Erken foliküler fazdaki FSH yüksekliği yaştan bağımsız bir prognostik faktördür (12,13). Over rezervi azalmış bir kadının yaşı genç bile olsa IVF başarısı düşüktür. Hormon ölçümleri normal olan bir kadında ise IVF başarısı yaşa bağlıdır.

IVF'de kullanılacak ideal ovaryan stimulasyon rejimi düşük siklus iptal oranına, en düşük ilaç maliyetine, riskine ve yan etkiye sahip olmalıdır. Aynı zamanda bu rejimle tekiz gebelik oranları da maksimum olmalıdır. Ancak henüz böyle bir protokol mevcut değildir. Bu amaçla birçok stimulasyon rejimi kullanılmaktadır; minimal stimulasyon (klomifen sitrat), hafif stimulasyon (klomifen sitrat ve düşük doz ekzojen gonadotropinlerle ardışık tedavi) ve agresif stimulasyon (gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonist veya antagonistleriyle beraber veya tek başına yüksek doz ekzojen gonadotropinler). Her bir rejimin kendine ait avantaj, dezavantaj ve kullanım alanı vardır. Hastanın yaşı, daha önceki stimulasyon rejimine olan cevabı ve over rezervi göz önünde bulundurularak uygun tedavi şekli seçilmelidir (3). Günümüzde sıklıkla GnRH agonistleri (long protokol) veya GnRH antagonistleri (antagonist protokol) ile olan ekzojen gonadotropin stimulasyonu uygulanmaktadır.

Uzun etkili GnRH agonistiyle hipofiz bezinin baskılanmasını takiben ekzojen gonadotropinlerle yapılan ovaryan stimulasyon rejimi "long protokol" olarak adlandırılır. GnRH agonistinin kullanılması sayesinde endojen olarak hipofiz bezinden salgılanan gonadotropin sekresyonu baskılanarak ekzojen gonadotropin stimulasyonu sırasındaki erken luteinizan hormon (LH) yükselmesi engellenmiş olur. GnRH agonistlerinin tedavi protokolüne eklenmesi ile kanda seri LH ölçüm gerekliliği ve IVF sikluslarında oositlerin toplanmasından önce %20 oranında siklus iptaline neden olan erken luteinizasyon problemi ortadan kalkmıştır (14,15). GnRH agonistiyle hipofizer baskılama yapılan siklusların %2'sinden azında erken LH yükselmesi görüldüğünden, stimulasyon foliküller daha büyük ve olgun olana kadar devam edilebilmektedir. Klinik çalışmalarda, bu sikluslarda sadece ekzojen gonadotropinlerle stimulasyon yapılan sikluslara göre daha fazla sayıda oosit elde edildiği ve gebelik oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (16,17). Bu nedenle long

protokol kısa zamanda YÜT'nin tüm formları için tercih edilen ovaryan stimulasyon rejimi haline gelmiştir. Bu protokolün tek dezavantajı ardı sıra yapılan gonadotropin stimulasyonuna olan cevabın bazen azalarak, foliküler gelişim için gerekli olan gonadotropin dozunun artması ve tedavi süresinin uzamasıdır. Avantajları dezavantajlarından fazla olduğundan, long protokol 10 yılı aşkın süredir standart ovaryan stimulasyon rejimi olarak kullanılmaktadır (3).

Tipik bir siklusta, GnRH agonist tedavisine endojen gonadotropin seviyelerinin en düşük olduğu ve agoniste cevaben hipofiz bezinde depolanmış gonadotropinlerin ani ortaya çıkan “alevlenme” etkisinin yeni bir foliküler gelişimi uyarmasının en az mümkün olduğu luteal faz ortasında, ovulasyondan yaklaşık bir hafta sonra başlanır (18,19). Tedaviye erken foliküler fazda da başlanabilir ancak hipofizer baskılama için gerekli olan zaman daha uzun olacaktır ve kistik folikül prevalansı artacaktır (18). Agonist tedavisine luteal fazda başlandığında gonadotropin stimulasyonu daha fazla sayıda folikül ve oosit gelişimiyle sonuçlanmaktadır (19,20).

Sıklıkla kullanılan iki GnRH agonisti leuprolide asetat (Lucrin) ve triptorelin (Decapeptyl)'dir ve yapılan çalışmalar ikisinin etkinliğinin eşit olduğunu göstermiştir (21). İdeal olarak gonadotropinlerle stimulasyonla başlamadan önce kan E₂ seviyelerinin GnRH agonistiyle etkin bir biçimde baskıldığı (<40 pg/mL) ve ovaryan foliküler aktivite belgelenmelidir. Transvaginal ultrason ile 10-15 mm'den büyük foliküler kist izlenmemelidir (3).

GnRH agonistiyle hipofizer baskılamayı takiben, ovaryan folikül gelişimini uyarmak için kullanılan ekzojen gonadotropinlerin başlangıç dozu hastanın ihtiyacına göre ayarlanmalıdır. Tipik başlangıç dozları yaşa, over rezervine ve önceki ovaryan stimulasyonla olan cevaba bağlı olarak günlük 225-300 IU üriner FSH, rekombinan FSH veya üriner menotropinler (hMG-insan menopozal gonadotropinleri) arasında değişmektedir. Kademeli olarak düşük doz ile başlanıp cevaba göre doz arttırılan (step-up) veya kademeli olarak yüksek doz ile başlanıp cevaba göre doz düşürülen (step-down) rejimlerinden biri kullanılabilir, ancak genellikle ikinci yaklaşım tercih edilir. Yapılan çok sayıda klinik çalışmada herhangi bir gonadotropin preparatının diğerine üstün olduğu gösterilememiştir (22-24).

Yakın zamanda GnRH antagonistlerinin klinik kullanıma girmesiyle birlikte YÜT sikluslarında ovaryan stimulasyon için yeni bir seçenek sunulmuştur. Reseptör sayısının

azaltılması yoluyla, gonadotrop hücrelerin GnRH'a karşı hassasiyetini azaltarak hipofiz bezinden salgılanan gonadotropin miktarını önce uyaran daha sonra baskılayan uzun etkili agonistlerin aksine, antagonistler doza bağımlı şekilde GnRH reseptörlerini bloke eder, alevlenme etkisi yoktur ve gonadotropinlerin baskılaması hemen gerçekleşir (3).

GnRH antagonistlerinin, agonistlerle karşılaştırıldığında birçok avantajı vardır :

1) Antagonist tedavisi agonistlere göre daha kısadır. Amaç erken endojen LH yükselmesini engellemek olduğundan ve antagonistler hemen etki gösterdiğinden, antagonist tedavisi E₂ seviyesinin yükseldiği geç foliküler gelişim fazına kadar ertelenebilir ve dolayısıyla agonist tedavisinde E₂ eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan semptomlar engellenebilir (25).

2) Overlerin gonadotropin uyarısına olan cevabını baskılayabilen agonistlerin aksine, antagonistlerle tedavide gonadotropin uyarısının toplam dozu ve süresi azaltılabilir (25,26).

3) Agonistlerle görülen alevlenme etkisi olmadığından, antagonistlerle tedavide folikül kisti gelişme riski de ortadan kalkmış olur.

4) Ağır ovaryan hiperstimulasyon gelişme riski agonistlere göre daha azdır (27-29).

GnRH antagonistlerinin bazı potansiyel dezavantajları da vardır. Antagonistler, endojen gonadotropin sekresyonunu agonistlere göre daha fazla baskılar, dolayısıyla agonist tedavisi sırasında stimülasyon için rFSH veya uFSH kullanıldığında, düşük LH seviyeleri normal foliküler steroid sentezini desteklemek için yeterli olurken, antagonistlerle tedavi edilenlerdeki daha da düşük olan LH düzeyi yeterli olmayabilir. Bu nedenle bazı klinisyenler antagonistlere ek olarak düşük doz (75 IU) hMG eklemeyi tercih ederler. Ayrıca antagonist tedaviyle long protokolün karşılaştırıldığı beş randomize çalışmada eş sayıda ve aynı kalitede embriyolar transfer edilmesine rağmen, antagonistle tedavide gebelik oranlarının %5 daha düşük olduğu bildirilmiştir (30). Antagonistlerin kullanıldığı sikluslarda gonadotropin stimülasyonun toplam dozu ve süresi, zirve serum E₂ seviyeleri , elde edilen folikül ve oosit sayıları da azdır, ancak yine de daha düşük gebelik oranlarının nedeni net olarak belli değildir. GnRH antagonistlerinin oositler, embriyo ve endometrium üzerinde kötü etkilerinin olması mümkündür, ancak olası görülmemektedir (31,32). Araştırmalardaki erken sonuçların muhtemelen tecrübe eksikliği ile ilişkili olduğu, zamanla ve tedavi protokolündeki ayarlamalarla daha iyi sonuçlar alınacağı düşünülmektedir (3).

Klinik kullanımda olan iki GnRH antagonisti vardır: ganirelix (Orgalutran) ve cetrorelix (Cetrotide) eşit güç ve etkinliktedir. Her iki ilaç için de LH yükselmesini engellemek için gereken minimum etkin doz deri altına uygulanan 0.25 mg/gün'dür (33,34). Antagonist uygulamasına gonadotropin stimülasyonunun 5-6. gününde başlanabileceği gibi (33,34,35), hastanın cevabına göre kişiselleştirerek lider folikül 13-14 mm büyüklüğüne ulaşınca da başlanabilir (36,37).

Stimülasyona olan cevap, kan E₂ seviyelerinin seri ölçümü ve ovaryan foliküllerin transvaginal ultrasonla görüntülenmesi ile takip edilir. Bu takip ile kullanılan gonadotropin dozu ayarlanabilir. Çoğu hastada 7-12 günlük stimülasyon süresinin sonunda genel olarak ortalama çapı 17-18 mm olan en az iki folikül ve birkaç adet 14-16 mm'lik folikül elde edilmesi amaçlanır. Serum E₂ seviyesi, 14 mm veya daha büyük olan her folikül için ortalama 200 pg/mL olarak ölçülmelidir.

Amaçlanan foliküler gelişim sağlandığında, foliküler olgunlaşmayı tamamlamak için 5000-10000 IU human koryonik gonadotropin (hCG) uygulanır. Buna alternatif olarak 250 µg rekombinan hCG de kullanılabilir.

HCG uygulamasından önce yapılan progesteron ve LH ölçümleri prognoz hakkında bilgi verir. Normal foliküler steroid sentezi için LH reseptörlerinin %1'inin bağlı olması yeterlidir (38). GnRH agonist ve antagonist ile olan down-regülasyon sonucunda, sadece FSH alan hastalarda LH seviyesi ileri derecede baskılanabilir (1 IU/L'den düşük). Bunun sonucunda gereken gonadotropin süre ve dozu artar, zirve E₂ seviyesi ve elde edilen oosit ve embriyo sayısı düşer (39-40). Ayrıca erken gebelik kayıplarının ve biyokimyasal gebeliklerin, LH seviyesi aşırı derecede baskılananlarda daha sık görüldüğünü savunan çalışmalar mevcuttur (41-42). Her ne kadar bir grup ögonadotropik hastanın stimülasyon esnasında hMG veya rLH uygulamasından fayda gördüğü düşünülse de, bu hasta grubunu belirleyecek kesin bir kriter bulunmamaktadır. Ayrıca stimülasyon sonunda ölçülmesi gereken optimal LH düzey aralığını gösteren yeterli çalışma yoktur. Siklus ortasında ölçülen progesteron değeri 0.9-1 ng/mL'den yüksek olduğunda gebelik oranının düştüğünü gösteren bazı çalışmalar olduğu gibi (43-45) bazı otörler böyle bir ilişki olmadığını savunmaktadır (46-48). Daha sonra yapılan bir çalışmada, progesteron seviyesinin çoğu stimülasyona iyi cevap veren hastada hafif yüksek olduğu ve sadece zayıf cevap verenlerde kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (49).

Endometriyal kalınlık ve ekojenite, normal bir menstrüel siklus boyunca değişim gösterir. Menstrüel fazda endometrium ince ve myometriuma oranla hiperekojen bir yapıda izlenir (50). Hiperekojen görünümün nedeni kanama ve dökülmüş endometrium olabilir (51). Proliferatif fazda foliküler büyüme oldukça endometriyal kalınlık artar ve bu fazın sonunda trilaminar görünüm alır (50). İki endometriyal tabakanın dış ve iç sınırı ekojenik (bazal tabaka ve endometriyal kanal) , diğer kısımlar ise hipoekojen (fonksiyonel tabaka) görünür. Bunun nedeni glandların düz ve düzgün sıralı olup az miktarda sekresyon içermeleridir. Sekretuar fazda ise progesteronun etkisi ile glandlar büyür ve kıvrımlanır, glikojen ve mukus içeriğinin artması nedeniyle endometrium daha kalın ve hiperekojen bir görünüm alır (51,52).

Transvaginal ultrasonun infertilite alanında kullanıma girmesiyle KOH sırasında endometrium incelenmeye başlanmıştır. Endometriyal ekojenite geç foliküler fazda üç şekilde görülebilir; 1) Trilaminar (endometrium myometriuma oranla hipoekojeendir, kenarlarda ve ortada ekojenik çizgiler görülür). 2) İzoejojen (endometriumun ekojenitesi myometriuma aynıdır ve ortada belli belirsiz bir ekojenik çizgi görülür). 3) Hiperekojen (endometrium homojen olarak myometriuma oranla hiperekojeendir, ortada ekojenik çizgi izlenmez) (53).

Endometriyal kalınlık intrauterin patolojinin olmadığı durumlarda endometriyal proliferasyonun göstergesi olarak kabul edilebilir (54). Endometriumun çok kalın veya çok ince olması halinde endometriyal reseptivitenin düşük olduğunu savunan çalışmacılar vardır (8,53,55-58). Bunun yanında endometriyal kalınlık ve gebelik oranları arasında ilişki olmadığı görüşü de savunulmaktadır (59-64). Görüş ayrılığı çalışma grubunun küçüklüğü, stimülasyon protokollerinin ya da hasta karakterlerinin farklı olması nedeniyle olabilir. Endometriyal kalınlık için herhangi bir eşik değer bulunmamış olsa da, gebelik olması için hCG gününde endometriumun en az 7 mm ölçülmesi gerektiği gösterilmiştir (65-66). Endometriumun fazla kalın olması da olumsuz bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiş ve bir çalışmada 14 mm veya daha kalın bir endometriumda gebelik oranının düştüğü, abortus riskinin arttığı gösterilmiştir (67). Endometrium kalın olunca embriyo transferinin daha travmatik olduğu ve bunun da implantasyonu kötü yönde etkilediği öne sürülmüştür (67). Ancak yine karşıt görüşü savunanlar da vardır (7). Dickey ve arkadaşları ise endometriyal kalınlığın fazla olmasının gebelik oranlarını değiştirmedığını ancak biyokimyasal gebeliklerin arttığını göstermiştir (55).

Endometriyal ekojenite için de iki karşıt görüş vardır. Bir görüş hCG gününde trilaminar görünümün ideal olduğunu ve gebelik oranlarının bu olgularda daha yüksek olduğunu savunurken (8,53,55,59,61-63,68-74), diğer görüş ekojenite ile gebelik oranları arasında ilişki bulunmadığını ileri sürmektedir (60,64,75-77).

Embriyo kalitesi ile endometriyal reseptivitenin implantasyon için önemli iki faktör olduğu bilinmektedir. Hangisinin esas belirleyici olduğu sıklıkla merak konusu olup araştırılmıştır. Embriyo kalitesi hücrelerin sayısı, büyüklüğü, şekli ve fragmentasyon dereceleri baz alınarak değerlendirilir. Yapılan bir çalışmada embriyo kalitesinin implantasyonu belirleyen ana unsur olduğu, siklusun sonucunu tahmin etmede embriyo kalitesine ek olarak endometriyal kalınlığı değerlendirmenin bir katkısı olmadığı saptanmıştır (78). Yine aynı görüşü savunan başka bir yayında KOH ile olan IVF siklusları ile oosit donasyonu ve dondurulmuş embriyo ile yapılan IVF siklusları karşılaştırılmış, sadece ilk grupta endometriyal kalınlığın gebelik ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Stimule olan overlerden salgılanan E₂ ile endometriumun kalınlaştığı ve kalın endometriumda daha çok gebelik oluşmasının nedeninin aslında endometriyal kalınlığın değil iyi ve kaliteli folikül gelişiminden olduğu savunulmuştur (79). Buna karşın diğer bir çalışmada gebelikle sonuçlanan, spontan abortusla sonuçlanan ve gebelik oluşmayan sikluslar FSH, E₂, toplanan oosit sayısı ve fertilizasyon oranları açısından karşılaştırılmış, aralarında endometriyal ekojenite dışında anlamlı bir fark bulunamamıştır (62).

Tartışılan bir başka konu da endometrium ekojenitesi ile serum progesteron ve E₂ düzeyinin ilişkisidir. Normal bir siklusta endometriumun proliferatif fazda hipoekojen görülmesinin nedeni E₂, sekretuar fazda ise hiperekojen görülmesinin nedeni progesteron seviyelerinin yüksekliğidir (80). HCG gününde endometriumun hiperekojenik transformasyonu, progesterona erken maruz kalma sonucunda sekretuar değişikliklerin normalden hızlı olduğunu, bu nedenle endometriyal reseptivitenin düştüğünü gösterir (81). Bazı çalışmalarda over hiperstimulasyonu uygulanan sikluslarda E₂ ve progesteron seviyeleri ile endometriumun kalınlık ve ekojenitesi arasında ilişki saptanırken (59), bazılarında bu ilişki gösterilememiştir (82,83). Buna karşın endometriyal kalınlığın preovulatar fazdaki E₂ seviyesiyle orantılı olarak arttığını gösteren çalışmalar da vardır (73,84,85). Check ve ark. hCG uygulama gününde ölçülen progesteron seviyesinin 1 ng/ml'den yüksek olduğu durumlarda gebelik oranının düştüğünü (86), ayrıca 1.5 ng/ml'den yüksek olduğunda hiperekojen görünüm oranının %6.8'den %15.6'a yükseldiğini göstermişlerdir, ancak

progesteron seviyeleri ve endometriyal ekojeniteler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır (68). Endometriyal reseptiviteyi arttırmak amacıyla geç foliküler fazda anti-progestin ajan (RU486) kullanımı da denenmiştir, ancak bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır (87).

Suprafizyolojik dozlardaki E_2 'nin de implantasyona negatif yönde etki ettiği, daha düşük seviyelerde yüksek gebelik oranları elde edilerek gösterilmiştir (88). Yüksek E_2 düzeylerinin, progesterona duyarlılığı arttırdığı (89), bu nedenle geç foliküler fazda henüz progesteron salgılanmaya başlamadan erken sekretuar değişikliklerin endometriumda izlendiği (90), ve bu değişikliklerin üç günden daha erken olduğunda implantasyonun olmadığı görüşünü savunan çalışmacılar vardır (91).

Hormonların sadece endometriyal morfolojiyi etkilemeyip aynı zamanda kontraktiliteyi değiştirdikleri de kaydedilmiştir. Luteal fazdaki progesteron serviks ve fundustan başlayan uterin kontraksiyonları düzenler. Bu kontraksiyonların uterusun orta segmentinde buluşmasını sağlayarak implantasyona zemin hazırlar. Aşırı derecede yüksek olan E_2 ise kontraktiliteyi arttırarak implantasyonu engelleyebilir (92).

Sonuç olarak, hem endometriyal kalınlık ve ekojenitenin implantasyon ve gebelik oranlarına etkisi, hem de KOH sonucunda meydana gelen serum hormon düzeylerindeki değişikliklerin endometrium morfolojisi ve elde edilen sonuçlarla olan ilişkisi günümüzde tartışmalı bir konu olmayı sürdürmektedir.

BÖLÜM III

GEREÇ ve YÖNTEM

Şubat 2005- Şubat 2007 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kliniği'nde İCSİ yapılan 241 olgu materyalimizi oluşturdu.

Çalışmaya en az bir yıldır korunmasız cinsel ilişki sonucunda gebelik elde edememiş ve YÜT endikasyonu olarak infertilite nedenlerinden herhangi birine sahip olan, daha önce YÜT siklusu denenmiş veya denenmemiş hastalar dahil edildi. Oositlerin toplanmasından sonra herhangi bir nedenle embriyo transferi yapılmayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Transfer edilen embriyolar Veeck kriterlerine göre sınıflandırıldı (93); grade 1: simetrik yerleşimli, granülasyon yok veya az ve fragmantasyon yok, grade 2: simetrik yerleşimli, granülasyon orta derecede ve hafif fragmantasyon (toplam embriyonik hacmin %20'sinden azında) mevcut, grade 3: blastomerler düzensiz yerleşimli, granülasyon fazla miktarda ve fragmantasyon yok, grade 4: blastomerler düzensiz yerleşimli, granülasyon fazla miktarda ve yaygın fragmantasyon (toplam embriyonik hacmin %20'sinden fazlasında) mevcut. Sadece grade 1 ve 2 embriyoların transfer edildiği olgular çalışmaya dahil edildi. Endometriumun ince olması nedeniyle KOH aşamasında ekzojen östrojen uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastaların yaşı, infertilite süresi, infertilite etyolojisi, infertilite türü (primer/sekonder), sigara kullanımı ve daha önceki YÜT siklus sayıları sorgulandı. Hastaların infertilite etyolojisi olarak erkek faktörü, tuboperitoneal faktör, ovaryan faktör, endometriyozis, açıklanamayan infertilite nedenlerinden hangisine dahil olduğu kayıt edildi. Hastaların daha önce geçirmiş oldukları pelvik enfeksiyon ve operasyonlar sorgulandı. Siklusun üçüncü gününde ölçülmüş olan FSH ve E₂ seviyeleri kaydedildi. (Tablo 1)

A- KONTROLLÜ OVARYAN HİPERSTİMULASYON PROTOKOLÜ

Siklusun 3. günü ovaryan foliküler aktivite transvaginal ultrason ile değerlendirildi ve 10-15 mm'den büyük folikül kisti saptanmayan olgulara gonadotropin stimülasyonu başlandı. Bu amaçla in vitro olarak üretilmiş rekombinan insan FSH'u içeren Gonal-F (follitropin alfa) veya Puregon ampül (follitropin beta) cilt altına uygulandı. Hastanın yaşına, over rezervine ve

daha önceki stimulasyon rejimine olan cevabına göre başlangıç dozu belirlendi ve transvaginal ultrasonla takip edilen ovaryan folikül cevabına göre dozu değiştirildi. Kullanılan toplam gonadotropin dozu kaydedildi.

Hastaların yaşı, klinik profili, over rezervi ve daha önceki stimulasyon rejimlerine verdiği cevap gözönünde bulundurularak, GnRH analogları (long protokol) veya GnRH antagonistleri (antagonist protokol) uygulandı.

GnRH analogu olarak iki farklı ajandan biri kullanıldı; Leuprolid asetat içeren Lucrin flakon 1 mg ve triptorelin asetat içeren Decapeptyl 0.1 mg. Her iki ajan da bir önceki siklusun 21. gününde cilt altına uygulanmaya başlandı ve gonadotropin stimulasyonunun başladığı gün yarı doza düşürülerek hCG uygulandığı güne kadar devam edildi.

GnRH antagonisti olarak da iki farklı ajandan biri kullanıldı; cetorelix içeren Cetrotide flakon 0.25 mg ve ganirelix içeren Orgalutron enjektör 0.25 mg. Adetin 3. günü gonadotropin stimulasyonu başladıktan sonra lider folikül 13 mm'ye ulaştığı zaman GnRH antagonistlerinden biri cilt altına uygulanmaya başlandı.

Ovaryan folikül gelişimi 1-3 günlük aralıklarla transvaginal ultrason ile takip edildi ve 3 adet 17 mm veya daha büyük çaplı folikül elde edildiğinde foliküler olgunlaşmayı sağlamak amacıyla 5000-10000 IU hCG içeren Profasi-HP ampül veya Pregnyl ampül intramuskuler olarak uygulandı. Aynı gün transvaginal ultrason ile anteroposterior planda iki endometrium tabakasının dış sınırının birbirine en uzak olduğu mesafe ölçüldü ve endometriyal kalınlık olarak 'mm' cinsinden kaydedildi. Buna ek olarak endometriumun ultrasografik görüntüsü ekojeniteye göre üç grup halinde sınıflandırıldı : 1) Trilaminar (endometrium myometriuma oranla hipoekojendir, kenarlarda ve ortada ekojenik çizgiler görülür). 2) İzoejojen (endometriumun ekojenitesi myometriuma aynıdır ve ortada belli belirsiz bir ekojenik çizgi görülür). 3) Hiperekojen (endometrium homojen olarak myometriuma oranla hiperekojenidir, ortada ekojenik çizgi izlenmez). Yine aynı gün kandaki E₂, progesteron ve LH seviyeleri ölçüldü.

hCG uygulandıktan 35-36 saat sonra genel anestezi altında transvaginal ultrason eşliğinde oositler toplandı.

Oosit inseminasyonuna hazırlık amacıyla spermiler iki farklı tabakalı yoğunluk (%40/%80) gradient santrifüj sisteminden geçirildikten sonra modifiye insan tubal sıvı medyum (Irvine Scientific, Santa Ana, CA) ile yıkanarak hazırlandı. Oositler petri kabında %7 sentetik serum ilave edilmiş modifiye insan tubal sıvı medyumuyla (Irvine Scientific) 37 °C’de ve %5 CO₂ ortamında inkübe edildi. Embriyo transferi oositlerin toplanmasından 72 saat sonra 8 hücre aşamasında Wallace kateteri (H.G. Wallace Ltd., Colchester, Essex, İngiltere) veya Labotect kateteri (Labotect GmbH, Gottingen, Almanya) ile gerçekleştirildi. Toplanan oosit ve transfer edilen embriyo sayısı kaydedildi.

B- LUTEAL FAZ DESTEĞİ

Oositlerin toplandığı günden itibaren 100 mg doğal progesteron içeren Progestan yumuşak kapsül günde 3 kez ikişer kapsül şeklinde (toplam doz 600 mg) vaginal yoldan uygulandı.

C- YÜT SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Embriyo transferinin 12. gününde kandaki beta-hCG seviyesi ölçüldü. Beta-hCG seviyesi 5 mIU/ml’nin üzerinde olan hastalar gebe olarak kabul edildi. Hastalar 6. gebelik haftasında transvaginal ultrason ile değerlendirildi.

Endometrium kalınlığına göre olgular üç gruba ayrıldı: grup 1 $\leq$ 8 mm , grup 2 8-14 mm, ve grup 3 $\geq$ 14 mm. Bu üç grup kendi aralarında hastaların demografik özellikleri, uygulanan gonadotropin dozu, hCG günündeki E₂, progesteron ve LH düzeyleri, toplanan oosit ve transfer edilen embriyo sayıları, gebelik oranları açısından karşılaştırıldı (tablo 2). Endometriyal ekojeniteye göre (trilaminar, izoekojen ve hiperekojen) ve uygulanan stimülasyon protokollerine göre (long ve antagonist protokol) ayrılan gruplar da aynı açılardan kendi aralarında karşılaştırıldı (sırasıyla tablo 5 ve 3). Gebelik elde edilen ve edilmeyen olgular demografik özellikleri, endometriyal kalınlık ve ekojenite açısından birbirleriyle karşılaştırıldı (tablo 4).

D- İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Verilerin analizleri istatistiksel software programı olan ‘Statistical Package for the Social Sciences’ (SPSS) ile yapıldı. Grupların hasta ve siklus özellikleri, hormonal değerleri, gebelik oranları ki kare, ANOVA ve student *t*-test ile analiz edildi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değerler aritmetik ortalama $\pm$ standart deviasyon (SD) şeklinde belirtildi.

BÖLÜM IV

BULGULAR

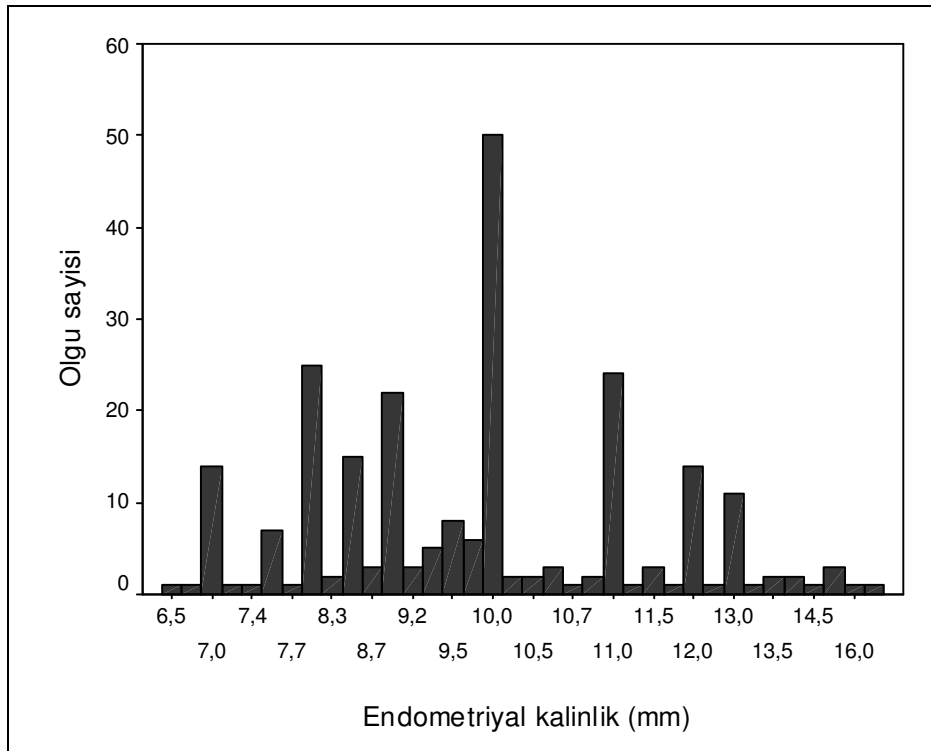
Çalışmaya toplam 241 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri tablo 1’de görülmektedir. Hastaların ortalama yaşı 31.37 ± 5.44 olup, ortalama infertilite süresi 7.32 ± 4.54 senedir. Olguların 196 (% 81.3)’sı primer infertil iken, 45 (% 18.7)’i daha önce gebe kalabilmiştir. İnfertilite etyolojilerinin büyük kısmını erkek faktörü oluşturmaktadır (% 45.6). Onu sıklık sırasına göre açıklanamayan infertilite (% 26.1), tuboperitoneal faktör (% 17), ovaryan faktör (% 5), endometriyozis (% 2.5) takip etmektedir. 9 olguda da (% 3.7) birden fazla faktör infertilite etyolojisini oluşturmaktadır. Siklusun üçüncü günü ölçülmüş olan FSH ve E₂ düzeylerinin ortalaması sırasıyla 6.99 ± 2.56 IU/l ve 49.15 ± 28.70 pg/ml’dir. Olguların 46 (% 19.1)’sı sigara içmektedir. Her bir olgu için denenmiş toplam YÜT siklusu sayısı, çalışmaya dahil edilen siklusla beraber ortalama 1.57 ± 1.04 ’tür. Pelvik enfeksiyon hikayesi olan toplam dört olgunun ikisi pelvik enflamatuvar hastalık, diğer ikisi pelvik tüberküloz geçirmiştir. Pelvik cerrahi geçirmiş olan 40 (% 16.6) olgunun 5 (% 2.1)’ine myomektomi, 3 (% 1.2)’üne tuboplasti, 5 (% 2.1)’ine laparoskopik kistektomi, 1 (% 0.4)’ine histeroskopik polipektomi, 3 (% 1.2)’üne histeroskopik septum rezeksiyonu, 2 (% 0.8)’sine adezyolizis, 8 (% 3.3)’ine apendektomi, 5 (% 2.1)’ine salfenjektomi veya tüp ligasyonu ve 8 (% 3.3)’ine diğer prosedürler uygulanmıştır.

Şekil 1’de hCG günü ölçülen endometriyal kalınlıklara göre olguların dağılımı görülmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi olgular endometriyal kalınlıklara göre üç gruba ayrılmıştır. Grup 1; ≤ 8 mm, grup 2; 8-14 mm, grup 3; ≥ 14 mm olarak ölçülmüş olguları kapsar ve sırasıyla 51, 182 ve 8 olgudan oluşur. Tablo 2’de bu üç gurubun siklus özellikleri ve gebelik sonuçları karşılaştırılmaktadır. Olguların ortalama yaşı grup 1’de 31.31 ± 5.09 , grup 2’de 31.38 ± 5.55 ve grup 3’te 31.50 ± 5.86 ’dir. Üçüncü günde ölçülen FSH ve E₂ seviyeleri sırasıyla grup 1’de 7.02 ± 2.42 IU/l ve 59.98 ± 43.73 pg/ml, grup 2 ‘de 6.89 ± 2.56 IU/l ve 45.86 ± 22.53 pg/ml , grup 3’de 9.03 ± 2.92 IU/l ve 54.52 ± 19.07 pg/ml’dir. Gruplar arasında yaş ve FSH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken, grupların E₂ seviyeleri arasında anlamlı bir fark vardır ($p: 0.01$).

KOH protokollerine bakıldığında grup 1’de 34 olguda long, 17 olguda antagonist; grup 2’de 108 olguda long, 74 olguda antagonist; grup 3’te ise 5 olguda long, 3 olguda antagonist protokol uygulanmıştır. Uygulanan gonadotropin dozu grup 1’de $3025.39 \pm$

Değişken	N	%
Hasta sayısı	241	
Yaş (yıl)	31.37 ± 5.44	
İnfertilite türü (%)		
Primer	196	81.3
Sekonder	45	18.7
İnfertilite süresi (yıl)	7.32 ± 4.54	
İnfertilite etyolojisi (%)		
Erkek faktörü	110	45.6
Tuboperitoneal faktör	41	17
Ovaryan faktör	12	5
Endometriyozis	6	2.5
Açıklanamayan infertilite	63	26.1
Birden fazla etyoloji	9	3.7
Siklus sayısı	1.57 ± 1.04	
Sigara kullanım oranı (%)	46	19.1
D3 FSH seviyesi (IU/l)	6.99 ± 2.56	
D3 E ₂ seviyesi (pg/ml)	49.15 ± 28.70	
Geçirilmiş enfeksiyon hikayesi	4	1.7
Pelvik enflamatuvar hastalık	2	0.8
Pelvik tbc	2	0.8
Geçirilmiş operasyon hikayesi	40	16.6
Myomektomi	5	2.1
Tuboplasti	3	1.2
L/S kistektomi	5	2.1
H/S polipektomi	1	0.4
H/S septum rezeksiyonu	3	1.2
Adezyolizis	2	0.8
Apendektomi	8	3.3
Salfenjektomi veya tüp ligasyonu	5	2.1
Diğer	8	3.3

Tablo 1 : Hastaların demografik özellikleri (veriler aritmetik ortalama ± SD şeklinde sunulmuştur)



Şekil 1: Endometriyal kalınlıklara göre olguların dağılımı

1379.53, grup 2’de 3308.58 ± 1329.41 ve grup 3’te 3309.37 ± 2031.31 IU’dur. hCG günü ölçülen E_2 , LH ve progesteron düzeyleri sırasıyla grup 1’de 3079.75 ± 2010.33 pg/ml, 1.94 ± 1.48 IU/l ve 1.40 ± 1.06 ng/ml; grup 2’de 3090.45 ± 1815.77 pg/ml, 2.13 ± 1.58 IU/l ve 1.52 ± 1.46 ng/ml; grup 3’te 3232.33 ± 2617.99 pg/ml, 3.88 ± 0.32 IU/l ve 1.06 ± 0.33 ng/ml olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında, uygulanan protokol, verilen gonadotropin dozu ile hCG günü E_2 ve progesteron düzeyleri açısından anlamlı bir fark görülmezken, hCG günü LH düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p: 0.03$).

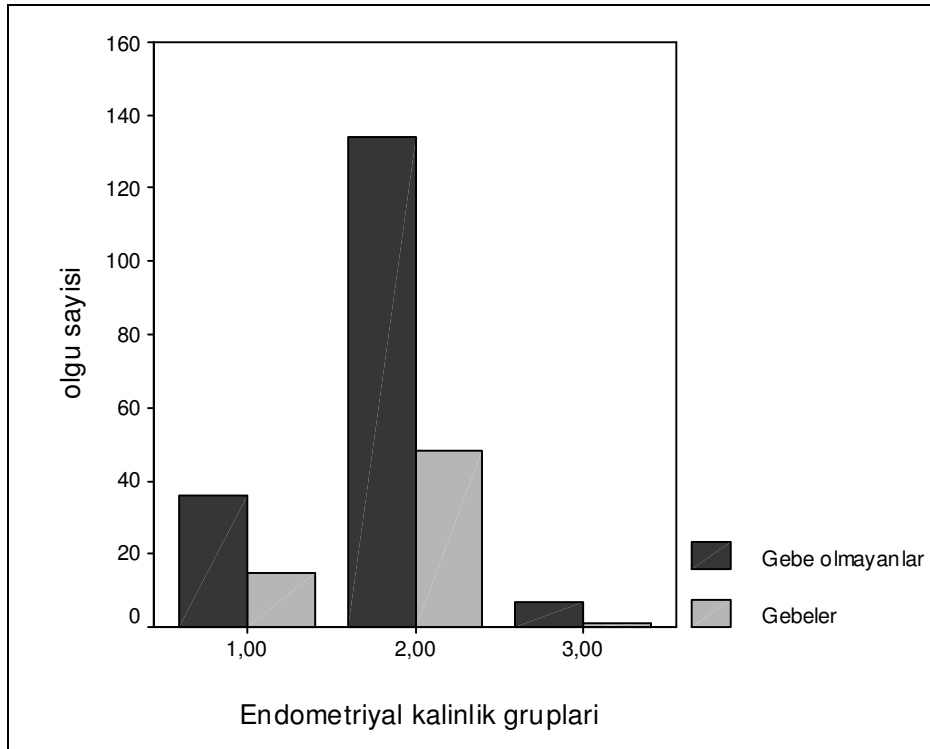
KOH sonucunda toplanan oosit sayısı ortalama olarak grup 1’de 13.43 ± 7.81 , grup 2’de 12.71 ± 7.03 , grup 3’te 12 ± 8.70 ’dir. Transfer edilen embriyo sayıları da grup 1’de 2.71 ± 0.64 , grup 2’de 2.80 ± 0.50 , grup 3’te 2.63 ± 0.52 ’dir. Grup 1’de elde edilen gebelik oranı % 29.4 (15/51) iken grup 2’de % 26.4 (48/182), grup 3’te % 12.5 (1/8)’tir. Şekil 2’de endometriyal kalınlık grupları ile tedavi sonuçları arasındaki ilişki grafik halinde görülmektedir. Toplanan oosit ve transfer edilen embriyo sayıları ile elde edilen gebelik oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Değişken	Grup 1 (End. ≤ 8 mm)	Grup 2 (End. 8-14 mm)	Grup 3, (End. ≥14 mm).	p
Hasta sayısı	51	182	8	
Yaş (yıl)	31.31 ± 5.09	31.38 ± 5.55	31.50 ± 5.86	0.99
D3 FSH seviyesi (IU/l)	7.02 ± 2.42	6.89 ± 2.56	9.03 ± 2.92	0.07
D3 E ₂ seviyesi (pg/ml)	59.98 ± 43.73	45.86 ± 22.53	54.52 ± 19.07	0.01
KOH protokolü (%)				0.63
Long protokol	34 (% 66.7)	108 (% 58.3)	5 (% 62.5)	
Antagonist protokol	17 (% 33.3)	74 (% 40.7)	3 (% 37.5)	
Verilen gonadotropin dozu (IU)	3025.39 ± 1379.53	3308.58 ± 1329.41	3309.37 ± 2031.31	0.42
hCG gününde hormon seviyeleri				
E ₂ (pg/ml)	3079.75 ± 2010.33	3090.45 ± 1815.77	3232.33 ± 2617.99	0.98
LH (IU/l)	1.94 ± 1.48	2.13 ± 1.58	3.88 ± 0.32	0.03
Progesteron(ng/ml)	1.40 ± 1.06	1.52 ± 1.46	1.06 ± 0.33	0.70
Toplanan oosit sayısı	13.43 ± 7.81	12.71 ± 7.03	12 ± 8.7	0.77
Transfer edilen embriyo sayısı	2.71 ± 0.64	2.80 ± 0.50	2.63 ± 0.52	0.37
Gebelik (%)	15 (% 29.4)	48 (% 26.4)	1 (% 12.5)	0.59

Tablo 2: Endometriyal kalınlık gruplarının karşılaştırılması (veriler aritmetik ortalama ± SD şeklinde sunulmuştur).

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

End.: Endometrium



Şekil 2: Endometriyal kalınlık grupları ile tedavi sonuçları arasındaki ilişki

KOH amacıyla hastaların 147'sine long protokol, 94'üne antagonist protokol uygulanmıştır. Tablo 3'te bu iki farklı protokolün uygulandığı hasta ve siklus özellikleri karşılaştırılmaktadır. Hastaların yaş ortalaması long protokol uygulananlarda 30.4 ± 5.1 iken antagonist protokol uygulananlarda 32.8 ± 5.6 olarak saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p: 0.001$). Her iki grupta da primer infertil olgular büyük çoğunluğu oluşturmaktadır; long protokol uygulanan hastaların % 83 (122/147)'ü, antagonist protokol uygulanan hastaların % 78.7 (74/94)'si primer infertildir. İnfertilite nedenleri açısından iki grup arasında anlamlı fark vardır. Long protokol uygulanan olguların % 55.1 (81/147)'inde erkek faktörü, % 10.2 (15/147)'sinde tuboperitoneal faktör, % 2 (3/147)'sinde ovaryan faktör, % 1.4 (2/147)'ünde endometriyozis, % 29.3 (43/147)'ünde açıklanamayan infertilite ve % 3 (2/147)'ünde birden fazla etyoloji mevcuttur. Buna karşın antagonist protokol uygulananların % 30.9 (29/94)'unda erkek faktörü, % 27.7 (26/94)'sinde tuboperitoneal faktör, % 9.6 (9/94)'sında ovaryan faktör, % 4.3 (4/94)'ünde endometriyozis, % 21.3 (20/94)'ünde açıklanamayan infertilite ve % 6.4 (6/94)'ünde birden fazla etyoloji vardır. İki gruptaki infertilite süreleri benzerdir (long protokolde 7.2 ± 4.6 yıl, antagonist protokolde 7.5 ± 4.4 yıl). Antagonist protokol uygulanan olgularda bu siklus da dahil olmak üzere toplam olarak

denenmiş YÜT siklusu sayısı long protokol uygulanan olgulardan anlamlı olarak fazladır (sırasıyla 1.8 ± 1.4 ve 1.4 ± 0.6 , p : 0.007). Siklusun üçüncü gününde ölçülen FSH ve E₂ düzeyleri sırasıyla long protokol uygulananlarda 6.7 ± 2.3 IU/l ve 47.6 ± 25.4 pg/ml iken antagonist protokol uygulananlarda 7.4 ± 2.8 IU/l ve 51.4 ± 32.9 pg/ml olarak saptanmıştır. E₂ seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken, FSH düzeyleri antagonist protokolde anlamlı olarak yüksektir (p : 0.04). Aynı şekilde antagonist protokol uygulananlarda verilen toplam gonadotropin dozu long protokol uygulananlara göre anlamlı olarak fazladır (sırasıyla 3608.9 ± 1598.7 IU ve 3018.2 ± 1139 IU, p : 0.002).

Değişken	Long protokol (n = 147)	Antagonist protokol (n = 94)	P
Yaş (yıl)	30.4 ± 5.1	32.8 ± 5.6	0.001
İnfertilite türü (%)			0.40
Primer infertilite	122 (% 83)	74 (% 78.7)	
Sekonder infertilite	25 (% 17)	20 (% 21.3)	
İnfertilite etyolojileri (%)			0.000
Erkek faktörü	81 (% 55.1)	29 (% 30.9)	
Tuboperitoneal faktör	15 (% 10.2)	26 (% 27.7)	
Ovaryan faktör	3 (% 2)	9 (% 9.6)	
Endometriyozis	2 (% 1.4)	4 (% 4.3)	
Açıklanamayan	43 (% 29.3)	20 (% 21.3)	
Birden fazla etyoloji	3 (% 2)	6 (% 6.4)	
İnfertilite süresi (yıl)	7.2 ± 4.6	7.5 ± 4.4	0.61
Ortalama siklus sayısı	1.4 ± 0.6	1.8 ± 1.4	0.007
D3 FSH seviyesi (IU/l)	6.7 ± 2.3	7.4 ± 2.8	0.04
D3 E ₂ seviyesi (pg/ml)	47.6 ± 25.4	51.4 ± 32.9	0.33
Sigara içen hasta sayısı (%)	32 (% 21.8)	14 (% 14.9)	0.23
Verilen gonadotropin dozu (IU)	3018.2 ± 1139	3608.9 ± 1598.7	0.002
hCG'nin uygulandığı gün	12.6 ± 1.4	12.4 ± 1.5	0.33

Endometriyal kalınlık	9.8 ± 1.8	9.9 ± 1.8	0.73
hCG gününde hormon seviyeleri			
E ₂ (pg/ml)	3333.8 ± 1999.5	2760.2 ± 1641.8	0.03
LH (IU/l)	2.3 ± 1.6	1.7 ± 1.5	0.01
Progesteron (ng/ml)	1.4 ± 1.1	1.5 ± 1.6	0.53
Toplanan oosit sayısı	13.4 ± 6.8	11.8 ± 7.6	0.10
Transfer edilen embriyo sayısı	2.8 ± 0.5	2.7 ± 0.5	0.32
Kullanılan kateter türü			0.69
Wallace	119 (% 81)	78 (% 83)	
Labotec	28 (% 19)	16 (% 17)	
Gebelik	40 (% 27.2)	24 (% 25.5)	0.77

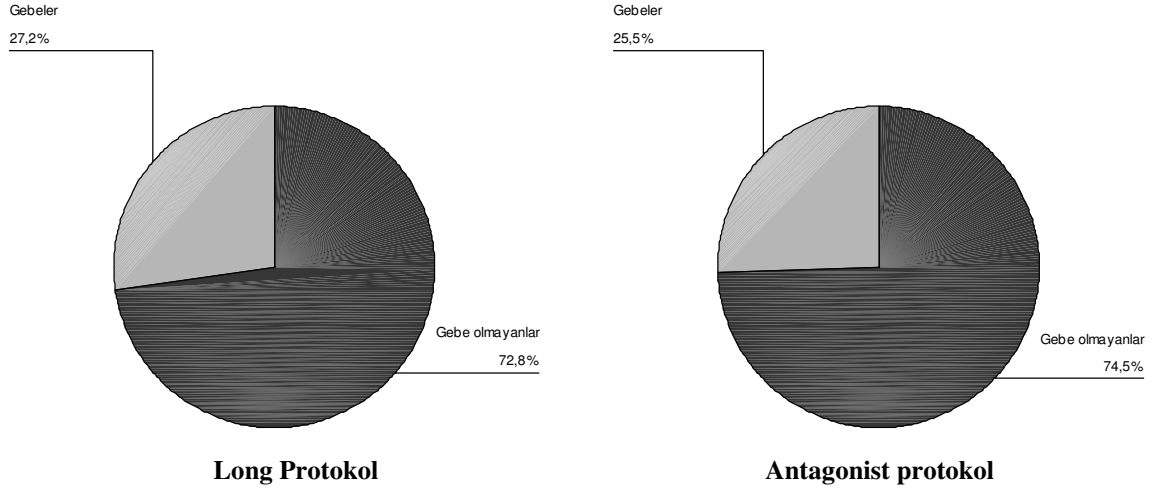
Tablo 3: İki farklı protokol grubunun hasta ve siklus özellikleri (veriler aritmetik ortalama ± SD şeklinde sunulmuştur).

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Long protokol uygulananların % 21.8 (32/147)'i, antagonist protokol uygulananların ise % 14.9 (14/94)'u sigara içmektedir. HCG'nin uygulandığı gün long protokol grubunda ortalama olarak siklusun 12.6 ± 1.4 'üncü günü iken antagonist protokol grubunda siklusun 12.4 ± 1.5 'üncü günüdür. HCG günü long protokol grubunda ortalama endometrium kalınlığı 9.8 ± 1.8 mm iken antagonist protokol grubunda 9.9 ± 1.8 mm olarak ölçülmüştür. HCG günü ölçülen E₂, LH ve progesteron düzeyleri sırasıyla long protokol uygulananlarda 3333.8 ± 1999.5 pg/ml, 2.3 ± 1.6 IU/l ve 1.4 ± 1.1 ng/ml iken antagonist protokol uygulananlarda 2760.2 ± 1641.8 pg/ml, 1.7 ± 1.5 IU/l ve 1.5 ± 1.6 ng/ml'dir. Bu verilerden sadece E₂ (p : 0.03) ve LH (p : 0.01) seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır.

Toplanan oosit sayısı ortalama olarak long protokol grubunda 13.4 ± 6.8 iken antagonist protokol grubunda 11.8 ± 7.6 'dır. Transfer edilen embriyo sayısı long protokol grubunda 2.8 ± 0.5 iken antagonist protokol grubunda 2.7 ± 0.5 'tir. Her iki grupta da embriyo transferi sırasında çoğunlukla Wallace kateteri kullanılmıştır; bu oran long protokol grubunda % 81 (119/147), antagonist protokol grubunda % 83 (78/94)'tür. Elde edilen gebelik oranları long protokol uygulananlarda % 27.2 (40/147) iken antagonist protokol uygulananlarda %

25.5 (24/94) olarak saptanmıştır. Bu veriler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Şekil 3'te iki farklı KOH protokolü ile elde edilen gebelik oranları grafik halinde görülmektedir.



Şekil 3: İki farklı KOH protokolü ile elde edilen gebelik oranları

Toplam 64 hastada gebelik elde edilmiştir. Tablo 4'te gebelikle sonuçlanan ve sonuçlanmayan sikluslar karşılaştırılmaktadır. Gebelikle sonuçlanan sikluslarda hastaların ortalama yaşı 30.16 ± 5.13 'tür ve diğer sikluslara göre anlamlı olarak azdır ($p: 0.03$). İnfertilite süresi gebelikle sonuçlanan sikluslarda ortalama 7.57 ± 4.37 sene iken diğerlerinde 7.22 ± 4.60 senedir. Her iki grupta da büyük çoğunluğu primer infertilite oluşturmaktadır. İnfertilite etyolojisi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p: 0.049$). Gebelikle sonuçlanan sikluslarda erkek faktörü % 62.5 (40/64) oranı ile infertilite etyolojisinin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Diğer sikluslarda ise erkek faktörünün (% 3.5, 70/177) yanısıra açıklanamayan infertilite (% 28.8, 51/177) de sıklıkla görülmektedir. Toplam denenen YÜT siklusu sayısı gebelikle sonuçlanan grupta 1.75 ± 1.27 iken diğerlerinde 1.51 ± 0.94 'dür. Siklusun üçüncü günü ölçülen FSH ve E_2 düzeyleri sırasıyla gebelikle sonuçlanan sikluslarda 6.53 ± 1.95 IU/l ve 49.18 ± 26.24 pg/ml iken diğer sikluslarda 7.15 ± 2.73 IU/l ve 49.14 ± 29.61 pg/ml'dir. Gebe kalan hastaların % 20.3 (13/64)'ü, diğerlerinin % 18.6 (33/177)'sı sigara içmektedir. Bu veriler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Gebelikle sonuçlanan siklusların % 62.5 (40/64)'inde, diğer siklusların ise % 60.5 (107/177)'inde long protokol uygulanmıştır. Verilen gonadotropin dozu sırasıyla 3092.57 ± 1206.01 IU ve 3305.12 ± 1417.02 IU'dir. HCG'nin uygulandığı gün gebelikle sonuçlanan siklusların 12.55 ± 1.55 'inci diğer siklusların 12.51 ± 1.49 'uncu günüdür. HCG günü ölçülen endometrium kalınlığı gebelikle sonuçlanan sikluslarda 9.88 ± 1.83 mm iken diğer sikluslarda 9.84 ± 1.89 mm'dir. Daha önce bahsedildiği şekilde değerlendirilen endometriyal ekojenite tiplerine bakıldığında gebelikle sonuçlanan siklusların % 76.6 (49/64)'sı trilaminar, % 7.8 (5/64)'i izoekojen ve % 15.6 (10/64)'sı hipoeekojen olarak saptanmıştır. Diğer sikluslarda ise % 73.4 (135/177) oranında trilaminar, % 10.7 (19/177) oranında izoekojen ve % 13 (23/177) oranında hipereekojen endometrium mevcuttur. HCG günü ölçülen E₂, LH ve progesteron seviyeleri gebelikle sonuçlanan sikluslarda sırası ile 3166.89 ± 1713.02 pg/ml, 2.16 ± 1.44 IU/l ve 1.48 ± 1.32 ng/ml iken diğer sikluslarda bu hormon değerleri sırasıyla 3066.70 ± 1930.27 pg/ml, 2.13 ± 1.65 IU/l ve 1.48 ± 1.39 ng/ml olarak ölçülmüştür. Toplanan ortalama oosit sayısı gebelikle sonuçlanan sikluslarda 13 ± 6.02 iken diğer sikluslarda 12.78 ± 7.64 'tür. Transfer edilen ortalama embriyo sayısı ise gebelikle sonuçlanan sikluslarda 2.91 ± 0.29 iken diğer sikluslarda 2.73 ± 0.59 'dur. Her iki siklus grubunda da embriyo transferinde çoğunlukla Wallace kateteri kullanılmıştır. Tüm bu veriler açısından iki grup arasında transfer edilen ortalama embriyo sayısı haricinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Embriyo sayısı için *p* değeri 0.002 olarak bulunmuştur.

Değişken	Gebelikle sonuçlananlar (n = 64)	Diğerleri (n = 177)	P
Yaş (yıl)	30.16 ± 5.13	31.81 ± 5.50	0.03
İnfertilite süresi (yıl)	7.57 ± 4.37	7.22 ± 4.60	0.60
İnfertilite türü (%)			0.26
Primer infertilite	55 (% 85.9)	141 (% 79.7)	
Sekonder infertilite	9 (% 14.1)	36 (% 20.3)	
İnfertilite etyolojisi (%)			0.049
Erkek faktörü	40 (% 62.5)	70 (% 39.5)	
Tuboperitoneal faktör	9 (% 14.1)	32 (% 18.1)	
Ovaryan faktör	1 (% 1.6)	11 (% 6.2)	

Endometriyozis	1 (% 1.6)	5 (% 2.8)	
Açıklanamayan	12 (% 18.8)	51 (% 28.8)	
Birden fazla etyoloji	1 (% 1.6)	8 (% 4.5)	
Ortalama siklus sayısı	1.75 ± 1.27	1.51 ± 0.94	0.12
D3 FSH seviyesi (IU/l)	6.53 ± 1.95	7.15 ± 2.73	0.06
D3 E ₂ seviyesi (pg/ml)	49.18 ± 26.24	49.14 ± 29.61	0.99
Sigara içen hasta sayısı (%)	13 (% 20.3)	33 (% 18.6)	0.77
KOH protokolü (%)			
Long protokol	40 (% 62.5)	107 (% 60.5)	0.77
Antagonist protokol	24 (% 37.5)	70 (% 39.5)	
Verilen gonadotropin dozu (IU)	3092.57 ± 1206.01	3305.12 ± 1417.02	0.28
hCG'nin uygulandığı gün	12.55 ± 1.55	12.51 ± 1.49	0.87
Endometriyal kalınlık (mm)	9.88 ± 1.83	9.84 ± 1.89	0.90
Endometriyal ekojenite (%)			
Trilaminar	49 (% 76.6)	135 (% 73.4)	0.72
İzoekojen	5 (% 7.8)	19 (% 10.7)	
Hiperekojen	10 (% 15.6)	23 (% 13)	
hCG gününde hormon seviyeleri			
E ₂ (pg/ml)	3166.89 ± 1713.02	3066.70 ± 1930.27	0.74
LH (IU/l)	2.16 ± 1.44	2.13 ± 1.65	0.90
Progesteron (ng/ml)	1.48 ± 1.32	1.48 ± 1.39	0.99
Toplanan oosit sayısı	13 ± 6.02	12.78 ± 7.64	0.83
Transfer edilen embriyo sayısı	2.91 ± 0.29	2.73 ± 0.59	0.002
Kullanılan kateter türü (%)			0.61
Wallace	51 (% 79.7)	146 (% 82.5)	
Labotec	13 (% 20.3)	31 (% 17.5)	

Tablo 4: Gebelikle sonuçlanan ve sonuçlanmayan siklusların karşılaştırılması (verilen aritmetik ortalama ± SD şeklinde sunulmuştur).

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Sikluslar endometriyal ekojenite tipine göre üç gruba ayrıldığında trilaminar grupta 184, izoekojen grupta 24, hiperekojen grupta 33 siklus yer almaktadır. Tablo 5'te bu üç grup karşılaştırılmaktadır. Trilaminar gruptaki olguların ortalama yaşının anlamlı şekilde diğer gruplardan küçük olduğu saptanmıştır (p : 0.01). Siklusun üçüncü gününde ölçülen FSH ve E₂ seviyeleri sırasıyla trilaminar grupta 6.90 ± 2.45 IU/l ve 51.28 ± 30.03 pg/ml, izoekojen grupta 6.96 ± 2.40 IU/l ve 40.07 ± 16.63 pg/ml, hiperekojen grupta 7.56 ± 3.23 IU/l ve 43.44 ± 25.91 pg/ml'dir. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

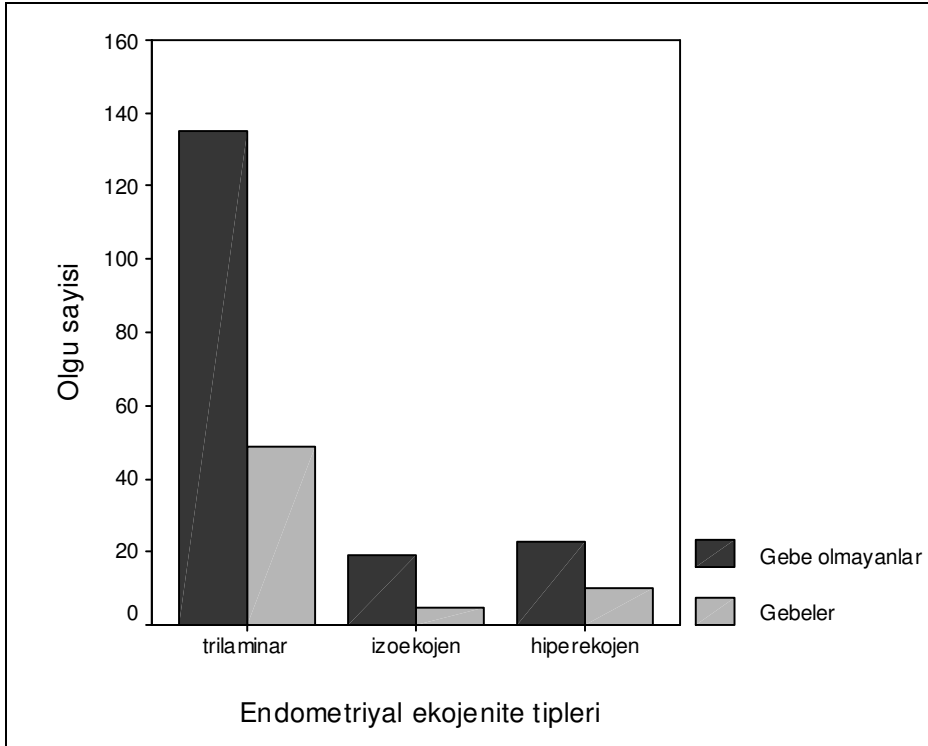
Değişken	Trilaminar (n =184)	İzoekojen (n = 24)	Hiperekojen (n =33)	p
Yaş (yıl)	30.82 ± 5.33	33.04 ± 5.46	33.27 ± 5.57	0.01
D3 FSH seviyesi (IU/l)	6.90 ± 2.45	6.96 ± 2.40	7.56 ± 3.23	0.40
D3 E ₂ seviyesi (pg/ml)	51.28 ± 30.03	40.07 ± 16.63	43.44 ± 25.91	0.12
Verilen gonadotropin dozu (IU)	3133.32 ± 1334.31	3469.79 ± 1202.42	3731.06 ± 1549.09	0.04
KOH protokolü				0.50
Long protokol		13 (% 54.2)	18 (% 54.5)	
Antagonist	116 (% 63)	11 (% 45.8)	15 (% 44.5)	
protokol	68 (% 37)			
Endometriyal kalınlık (mm)	9.79 ± 1.73	9.52 ± 2.07	10.45 ± 2.32	0.11
hCG gününde hormon seviyeleri				
E ₂ (pg/ml)	3112.40 ± 1678.30	2835.17 ± 2307.44	3190 ± 2552.42	0.79
LH (IU/l)	2.11 ± 1.60	1.95 ± 1.35	2.43 ± 1.73	0.58
Progesteron(ng/ml)	1.50 ± 1.38	1.81 ± 1.84	1.12 ± 0.59	0.25
Toplanan oosit sayısı	13.54 ± 7.37	11.79 ± 5.62	9.70 ± 6.72	0.01
Transfer edilen embriyo sayısı	2.81 ± 0.49	2.83 ± 0.48	2.55 ± 0.71	0.02
Gebelik oranı (%)	49 (% 26.6)	5 (% 20.8)	10 (% 30.3)	0.72

Tablo 5: Endometriyal ekojenite tiplerinin karşılaştırılması (veriler aritmetik ortalama $\pm$ SD şeklinde sunulmuştur).

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir

KOH protokolü olarak trilaminar grupta % 63 (116/184) oranında long protokol, % 37 (68/184) oranında antagonist protokol; izoekojen grupta % 54.2 (13/24) oranında long protokol, % 45.8 (11/24) oranında antagonist protokol; hiperekojen grupta % 54.5 (18/33) oranında long protokol, % 44.5 (15/33) oranında antagonist protokol uygulanmıştır. Verilen toplam gonadotropin dozu sırası ile 3133.32 ± 1334.31 IU, 3469.79 ± 1202.42 IU ve 3731.06 ± 1549.09 IU'dir ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p: 0.04$).

HCG günü endometrium trilaminar grupta 9.79 ± 1.73 mm, izoekojen grupta 9.52 ± 2.07 mm ve hiperekojen grupta 10.45 ± 2.32 mm'dir. HCG günü ölçülen E_2 , LH ve progesteron seviyeleri sırasıyla trilaminar grupta 3112.40 ± 1678.30 pg/ml, 2.11 ± 1.60 IU/l ve 1.50 ± 1.38 ng/ml; izoekojen grupta 2835.17 ± 2307.44 pg/ml, 1.95 ± 1.35 IU/l ve 1.81 ± 1.84 ng/ml; hiperekojen grupta 3190 ± 2552.42 pg/ml, 2.43 ± 1.73 IU/l ve 1.12 ± 0.59 ng/ml olarak ölçülmüştür. Toplanan oosit sayısı trilaminar grupta 13.54 ± 7.37 , izoekojen grupta 11.79 ± 5.62 ve hiperekojen grupta 9.70 ± 6.72 'dir. Transfer edilen embriyo sayısı trilaminar grupta 2.81 ± 0.49 , izoekojen grupta 2.83 ± 0.48 ve hiperekojen grupta 2.55 ± 0.71 'dir. Elde edilen gebelik oranları trilaminar grupta % 26.6 (49/184), izoekojen grupta % 20.8 (5/24) ve hiperekojen grupta % 30.3 (10/33)'tür. Şekil 4'te bu oranlar grafik halinde görülmektedir. Bu



Şekil 4: Endometriyal ekojenite tipleri ve tedavi sonuçları arasındaki ilişki

verilerden sadece toplanan oosit (p : 0.01) ve transfer edilen embriyo sayısı (p : 0.02) açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır.

Tablo 6’da endometriyal kalınlık grupları ile endometriyal ekojenite tipleri arasındaki ilişki görülmektedir. Endometriumun 8 mm’den ince ölçüldüğü 51 olgunun 38 (% 74.5)’inde trilaminar, 6 (% 11.8)’sında izoekojen ve 7 (% 13.7)’sinde hiperekojen görünüm vardır. Endometriumun 8-14 mm arasında ölçüldüğü 182 olgunun 142 (%7 8)’sinde trilaminar, 17 (% 9.3)’sinde izoekojen ve 23 (% 12.6)’ünde hiperekojen görünüm mevcuttur. Endometriumun 14 mm’den kalın ölçüldüğü 8 olgunun 4 (% 50)’ünde trilaminar, 1 (% 12,5)’inde izoekojen ve 3 (% 37.5)’ünde hiperekojen görünüm vardır. Bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

		Endometriyal ekojenite tipleri (%)		
		Trilaminar	İzoekojen	Hiperekojen
Endometriyal kalınlık grupları	1 (n = 51)	38 (% 74.5)	6 (% 11.8)	7 (% 13.7)
	2 (n = 182)	142 (% 78)	17 (% 9.3)	23 (% 12.6)
	3 (n = 8)	4 (% 50)	1 (% 12.5)	3 (% 37.5)

Tablo 6: Endometriyal kalınlık gruplarının ekojenite tipleri ile ilişkisi

$$X^2 = 4.5, df = 4, p = 0.335$$

Grup 1: Endometrium kalınlığı 8 milimetreden ince.

Grup 2: Endometrium kalınlığı 8-14 milimetre arasında.

Grup 3: Endometrium kalınlığı 14 milimetreden kalın.

BÖLÜM V

TARTIŞMA

YÜT'deki endometriyal reseptivite ve bunun ultrasonografik bulguları uzun yıllardır araştırma konusu olmuştur. İmplantasyonun olması ve gebeliğin devamı için gereken endometriyal kalınlık için değişik eşik değerleri belirlenmiştir. Dickey ve ark. endometriumun 9 mm'den kalın ve trilaminar olduğu durumlarda gebelik oranını arttığını, 14 mm'den kalın endometriumlarda ise biyokimyasal gebeliklerin daha sık görüldüğünü saptamıştır (55). Ohno ve ark. endometriyal kalınlığın 9 mm'nin altında olduğu olgularda spontan abortus oranını %40, 9 mm'nin üzerinde olduğu olgularda ise sadece %6.3 olduğunu göstermişlerdir (94). Check ve ark. donör oosit sikluslarında alıcının endometriumu 10 mm veya daha kalın olduğunda gebelik oranının arttığını göstermiştir (74). Rinaldi ve ark. da benzer şekilde 10 mm ve daha kalın olan endometriumlarda gebeliğin daha sık olduğunu savunmuştur (57).

KOH esnasında endometriyal değerlendirme transfer gününde ya da oosit toplandığı günde de yapılabilir ancak hCG'nin uygulandığı gün klinik olarak en anlamlı gündür. Çünkü endometriumun implantasyon için uygunsuz olduğu koşullarda hCG uygulaması ertelenip stimülasyona devam edilebilir ya da embriyo kriyoprezervasyonu yapılabilir (65,74). Değerlendirmenin hCG gününde yapılması planlama ve hazırlanma için gerekli zamanı sağlar.

Doğal sikluslarda ince endometrium sıklığı 40 yaş altında %5 iken, 41-45 yaş arasında %25'tir (95). Noyes ve ark. ilerleyen yaşla birlikte implantasyon oranının düşmesinin bir nedeninin de endometrieriyal kalınlığın ileri yaşlarda azalması olabileceğini öne sürmüştür (73).

Daha sonraki çalışmalarda ise endometriyal kalınlık ve gebelik arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (83,96-98). Labaratuar ve stimülasyon protokollerindeki gelişmeler nedeniyle endometriyal kalınlığın sonuca olan etkisi önemini yitirmiş olabilir. Aynı şekilde ölçümün yapıldığı gün de kalınlık ile prognoz arasındaki ilişkiyi değiştirmiş olabilir çünkü transfer gününde yapılan ölçümler luteal fazda artan progesterondan etkilenir (54). Bu nedenle biz de çalışmamızda endometrium değerlendirmesini hCG enjeksiyon gününde yapmayı tercih ettik.

Endometriyal reseptivite ve embriyo kalitesi birbirlerini tamamlayan iki faktördür. Endometriyal kalınlığın embriyo kalitesinin iyi olduğu durumlarda prognozu çok etkilemediği, uzun süreli gonadotropin stimülasyonuna gerek duyulduğunda ve embriyo kalitesi iyi olmadığında ön plana çıktığı gösterilmiştir (84). Yine aynı çalışmacılar gençlerde endometriyal kalınlığın gebelik oranlarını daha çok etkilediğini, ileri yaşlarda ise yaş faktörünün dominant rol oynadığını savunmaktadırlar (84).

Genellikle çok uç değerlerdeki endometriyal kalınlık ölçümlerinin implantasyon için uygunsuz olduğu düşünülse de literatürde bunun karşıtını gösteren olgu sunumları vardır. Long protokol ile over stimülasyonunu takiben oosit toplandığı günde endometriumu hiperekojen olan ve 4 mm kalınlığında ölçülen 36 yaşındaki bir olguda canlı gebelik elde edilmiştir (99). Bunun dışında hCG enjeksiyon gününde endometriumun 16 ve 20 mm kalınlığında ölçüldüğü canlı ikiz gebelik ile sonuçlanan iki olgu sunumu vardır (100). Bu olguların varlığı uygunsuz endometrium nedeniyle siklus iptalini öneren görüşü (70) de haksız çıkarmaktadır. Noyes ve ark. embriyo kriyoprezervasyonun da gebelik oranlarını olumsuz etkilediği ve bu nedenle endometriumun durumu ne olursa olsun transfer yapılması gerektiği görüşünü savunmaktadır (73).

İnce ve hiperekojen endometrium varlığında siklus iptali ve embriyo kriyoprezervasyonuna alternatif olarak düşük-doz aspirin, vaginal mikronize E₂, sildenafil vaginal suppozatuar, östradiol valerat kullanımına ilişkin yayınlar mevcuttur (70,101-104). Bazı ince endometriumlar KOH ve oral östriolle kalınlaşabileceği gibi bazıları cevapsız kalır. Bir çalışmada doğal siklusta östriola cevap veren ve vermeyen olgular karşılaştırılmış, cevap vermeyen grubun IVF uygulandığında over stimülasyonundan nadiren fayda gördüğü ve gebelik oranlarının düşük olduğu saptanmıştır (105). Stimülasyon veya ekzojen östrojene cevap vermeyen endometriumlarda %86 oranında altta yatan myom, adenomiyozis, Müllerian anomalileri, dietilstilbesterol kullanımına bağlı anomaliler ya da Asherman sendromu gibi patolojiler mevcuttur (95). Bu nedenle bu tip olgular bir sonraki IVF siklusundan önce histerografi ya da histeroskopi ile tekrar değerlendirilmeli varsa uterin patolojileri tedavi edilmelidir (73,100,106).

Çalışmamızda aynı ultrason cihazı ile farklı kişilerin yaptığı endometriyal ölçümleri kullandık. Bu durumun elde ettiğimiz sonuçları etkileyebileceği akla gelse de, Spandorfer ve

ark. farklı hekimler tarafından yapılan değerlendirmeleri karşılaştırmış ve aralarında anlamlı bir fark bulunmadığını göstermişlerdir (107).

Çalışmamız sonucunda endometriyal kalınlığın ve ekojenitenin gebelik oranlarını etkilemediği sonucu ortaya çıktı. Ancak çalışma grubunda çok uç değerlerde endometriyal kalınlık değerlerine sahip olgular bulunmamakta, yapılmış ölçümler 6.5 ve 16 mm arasında dağılım göstermektedir. Endometriumun 14 mm ve üzerinde olduğu grupta (grup 3) gebelik oranları diğer gruplara göre belirgin şekilde düşük (% 12.5) olmakla beraber bu gruptaki olgu sayısı 8 ile sınırlı olup istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde etmek için yetersizdir. Bunun yanısıra beklendiği gibi elde edilen zirve E₂ seviyesi endometriyal kalınlık ile paralellik göstermektedir ve istatistiksel olarak anlamsız olsa da grup 3'te belirgin olarak daha yüksek değerler saptanmıştır.

Endometriyal ekojenitelere bakıldığında ise hiperekojen gruptaki olguların yaş ortalamasının daha yüksek, stimulyasyonda gereken toplam gonadotropin dozunun daha fazla, toplanan oosit ve verilen embriyo sayısının daha az olmasına rağmen beklendiğinin aksine gebelik oranının düşük olmadığı hatta diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü. Şekil 4'te hem gebelikle sonuçlanan hem de gebelikle sonuçlanmayan olgu gruplarında trilaminar endometriumların büyük bir çoğunluğu oluşturdukları izlenmektedir. Bunun nedeni hiperekojen ve izoekojen endometriumun görüldüğü toplam olgu sayısının 57 ile sınırlı kalmasıdır. Ekojenite ile preovulatar progesteron düzeyi arasında ilişki kuran yayınların aksine (59,81) ortalama progesteron düzeyinin hiperekojen grupta diğer gruplardan daha düşük olduğu saptandı. Literatürde endometriyal ekojenite ile preovulatar hormon düzeyleri arasında ilişkinin bulunmadığı görüşünü destekleyen yayınlar da mevcuttur (82,83).

KOH için uygulanan iki protokol karşılaştırıldığında antagonist protokol uygulanan hastaların ortalama yaşının ve siklusun üçüncü günü ölçülen FSH düzeylerinin daha yüksek, denenmiş YÜT siklusu sayısının ve verilen gonadatropin dozunun daha fazla, hCG günü ölçülen E₂ ve LH seviyelerinin daha düşük olduğu saptandı. Bu farklar, seçilen hasta profilini ve protokolün özelliklerini yansıtmaktadır. İki grubun endometriyal kalınlık ortalamaları birbirine çok yakındır. Seçilen hastaların prognozu kötü olmasına rağmen gebelik oranları arasında anlamlı bir fark yoktur.

BÖLÜM VII

SONUÇ

Embriyo transferi yapılmış olan YÜT sikluslarında endometriyal kalınlık ve ekojenitenin gebelik sonuçlarını etkilemediği sonucuna ulaşıldı. Uygulanan değişik stimülasyon protokollerinin endometriumun ultrasonografik bulgularını etkilemediği ve gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı anlaşıldı. Sonuç olarak, endometriumun preovulatuvar dönemde yapılan ultrasonografik değerlendirmesinin tedavi prognozunu öngörmede etkili olmadığını düşünmekteyiz.

BÖLÜM VII

YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 1991;56:192.
2. Leon Speroff, Marc A. Fritz, Lippincott Williams. (2005) *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Seventh Edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, p. 1013-67.
3. Leon Speroff, Marc A. Fritz, Lippincott Williams. (2005) *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Seventh Edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, p. 1215-74.
4. ASRM/SART Registry. Assisted reproductive technology in the United States: Results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 2000; 72:641.
5. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). The European IVF-monitoring programme (EIM), for ESHRE. Assisted reproductive technology in Europe, 1998. Results generated from European Registers by ESHRE . *Hum Reprod* 2001;16:2459.
6. Johannisson E, Parker RA, Landgren BM, Diczfalusy E. Morphometric analysis of the human endometrium in relation to peripheral hormone levels. *Fertil Steril* 1982;38:564.
7. Dietterich C, Check JH, Choe JK, Nazari A, Lurie D. Increased endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotropin injection does not adversely affect pregnancy or implantation rates following in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2002;77:781.
8. Gonen Y, Casper RF. Prediction of implantation by sonographic appearance of endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization (IVF). *J. In Vitro Fertil. Embryo transfer* 1990;7:146.
9. Pellestor F, Adreo B, Arnal F, Humeau C, Demaille J. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. *Hum Genet* 2003;112:195.
10. Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, Soules MR. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Hum Reprod* 1996;11:2217.

11. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine. 2001 assisted reproductive technology success rates, U.S. Department of Health and Human Services , Public Health Service, Atlanta, GA, 2003.
12. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989;51:651.
13. Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991;55:784.
14. Edwards RG, Lobo R, Bouchard P. Time to revolutionize ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1996;11:917.
15. Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, Schats R, Bernards JM, Reker-Mombarg LT, Schoemaker J. 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* 2000;15:2333.
16. Hugues EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1992;58:888.
17. Daya S. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001299.
18. Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F, Gutlay AL, Huynh D, Kempton W. Timing of initiation and dose schedule of leuprolide influence the time course of ovarian suppression. *Fertil Steril* 1988;50:400.
19. Urbancsek J, Witthaus E. Midluteal buserelin is superior to early follicular phase buserelin in combined gonadotropin-releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996;65:966.
20. Ron-El R, Herman A, Golan A, Nachum H, Soffer Y, Caspi E. Gonadotropins and combined gonadotropin-releasing hormone agonist—gonadotropins protocols in a randomized prospective study. *Fertil Steril* 1991;51:574.
21. El-Nemr A, Bhide M, Khalifa Y, Al-Mizyen E, Gillot C, Lower AM, Al-Shawaf T, Grudzinskas JG. Clinical evaluation of three different gonadotropin-releasing hormone analogues in an IVF programme: a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;103:140.

22. Collins JL. A turbulent arena. *Fertil Steril* 2003;80:1117.
23. Van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PM, van der Veen F. Human menopausal gonadotropin and recombinant follicle-stimulating hormone for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. *Fertil Steril* 2003;80:1121.
24. Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Ciampaglia W. Choice of ovarian stimulation regimens in assisted reproduction: finding the thread in the gonadotropin maze. *Fertil Steril* 2003;80:1114.
25. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 2002;8:279.
26. Albano C, Felberbaum RE, Smits J, Riethmuller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, Devroey P. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. European Cetrorelix Study Group. *Hum Reprod* 2000;15:526.
27. Felberbaum RF, Albano C, Ludwig M, Riethmuller-Winzen H, Grigat M, Devroey P, Diedrich K. Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist cetrorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study. *Hum Reprod* 2000;15:1015.
28. Ludwig M, Felberbaum RF, Albano C, , Riethmuller-Winzen H, Schuler A, Devroey P, Engel W, Diedrich K. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using LHRH antagonist Cetrorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Arch Gynecol Obstet* 2000;264:29.
29. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2001;265:175.
30. Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2002;17:874.
31. Hernandez ER. Embryo implantation and GnRH antagonists: embryo implantation : the Rubicon for GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2000;15:1211.
32. Ortmann O, Weiss JM, Diedrich K. Embryo implantation and GnRH antagonists: ovarian actions of GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2001;16:608.
33. A double-blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant

- follicle stimulating hormone (Puregon). The ganirelix dose-finding study group. *Hum Reprod* 1998;13:3023.
34. Albano C, Smitz J, Camus M, Riethmuller-Winzen H, Van Steirteghem A, Devroey P. Comparison of different doses of gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1997;67:917.
 35. Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, al-Hasani S, Reissmann T, Krebs D, Klingmuller D. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1994;9:788.
 36. Ludwig M, Katalinic A, Banz C, Schroder AK, Loning M, Weiss JM, Diedrich K. Tailoring the GnRH antagonist cetrorelix acetate to individual patients' needs in ovarian stimulation for IVF: results of a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2002;17:2842.
 37. Klipstein S, Reindollar RH, Regan MM, Alper MM. Initiation of the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix for in vitro fertilization cycles in which the lead follicle is >14 mm. *Fertil Steril* 2004;81:714.
 38. Chappel SC, Howles C. Reevaluation of the roles of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the ovulatory process. *Hum Reprod* 1991;6:1206.
 39. Fleming R, Chung CC, Yates RW, Coutts JR. Purified urinary follicle stimulating hormone induces different hormone profiles compared with menotropins, dependent upon the route of administration and endogeneous luteinizing hormone activity. *Hum Reprod* 1996;11:1854.
 40. Fleming R, Rehka P, Deshpande N, Jamieson ME, Yates RW, Lyall H. Suppression of LH during ovarian stimulation: effects differ in cycle stimulated with purified urinary FSH and recombinant FSH. *Hum Reprod* 2000;14:1440.
 41. Westergaard LG, Laursen SB, Andersen CY. Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotrophic women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod* 2000;15:1003.
 42. Esposito MA, Barnhart KT, Coutifaris C, Patrizio P. Role of periovulatory luteinizing hormone concentrations during assisted reproductive technology cycles stimulated exclusively with recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 2001;75:519.

43. Mio Y, Sekijima A, Iwabe T, Onohara Y, Harada T, Terakawa N. Subtle rise in serum progesterone during follicular phase as a predictor of the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992;58:159.
44. Fanchin R, de Ziegler D, Taieb J, Hazout A, Frydman R. Premature elevation of plasma progesterone alters pregnancy rates of in vitro fertilization and transfer. *Fertil Steril* 1993;59:1090.
45. Harada T, Yoshida S, Katagiri C, Takao N, Ikenari T, Toda T, Mio Y, Terakawa N. Reduced implantation rate associated with a subtle rise in serum progesterone concentration during the follicular phase of cycles stimulated with a combination of a gonadotropin-releasing hormone agonist and gonadotrophin. *Hum Reprod* 1995;10:1060.
46. Abuzeid MI, Sasy MA. Elevated progesterone levels in the late follicular phase do not predict success of in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1996;65:981.
47. Hofmann GE, Khoury J, Johnson CA, Thie J, Scott RT, Jr. Premature luteinization during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization-embryo transfer has no impact on pregnancy outcome. *Fertil Steril* 1996;66:980.
48. Moffitt DV, Queenan JT, Jr., Shaw R, Muasher SJ. Progesterone levels on the day of human chorionic gonadotropin do not predict pregnancy outcome from the transfer of fresh or cryopreserved embryos from the same cohort. *Fertil Steril* 1997;67:296.
49. Fanchin R, Righini J, Olivennes F, Ferreira AL, de Ziegler D, Frydman R. Consequences of premature progesterone elevation on the outcome of in vitro fertilization: insights into a controversy. *Fertil Steril* 1997;68:799.
50. Fleicher AC, Gordon AN, Entman SS, Keple D. Transvaginal scanning of endometrium. *J Clin Ultrasound* 1990;18:337.
51. Fleicher AC, Kallmeris GC, Entman SS. Sonographic depiction the endometrium during normal cycles. *Ultrasound Med Biol* 1986;12:271.
52. Forrest TS, Elyoderani MK, Muilenburg MC, Bewtra C, Kalbe WT, Sullivan P. Cyclic endometrial changes: US assesment with histologic correlation. *Radiology* 1988;167:233.
53. Check JH, Nowrrozi K, Choe J, Dietterich C. Influence of endometrial thickness and echo patterns on pregnancy rates during in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1991;56:1173.
54. Kovacs P, Matyas Sz, Boda K, Kaali SG. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Hum Reprod* 2003;18:2337.
55. Dickey RP, Olar TT, Curole DN. Endometrial pattern and thickness associated with pregnancy outcome after assisted reproduction technologies. *Hum Reprod* 1992;7:418.

56. Abdalla HI, Brooks AA, Johnson MR. Endometrial thickness: a predictor of implantation in ovum recipients? *Hum Reprod* 1994;9:363.
57. Rinaldi L, Lisi F, Floccari A. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy after in-vitro fertilization but not after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1996;11:1538.
58. Gonen Y, Casper RF, Jacobson W, Blankier J. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictors of implantation in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989;52:446.
59. Welker BG, Gembruch U, Diedrich K. Transvaginal sonography of the endometrium during ovum pickup in stimulated cycles for in vitro fertilization. *J Ultrasound Med* 1989;9:549.
60. Eichler C, Krampl E, Reichel V. The relevance of endometrial thickness and echo patterns for the success of in vitro fertilization evaluated in 148 patients. *J Asist Reprod Genet* 1993;10:223.
61. Coulam CB, Bustillo M, Soenksen DM, Britten S. Ultrasonographic predictors of implantation after assisted reproduction. *Fertil Steril* 1994;62:1004.
62. Serafini P, Batzofin J, Nelson J, Olive D. Sonographic uterine predictors of pregnancy in women undergoing ovulation induction for assisted treatments. *Fertil Steril* 1994;62:815.
63. Bustillo M, Krysa LW, Coulam CB. Uterin receptivity in an oocyte donation programme. *Hum Reprod* 1995;10:442.
64. Mardesic T, Muller P, Zetova L. Factors affecting the results of in vitro fertilization-III. The effect of the height and properties of the endometrium in the ultrasound image on the probability of implantation. *Ceska-Gynekol* 1995;6:3.
65. Isaac Jr JD, Wells CD, Williams DS. Endometrial thickness is a valid monitoring parameter in cycles of ovulation induced with menotropins alone. *Fertil Steril* 1996;65:262.
66. Oliviera JBA, Baruffi RLR, Mauri AL, Petersen CG, Borges MG, Franco JG. Endometrial ultrasonography as a predictor of pregnancy in an in-vitro fertilization programme after ovarian stimulation and gonadotropin-releasing hormone and gonadotropis. *Hum Reprod* 1997;12:2515.
67. Weissman A, Gotlieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1999;71:147.

68. Check JH, Lurie D, Detterich C. Adverse affect of a homogeneous hyperechogenic endometrial sonographic pattern, despite adequate endometrial thickness on pregnancy rates following in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1993b;8:1293.
69. Ueno J, Oehninger S, Brzysky RG. Ultrasonographic appearence of the endometrium in natural and stimulated in-vitro fertilization cycles and its correlation with outcome. *Hum Reprod* 1991;6:901.
70. Sher G, Dodge S, Maassarani G. Management of suboptimal sonographic endometrial patterns in patients undergoing in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1993;8:347.
71. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN. Relationship of biochemical pregnancy to pre-ovulatory endometrial thickness and pattern in patients undergoing ovulation. *Hum Reprod* 1993a;8:327.
72. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN. Relationship of endometrial thickness and pattern to fecundity in ovulation induction cycles: effect of clomiphene citrate alone and with human menopausal gonadotrophin. *Fertil Steril* 1993b;59:756.
73. Noyes N, Lui HC, Sultan K. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995;10:919.
74. Bohrer MK, Hock DL, Rhoads GG, Kemmann E. Sonographic assesment of endometrial pattern and thickness in patients treated with human menopausal gonadotropins. *Fertil Steril* 1996;66:244.
75. Check JH, Nowroozki K, Choe J, Dietterich C. The effect of endometrial thickness and echo pattern on in vitro fertilization outcome in donor oocyte-embryo transfer cycle. *Fertil Steril* 1993a;59:72.
76. Khalifa E, Bryzsky RG, Oehninger S. Sonographic appearence of the endometrium: the predictive value for the outcome of in-vitro fertilization in stimulated cycles. *Hum Reprod* 1992;7:677.
77. Oliviera JB, Baruffi RLR, Mauri AL. Endometrial ultrasonography as a predictor of pregnancy in an in-vitro fertilization program. *Hum Reprod* 1993;8:1312.
78. Laacsh C, Elizabeth P. Cumulative embryo score, not endometrial thickness, is best for pregnancy prediction in IVF. *J Assist Reprod Genet* 2004;21:47.
79. Schwartz LB, Chiu AS, Courtney M, Krey L, Schmidt-Sarosi C. The embryo versus endometrium controversy revisited as it relates to predicting pregnancy outcome in in-vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Hum Reprod* 1997;12:45.

80. Yoshimitsu K, Nakahamara G, Nakano H. Dating sonographic endometrial images in the normal ovulatory cycle. *Int J Gynaecol Obstet* 1989;28:33.
81. Fanchin R, Righini C, Olivennes F, Taieb J, de Ziegler D, Frydman R. Computerized assesment of endometrial echogenitiy: clues to the endometrial effects of premature progesterone elevation. *Fertil Steril* 1999;71:174.
82. Rabinowitz R, Laufer N, Lewin A, Navot D, Bar I, Margalioth EJ, Shenker JJG. The value of ultrasonographic endometrial measurement in the prediction of pregnancy following in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1986;45:824.
83. Sterzik K, Grab D, Shneider V, Strehler EJ, Gagsteiger F, Rosenbusch BE. Lack of correlation between ultrasonography and histologic staging of the endometrium in in vitro fertilization (IVF) patients. *Ultrasound in Med& Biol* 1997;23:165.
84. De Geyter C, Schmitter M, De Geyter M, Neischlag E, Holzgreve W, Shneider HPG. Prospective evaluation of the ultrasound appearence of the endometrium in a cohort of 1186 infertile women. *Fertil Steril* 2000;73:106.
85. Zhang X, Chen C, Confino E, Barnes R, Milad M, Kazer RR. Increased endometrial thickness is associated with improved outcome for selected patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2005;83:336.
86. Check JH, Choe J, Nowroozi K, Hoover L. The influence of the serum progesterone level at the time of hCG on subsequent pregnancy rates from in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). Presented at the 48th Annuel Meeting of the American Fertility Society, November 1992. Abstr. No. P-056, p. S136.
87. Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Potential enhancement of endometrial receptivity in cycles using controlled ovarian hyperstimulation with antiprogestins: a hypothesis. *Fertil Steril* 1997;67:321.
88. Simon C,et al. Increasing uterin receptivity by decreasing estradiol levels during the preimplantation period in high responders with the use of a follicle-stimulating hormone step-down regimen. *Fertil Steril* 1998;70:234.
89. Jacobs MH, et al. Endometrial cystolic and nuclear progesterone receptors in the luteal phase defect. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:472.
90. Marchini M, et al. Secretory changes in preovulatory endometrium during controlled ovarian hyperstimulation with buserelin acetate and human gonadotropins. *Fertil Steril* 1991;55:717.
91. Kolibianakis E, et al. Effect of ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone, gonadotrophin releasing hormone-antagonist and human chorionic

- gonadotrophin on endometrial maturation on the day of oocyte pick-up. *Fertil Steril* 2002;78:1025.
92. de Ziegler D, Fanchin R, de Moustier B, Bulletti C. The hormonal control of endometrial receptivity: estrogen (E₂) and progesterone. *J Reprod Immun* 1998;39:149.
 93. Veeck L. (1990): The morphological assesment of human oocytes and early concepti. In: Keel BA, Webster BW (eds): *Handbook of the laboratory diagnosis and treatment of infertility*. Boca Raton, FL: CRC Press, pp 353.
 94. Ohno Y, Fujimoto Y. Endometrial oestrogen and progesterone receptors and their relationship to sonographic appearance of the endometrium. *Hum Reprod Update* 1998;4:560.
 95. Sher G, Herbert C, Maassarani G, Jacobs MH. Assesment of the late proliferative phase endometrium by ultrasonography in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Hum Reprod* 1991;6:232.
 96. Yuval Y, Lipitz S, Dor J, Achiron R. The relationships between endometrial thickness and blood flow and pregnancy rates in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999;14:1067.
 97. Basil S. Changes in endometrial thickness, width, length and pattern in predicting pregnancy outcome during ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:258.
 98. Schield RL, Knobloch C, Dorn C, Fimmers R, van der Ven H, Hansmann M. Endometrial receptivity in an in vitro fertilization program as assesed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume and uterin artery blood flow. *Fertil Steril* 2001;75:361.
 99. Sundström P. Establishment of a successful pregnancy following in-vitro fertilization with an endometrial thickness of no more than 4 mm. *Hum Reprod* 1998;13:1550.
 100. Quintero RB, Sharara FI, Milki AA. Successful pregnancies in the setting of exaggerated endometrial thickness. *Fertil Steril* 2004;82:215.
 101. Weckstein LN, Jacobson A, Galen D, Hampton K, Hamel J. Low-dose aspirin for oocyte donation recipients with a thin endometrium: prospective, randomized study. *Fertil Steril* 1998;70:599.
 102. Tourgeman DE, Gentzchein E, Stanczyk FZ, Paulson RJ. Serum and tissue hormon levels of vaginally and orally administered estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1480.

103. Sher G, Fisch JD. Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVF. *Hum Reprod* 2000;15:806.
104. Sher G, Fisch JD. Effect of vaginal sildenafil on the outcome of in vitro fertilization (IVF) after multiple IVF failures attributed to poor endometrial development. *Fertil Steril* 2002;78:1073.
105. Hassan HA, Saleh HA. Endometrial unresponsiveness: a novel approach to assesment and prognosis in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 1996;66:604.
106. Noyes N, Hampton BS, Berkeley A, Licciardi F, Grifo J, Krey L. Factors useful in predicting the success of oocyte donation: a 3-year retrospective analysis. *Fertil Steril* 2001;76:92.
107. Spandorfer SD, Arrendondo-Soberon F, Loret de Mola JR, Feinberg RF. Reliability of intraobserver and interobserver sonographic endometrial stripe thickness measurements. *Fertil Steril* 1998;70:152.