

**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TÜP BEBEK
ÜNİTESİNDE OCAK 2005-OCAK 2011 TARİHLERİ
ARASINDA TEDAVİ GÖREN HASTALARIN KLİNİK
GEBELİĞİ ÜZERİNE ENDOMETRİUM, EMBRİYO
SAYISI VE KALİTESİ, EMBRİYO TRANSFER ŞEKLİ
GİBİ PARAMETRELERİN ETKİLERİ**

**Tezi Hazırlayan
Menşure SEYHAN**

**Danışman
Prof. Dr. Birkan YAKAN**

Yüksek Lisans Tezi

**Mart 2012
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Menşure SEYHAN

İmza :



YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Ünitesi’nde Ocak 2005-Ocak 2011 Tarihleri Arasında Tedavi Gören Hastaların Klinik Gebeliği Üzerine Endometrium, Embriyo Sayısı ve Kalitesi, Embriyo Transfer Şekli Gibi Parametrelerin Etkileri” adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

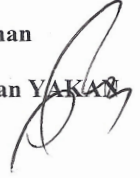
Tezi Hazırlayan

Menşure SEYHAN



Danışman

Prof.Dr. Birkan YAKAR



Anabilim Dalı Başkanı

Prof.Dr. Saim ÖZDAMAR



Prof.Dr. Birkan YAKAN danışmanlığında **Menşure SEYHAN** tarafından hazırlanan “Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Ünitesi’nde Ocak 2005-Ocak 2011 Tarihleri Arasında Tedavi Gören Hastaların Klinik Gebeliği Üzerine Endometrium, Embriyo Sayısı ve Kalitesi, Embriyo Transfer Şekli Gibi Parametrelerin Etkileri” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü **Histoloji ve Embriyoloji** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

..... / / 2012

JÜRİ

İmza

Danışman : Prof. Dr. Birkan YAKAN (Histoloji-Embriyoloji AD)

Üye : Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR (Histoloji-Embriyoloji AD)

Üye : Prof. Dr. Yılmaz ŞAHİN (Kadın Hast. ve Doğum AD)

Üye : Doç. Dr. M. Fatih SÖNMEZ (Histoloji-Embriyoloji AD)

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulununtarih ve.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof.Dr. Saim ÖZDAMAR

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında desteğini esirgemeyen hocam Prof. Dr. Birkan YAKAN’a
Eğitimim boyunca benden bilgi ve becerilerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Saim
ÖZDAMAR’a

Hasta verilerini elde etmemde gösterdikleri kolaylık, kişisel destek ve ilgilerinden dolayı
Prof. Dr. Yılmaz ŞAHİN ve

Prof. Dr. M. Ercan AYGİN’e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TÜP BEBEK ÜNİTESİNDE OCAK 2005-
OCAK 2011 TARİHLERİ ARASINDA TEDAVİ GÖREN HASTALARIN KLİNİK
GEBELİĞİ ÜZERİNE ENDOMETRİUM, EMBRİYO SAYISI VE KALİTESİ, EMBRİYO
TRANSFER ŞEKLİ GİBİ PARAMETRELERİN ETKİLERİ**

**Menşure SEYHAN
Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi, Mart 2012
Danışman: Prof.Dr. Birkan Yakan
ÖZET**

Üreme, kadın vücudunda gelişen bir oositin, erkek gamet hücresi spermatozoon ile bir araya gelmesiyle başlayan ve tek bir hücre olan zigotun çok hücreli bir bireye dönüşmesiyle sonlanan eşsiz bir sürecin sonucudur. Fakat her insan üreme konusunda aynı şansa sahip değildir. Günümüzde pek çok kişide doğuştan ya da sonradan oluşabilen çeşitli anatomik, fonksiyonel, hormonal, genetik, immünolojik problemler sonucunda üreme işlevinde bozulma ve sonuçta çiftlerin çocuk sahibi olamaması yani infertilite ortaya çıkmaktadır.

İn vitro fertilizasyon (IVF) yöntemi ile 1978 yılında Louse Brown'un doğumunu izleyerek üremeye yardımcı tedavi yöntemlerinde çok hızlı teknolojik gelişmeler yaşanmıştır. Bu gelişmeleri kısa süre içinde dondurulmuş- çözülmüş transfer sikluslarında elde edilen gebelikler ve mikroenjeksiyon yöntemiyle elde edilen gebelikler izlemiştir. Son yıllarda laboratuvar koşullarında ve kullanılan kültür ortamlarında ki gelişmelere paralel olarak in vitro embriyo gelişiminin blastokist aşamasına kadar ulaşabilmesi mümkün olmuş ve böylece implantasyon ve gebelik oranlarında çok belirgin bir artış sağlanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada amacımız yoğun talep gösterilen infertilite polikliniklerinde tedavi gören hastaların klinik gebelik seyirleri üzerinde belirlediğimiz bazı parametrelerin etkilerini gözlemlemek ve istatistiksel analizler sonucunda elde ettiğimiz verileri bilimsel açıdan yorumlamaktır. Çalışmamızı Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Ünitesi tarafından hazırlanan 'Yardımcı Üreme Teknikleri Hasta Takip ve Tedavi Formu' adı altında tutulan resmi kayıt formlarındaki bilgilerin derlenmesi şeklinde yaptık. Kullandığımız 8 parametreden (BKİ, yaş, endometrium kalınlığı, transfer derinliği, triple oluşumu, ET sırasında transfer kateterinde kan-mukus varlığı, ET'de verilen embriyo sayısı ve ET'de verilen embriyoların gradeleri) 5 tanesinin değeri klinik gebelik üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Bunlar BKİ, yaş, endometrium kalınlığı, ET'de verilen embriyoların sayısı, ET'de verilen embriyoların gradeleri. Elde ettiğimiz sonuçların bundan sonra yapılacak olan bilimsel araştırmalara katkıda bulunacağı ve yeni bilimsel platformlar açacağı kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: IVF, ICSI, ET, Klinik Gebelik

THE EFFECTS OF ENDOMETRIUM, NUMBER AND QUALITY OF EMBRYOS, TYPE OF EMBRYO TRANSFER AND SUCH PARAMETERS ON CLINICAL PREGNANCY OF PATIENTS HOSPITALIZED IN IVF UNIT OF ERCIYES UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE BETWEEN JANUARY 2005 AND JANUARY 2011.

Menşure SEYHAN

Erciyes University Institute of Medical Sciences

Department of Histology and Embryology

Postgraduate Thesis Marc 2012

Thesis Advisor: Prof.Dr. Birkan Yakan

ABSTRACT

Reproduction is a consequence of a matchless process that starts with conjugation of an oocyte, which evolves in female body, and a spermatozoon resulting in the transformation of a one-celled organism into a multicellular individual. However, not every individual has the same amount of possibility about reproduction. Today, due to anatomical, functional, hormonal, genetic or immunological factors some dysfunctions and, therefore, infertility for couples emerges.

The IVF method on strategies assisting reproductivity has been improved so far since the birth of Louise Brown in 1978. These improvements are followed by pregnancies via frozen-melt transfer cycles and pregnancy after microinjection methods. Recently, parallel to developments in laboratory environments and cultural environments, it is now possible to reach blastocyst phase of in vitro embryo growth and, therefore it is possible to reach remarkable rise of successful implantation and pregnancy. In our study, our purpose is to observe the effects of pre-determined parameters on clinical pregnancy progresses of patients hospitalized in infertility clinics and to evaluate the obtained data through statistical analyses. We worked through official records filed under the title of “ Patient Follow-Up Forms for Assisted Reproductive Techniques” at Erciyes University School of Medicine IVF unit. Among our eight parameters (Body Mass Index, age, thickness of endometrium, transfer depth, triple formation, presence of blood or mucus in ET catheter, number of embryos in ET and grades of embryos in ET) five of them were found statistically meaningful on clinical pregnancy. These are Body Mass Index, age, thickness of endometrium, number of embryos in ET and grades of embryos in ET. We are in the opinion that our study will lead the way to future studies and contribute the studies in the same field and new scientific platforms.

Keywords: IVF, ICSI, ET, Clinical Pregnancy

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	iii
ONAY	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MİTOZ VE MAYOZ BÖLÜNME.....	3
2.1.1. Mitoz Bölünme.....	3
2.1.2. Mayoz Bölünme	4
2.2. İNFERTİLİTE	7
2.2.1. İnfertilite Nedir?	7
2.2.2. İnfertilitenin Tarihçesi	8
2.2.3. İnfertilite Nedenleri	11
2.3. OVARYUM	11
2.3.1. Ovaryum Anatomisi	11
2.3.2. Ovaryum Histolojisi	12
2.3.3. Follikül Gelişimi.....	13
2.3.4. Ovulasyon	17
2.3.5. Korpus Luteum.....	18
2.3.6. Follikül Atrezisi.....	19
2.3.7. Ovaryumun Histofizyolojisi.....	20
2.4. UTERUS	21
2.5. İN VİVO VE İN VİTRO OOSİT MATURASYONU.....	24
2.5.1. İn Vivo Oosit Maturasyonu.....	24

Sayfa no

2.5.1.1. Nüklear Maturasyon.....	24
2.5.1.2..Sitoplazmik maturasyon.....	26
2.5.1.3.. Folliküler maturasyon	27
2.5.1.4. Oosit hücre siklusunun kontrolü.....	28
2.5.2. Oositlerin İn Vitro Matürasyonu.....	31
2.6. ULTRASONOGRAFİ VE OOSİT TOPLANMASI.....	32
2.7. İNKÜBASYON VE ENDOMETRİAL HAZIRLIK	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
4. BULGULAR	40
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	48
6. KAYNAKLAR	55
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1:	Şematik olarak mitoz bölünme	4
Şekil 2.2 :	Şematik olarak birinci ve ikinci mayoz bölünme	5
Şekil 2.3 :	Ovaryumun şematik yapısı	14
Şekil 2.4 :	Ovulasyonun şematik görünümü	24
Şekil 2.5 :	Germinal Vezikül (GV). Oositin periferinde GV nin göçü. GV dağılmadan önce.	29
Şekil 2.6:	Metafaz 1 oosit (MI), GV yıkılması yeni bitmiş, birinci polar cisimcik henüz çıkmamış, ve metafaz ekseni mevcut değildir.....	30
Şekil 2.7:	Metefaz 2 oosit (MII), birinci polar cisimcik perivitellin boşlukta oluşmuş, GV yıkılması yeni bitmiş.....	30
Şekil 3.1 :	Tüp Bebek Ünitimizde kullanılan 3. Gün embriyo skoru şeması.	38
Şekil 3.2:	Triple oluşumu. A; Triple-line desen: İyi tanımlanmış hiperekojen dış duvarları ve merkezi bir ekojenik hat ile hipoeoik endometrium B; Triple-line yok: Homojen hiperekojen endometrium.	39

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4.1	Klinik gebelik ile BKİ arasındaki ilişki	40
Tablo 4.2	Klinik gebelik ile yaş arasındaki ilişki.....	41
Tablo 4.3	Klinik gebelik ile endometriyum kalınlığı arasındaki ilişki	42
Tablo 4.4	Klinik gebelik ile transfer derinliği arasındaki ilişki	42
Tablo 4.5	Klinik gebelik ile triple oluşumu arasındaki ilişki.....	43
Tablo 4.6	Klinik gebelik ile iç kateterde kan bulunması arasındaki ilişki	43
Tablo 4.7	Klinik gebelik ile iç kateterde mukus bulunması arasındaki ilişki	44
Tablo 4.8	Klinik gebelik ile dış kateterde kan bulunması arasındaki ilişki	44
Tablo 4.9	Klinik gebelik ile dış kateterde mukus bulunması arasındaki ilişki	45
Tablo 4.10	Klinik gebelik ile transfer edilen embriyo sayısı arasındaki ilişki.....	46
Tablo 4.11	Klinik gebelik ile grade arasındaki ilişki	46

KISALTMALAR

IVF	: İn vitro fertilizasyon
ICSI	: İntra sitoplazmik sperm enjeksiyonu
IVM	: İn vitro matürasyon
FSH	: Follikül stimülan hormon
LH	: Luteinizan hormon
E-2	: Ötradiol
OPU	: Yumurta toplama işlemi
ET	: Embriyo transferi
ICM	: İç embriyo kitlesi
OCM	: Embriyo dışı hücre kitlesi
ZP	: Zona pellucida
OMI	: Oosit matürasyon inhibitörü
IGF-1	: insülin benzeri büyüme faktörü-1
SCF	: Stem cell faktör
AMH	: Anti müllerian hormon
MIS	: Müllerian inhibitör madde
IM	: Işık mikroskobu
ABP	: Androjen bağlayıcı peptit
GH	: Growth hormon
YÜT (ÜYTE)	: Yardımcı üreme teknikleri
PGC	: Primordiyal germ hücresi
GV	: Germinal vezikül
OCCC	: Oosit-kümüls-korona kompleksi
RIA	: Radioimmunoassay

CC	: Klomifen sitrat
HSG	: Histerosalpingogram
PVS	: Perivitellin aralık
r-FSH	: Rekombinant follikül stimulan hormon
PB	: Polar body (kutup cisimciği)
PN	: Pronükleus
BKİ	: Beden kitle indeksi
EM	: Elektron mikroskobu
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
M II	: Metafaz II
A II	: Anafaz II
RNA	: Ribonükleik asit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
hCG	: Human koryonik gonadotropin
GER	: Granüller endoplazmik retikulum

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kadın ve erkeğin çok önemli yaşam deneyimlerinden biri evliliğdir ve en az onun kadar, hatta ondan da önemli olan çocuk sahibi olmaktır. Sağlıklı bir çocuk sahibi olmanın en temel koşulu, çiftin fiziksel ve psikolojik yönden sağlıklı olmasıdır.

İnsan üretmesi, kadın vücudunda gelişen bir oositin erkek gamet hücresi spermatozoon ile bir araya gelmesiyle başlayan ve totipotent özellikli tek bir hücre olan zigotun çok hücreli embriyoya ve oradan eşsiz bir bireye dönüşmesi ile sonlanan inanılmaz derecede heyecan verici bir sürecin sonucudur. Bir seri ardışık olayın mükemmel şekilde organizasyonuna sahne olan bu sürecin aksamadan işleyebilmesi için erkek veya kadın gamet hücrelerinin üretim ve iletiminde, genital organlarda, fizyolojik ve immünolojik sistemlerde herhangi bir sorun bulunmaması gerekmektedir. Gerek kadın gerekse erkek doğuştan ya da sonradan oluşabilen çeşitli anatomik, fonksiyonel, hormonal, genetik, immünolojik vb. problemler üreme işlevinde bozulmaya ve sonuçta çiftlerin çocuk sahibi olamaması olarak tanımlanabilen ‘infertilite’ sorunu ile karşımıza çıkmaktadır. İnfertilite, tanımı itibarıyla basit bir sözcük olmakla birlikte gerek sıklığı ve gerekse yarattığı medikal, sosyal, psikolojik ve ekonomik etkileriyle günümüzde hem etkilenen çiftler hem de üreme tıbbıyla ilgilenen ekip için çok önemli bir sorun yaratmaktadır. Yıllar içerisinde bu alandaki gelişmeler devam etmekle birlikte özellikle 1970’li yılların sonlarından itibaren ortaya çıkan yeni teknolojiler ve bunların klinik kullanımları hem infertiliteye yol açan nedenlerin daha iyi anlaşılmasını hem de eskiden tedavi şansı olmayan milyonlarca çiftte günümüzün modern infertilite tedavisinden yararlanma ve çocuk sahibi olabilme şansını sağlamıştır.

İn vitro fertilizasyon (IVF) overdeki folliküllerden bir veya daha fazla oositin aspire edilip, in vitro ortamda fertilize edilmesi ve embriyo veya embriyoların uterin kaviteye

transfer edilmesi işlemlerine denir. Bu işlemler ortalama iki hafta kadar sürmektedir. Bu süre içindeki yapılan tüm işlemler IVF siklusu içerisinde gerçekleşmektedir.

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) olarak adlandırılan IVF, intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gibi yöntemlerin başarısı; temelde doğru hasta seçimi ve hasta hazırlığı, hastaya uygun ovulasyon indüksiyonu programının uygulanması, kalite kontrollerinin çok detaylı olarak uygulandığı laboratuvar ortamı, oosit toplanması ve embriyo transferi gibi klinik uygulamalarda temel prensiplere uyulması ve gerekli ekipmanın varlığına bağlıdır.

Yapılan bu Yüksek Lisans tez çalışmasının amacı; Ocak 2005-Ocak 2011 tarihleri arasında Tüp Bebek Ünitesinde infertilite tedavisi gören hastaların tedavi ve uygulama esnasında ortaya çıkan farklı parametrelerin klinik gebeliğe olan etkilerinin değerlendirilmesidir. Hastalara ait beden kitle indeksi (BKI), yaş, endometrium kalınlığı, embriyo transferi (ET)'nin derinliği, , triple oluşumu, ET sırasında kullanılan kateterde işlem sonrasında servikal kan ve mukus varlığı, ET'de verilen embriyo sayısı, ET' de verilen embriyoların gradeleri gibi parametrelerin klinik gebelik üzerindeki etkilerini araştırmak temel amacımızdır.

Hazırlanan Yüksek Lisans tezi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Ünitesi tarafından hazırlanan 'Yardımcı Üreme Teknikleri Hasta Takip ve Tedavi Formu' adlı resmi kayıt dosyaları kullanılarak yapılmıştır. Bu hasta dosyaları içerisindeki yukarıdaki parametrelere ait bilgiler gerekli istatistiksel testlere tabi tutularak yorumlanmıştır. Elde edilen veriler ve yapılan yorumlarla bilimsel literatüre katkıda bulunmayı hedeflemekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

Üreme, tüm canlılarda türlerin sürekliliğini simgeleyen evrensel bir olgudur. İnsan yaşamı, erkek gamet hücresi spermatozoon ile kadın gamet hücresi oositin zigot adı verilen tek bir hücreyi oluşturmak üzere bir araya gelmesi yani fertilizasyon ile başlar. Zigot, anne ve babadan köken alan kromozom ve genleri yani genetik bilgiyi içeren, oldukça özelleşmiş eşsiz yapıda totipotent bir hücre olup, her bir bireyin yaşamının başlangıcını temsil eder.

Bu hücre daha sonra hücre bölünmesi, göç, gelişim ve farklılaşma aşamalarından geçerek çok hücreli bir canlıya, insana dönüşmektedir. Bu süreçteki temel belirleyici olay, gamet hücrelerinin birleşmesi yani fertilizasyondur. Fertilizasyona hazırlık için gerek kadın ve gerekse erkek üreme hücrelerinde önceden birçok değişiklik meydana gelmektedir. Bu değişikliklerin amaçları şu şekilde sırlanabilir;

1-Somatik hücrelerde görülen diploid ($n:46$) sayıdaki kromozomun mayoz ya da olgunlaşma bölünmeleriyle gamet hücrelerinde görülen haploid ($n:23$) sayıdaki kromozoma indirgenmesi,

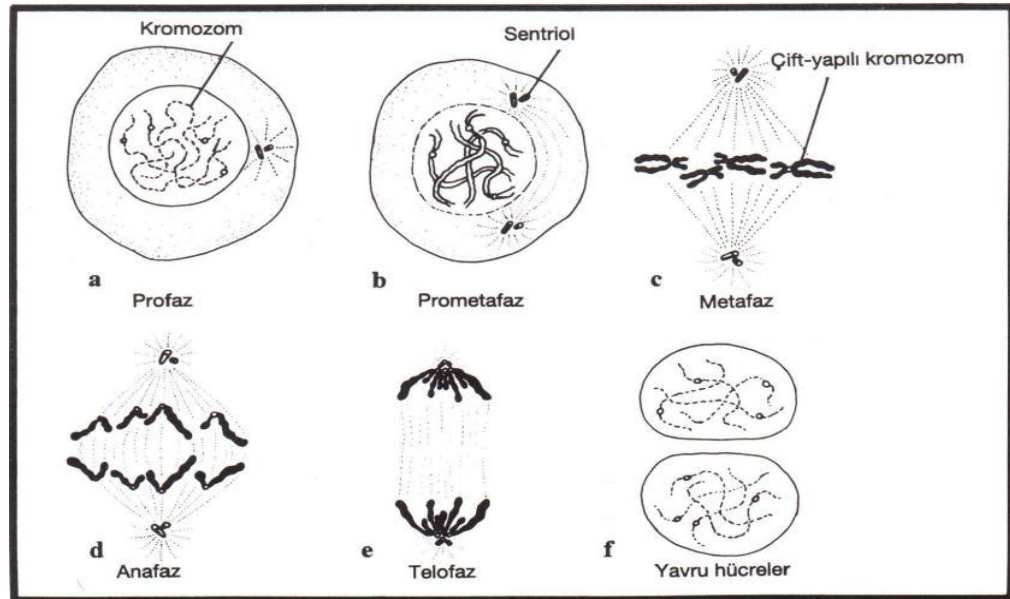
2-Fertilizasyon için germ hücrelerinin şekillerindeki gerekli değişikliklerin oluşmasıdır.

2.1. MİTOZ VE MAYOZ BÖLÜNME

2.1.1. Mitoz Bölünme

İnsan somatik hücreleri 23 çift veya diploid sayıda kromozom içermektedir ve her bir çiftteki bir kromozom anneden gelirken diğeri babadan köken almaktadır. Normal bir somatik hücre mitoz girmeden önce, her bir kromozomun DNA içeriği iki katına çıkar

(replikasyon). Mitoz bölünmenin başlaması ile profaz evresinde kromozomlarda kıvrılma, kısalma ve yoğunlaşma başlar (Şekil 1a). Daha sonraki prometafaz aşamasında kromozomlar sentromer olarak adlandırılan bölgelerinden birleşmiş birbirine paralel iki kromatidten oluşur (Şekil 1b). İzleyen metafaz döneminde kromozomlar ekvatoryal düzlemde yerleşirler ve her bir kromozom sentromer bölgelerinden kutuplardaki sentriollere uzanan mikrotübüller aracılığı ile bağlanır (Şekil 1c). Bu aşamadan hemen sonraki anafaz evresinde her bir kromozom sentromer bölgesinden ayrılarak kromatidler farklı kutuplara göçerler (Şekil 1d). Son olarak telofaz aşamasında kromozomlardaki kıvrılmalar kaybolur ve kromozomlarda uzama görülür, nükleer zar oluşur, sitoplazma bölünmesi gerçekleşir (Şekil 1e). Böylece, oluşan iki eş hücre önceden iki katına çıkmış olan DNA içeriğinin yarısını alır ve anne hücredeki kromozom sayısının aynısına sahip olur (şekil 1f).



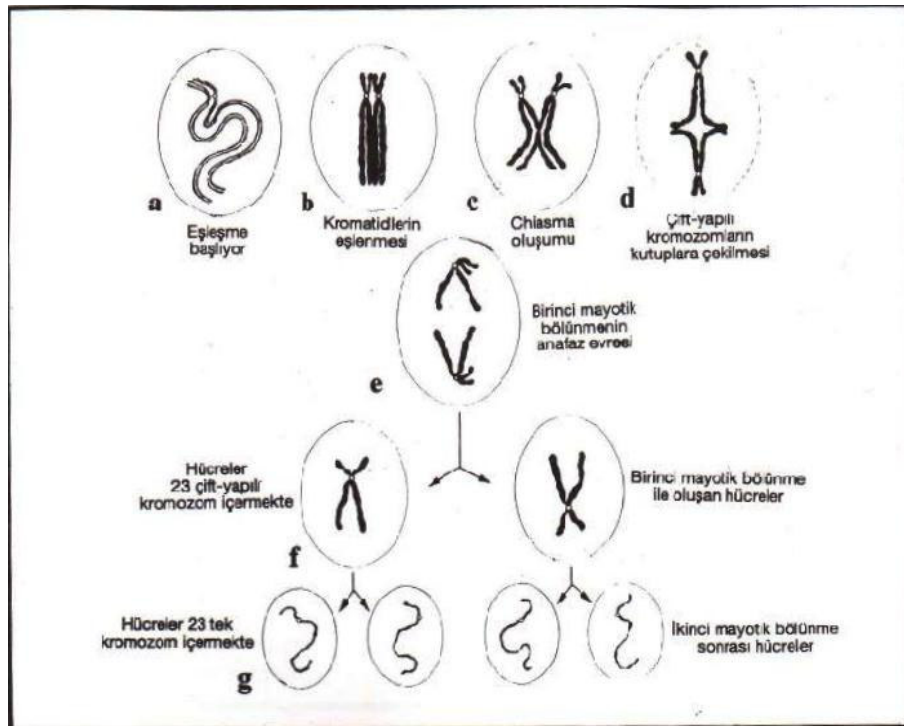
Şekil 2.1: Şematik olarak mitoz bölünme (1).

2.1.2. Mayoz Bölünme

Birinci mayotik bölünme:

Erkek ve dişi germ hücreleri, mitotik bölünmede olduğu gibi, mayoz bölünmeden hemen önce DNA içeriklerini artırırlar (replikasyon) ve böylece matürasyon bölünmesinin başlangıcında germ hücreleri normalin iki katı DNA içeren 46 kromozoma sahip olurlar. Mayotik bölünmenin ilk karakteristik özelliği mitoz bölünmede asla görülmeyen homolog kromozomların bir araya gelerek (pairing, synapsis) eşleşmesidir (şekil 2 a,b).

Bu eşleşme X-Y kromozomları dışında tam bir eşleşmedir. Homolog kromozomların sentromer kısımları eşleşmez. Her bir kromozom, çift DNA içerikli ve iki kromatid içerdiği için homolog kromozomlar 4 N yapısından oluşmaktadır. İlk mayotik bölünmenin ikinci karakteristik özelliği crossing-over olayıdır ve burada iki eş homolog kromozom arasında kromatid segmentlerinin yer değişimi gerçekleşir. Daha sonra homolog eşlerin herbiri longitudinal olarak ayrılır, kromatidlerde bir veya daha fazla kırılma görülür ve iki homolog kromozom arasında kromatid segmentlerinin değişimi gözlenir. Homolog kromozomların ayrılması sırasında değişim noktaları geçici olarak birarada kalır ve kromozomal yapı X görünümünü alır ve bu evre kiazma evresi olarak adlandırılır (şekil 2c). Kiazma aşamasında homolog kromozomlar arasında gen blokları yer değiştirir. Aynı zamanda ayrılma devam eder ve her çiftin iki üyesi de mayoz içcikleri üzerinde yerlerini alırlar (şekil 2d) ve hücrenin ters kutuplarına göçederler (şekil 2e). İlk mayoz bölünmenin tamamlanmasından sonra her bir yavru hücre her bir kromozom çiftinin bir üyesini içerir ve bu 23 çift DNA yapıları kromozomlardan oluşur (Şekil 2f).



Şekil 2.2 : Şematik olarak birinci ve ikinci mayoz bölünme (1).

İkinci mayotik bölünme:

İlk mayotik bölünmeden kısa bir süre sonra hücrede ikinci maturasyon bölünmesi başlar. İlk mayotik bölünmenin aksine bu bölünmede DNA sentezi olmaz ve çift DNA yapılı 23 kromozom sentromer kısmından bölünür ve her bir yeni oluşan yavru hücre 23 kromatid içerir. Ardarda oluşan iki mayotik bölünme ya da maturasyon bölünmesinin amacı; homolog kromozomların yavru hücrelere rastgele dağıtımını ve yeni kromozomların yaratılmasını sağlayan crossing-over olayı ile genetik değişkenlik sağlamak, her bir germ hücresinde normal somatik hücrenin DNA'sının yarısını içeren haploid sayıda kromozom bulunmasını temin etmektir.

Birinci ve ikinci mayotik bölünmelerin sonucunda bir primer oositte sonuçta $22+1 X$ kromozom içeren bir olgun oosit ve üç tane kutup cisimciği gelişirken, bir primer spermatositte iki tane $22+X$ ve $22+Y$ kromozom içeren toplam dört adet spermatozoon gelişir .

Fertilizasyon; kadın ve erkek gamet hücrelerinin birleşmesi yani füzyonu işlemidir ve tuba uterinaların ampullasında gerçekleşir. Tüpün ampuller bölgesine ulaşabilen sperm hücreleri (spermatozoon) burada oosit ile karşılaştıklarında aşılması gereken ilk engel, oositi çevreleyen korona radiata'dır. İkinci engel ise zona pellusida'dır. **Korona** radiata hücrelerinin aşılmasında en önemli enzim hyaluronidazdır. Zona pellusida sperm hücresinin iç akrozomal membranından salgılanan enzimlerin (akrozin) yardımıyla penetre edilir. Sperm hücresinin oosit içerisine girmesiyle oosit buna üç farklı şekilde yanıt verir;

1-Kortikal ve zona reaksiyonu başlar ve bu yolla polispermik fertilizasyon önlenmiş olur.

2-İkinci mayotik bölünme tamamlanmış olur ve $22+X$ yapısındaki dişi pronükleusu içeren olgun oosit ile ikinci kutup cisimciği oluşur.

3- Oositte metabolik aktivasyon başlar.

Bu olaylar gelişirken oositin içerisindeki kromozomlar bir zar ile çevrelenerek dişi pronükleusu oluşturur. Sperm başındaki kromatinin dekonpensasyonu ile ve bunun da bir zar ile çevrelenmesiyle erkek pronükleusu oluşur. Sonra bu pronükleuslar zarlarını kaybederek nükleus metaryalinin kaynaşmasıyla birleşirler (singami). Böylece fertilizasyon ile, yarısı anneden yarısı babadan gelen diploid sayıda kromozom ile her

iki ebeveynden farklı kromozom yapısındaki tek hücreli bir zigot elde edilir. Daha sonra hücrede mitoz bölünme yani klivaj başlatılır, klivaj ile hücre sayısı artırılır. Her bir klivaj bölünmesi ile daha da küçülen hücreler blastomer adını alır. Üç dört bölünmeden sonra 12-16 blastomer içeren hücre morula olarak adlandırılır. Morulada merkezi olarak toplanan hücreler (inner cell mass-ICM) ile onları çevreleyen bir dış tabaka (outer cell mass-OCM) mevcuttur ve fertilizasyondan yaklaşık üç gün sonra ulaşılan bu aşamada embriyo uterin kaviteye ulaşmak üzeredir. Morula aşamasındaki bu embriyonun uterin kaviteye girişinden hemen sonra (yaklaşık 4. gün) hücreler arasında sıvı toplanmasıyla tek bir kavite oluşur (blastosel) ve sıvı dolu kaviteden oluşan bu yapıya blastokist adı verilir. Blastokist aşamasında uterus kavitesinde yer alan bu yapının zona tabakası kaybolur (hatching) ve böylece fertilizasyondan sonraki altıncı günde implantasyon başlar.

Normal olarak insanda, embriyonun implantasyonu blastokist aşamasında gerçekleşir ve yaklaşık altıncı günde embriyoblastın bulunduğu kutupta üzerini örten trofoblastlardan salgılanan proteolitik enzimler aracılığıyla sekretuar fazda bulunan endometriumun yüzeysel (kompakt) tabakasının hücrelerine penetre olmaya başlar. Yaklaşık sekizinci günde blastokist endometrial stroma içerisine kısmen gömülür. Bu aşamada embriyoblast üzerindeki alanda trofoblastlar, içteki tek nükleuslu sitotrofoblastlar ve dıştaki çok nükleuslu sinsitotrofoblastlar olmak üzere iki tabakaya farklılaşırlar ve endometrium içerisine daha derin olarak yerleşirler (1).

2.2. İNFERTİLİTE

2.2.1. İnfertilite Nedir?

İnfertilitenin kabul edilebilir tanımı konusunda oldukça fazla fikir ileri sürülmüştür. İlk olarak kelimenin kendisinin kullanımı ile ilgili karışıklık yaşanmıştır. Zira ‘infertilite’ çevirisi fertil olmayan anlamına gelir ve bu yüzden sterilit ile eş anlamlı olabilir. Steril olan tüm kadınların infertil olduğu doğrudur ancak tersi doğru değildir. İnfertil olan tüm kadınlar steril olmayabilir bu yüzden pek çok kadın ‘subfertil’ olarak kategorize edilebilir. Ancak yaygın kullanımı ve tarihsel gelişim sürecinde infertilite terimi hala kullanılmaya devam etmektedir (2).

İnfertilite; çiftin bir yılı aşkın sürede düzenli ve korunmasız cinsel ilişkisine rağmen gebe kalınamaması durumu olarak tanımlanır (3).

Başka bir tanımla; infertilite bir hastalıktır. Araştırma yapmadan önce gebe kalınamayan süre, medikal hikayesi ve fiziksel muayene bulguları erken değerlendirmede tedavi gerektirmediği takdirde 12 ay veya daha uzun olmalıdır. Bu tanımın eksikliği ‘gebe kalamamak’ ile ne ifade edildiğinin açık olmamasından kaynaklanmaktadır. Açıkça, korunmasız ilişki sonrası gebe kalamamak anlamındadır. Ancak hangi aşamada gebe kalamamak? İlişkinin zamanlaması ve sıklığı büyük oranda bir kadının gebe kalabilme şansını etkiler. Ancak, eğer bir kadın ovulasyon zamanında pek çok sefer ilişkiye girip gebe kalamıyor ise ve başka bir kadın ayda bir kez fertilizasyon için uygun olmayan bir zamanda ilişkiye giriyor ve gebe kalamıyor ise her ikisi de en az 12 ay denedikleri için ikisi de infertil kabul edilir. Tanıyı doğrulamak için gerekli 12 ay eşik süre sadece keyfidir. Sağlık hizmeti servislerinin kaynak sağlayıcılarının bu tanıma bu kadar bağlı kalması için her türlü sebep mevcut olabilir. Ancak sağlık hizmeti sunan kişilerin farklı bir perspektifi olması gerekliliği vardır. Oluşan gebeliklerin %78-85’i denemenin ilk 6 ayında elde edilir (4). Bunu göz önüne alırsak eğer çiftin 6 ay deneme sonrasında gebeliği olmuyor ise bir değerlendirme gerektiği tartışma konusu olabilir. Değerlendirme süresini değiştirmek için diğer nedenler arasında kadının 35 yaş üstünde olduğu veya bilinen bir infertilite nedeninden (anovulasyon, tubal tıkanıklık, endometriosis gibi) şüphelenildiği durumlar sayılabilir (2).

2.2.2. İnfertilitenin Tarihçesi

İnsanlık tarihinin başlangıcından bu yana çocuk; soyun devamı ve ana-babanın yaşlılıktaki güvencesi olarak görülmekte ve evlilik törenlerinde çocuk için de dileklerde bulunmaktadır. Çocuk sahibi olmanın önemi, çeşitli kültürlerde farklı özdeyişlerle dile getirilmiş ve kısırlık genellikle kadından kaynaklanan bir sorun olarak görülmüştür. Bu görüşün doğurgan olanın kadın olması ve erkeğin cinsel fonksiyonlarını yerine getiriyor olmasının çocuk sahibi olabilmek için yeterli olduğu düşüncesinden kaynaklanması muhtemeldir. Bu nedenle kadın, çocuk sahibi olamadığı durumlarda suçluluk hissetmiş, dışlanmışlık ve kınanma duygusuyla eşinin bir başka kadından çocuk sahibi olmasını kabul etmiştir (5).

Üremeye ait ilk referanslar ise antik çağlara kadar geri gider ve ilk örneklerinden biri de İncil’in emri ‘üretken olun ve çoğalın’dır. Yaratılış kitabında da üç ayrı yerde bu kelimeler kullanılmıştır. Bu yüzden fertilité ve yaratılışın erken yaşamda ve inançlarda temel rol oynaması sürpriz değildir. Bir kadının çocuk doğurabilme kabiliyeti bir ölçü

idi ve infertilite yanlış davranışın cezalandırılmasıydı ve kısırlık ve fertilitenin kaynağının Tanrı'dan geldiğine inanılırdı.

Hipokrat (MÖ 460-380), jinekoloji ile ilgili çeşitli medikal konuların ilk yazarlarından. Üreme ile ilgili altı bilimsel inceleme ona atfedildi. İnfertilite tanısı, dış genitalya ve vajenin vücudun geri kalan kısmı ile devamlılığı veya serbest geçişi esasına dayanıyordu.

Belçikalı fizikçi ve anatomist olan Andreas Vesalius, 1453'te 'De Humani Corporis Fabrica (İnsan Vücudunun Yapısı Üzerine)' adlı devrimsel kitabını yayınladı. Vesalius kadın genital sisteminin ligamanlar, tüpler ve kan damarları da dahil olmak üzere tam doğru bir tanımlamasını gerçekleştirdi. Pelvis ve desidua terimlerini ilk kullanan kişi idi. Ovarian folikülü de ilk o tanımladı.

Lazzaro Spallanzani (1729-1799), doktor olmamasına rağmen fertilitenin anlaşılmasına büyük katkıda bulundu. Kurbağa yumurtalarını erkek testislerinden alınan sekresyonlarla yakın temasa koyarak döllemeyi başardı. Aynı zamanda ilk başarılı artifisiyel inseminasyon deneylerini ilkel hayvanlarda ve bir köpekte uyguladı.

J. Marion Sims (1813-1883) Amerikan jinekolojisinin babası sayılır. Sayısız katkılarının yanında, Sims genital traktusta servikal sekresyonların spermin yaşama şansını nasıl etkilendiğinin ortaya konmasında önemli rol oynadı.

IC Rubin tubal açıklığın tesbiti için ilk klinik testi tanımladı. Öncelikle, radyoaktif bir materyal kullanarak başladı, ancak daha sonra bu yöntemin kısıtlayıcı yönlerini fark etti. 1920'de insuflasyon için oksijeni kullandı. Bu yöntemi daha sonra çabuk absorbe olduğu ve daha az rahatsızlık verdiği için ve aynı zamanda emboli tehlikesinden kaçınmak için karbondioksit ile değiştirdi. Test sırasında genellikle, 120 mm Hg'dan daha düşük gaz basıncında insuflasyon yapıldı. Manometrede okunan değer 100 ve altında ise tüpler temiz, eğer 120-130 ise parsiyel striktür, eğer 200 ve üstünde ise tüpler tıkalı anlamına gelmektedir. Bugün bu testin yerini histerosalpingogram (HSG) almıştır.

1935 yılında Stein ve Levanthal amenore, hirsutizm ve obezitesi olan bir hasta serisi tanımladı. Bu durumu Stein-Levanthal sendromu (daha sonra polikistik over sendromu olarak ifade edildi) olarak tanımlandı.

1950'lerde radioimmunoassay (RIA) Solomon Aaron Berson ve Rosalyn Sussman Yalow tarafından geliştirildi. Bu serumda ve idrarda çok küçük konsantrasyonlarda

bulunan steroid ve peptit hormonların tespiti ve ölçümünü kolaylaştırdı. RIA'nın kullanıma girmesi endokrinolojinin temelini geliştirdi. Aynı zamanda RIA, ovulasyon indüksiyonuna giren hastayı monitörize etmede önemli bir araç oldu.

1962'de oral ilaç olan klomifen sitrat (CC) tanıtıldı. Anovulasyona sekonder ovulatuvar disfonksiyonu düzeltmede ilk medikal tedavi idi. Bugün halen infertil kadınlara en çok reçete edilen ilaç olmaya devam etmektedir.

1960'larda FSH ve LH'nın menopozdaki kadın idrarından elde edilmesi, enjektabl ilaç olan human menoposal gonadotropinlerin geliştirilmesine neden oldu. Ovulatuvar disfonksiyonu olan CC'ye dirençli vakalarda bu ilaç kullanıldı. 1962'de Dr. Bruno Lunenfeld İsrail'den human menoposal gondotropin kullanımı ile ilk gebeliği rapor etti.

1980'lerde reproduktif cerrahide infertiliteye neden olan tubal/peritonal faktörlerin düzeltilmesi üzerinde duruldu. Laparoskopi gittikçe popüler oldu ve infertilite değerlendirmesinin rutin bir parçası haline geldi. Amerika Birleşik Devletleri'nde laparoskopi ilk defa Johns Hopkins Hastanesinde Bertram Berheim tarafından yapıldı. Başlangıçta laparoskopi sadece tanısal amaçlı idi. İlerleyen yıllarda, laparoskopik aletlerin gelişmesi ile, pekçok anormalliğin tespiti dışında düzeltilmesini de sağlayan operatif laparoskopi doğdu.

25 Temmuz 1978'de Louise Joy Brown, dünyanın ilk başarılı 'tüp bebeği', İngiltere'de dünyaya geldi. Ancak, bugün olağan kabul edilen, o zaman için yeni olan bir kuşak oluşturulmakta idi. 1944'de Harvard'lı bilim adamı Miriam F Menkin ve John Rock ilk insan yumurtasını bir test tüpünde döledi. 6 Şubat 1944'de ilk laboratuvar ortamında döllenmiş, iki hücreli insan yumurtasını oluşturdular.

Her yıl tüm dünyada yaklaşık 200 bin IVF siklusu yapılıyor ve tahmini olarak bu teknikle dünyaya gelmiş yaklaşık 1 milyon çocuk bulunmaktadır. Bugün, IVF teknolojisinde gelişmeler ile eskiden düzeltilmesi mümkün olmayan durumlara sahip çiftlerin gebe kalması ve çocuk doğurması mümkün olabilmektedir. 1978 yılında, testisten spermin direkt aspirasyonu, uterusu olmadan dünyaya gelen kadınlar için taşıyıcı anne, donmuş over dokusunun transplantasyonu en hayalperest kişi için bile çok uzaktı. Genetik tanıdaki ilerleme ile uyum içinde insan genom projesindeki teknikler ve bilgiler implantasyondan önce hastalıklı insan embriyosunun tespitini mümkün kıldı (2).

2.2.3. İnfertilite Nedenleri

Gebelik oluşması için sağlıklı oosit üretimi ve ovulasyon, sağlıklı sperm üretimi, sperm ve oositin üreme sistemi içinde bir araya gelmesi, oluşan embriyonun uterusu taşıması ve endometriuma implantasyonu gerekir (6).

Bu işlevlerin kusursuz olarak yerine getirilebilmesi için her iki cinste de normal genetik yapı, anatomik olarak sağlam ve fonksiyonel bir hipotalamus (gonadotropin salgılatıcı hormon, GnRH salgılanması için) ve hipofiz (gonadotropik hormonların, FSH ve LH salgılanması için), kadınlarda anatomik olarak mevcut ve fonksiyonel overler, embriyolojik olarak Müllerian kanaldan gelişen normal fallopian tüpler, uterus (korpus ve serviks) ve yine Müllerian kanal ve ürogenital sinüsten köken alan vajen ile diğer normal dış genital organlar gerekli iken, erkeklerde skrotum içerisine yerleşmiş testisler, Wolf kanalından gelişmiş normal kanallar (epididimis, vaz deferens), yardımcı salgı bezleri (seminal veziküller, prostat ve bulboüretral bezler) ve fonksiyonel bir penis gerekmektedir. Üreme işlevinin eksiksiz ve sorunsuz olarak gerçekleşmesi ise hem kadın hem de erkekte belirtilen tüm bu anatomik, fizyolojik, hormonal ve immünolojik sistemlerin tam bir bütünlük ve uyum içerisinde çalışmasına bağlıdır. Aksine bir durum üreme işleminde bozulma ve kısaca infertilite olarak tanımladığımız sorunun yaşanmasına neden olmaktadır (6).

İnfertilite sorunu, gelişmiş ülkelerde %37 sıklıkta kadına, %28 sıklıkta erkeğe ve %35 sıklıkta her iki cinse aittir. Olguların %5'inde sebep bulunamadığı için bunlar açıklanamayan infertilite olarak tanımlanırlar. Kadın infertilite nedenleri içinde en sık görülen ovulasyon bozuklukları (%25), pelvik yapışıklıklar (%12), tubal oklüzyon (%11), diğer tubal anomaliler (%11), hiperprolaktinemi (%7), endometriozis (%15) olup %20 olguda sebep bulunamamıştır (6,7).

2.3. OVARYUM

2.3.1. Ovaryum Anatomisi

Ovaryumlar kadında temel üreme organları olup küçük pelvisin dış yan duvarlarındaki fossa ovarica'lara otururlar. Sağ-sol bir çift organ olan ovariumlar erkekteki testislerin homologudur. Ovaryumlar, dişi üreme hücreleri olan oosit ile dişi seks hormonları olan östrojen ve progesteronu üretirler. Her bir ovaryum, grimsi pembe renkte, badem şeklinde nodüler yüzeyli 3×2×1 cm boyutlarında, 3-5 gr ağırlığındadır. Ovaryum bir

periton plikası olan mesovarium aracılığı ile lig. latum uterinin arka yüzüne, lig.ovarii proprium aracılığı ile tuba uterinanın tutunma yerine yakın olarak uterus yan duvarına bağlanır. Mesovariumun iki yaprağı arasında hilum ovariiye ulaşan arter, ven ve lenfatikler ile sinirler bulunur. Ovaryum pelvik duvara lig.suspensorium ovarii ile bağlanır.

Ovaryumun serbest dış yüzü peritonun mezoteliumu ile uzanan epitelium superficiale (germinal tabaka-Waldeyer tabakası) ile sarılmıştır. Bu örtünün altında sıkı bir bağ dokusundan yapılı olan tunica albuginea bulunur. Tunica albugineanın altındaki ovaryum dokusu dışta korteks ovarii içte medulla ovariiiden yapıldır. Korteks ovarinin parankimatöz dokusu gelişim ve dejenerasyonun çeşitli aşamalarındaki foliküllerden ibarettir. Foliküller primordial, primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere dört aşama da bulunurlar. Tersiyer foliküller aşaması olgun folikül-Graaf folikül olup ovulasyon ile sonuçlanır. Ovulasyondan sonra yırtılan Graaf folikülünün yerinde korpus luteum oluşur. Korpus luteum geçici bir endokrin bez niteliğindedir. Atılan yumurta döllenip gebelik gerçekleşirse korpus luteum büyür buna korpus luteum gravidatis denir. Eğer gebelik gerçekleşmemiş ise korpus luteum iki hafta progesteron salgılayarak görevini bitirir. Bu yapıya korpus luteum cyclicum (menstruations) denir. Gerilemeye başlayan korpus luteum korpus luteum regresium olarak adlandırılır. Böyle bir sarı cisim zamanla bağ dokusuna işgal edilir ve nonfonksiyonel bir yapı olan korpus albicans oluşur.

Doğumda bir ovariumdan 100-400 bin adet primordial follikül bulunur. Ergenliğe kadar bunların büyük bir bölümü dejenere olduğundan ergenlik döneminde ancak 400 bin adet primer follikül mevcuttur. Kadının ovulasyon periyodunda bunlardan ancak 400 tanesi ovum oluşturacak düzeye erişir (8,9).

2.3.2. Ovaryum Histolojisi

Ovaryum pelvis boşluğunun yan duvarında bulunan üreme sisteminin temelini oluşturan oval bir organdır. Dıştan epitelyum germinativum adı verilen, çocukluk döneminde kübik hatta prizmatik ileri yaşlarda yassılaştıran epitel hücreleriyle döşelidir. Eskiden cinsiyet hücrelerinin bu epitelden köken aldıkları düşünülerek bu isim verilmiştir. Elektron mikroskobunda epitelin periton boşluğuna bakan yüzünde mikrovilluslar, az sayıda kinosilyum; epitel sitoplazmalarında yaygın mitokondriyonlar ve apikal pinositoz vezikülleri gösterilmiştir. Bazal yüzü, bazal lamina ve altındaki sıkı bağ

dokusundan yapılmış tunika albuginea üzerine oturur. Histolojik kesitlerde ovaryum iki kısımda incelenir.

KORTEKS: Organın dış ve işlevsel bölümüdür. Değişik gelişme aşamalarındaki follikülleri ve korpus luteum yapılarını içerir.

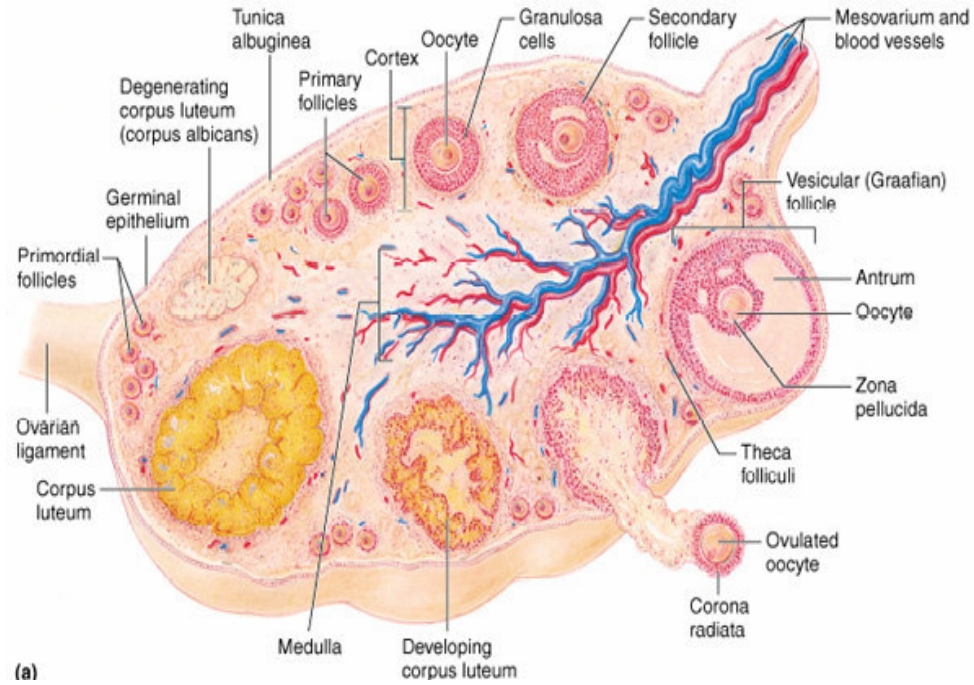
MEDULLA: Kan ve lenf damarlarıyla sinirlerin bulunduğu soluk izlenen organın iç kısmıdır. Korteks ve medullayı histolojik olarak kesin ayırmak mümkün değildir.

Ovaryum stroması kortekste kollajen teller, retikulum telcikleri ağı, damar duvarlarında bulunan elastin lameller ve ince-uzun mekik şeklinde stroma hücrelerinden meydana gelir. Stroma hücreleri fibroblastlardan farklı olarak hormon salgılayan teka interna hücrelerine dönüşebilen ayrıcalıklı hücrelerdir. Stroma medullada benzer şekilde devam eder. Elastin lamellerden zengin, düz kas hücrelerini içeren fibroelastik gevşek bağ dokusundan oluşmuştur. Medullada ayrıca oksidasyon enzimlerini ve diğer enzimleri içeren hücreler bulunur; bunların sayıları yaşla artar, menopozda %80 oranında bulunurlar. İnterstitiyel hücreler poligonal şekilli, ortada yuvarlak çekirdeği ve belirgin çekirdekçikleri olan hücrelerdir. Sitoplazmalarında küçük yağ damlacıkları bulunur. Luteinize hücrelere benzedikleri için atreziye giden folliküllerin teka internalarından oluştukları düşünülmektedir. Bunlar ovaryum stromasında tek tek veya gruplar halinde bulunur ve östrojen salgılar. Bu hücreler, çok yavrulayan memelilerde fazladır, interstitiyel bez olarak anılır; insanda ilk adet kanamasından sonra azalır, erişkinde çok azdır. Hilus hücreleri, başka bir iri epiteloid hücre grubudur. Küçük adacıklar şeklinde hilusta gözlenir. Testisin Leydig hücrelerine benzer ve sitoplazmalarında yağ damlacıkları, lipofüskin pigmenti içerir; androjenleri salgılar. Kortikomeduller sendroma geçişinde arjirofil gösteren nöroendokrin hücreler, kadınlarda %6 oranında gösterilmiştir (10).

2.3.3. Follikül Gelişimi

Folliküllerin gelişimi menarşdan menopoza kadar süreklilik gösterir ve gebelik, ovulasyon, anovulasyon dönemlerinde de sürer. Embriyonda 5. aya kadar mitozlarla sayılarını artıran folliküller yaklaşık 7 milyona ulaşır. Bu sayı doğumda 700 bin, ergenlikte 400 bin civarına düşer, ovulasyonla folliküllerden atılan oosit ise 400-500 civarındadır. Bunların sayısı oovojenez ve atreziyle azalır. Follikül ve oositin gelişmesinde 4 farklı aşama izlenir:

- Primordiyal follikül (ilkel follikül),
- Tek katlı ve çok katlı primer follikül (birincil follikül),
- Sekonder follikül (ikincil follikül),
- Graaf follikül (olgun follikül),



Şekil 2.3 : Ovaryumun şematik yapısı (11).

Primordiyal follikül; embriyoda primordial germ hücrelerinden oogoniumların farkedilmesi dokuzuncu haftadan itibaren başlar, bunlar sayılarını mitozla artırırken 12-13. haftalarda primer oositlere farkedilirler. Primer oositler mayoz bölünmenin profazının diploten evresinde kalır ve beklerler. Bu aşamada uzun yıllar bekleyebilirler ve bu nedenle bu döneme dinlenme (diktiyoten) evresi denir. Ovaryumda tunika albuginea altında bu şekilde bekleyen primer oositler hem embriyoda hem de doğumdan sonra atreziye uğrarlar. Erkekten farklı olarak oogoniumlar sadece embriyonal hayatta kalır. Oogonyumlar ve primer oositler tek katlı yassı stroma hücreleriyle çevrilidir. Stroma hücreleri ile çevrili içerisinde primer oositi bulunduran bu yapı primordial follikül adını alır. Follikül hücreleri arasında desmozomlar bulunur. Oositin çapı

yaklaşık olarak 25µm, follikülün çapı ise 40-70µm'dir. Ergenlikten sonra her mensturiyel döngüde bu folliküllerden 5-15 kadarı ileri gelişmeye gider ve oosit mayoz bölünmenin ileri aşamalarına geçer. Büyümeyi başlatan uyarı kesin olarak bilinmese de büyüme ve gelişmenin devamı için FSH uyarısı gereklidir. Büyümek üzere seçilen folliküllerle ilgili birçok global ve lokal etki gösterilmiştir, bu konuda çalışmalar yoğun olarak devam etmektedir (10).

Primer follikül; oosit büyümeye devam ederken çevresindeki yassı epitel hücreleri önce kübik, sonra prizmatik olur ve tek katlı primer follikül olarak adlandırılırlar. Follikül hücreleri çoğalmaya devam edip, çok katlı hale geldiğinde folliküle çok katlı primer ya da antrum oluşmasından bir önceki devre olduğu için preantral follikül denir. Çoğalan follikül hücreleri granuloza hücreleri olarak adlandırılır. Oositi saran en içteki hücre tabakasıyla, en dışta bazal lamina üzerine oturan hücre sırası prizmatik şeklini korur, diğerleri poligonaldır. Follikül, beslenmesini difüzyonla sağlar, damardan yoksundur. Granuloza hücreleri soluk sitoplazmalı, poligonal ve hiperkromatik çekirdekli; FSH etkisiyle birbirleri ve oosit arasında oluklu bağlantılar oluşur. Follikül hücrelerindeki çoğalmayı oositin salgıladığı aktivin uyarır. Primer follikül içerisindeki primer oosit büyür, iri geniş bir çekirdeğe sahiptir, bu çekirdeğe germinal vezikül denir. Oosit 60-80µm çapa ulaştığında, oosit ve onu çevreleyen granuloza hücreleri arasında eozinofilik, homojen asellüler, PAS (+) boyanan bir tabaka seçilir. Buna zona pellucida ismi verilir. Oosit ve granuloza hücreleri tarafından sentezlenir. Zona pellucidayı çevreleyen ilk sıra granuloza hücresi katı korona radyata olarak isimlendirilir. Zona pellucidada oositin gelen mikrovillus benzeri hücre çıkıntıları ve granuloza hücrelerinden oosite doğru uzanan sitoplazmik uzantılar bulunur. Bunlar metabolik ve iyonik bağlantıları sağlar. Oosit follikül gelişmesinde temel rol oynar; granuloza hücrelerinin farklılaşmasını kontrol eder bunu sağlamak için oosit-granuloza hücresi haberleşmesine gereksinim vardır. Zona pellucida glikoprotein ve glikozaminoglikandan zengindir. Gelişmesini tamamlayınca kalınlığı 10-15µm'ye ulaşır. Zona pellucidanın üç tane glikoprotein içerdiği gösterilmiştir. Bunlar, ZP-1; 200 kD, ZP-2; 120 kD, ZP-3; 83 kD'dur. ZP-1, ZP-2 ve ZP-3 mikroflamanlarını çapraz bağlayarak ağısı bir yapı oluşturur. ZP-3'teki disakkarit dizilimi spermatozoon başı üzerindeki özel membran proteinleri için reseptör oluşturur. Spermatozoonun bu reseptöre bağlanması akrozom reaksiyonunu tetikler. Döllenmeden sonra zona pellucida üzerindeki ZP-3 reseptörlerinin oositin salınan kortikal granüllerinin içeriğiyle

kapanması sonucu birden fazla spermatozoonun oosit sitoplazmasına girişi engellenir (10).

Üç beş sıra granuloza hücresine sahip çok katlı primer follikül çevresinde stroma hücrelerinden farkan ve follikülü saran baē dokusu kılıf, teka follikülü meydana getirir. Follikül geliştikçe bu yapı da gelişir. İki bölüme ayrılır: Teka interna ve teka eksterna. İkiisi arasında kesin bir sınır yoktur. Teka interna, granuloza hücrelerinden bazal lamina ile ayrılır ve fibroblast benzeri iē şeklindeki hücrelerden yapılmıştır, bol kılcıal damar iēerir. Bu hücrelerin tipik steroid sentezi yapan hücrelerde olduēu gibi elektron mikroskobu incelemelerinde granülsüz endoplazmik retikulumu, tübüler kristalı mitokondriyonlar ve bol yaē damlacıēı iēerdikleri tespit edilmiştir. Bu hücreler arasında iyi gelişmiş retikulum telcikleri aēı gümüşleme yapılarak gösterildiēinde bu aēın kılcıal damardan yoksun granüloza hücreleri arasında olmadıēı gözlenir. Plazmalemmalarında LH reseptörleri bulunduran teka interna hücreleri androstenodion hormonu yapar, granuloza hücrelerine difüzyonla geēen hormon buradaki aromataz enzimiyle östradiol e çevrilir. Teka eksternayı teka interna ve ovaryum stromasından ayıran kesin bir sınır yoktur. Teka eksterna daha çok fibröz baē dokusu yapısındadır; düz kas hücreleri, kollajen tel demetleri, steroidojenik özellik göstermeyen iē şeklinde stromal hücreler ve daha büyükçe kan damarlarından yapılmıştır. Kollajen tel demetleri follikül yüzeyine paralel seyreder ve yavaş yavaş ovaryum stromasına karışır (10).

Sekonder follikül; follikül 200µm ye ulaşınca granüloza hücrelerinden salgılanan follikül sıvısı yani likör follikülü ortaya ıkar. Boşluklar birleşerek tek bir büyük antrum meydana getirir. Sekonder folliküle antral follikül de denir. Sekonder follikül iēindeki oosit 120-130 µm ıapa ulaşınca büyümesi durur. Ancak, granüloza hücreleri FSH'nin etkisiyle sayıca artmaya devam ederler ve follikül ıapı artar. Oositin büyümesini durduran küçük 1-2kD'luk peptit, oosit matürasyon inhibitörüdür (OMI). Bu peptit granüloza hücrelerinden salgılanır. Follikül büyüklüēüyle OMI konsantrasyonu yakından ilgilidir. OMI küçük folliküllerde yüksek, matür folliküllerde düşük konsantrasyonda bulunur. Sekonder folliküllerde granüloza hücreleri arasında PAS (+), hyalüronik asit ve proteoglikan yapısındaki Call-Exner cisimciēi görülebilir. Follikül sıvısı düşük lipit ve glüköz yoğunluēuna sahip, farklı amino asit yoğunluēunda tekadan gelen kanın filtrasyonu ile oluşur. 850.000 MW üstündeki moleküllere geēirgen deēildir. Steroid-baēlayıcı proteinler, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar (heparan

sülfat, hyaluronik asit) içerir. Follikül sıvısının pH' ı 7,3'dür. En çok östrojenler olmak üzere progesteron ve androgenler gibi steroid hormonlarla FSH, LH, inhibin, aktivin, follikülostatin, OMI gibi steroid yapıda olmayan hormonlar follikül sıvısında bulunur. Follikül sıvısının oluşumunu oosit kontrol eder. Korona radiata hücreleriyle oosit arasında sıkı iletişim vardır. Bir hücreden 70'den fazla sayıda çıkan mikrovilluslar dikey ve tanjansiyal olarak oolemmaya uzanır; oolemma üzerinde dallanma ve genişlemelerle sonlanır. İki hücre arasında zonula adherens, desmozom ve oluklu bağlantı şeklinde sıkı bağlantı yapıları olabilir. Bir çok follikül bu aşamada atreziye gider, ancak bazılarının granuloza hücreleri dejenere olmaz ve androjen salgılayan küçük gruplar şeklinde kalırlar. Birkaç sekonder follikül ise ileri gelişmeye giderek olgun follikülü yapar(10).

Graaf follikül; antrumun ileri büyümesi ile oosit çevresindeki granuloza hücreleri ile beraber bir kutba doğru itilir. Granuloza hücreleri çoğaldıkça birbirinden uzaklaşır, kısa sitoplazmik uzantılarla birbirine bağlanıp köşeli veya yıldız şeklinde görünürler. Oositin granuloza hücre tabakalarıyla bağlantısı gevşer. Oositin korona radiatayla sarılı olarak follikül boşluğuna yapmış olduğu çıkıntıya yumurta tepeciği (kumulus ooforus) denir. Bu dönemde granuloza hücreleri oosite komşu olan kumulus hücreleri ve komşu olmayan mural granuloza hücreleri olarak isimlendirilir. Oosit mural hücrelerin farklanmasını baskılatıp kumulus hücrelerinin farklanmasını ilerleterek kendi mikro çevresini kontrol eder. Bu etkiyi parakrin sinyal faktörlerini salgılayarak yapar. Çoğu mural granuloza hücresi bazal laminayla ilişki halindedir. Granuloza ve teka follikülü hücreleri oldukça diferansiyedir. Teka androjenlerin esas kaynağıdır bunun yanında renin, prostaglandin ve anjiojenik faktörler salgılar. Granuloza hücrelerinde FSH'nın etkisi ile oluşmuş LH-FSH, IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü-1) reseptörleri ve GnRH bağlanma yerleri vardır. Ovulasyondan hemen önce izlenen bu folliküle preovulatuvar follikül de denir (5,10).

2.3.4. Ovulasyon

Granuloza hücrelerinde LH reseptörleri belirdikten sonra gonadotropinlere cevap gelişir. LH salınımindan 24-36 saat sonra hızla follikül sıvısı artar. Ovulasyon öncesinde oositin çapı 120 µm, follikülün çapıysa 15-25 mm'ye ulaşır. LH'un etkisiyle lokal bir faktör olan mayoz- uyarıcı maddenin salınımıyla Graaf follikülü dönemine kadar profazda olan oosit ovulasyondan 24-36 saat önce prometafaz ve metafaz

aşamalarına ulaşır. Ovulasyon anında oosit hızla telofaz ve anafaz aşamalarını geçirerek birinci mayoz bölünmeyi tamamlar ve birinci kutup cisimciği previtellin aralıkta izlenir. Erkekten farklı olarak bu bölünmede sitoplazma dağılımı dengesizdir. Kutup cisimciği dar sitoplazmalı, oosite göre çok küçük bir hücredir. Ovulasyonla tuba uterinaya atılan hücre sekonder oositir; ikinci mayoz bölünmenin metafazında döllenmeyi bekler.

Graaf follikülünde sürekli olarak granuloza hücreleri tarafından yapımı süren proteoglikanlar ve hyaluronik asit su tutar bu da hem follikülün büyümesine hem de mural granulosa hücrelerinin birbiriyle olan bağlantılarını kaybetmelerine neden olur. Ovulasyondan hemen önce ovaryum yüzeyinde graaf follikülünün bulunduğu yerde soluk, kansız, ince duvarlı bir kabarıklık izlenir. Buraya stigma denir. Duvarın incelmesinde hücrel yer değiştirme ve tekayla tunika albugineadaki kollajen tel demetlerinin yıkılması söz konusudur. Folliküllerde ovulasyondan hemen önce kollajenaz yüksek bulunmuştur. Follikül sıvısı plazminojen içermektedir, ovulasyon öncesi LH'un etkisiyle granuloza hücreleri plazminojen aktivatörü sentezler. Bu da plazminojenin aktif plazmine dönüşmesine ve prokollajenazın aktive olarak bazal membran, teka ve tunika albugineadaki kollajenin yıkılmasına yardımcı olur. Dejenerasyonla stigma bölgesinde açılan delikten sekonder oosit ve çevresindeki bir miktar granuloza hücresi, follikül sıvısıyla periton boşluğuna atılır. Bu olaya ovulasyon denir. 28 günlük menstural döngünün yaklaşık 14. gününe uyar. Atılan oositi tuba uterinanın fimbriyaları yakalar. Oositin tuba uterinadaki yolculuğu yaklaşık dört-beş gün sürer, bu sürede döllenirse mayozun ikinci olgunluk bölünmesi tamamlanır, ovum ve ikinci kutup cisimciği oluşur. Fertilizasyon gerçekleşmezse sekonder oosit 24 saat içinde dejenere olur (10).

2.3.5. Korpus Luteum

Ovulasyondan sonra follikül duvarı teka eksternadaki düz kasların da etkisiyle büzülür ve kıvrıntılı hale gelir. Granuloza ve teka interna arasındaki bazal lamina depolimerize olur ve teka internanın kılcal damarlarından sızan kanla ortadaki boşlukta bir pıhtı oluşur. Bu yapıya korpus luteum hemorajikum denir. Teka interna hücreleri çevrede olmak üzere; kan ve lenf damarları, fibroblastlar ve bunlara eşlik eden bağ dokusu granuloza hücreleri arasına girip makrofajlarca temizlenmiş orta boşluğu doldurarak endokrin bir bez fonksiyonu yapan korpus luteumu oluşturur. Korpus luteumda granuloza hücreleri büyür, soluk boyanır ve korpus luteumun %80' ini oluşturur.

Poligonal ve çevreleri mikrovilluslar içeren hücrelerdir. İyi gelişmiş granülsüz endoplazma retikulumu, çok sayıda küçük Golgi kompleksi, bol tübüler kristal mitokondrionlar, bol yağ damlacıkları izlenen; hafif heterokromatin çekirdek, belirgin çekirdekçik içeren granuloza lutein hücreleri haline gelirler. İçlerindeki yoğun granüllerin bir kısmı lizozom yapısında bir kısmı ise relaksin deposudur. Progesteron sentezi yaparlar ve teka lutein hücrelerinden gelen androjenleri östrojenlere çevirirler. Progesteron endometriumda salgı döneminin devamını sağlar. Diğer taraftan teka interna hücrelerinde de değişikliklerde gözlenir. Bunlar daha küçük, koyu boyanan hücrelerdir ve korpus luteumun %20'sini oluştururlar. Çevrelerinde mikrovillus yoktur. Granülsüz endoplazmik retikulumu boldur, sitoplazmada yağ damlacıkları birikir, az gelişmiş Golgi kompleksi, heterokromatin çekirdek izlenir. Bunlara teka lutein hücreleri denir. Bunlar az miktarda östrojenler, progesteron ve androjenleri salgılar (10).

Korpus luteumdan salgılanan östrojen ve progesteron ön hipofizden salgılanan LH ve FSH salgılanmasını engeller. FSH yokluğu yeni follikül gelişmesine ve ikinci bir ovulasyona engel olur. Korpus luteumun durumu döllenmenin olup olmamasına göre değişir. Döllenme olmazsa LH'nin yokluğu menstruasyon korpus luteumu'nun oluşmasına neden olur. 10-12 gün sonunda granuloza ve teka hücreleri küçülür ve geriler, sitoplazmalarında vakuoller oluşur, östrojen ve progesteron salgıları azalır. Teka eksternadaki fibroblastlar kollagen sentezleyerek gerileyen hücrelerin yerlerini doldururlar. Korpus luteumdan geriye kalan hücresiz, kollajen ve hyalinden oluşan beyazımsı küçük yapıya korpus albicans (beyaz cisim) denir. Bu giderek küçülür ve ovaryum yüzünde ufak bir iz olarak kalır. Gebelik gerçekleşirse trofoblastlardan salgılanan human koryonik gonadotropin (hCG) nedeniyle korpus luteum gerilemez, yaklaşık 4 ay progesteron ve östrojen sentezlemeye devam eder. Gebelik korpus luteumu adını alır. Bulunduğu yerde ovaryum yüzeyini deforme eder (10).

2.3.6. Follikül Atrezisi

Değişik gelişme aşamalarında %98 follikül ovaryumda dejenere olur. Primordiyal ve primer folliküllerde atrezi oositin dejenerasyonu ile başlar. Daha sonra follikül hücreleri dejenere olur ve iz bırakmadan ovaryum stroması içinde kaybolur. Daha büyük folliküllerde önce granuloza hücreleri apoptoza gider, oosit uzun süre yaşar sonra zona pellucida bozulur ve oosit dejenere olur. İlk follikül boşluğunu çevreleyen sonra bazal laminaya komşu olan granuloza hücreleri dejenere olur. Korona radiatasını kaybeden

oosit follikül sıvısı içinde serbestçe yüzer. Kan damarları ve bağ dokusu bazal laminayı delerek granuloza hücreleri arasına girer. Fibrositler, makrofajlar ve kan hücreleriyle dolan follikül boşluğu büzülür, duvarları kıvrıntılı hale gelir. Bazal lamina parlak, dalgalı bir görünüm alır (camsı membran). Gerileyen korpus luteumdan camsı membran ve zona pellucidanın varlığıyla ayrılır. Teka interna hücreleri hipertrofikleşir, sitoplazmalarında yağ damlacıkları izlenir. Teka lutein hücrelerine benzerler ve bağ dokusuyla çevrelenmiş gruplar yaparlar(interstisiyel hücreler). Her ay ileri gelişmeye giden birçok follikülden ancak biri ovulasyona uğrar, diğerleri dejenere olana değin östrojen sentezine katkıda bulunur. Atretik follikülün yerinde fibröz skar dokusu gelişir ve zamanla kaybolur.

Follikül Gelişmesinde Etkili Bazı Faktörler;

Doğal mensturiyel döngüsü olan kadınların follikül sıvısında beş tip insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGF-BP) bulunmuştur. Bunlar granuloza hücreleri tarafından sentezlenir. IGF-BP 1, follikül gelişimi sırasında sabit kalır. IGF-BP 2, 4 ve 5 atreziye giden folliküllerde IGF-BP 3 dominant follikülde yüksek bulunmuştur. IGF-BP'lerin follikül seçimi ve atrezisinin düzenlenmesinde gonadotropin düzeylerini etkileyerek rol oynadığı düşünülmektedir. Follikül gelişimi, ovulasyon ve luteal fonksiyonlar gonadotropinlerle kontrol edilir. Fakat son yıllarda lokal faktörlerinde follikül gelişmesinin düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Gonadotropinlerin endokrin etkilerine ek olarak granuloza hücrelerinden salınan inhibin, aktivin, follikülostatin de follikül olgunlaşmasında parakrin olarak etkilidir. Aktivin, FSH reseptörlerini artırır; follikülostatin aktivinin olduğu ortamda FSH reseptörlerinin sayısını azaltabilir. Endojen inhibin düzeyindeki artışlar FSH'u baskılar. Mensturiyal döngünün luteal fazında LH inhibin üretimine neden olur (10).

2.3.7. Ovaryumun Histofizyolojisi

Hipotalamustan pulsatil olarak 90 dk'lık aralıklarla salgılanan GnRH hipofiz ön lobundan gonadotrop hormonların (FSH, LH) salgılanmasını kontrol eder. Yarılanma ömrü 2-4 dk olan bir decapeptittir. Bunların ovaryumlara etkisi ile mensturiyal döngü içinde östrojen ve progesteron salgılanması ardı ardına gerçekleşir. Mensturiyal döngü ortalama 28 gündür. Bunun 14 günü folliküler, 14 günü luteal dönemdir. Ovulasyon yaklaşık olarak 14. günde gerçekleşir (11).

Granuloza ve teka interna hücrelerinden salgılanan steroid hormonlar hipotalamo-hipofizyal sistemi etkileyerek gonadotrop hormon salgılanmasını düzenler. Siklusun ilk yarısında primer folliküllerin oluşumu gonadotrop hormonlardan bağımsızdır ancak daha sonraki gelişme için FSH gereklidir. Folliküler dönemin başında artan FSH, primer folliküllerin büyümesini uyarır, granuloza hücrelerinde FSH reseptörlerinin sayısını artırır. Bu etki ile granuloza hücreleri çoğalır ve bu hücrelerde aromataz enzimi yapılır. Yüksek östrojen FSH'ı azaltırken, LH'ı artırır. LH reseptörleri teka interna hücrelerinde bulunur. Bu hücrelerde kolesterolden androgen sentezlenerek salgılanır ve difüzyonla granuloza hücrelerine geçer. Aromataz androjenleri östrojenlere dönüştürür. Oluşan östrojen difüzyonla teka internaya geçip kılcal damarlarla genel dolaşıma katılır. Artan östrojenler direkt yolla hipofizi etkileyerek, indirekt yolla ise GnRH sentezini negatif etkileyerek FSH salgılanmasını kısıtlar. Artan östrojenler hemen ovulasyon öncesi LH salgısının artmasını sağlar ve ovulasyon gerçekleşir. FSH ve östrojenlerin etkisiyle granuloza ve teka hücrelerinde LH reseptörleri artınca LH'un etkisi gözlenir. Bu da luteal dönemde progesteron yapımını artırıp östrojen yapımını azaltır. Progesteron endometriumu olası gebeliğe hazırlar, LH'ı baskılar ve follikül gelişmesine engel olur. FSH azalması follikülleri olumsuz etkiler. En büyük follikül büyümeye devam etsede diğerleri gerileyip atreziye gider (11).

2.4. UTERUS

Pelvisin ortasında yerleşmiş kalın duvarlı bir organdır. 7 cm uzunluğunda, 4 cm. genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığındadır. Fundus, korpus, serviks olmak üzere 3 kısma ayrılır. Korpus tuba uterinaların açıldığı 2/3'lük kısmıdır. Bunun üstündeki çatı şeklinde geniş kısma fundus, dar boru şeklinde vajinaya açılan 1/3'lük bölümüne ise serviks denir. Üç histolojik kata sahiptir, bu katlar özel isimlerle anılır.

1-Seroza katı; perimetrium

2-Kas katı; myometrium

3-Mukoza katı; endometrium

Perimetrium, uterusun en dış tabakasıdır. Fundus ve korpus kısmının arka yüzleri visseral periton ve bağ dokusundan oluşan serozayla kaplıyken mesaneye komşu ön yüz adventisyayla kaplıdır.

Miyometrium, 12 mm. kalınlığında yassı ve silindirik düz kas demetlerinden oluşmuş en kalın bölümüdür. Birbiri içine geçmiş üç tabakadan oluşur. Uzunlamasına kaslar iç ve dış katları oluştururken ortadaki kat genellikle dairesel düzenlenmiş kaslardan oluşur. Orta tabakada büyük kan ve lenf damarları bulunur. Miyometrium ovaryumlardan salınan östrojen hormonunun etkisi altında kalınlığını değiştirir. Östrojenin en düşük düzeyde olduğu adet döneminin sonunda en kısadır. Östrojen yokluğunda atrofiye giderler. Hormonların çok yüksek olduğu gebelik döneminde kasların uzunluğu yaklaşık 10 kat artar, uterusun hacmi ise 24 kat artar. Kaslar hormonlara cevap verir, korpus luteumdan ve plasentadan salgılanan relaksin kasılmayı önlerken doğum sırasında salınan oksitosin ve prostaglandinler kaslarda kasılmayı sağlayarak doğumu gerçekleştirir.

Endometrium, tek katlı kinosilyalı prizmatik epitel ve altındaki gevşek bağ dokusundan yapılmış lamina propriyadan meydana gelir. Silyaların hareket yönü genellikle servikse doğrudur. Lamina propriyada miyometriyuma kadar uzanan basit tübüller bezler bulunur. Bezler arasındaki bağ dokusu fibroblasttan zengin, özel stromal hücreler, bol hücre (lenfosit, makrofaj, granülosit) içeren kollojen ve retikulum telciklerinin ağ şeklinde seyrettiği özel bir dokudur. Endometriyum fonksiyonalis ve bazalis olarak iki kısımdan oluşur.

Fonksiyonel kısım, 2/3'lük üstteki kalın bölümüdür, aylık döngüsel değişim gösterir ve mensturiyel kanamayla birlikte atılır. Bazal kısım, 1/3 alt kısımdır, bezlerin son kısımlarını içerir; mensturiyel kanamayla atılmaz. Buradaki bez son kısımları ve aralarındaki bağ dokusu çoğalarak her ay yeniden fonksiyonel kısmın oluşturulmasını sağlar. Broad ligamanı uzunlamasına geçerek uterusu gelen uterin arterler miyometriyumun damardan zengin vaskülar katında karşı taraf arterlerle anastomoz yaparak arkuat arterleri yaparlar. Mukozaya doğru ilerleyen arkuat arterler endometriyum-miyometriyum sınırında düz arterleri verirler ve bazal kısmın beslenmesini sağlarlar. Fonksiyonalis kısmına devam edenler dallanmaz ve kıvrıntılı arterleri oluştururlar. Bu kanlanma oluşan blastosistin erken dönemde beslenmesi için son derece önemlidir (10).

Endometriyumun esas görevi spermatozoonlar için uygun bir geçiş ortamı oluştururken eğer dölleme olduysa gömülme öncesi ve hemen gömülmeden sonra blastosistin

beslenmesi ve uygun şartlarda yaşamasının sağlanmasıdır; plasentanın anneye ait maternal kısmını yine endometriyum oluşturur.

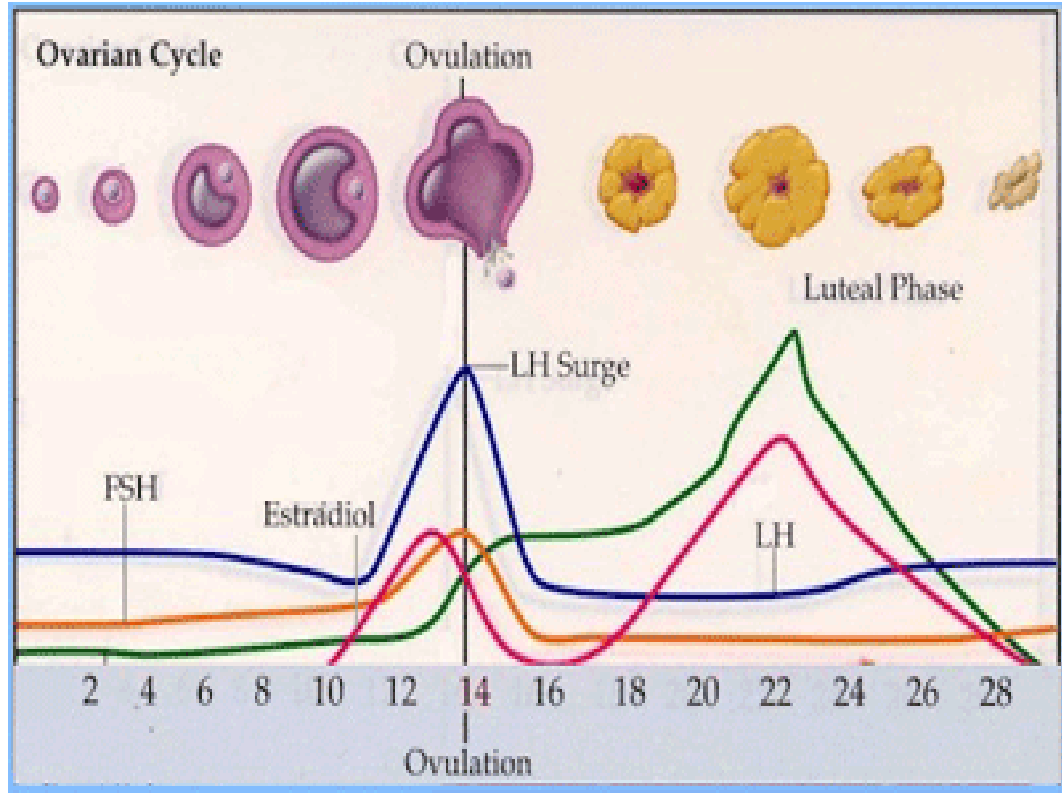
Serviks kısmı, uterusun yaklaşık 3 cm. lik alt silindirik parçasıdır. Mukus salgılayan yüksek prizmatik epitelle döşelidir, vajinaya açılan dış yüz aynı vajen epiteli gibi çok katlı yassı epiteldir. Serviks duvarı düzensiz sıkı bağ dokusundan ve elastik lamellerden zengindir, %15 düz kas içerir. Doğum sırasında oluşan yumuşama ve silinme buradaki kollajenin erimesiyle oluşur (10).

Endometriyumun döngüsel değişimi (mensturiyel siklus): hipofiz ön lobundan salgılanan hormonların etkisi altında ovaryumlardan salgılanan östrojen ve progesteron endometriyumda döngüsel değişikliklere neden olur. Buna mensturiyel siklus denir ve yaklaşık süresi 28 gündür. 12-15 yaşlarında ergenlikle birlikte menarşla başlar ve 45-50 yaşlarına kadar sürer.

Mensturiyasyon dönemi: Döllenme ve gömülme gerçekleşmezse korpus luteum 14 gün sonunda işlevini kaybeder. Progesteron ve östrojen hızla düşer. Sekresyon döneminin sonunda kıvrıntılı arterlerde büzüşme (kontraksiyon) olur ve kan akımı durur; bunu iskemi ve nekroz izler. Beslenemeyen fonksiyonel kısım ve yüzey epiteli mensturiyel kanama şeklinde atılır. Endometriyumda gerileme ve bölgesel ayrılma olur.

Proliferasyon dönemi (folliküler dönem): Mensturiyasyon kanamasıyla atılan endometriyumda ince bir bağ dokusu ve bezlerin son kısımları kalır (bazal kısım). Bu dönemde folliküller gelişir ve östrojen salgılar. Hücrel çoğalma yüzey epiteli ve bezlerin yeniden oluşturulmasını sağlar. Bağ dokusu hücrelerinin çoğalması ve salgısıyla endometriyum kalınlaşır; dönemin sonunda 3 mm'ye ulaşır.

Sekresyon dönemi (luteal dönem): endometriyumun 14. gün ovulasyondan sonra korpus luteumdan salgılanan progesteron etkisinde kaldığı dönemdir. Bezlerden glikoprotein yapıda salgı lümene verilir. İmplantasyondan önce embriyonun beslenmesi için esas kaynağını bu salgı oluşturur. Bu dönemde endometriyum salgı ve stromadaki ödem nedeniyle en kalın dönemindedir (22.gün) (10,12).



Şekil 2.4 : Ovulasyonun şematik görünümü (13).

2.5. İN VİVO VE İN VİTRO OOSİT MATURASYONU

2.5.1. İn Vivo Oosit Maturasyonu

Oosit matürasyonu, germinal vezikülün dağılmasından metafaz II'ye kadar geçen süreçte, birinci mayoz bölünmenin başlaması ve tamamlanması olarak tanımlanır. Bu süreç aynı zamanda döllenme ve erken embriyoner gelişim için gerekli olan sitoplazmik matürasyonu da kapsamaktadır. Oosit matürasyonu nuklear matürasyon sürecinin yeniden başlamasını ve MII'ye geçişi tanımlarken, sitoplazma matürasyonu oosit sitoplazmasının döllenme ve embriyo gelişimi için hazırlanmasını ifade eder (14).

2.5.1.1. Nüklear Maturasyon

FSH etkisiyle gelişen Graaf folliküllerinde, primer oositin; LH etkisiyle ortadan kalkan ilk mayoz duraklamasından (profaz I'de arrest), fertilizasyon ile ortadan kalkacak ikinci mayoz duraklamasına (metafaz II'de arrest) kadarki olgunlaşması söz konusudur. Germinal vezikül adı verilen ve profaz-I evresi son basamağı olan diakinezis kromozomlarını içeren profaz çekirdek (GV) zarının dağılması (LH pikinden 15 saat

sonra), ardından metefaz I, anafaz I ve telofaz I'in gerçekleşmesi ile ilk mayoz bölünmenin tamamlanması sonucu ilk kutup cisimciğinin atılması (LH pikinden 20 saat sonra) ve MII'ye kadar ilerleyip bu evrede fertilizasyona kadar bekleyen ikinci mayoz bölünme olayları; oositin çekirdek olgunlaşması olarak tanımlanır. İn vivo olarak ovulasyondan üç saat önce MII evresi arrest şeklindedir. Her bir evrenin süresi ölçüldüğünde bütün olgunlaşma sürecinin toplam 37 saat kadar olduğu saptanmıştır. Doğru zamanlama olan 37 saat ancak 25 yılda tespit edilebilmiştir. hCG enjeksiyonundan 35-36 saat sonra yani beklenen ilk ovulasyondan bir saat kadar önce olgunlaşmış MII oositlerin toplanması (OPU) gerekmektedir (15).

Mayoz bölünme ile normalde 46 çift ($2n$ DNA) olan kromozom sayısı yarıya yani 23 çift (n DNA)'e indirilir. Birbirini izleyen iki mayoz bölünme şeklindeki bu bölünmelerden ilki I. Mayoz adını alır ve intrauterin yaşamda uzun alt evreleriyle profazın diploten evresine gelmiş ve (profaz-I/GV oosit) ve FSH uyarısını bekleyen; 46 çift kromozom yanı sıra, mitozun genel kuralı olan DNA replikasyonu nedeniyle $4n$ DNA'ya sahip oositlerde gerçekleşir. Profazda çekirdek zarı sağlam olduğundan, bu evredeki oositin inverted mikroskopla kolayca ve vezikül şeklinde seçilen bir nükleusu bulunur. Bu nedenle IVF pratiğinde bu oositlere germinal veziküllü anlamında GV oosit adı verilir. Bu oositler in vivo olarak ergenlik sonrası LH yükselmesinin öncesinde, ilk mayotik profazın diploten evresinde beklemektedirler ve LH ile profaz nükleolemmaları kaybolur. Metafaz I, anafaz I ve telofaz I' i tamamlayarak 1. kutup cisimciklerini (Polar Body=1.PB) atarlar ve ardından ikinci mayozun metafazına girerek (MII) bu evrede duraklarlar (16).

Özetle, oogenezis sırasında nükleolemmanın erimesi ile başlayan bu ilk metafazdaki primer oositler MI oosit olarak tanımlanırlar. Profazdan itibaren iki, iki buçuk saat kadar bir sürede anafaz ve telofaz ile birinci mayozun sonlanması ile primer oosit (46- $4n$) 1.PB ve sekonder oosit, yani 23 çift kromozomlu ancak hala $2n$ DNA'lı oosit şekillenir. Ovulasyon sırasında 2. metafaz aşamasında olan sekonder oosit (MII) henüz ikinci mayoz bölünme tamamlanmadığından, hala tek PB içermektedir. Bu evre oositleri preovulatuvar follikül adı verilen bazen 20 milimetreye kadar ulaşan çapta antral folliküllerde bulunur. MI oosit adı verilen ve IVF pratiğinde inseminasyon ya da mikroenjeksiyon için kullanılan bu tip sekonder oositler, yaklaşık 24 saat süren fertilizasyon sürecinin sonunda ikinci mayozu tamamlar ve 2.PB şekillenir (16).

IVF pratiğinde 1. kutup cisimciğini içermeyen oositlere MI oosit adı verilir ve işleme alınmamaları gerekir. Çünkü henüz 1. mayozu tamamlamamış primer oosit durumundadırlar. Daha önce de belirtildiği gibi primer oositler GV oositlerde olduğu gibi, pre-antral folliküllerin yanı sıra antral folliküllerden de elde edilebildiğinden, OPU ile aspire edilmeleri mümkündür (16).

DNA replikasyonu 1. profazdan önce tamamlandığı için yeniden DNA sentezine gerek olmadığından, oldukça kısa bir interfazdan sonra yine ilkinin göre daha kısa olan ikinci mayoz bölünme sonunda, (dişi pronukleusu: n DNA'lı; 23 çift kromozomlu) gerçek matür ovum ile 2. PB şekillenir (16).

Profaz I olgunlaşmamış oosit (germinal veziküllü oosit) şeklen küresel ve dış merkezli olarak yerleşmiş, tek ve büyük bir çekirdekçisi olan bir çekirdek yapısı sergiler. Bunun nedeni, germinal vezikül ya da profaz-I çekirdekçisinin LH dalgalanması anında, germinal vezikül kırılması adı verilen çekirdek zarı erimesinden hemen önce, merkezi bir konumdan daha çevresel bir konuma göç etmesidir. Bu çekirdek konumu, birinci mayozun başlangıcının ilk adımıdır. Profaz I oositlerinin olgunlaşma süreçlerini tamamlayabilmek için 34-36 saate ihtiyaçları vardır.

Dolayısıyla metafaz I oosit; birinci kutup cisimciği veya germinal vezikül sergilemeyen bir oosite denir. Metafaz II ya da olgun oosit ise, birinci mayoz bölünmenin telofazından sonra perivitellin aralığa (PVS) atılan; 23 kromozomlu küçük, oval bir ooplazmik yapı olan birinci kutup cisimciğinin oluşması ile karakterizedir. Bir süreliğine ooplazma ve 1.PB, sitoplazmik bir köprü aracılığıyla bağlı kalmakta ve sonradan ayrılmaktadırlar (16).

2.5.1.2..Sitoplazmik maturasyon

Oositin yukarıda yer verilen bu çekirdek olgunlaşması, sitoplazmik organellerin dağılımını değiştiren sitoplazmik olgunlaşma ile birlikte yürümektedir. Bir başka deyişle, oosit olgunlaşması; ilk mayoz bölünmenin başlangıcında olan oositin çekirdek olgunlaşması ile birlikte; embriyo gelişimini desteklemek ve ideal döllenabilirliği sağlamak için gerekli olan sitoplazmik değişiklikleri de kapsar (16).

Sitoplazmik maturasyon LH artışını takiben oluşur ve başarılı yumurta aktivasyonu ve fertilize yumurtadan preimplantasyona kadar embriyo gelişimindeki kritik bir olaydır. Ultrastrüktürel seviyede, endoplazmik retikulum, mitokondri ve kortikal granüllerin

oosit korteksine doğru hareketini kapsayan organellerin dağılımında değişiklikleri içerir. Golgi kompleksi kaybolur, bu olgun yumurtanın yeni protein sentez yeteneğindeki belirgin azalmayı açıklar. Kromatinin kortikal bölgeye göçü ile oosit belirgin şekilde polarize olur. Aktin iskeleti metafaz II içiği üzerinde kalınlaşmış kortikal aktine değişim gösterir. Plazma membranının bu bölgesi, dinlenme halindeki oosit plazma membranının zengin mikrovillus içermesinden farklı olarak mikrovilluslardan farklıdır. Bu mikrovillus kaybı spermin metafaz II içiğinin bulunduğu bölgeden girmesini engellemek ve mayozun normal gidişini sağlamak için gereklidir (17).

Maternal mRNA' ların moleküler mekanizması, sitoplazmik poliadenilasyon ile sağlanır. Sitoplazmik poliadenonilasyon elementleri olarak bilinen, mRNA' ların 3 translasyone olmamış bölgesindeki özel nükleotit serileri, bu mRNA' lar direkt olarak poliA polimeraza bağlanırlar ve mRNA' lara poliA olarak eklenirler. Poliadenilasyon bu mRNA' ların polizomları ile bağlantılıdır ve takip eden translasyon ve protein yapımında artış gerçekleşir (17).

Sitoplazmik proteinlerin post-translasyonel değişimleri oosit olgunlaşması sırasında olmaktadır. Örneğin, metafaz I' den metafaz II' ye geçerken mikrotübüllerden asetilasyona bağlı değişimler oluşur. Ek olarak, sitoplazmik proteinlerin fosforilasyon ve defosforilasyonu kısmen hücre siklus regulasyonunu sağlamakta ve başarılı sitoplazmik olgunlaşma için gerekli olmaktadır (17).

2.5.1.3. Folliküler maturasyon

İnsanda erken follikül gelişimin bir kronolojisi çıkarılırsa; vitellus kesesi endoderminde oluşan primordiyal germ hücreleri, gebeliğin yedinci haftasında oogonia olmak üzere gonadal çizgiye ulaşır. Oogonyum ise, primer oosite farklılaşmadan önce mitotik bölünmelerle çoğalır. Oogonyumlardan bazıları, gelişimin 11-12. haftası civarında primordiyal oositlere dönüşmeye başlar ve mayozun ilk aşamalarına girer. Toplam germ hücresi sayısı, 20. haftada en üst seviyeye ulaşır. Bundan sonra, oogonyal bölünme oranı düşer. Gebeliğin ortalarında, primordiyal follikül oluşumu başlar, yani her bir oositi tek bir tabaka halinde pregranuloza hücreleri çevreler. Primordiyal follikül oluşumu, doğumdan hemen sonraya kadar devam eder. Oositlerin primordiyal folliküllerin içine girmesinden sonra oositler mayoz I' in leptoten aşamasında kalır. Gebeliğin 20. haftasında oosit sayısı en üst değer olan altı, yedi milyona kadar ulaşır. Doğumdan sonra ise büyük bir düşüş göstererek 300-400 bine kadar iner. Primordiyal

follikül oluşmak üzere granüloza hücreleri tarafından çevrelenmeyen oositler ise, apoptozis yoluyla kaybolur. Bu arada, bazı primordiyal folliküller, dinlenme havuzundan başlangıç gelişimine başlayarak ayrılırlar. Gelişme havuzuna girdiğinde, folliküllerin çoğu antral aşamaya ilerler. Antral aşamada ise atreziye girilmesi kaçınılmazdır. Puberteden sonra ise, antral folliküller büyümeye devam edebilmek için, gonadotropinlerin yardımıyla kurtarılır. Siklik gelişim ile her ay, ovulasyona hazır bir adet Graaf folikülü oluşturulur. Matür sekonder folliküllerin, preovulatuvar folliküllere gelişmesi için 85 günden fazla bir zamana gereksinim vardır. Antral folliküller (çapı 2-5 mm), Graaf folliküllerine 14 günde gelişir. Ayrıca, primer folliküllerin sekonder follikül aşamasına ulaşması için 120 günden daha fazla zamana ihtiyacı olduğu ve hatta primordiyal folliküllerin primer folliküllere gelişmesi için daha fazla bir zamana gereksinim olduğu düşünülmektedir. Yani, bir follikülün tüm gelişme fazı 220 günden ya da sekiz menstüryal siklusa çok fazladır. Pubertede, ovaryumda ortalama 200 bin follikül bulunmaktadır. Reprodüktif yaşam süresince, primordiyal ve primer folliküllerin sekonder ve daha büyük follikülleri geliştirmesi, orijinal follikül havuzunda aşamalı bir azalmaya neden olur. Ayrıca, primordiyal follikül havuzu, dinlenmede olan folliküllerin apoptozisi nedeniyle de azalabilir. Menopozdan 10 yılı aşkın bir süre önce, serum FSH seviyesindeki artış ve sirkülasyondaki inhibinin azalması sonucunda, dinlenme havuzundan artan sayılarda follikül kaybı olmaktadır. Ovaryan folliküllerin tükenmesi sonucunda, yaklaşık 51 yaş civarında menapoza girilir (16).

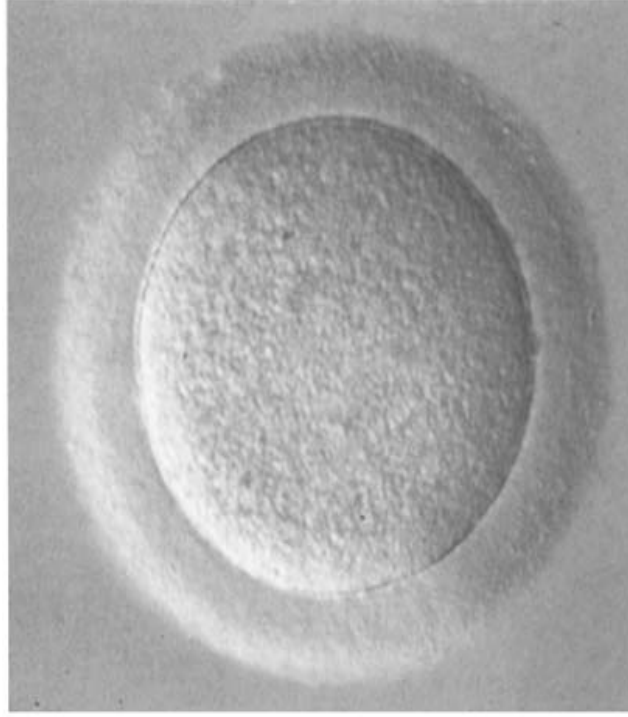
2.5.1.4. Oosit hücre siklusunun kontrolü

Somatik hücredeki gibi oosit hücre siklusu da siklin ve siklin bağımlı kinazlar olarak bilinen proteinlerin aktivite ve seviyelerine bağlı olarak değişimler gösterir. Bu proteinlerden bir tanesi, maturation-promoting faktör (MPF) olarak bilinir ve oosite mikroyeksiyon ile verildiğinde mayoz girişini indüklediği bioassay aktivitesi ile gösterilmiştir. MPF, cyclin B ve siklin bağımlı kinaz-1 veya cdk1 proteinlerinden oluşan bir heterodimerdir. MPF aktivasyonu, LH artışına cevap olarak oluşur ve mayoz I'ın yeniden başlamasının indüklenmesi, germinal vezikülün bozulması ve mayoz II'ye girişi sağlar. Fosfataz cdc25b'nin MPF aktivasyonu için gerekli olduğu son çalışmalarda gösterilmiştir. Çünkü bu proteini eksik olan fareler normal follikülogenezi göstermekte fakat germinal vezikül bozulması olmamaktadır. LH artışının MPF aktivasyonuna bağlayan sinyalizasyon yolu tam olarak açığa çıkmamıştır. LH artışı aynı zamanda c-

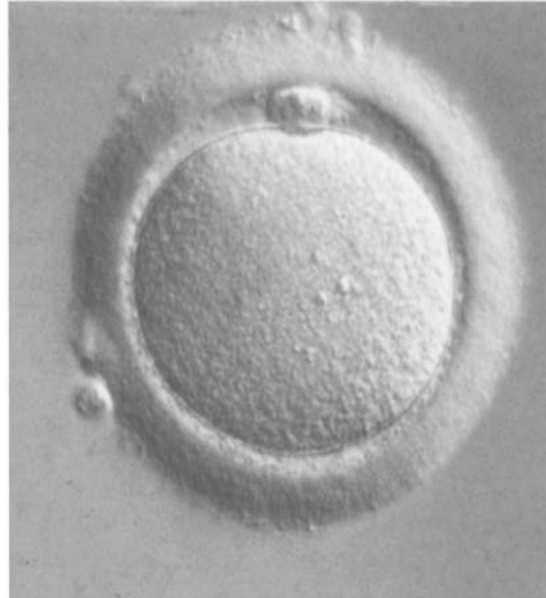
mos artışı ve oositin mayoz II'ye geçişini sağlayan c-mos kodlayan maternal mRNA miktarını artırmaktadır. Mos, sitostatik faktör olarak bilinen biyolojik aktivitenin bir komponentidir ve aktif olarak bölünen hücreye mikroenjekte edildiği zaman metafazda duraksamanın indüklenmesini sağlamaktadır. Mos serin-treonin kinazdır ve indirekt olarak MAP kinazı aktive ederek oosit hücre siklusunda mayoz II'nin metafazında duraklama için gereklidir. Mos eksik farelerin oositleri metafaz II'de duraklamazlar ve subfertilirdirler. Overleri kistiktir yumurtalar partenogenetik aktivasyon gösterirler ve teratomlar gelişir. Ovulasyondan sonra, fertilize sperm kalsiyum osilasyonunu indüklerler, bu da mayoz II'ye girişi ve ikinci polar cisimciğinin atılmasını sağlar (17).



Şekil 2.5 : Germinal Vezikül (GV). Oositin periferinde GV nin göçü. GV dağılmadan önce (5).



Şekil 2.6: Metafaz 1 oosit (MI). GV yıkılması yeni bitmiş. Birinci polar cisimcik henüz çıkmamış ve metafaz ekseni mevcut değildir (5).



Şekil 2.7: Metafaz 2 oosit (MII). Birinci polar cisimcik perivitellin boşlukta oluşmuş. GV yıkılması yeni bitmiş (5).

2.5.2. Oositlerin İn Vitro Matürasyonu

LH pikinin in vivo ortamda mayozu tekrar başlaması için uyardığı açıksa da, folliküllerden in vitro kültür ortamına alınan kumulus-oosit kompleksinde spontan olarak mayoz tekrar başlatabilmektedir. O yüzden in vitro oosit maturasyonunu etkileyen endokrin faktörlerin etkisi in vivo koşullardan oldukça farklı olabilir. İmmatür oositler, kumulus hücreleriyle çevrili olarak ya da olmadan, metafaz II evresine geçebilir; fakat çıplak oositlerin erken embriyolojik gelişim kapasitesi tartışmalıdır. Erken embriyolojik gelişimde kumulus hücrelerinin yararlı etkileri insanlar dahil pek çok türde bildirilmiştir (14). İn vitro oosit maturasyonunu kontrol eden endokrin, parakrin ve otokrin faktörler direkt veya indirekt olarak kumulus hücreleri aracılığıyla düzenlenmektedir. İn vivo preantral, antral ve preovulatuvar foliküllerin gelişim ve maturasyonunda FSH ve LH önemli rol oynasa da, bu gonadotropinler in vitro oosit maturasyonunda aynı role sahip olmayabilirler. Şu anda, bir çok in vitro maturasyon (IVM) protokolünde oosit maturasyonu için kültür ortamına FSH veya LH eklenmektedir. Fakat, oosit maturasyonu, fertilizasyon ve sonrasındaki erken embriyolojik gelişimde FSH veya LH'nın etkileri hala tartışmalıdır. Kültür ortamına bu hormonları ekleme fikrine, bu hormonların in- vivo oosit maturasyonundaki fizyolojik rolleri baz alınarak karar verilmiştir. IVM'de FSH veya LH'nın majör hormonlar olduğu ile ilgili çelişkili yayınlar; preparatların üriner olması nedeniyle, FSH'nın LH ya da LH'nın FSH ile kros-kontaminasyonuna bağlanabilir (18). Başlangıçta in vitro ortamda oositlerde FSH ve LH reseptörü olmadığından FSH ve LH'nın oosit maturasyonunu başlatıcı etkisinin kumulus hücreleri üzerinden indirekt yolla olduğu düşünülmüştür. Fakat son yayınlara göre fare ve insan oositleri, zigotları ve preimplantasyon embriyolarında FSH ve LH reseptörleri için haberci RNA olduğu saptanmıştır. Bu da mayozun tekrar başlamasının düzenlenmesinde ve oosit maturasyonun tamamlanmasında gonadotropinlerin potansiyel rolü olduğunu göstermektedir. Ek olarak kültür ortamına fizyolojik konsantrasyonda eklenen FSH veya LH kültüre edilmiş granuloza ve kumulus hücrelerinden steroid sekresyonunu (estradiol ve progesteron) uyardığı bilinmektedir. Son çıkan bir yayında domuz oositlerini çevreleyen kumulus hücrelerindeki LH reseptör oluşumunun, oosit sitoplazma maturasyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (19). Fakat bunun in vitro oosit maturasyonundaki önemi ve bu etkiyi hangi diğer sinyal ileti yollarıyla gerçekleştirdiği halen çok iyi bir şekilde bilinmemektedir (13).

Östradiol ve progesteron, memelilerde normal over fonksiyonunda görev alan mediatörlerdir. İn vitro kültür ortamında östradiol bulunmasının matür insan oositlerindeki mayozun ilerlemesine katkısı yoktur fakat fertilizasyonu ve bölünme oranlarını iyileştirir. Aslında oositler kumulus hücreleriyle kültüre olduğunda oosit maturasyon ortamına estradiol eklemek gerekli olmayabilir, çünkü gonadotropin eklenmiş in vitro kültür ortamı granuloza ve kumulus hücrelerinden östradiol sekresyonunu uyarır. Günümüzde progesteron içeren kültür ortamının oosit maturasyonunu nasıl etkilediğine ait çok az bilgi mevcuttur. Fakat follikül sıvısında pek çok büyüme faktörü olduğu bilinse de sığır oositi in vitro maturasyonuna progesteronun negatif etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu büyüme faktörleri gonadotropinlere yanıt olarak granuloza ve kumulus hücrelerinden salınmakta ve sonra da oosite otokrin ve parakrin yollarla etki etmektedirler. Pratikte; kültür ortamı, protein kaynağı olarak hastanın kendi serumu ya da insan serum albumini ile desteklenmektedir. Hem serum hem de insan serum albumini zengin birer büyüme faktörü kaynağıdır. Bu nedenle; in vitro oosit maturasyonunda; IVM ortamı özellikle serum veya insan serum albumini içeriyorsa ortama büyüme faktörlerini eklemek gerekli değildir (13).

2.6. ULTRASONOGRAFİ VE OOSİT TOPLANMASI

Her IVM siklusu başında reziduel ovarian ve adneksiyel patolojileri ekarte etmek, endometriyal paterni değerlendirmek ve o siklusta elde edilmesi muhtemel immatur oosit sayısını belirlemek için erken folliküler fazda bazal ultrasonografi yapılmalıdır. Bu bazal ultrasonografinin yapıldığı gün serum hormon değerlerinin belirlenmesinin IVM tedavisinin sonuçlarına etkisi konusunda çeşitli hasta gruplarında çalışmalar yapılmış ancak hangi hormonun ve hangi eşik değerinin gebelik oranlarını belirlemede daha güvenilir olduğu konusunda bir fikir birliği oluşmamıştır. Bu nedenle IVM sikluslarında hormon takibi pratikte kullanılmamaktadır. Siklusun 8. gününde ise erken seçilen dominant follikülün varlığını ekarte etmek ve endometriyal kalınlığı belirlemek için ikinci ultrasonografi yapılır. Üçüncü ultrasonografi ise oosit toplama işleminden 36 saat önce, hCG'nin yapılacağı günde yapılmaktadır. Eğer yumurta toplama işlemi siklusun 10. gününde planlanıyorsa, hCG ikinci ultrasonografinin yapıldığı gün verilir. Siklusun 10-14. günleri arasında oosit toplama işlemi yapılabilir. İmmatur oosit toplama işleminde, önce vagen steril su ya da kültür medyumunu ile temizlenir. Vagen temizlendikten sonra biopsi guide'ı yerleştirilmiş olan 5 ya da 7,5 MHz'lik vaginal

ultrason probu steril olarak vagene yerleştirilir. Böylece preantral tüm folliküller azaltılmış aspirasyon basıncı (7.5k PA) ile ve özel olarak geliştirilmiş 17-G 30 ya da 35 cm'lik tek lümenli aspirasyon iğnesi ile aspire edilirler. Bu yöntemin klasik IVF aspirasyonundan farkı flushing işleminin olmaması ve multipl ponksiyon gerektirmesidir. Aspire edilen follikülün içeriği 37°C' de, 2 IU heparin ve 2 ml serum fizyolojik bulunduran 10 ml'lik kültür tüpleri içine alınır. Elde edilen oosit sayısı, antral follikül sayısı ortalama bazal ovarian stromal kan akımı ve ortalama ovarian hacim ile doğru korelasyon göstermektedir (6).

Russel IVM'deki oosit toplaması işlemini etkileyen etyolojik faktörleri araştırmıştır (20). Mc Gill grubu tarafından yapılan benzer bir çalışmada 177 IVM siklusunda bazal ultarsonografide normal ve polikistik over tespit edilen hastaların immatur oositlerinde maturasyon, fertilizasyon ve gebelik oranlarına bakılmıştır (21). Bu oranlar sırası ile %80.3 ve %76.5 olmasına rağmen ultrasonografide normal overi olan kadınlarda anlamlı oranda daha az oosit elde edilmiştir (5.1 vs. 10.0 ve 11.3 oosit). Bu sonuçlara göre IVM'in özellikle polikistik over tespit edilen kadınlar için yararlı bir tedavi seçeneği olduğu düşünülebilir (6).

2.7. İNKÜBASYON VE ENDOMETRİAL HAZIRLIK

Maturasyon ve fertilizasyon tamamlandıktan sonra embriyolar senkronize bir endometriuma transfer edilmelidir (6). ET tekniği, üremeye yardımcı tekniklerin sonucunu doğrudan etkileyebilir. Aynı IVF merkezlerinde, ET uygulamasını yapan değişik hekimler arasında gebelik oranlarında anlamlı farklılıklar olduğu gösterilmiştir (22).

İyi bir embriyo transferinin en önemli kriterleri hızlı ve atravmatik olmasıdır. Embriyoların uterus boşluğu içinde bırakıldıkları yer ve endometrium kalınlığı da gebelik oluşumunda etkili faktörlerdir (23). Endometrial kalınlığın yeterli olması, uterin vazkülerizasyonun; dolayısıyla uterin arteriyel kan akımının yüksek olduğu ve endometriumun reseptif döneme geçtiği anlamına gelir ki; bu özellikler de implantasyonu kolaylaştırır (24). Embriyo transferi sırasında embriyoların inkübatör dışına alınmaları ile uterus boşluğuna bırakılmaları arasında geçen süre iki dakikayı geçmemelidir (25). Koşullar ne kadar optimize edilirse edilsin bu kısa periyod embriyonik kapasiteden ödün verilen bir dönemdir. Olası pH, ısı ve ozmolarite değişiklikleri zaten kısıtlı hacimdeki kültür mediumu içinde bulunan embriyo

metabolizmasını hızla etkileyeceği için, embriyolog ve klinisyen hızlı ve uyum içinde çalışarak işlemi en kısa sürede tamamlamalıdır (5).

Başarılı embriyo transferinde rölatif öneme sahip faktörler (26);

Öncelik	ortalama skor
Hidrosalpingslerin uzaklaştırılması	6,8
Kan veya mukus yokluğu	6,6
Kateter tipi	6,1
Fundusa dokunmamak	5,8
Tenekulum kullanmamak	5,7
Mukusun tamamen uzaklaştırılması	5,2
İşlem öncesi kavitenin ultrasonografisi	4,3
Kateteri 1dk yerinde bırakmak	4,2
30 dk yatak istirahati	3,8
Deneme transferi	3,1
Ultrasonografik monitorizasyon	2,6
Uterin kontraksiyonu engellemek için	
Antiprostaglandin ajan kullanımı.	1,9

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Ünitesi tarafından hazırlanan ‘Yardımcı Üreme Teknikleri Hasta Takip ve Tedavi Formu’ adı altında tutulan resmi kayıt formlarındaki bilgilerden elde edilen verilere retrospektif analiz uygulayarak yapılmıştır. IVF-ET (yardımcı üreme teknikleri) işleminin tıbbi sonuçları, muhtemel komplikasyonları, rıza ve izin (aydınlatılmış onam) belgeleriyle hastalara açıklanan hasta dosyaları (resmi kayıt formu) her bir hasta için tek tek tutulmaktadır. Hastaların aleyhine kullanılmayacağı önceden imza altına alınan bu formlardaki tıbbi ve teknik bilgiler bu Yüksek Lisans tez projesinde çalışma bilgileri olarak kullanılmıştır. Ocak 2005-Ocak 2011 tarihleri arasında Tüp Bebek Ünitesine 1610 hasta başvurmuştur. Bu hastalardan 286’sının tedavisi olgun oosit çıkmama ya da fertilizasyon olmaması gibi nedenlerden dolayı iptal edilmiştir. Bu yüzden transferi gerçekleşmeyen bu grup hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca 147 hastaya da 3. gün transferi yapılmadığı için bu gruptaki hastalar da çalışmaya alınmamıştır. Geriye kalan toplam 1177 hastanın parametreleri tez çalışmasında kullanılmıştır. Transfer edilen embriyoların gradeleri ile klinik gebelik oranları arasındaki ilişki hesaplanırken; sadece grade1, sadece grade2, sadece grade3, sadece grade4 ve sadece grade5 verilen hastalar tek tek ele alındığı için her bir parametre için hasta sayısı değişim göstermiş ve toplam hasta sayısı grade için 382 olmuştur. Yüksek Lisans tezinin amacı ve önemi bölümünde belirtilen parametreler ya bir sayısal değer taşımaktadır ya da triple oluşumu ve klinik gebelikte olduğu gibi var/yok gibi değerlendirmeye alınmışlardır. Elde edilen veriler SPSS 15.0 istatistik paket programında değerlendirildi. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testinin Exact ve Monte Carlo yöntemlerinden yararlanıldı.

ROC analizi ile endometriyum kalınlığının sensity, specifty, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri belirlendi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Yorumlarımız bu aşamalardan sonra yapılmıştır. Buna göre;

BKİ: Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verdiği formüle (ağırlık/boy²) göre hesaplanmıştır. WHO'nun değerlerine göre; BKİ (kg/m²) <18,5 olanlar zayıf, 18,5-24,99 arasında olanlar normal, >25 olanlar şişman, >30 olanlar ise obez kabul edilmektedir. Biz WHO'nun sınıflandırmasına göre Türk toplumundaki kadınları sırasıyla 18,49 ve altı, 18,5-24,99 arası, 25-29,9 arası ve 30 ve yukarısı aralıklarında değerlendirdik.

Yaş: Değerlendirmede yer alan hastalar yaşlarına göre 20'nin altı, 21-30 arası, 31-40 ve 41'in üstü olmak üzere 4 grup altında sınıflandırıldı.

Endometriyum kalınlığı: Endometriyum kalınlığı tüp bebek ünitesindeki klinisyenler tarafından folliküllerin büyümesinin gözlenmesi sırasında ölçüldü. Ölçüm en uzun duvar çapında yapılmıştır. Endometriyum kalınlığı folliküler fazda 4-8 mm kadardır. Endometriyum kalınlığı ile ilgili veriler OPU işleminden önceki yani folliküllerin olgun döneme ulaştığı zamandaki değerler alınarak oluşturuldu. Endometriyal kalınlık endometriyumun anterior bölgesindeki endometriyum ve myometriyum bağlantısının ekojenik ara fazından posterior bölgesindeki aynı plana kadar merkezi uzun ekseninde ölçülmüştür. Hastalarda gözlenen endometriyum kalınlıkları <8, 8-15 arası, >15 olarak 3 grup altında değerlendirildi.

Transfer derinliği: Transfer derinliği transfer işlemi gerçekleşmesinin hemen ardından işlemi yapan hekim tarafından ölçülmektedir. Hastaların transfer derinliği <5, 5-8, >8 olarak 3 grup altında değerlendirildi.

Triple oluşumu: Ultrasonik incelemeler ile stromal ödeme bağlı olarak luteal faz esnasında endometriumun daha ekojen hale gelmesi triple oluşumunun esas sebebidir. Ekojenik endometriumu ek olarak, muhtemelen myometrium iç tabakasının kabarmasına bağlı olarak endometriumun altında hipoekoik bir bant belirir. Bu bant triple oluşumu olarak bilinir. Triple oluşumu ile ilgili veriler folliküler evrenin sonunda transvajinal ultrasonografi ile elde edilmiştir. Bu çalışmada triple oluşumu hipecoik bant var/yok şeklinde değerlendirilmiştir.

Kateterde kan-mukus varlığı: Yardımcı üreme tekniklerinde embriyo transferi operatöre bağımlı bir aşamadır ve klinik gebelik oranlarına önemli bir etkisi olur. ET’de temel amaç uterin kavite içerisine mümkün olduğunca atravmatik biçimde ulaşabilmektir. ET için birçok teknik ve başarıyı etkileyen faktörler tanımlanmış olmakla beraber transfer kateterinde makroskopik olarak kan-mukus bulunmasının klinik gebelik oranlarına etkisi konusunda tartışmalı sonuçlar bildirilmiştir. Bu nedenle bu çalışmada iç ve dış kateterde kan-mukus var/yok şeklinde değerlendirilmiştir

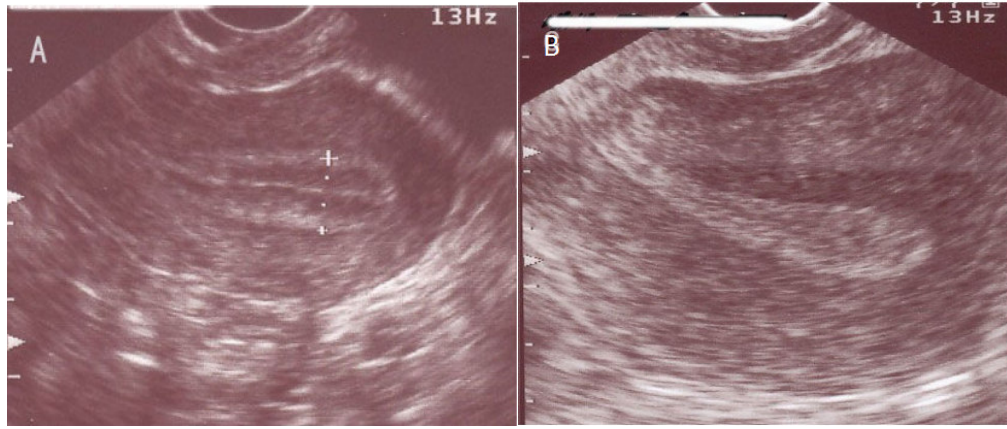
ET’de Verilen Embriyoların Sayısı: ET işlemi, seçilen ya da eldeki mevcut embriyoların, aspirasyondan sonraki 3. günde hastanın uterusuna nakledilmesi işlemidir. Bu işlem sırasında embriyo kalitesi ve hastanın durumuna göre transfer edilen embriyo sayısı değişebilmektedir. Buna göre bir hastaya 1, 2, 3, 4 veya 5 embriyo transferinin yapıldığı gözlenmiştir.

ET’de Verilen Embriyoların Grade’leri: Tüp Bebek Ünitesi’nde, 3. gün embriyo skoru olarak S. Kahraman ve arkadaşlarının (27) kullandığı skorlama yöntemi tercih edilmektedir. Buna göre **grade 1;** blastomer sayısının 8 ve daha fazla, blastomer çaplarının eşit ve fragmantasyon oranının %10’un altında olduğu embriyolar için geçerlidir. Blastomer sayısı 8 ve üstünde, fragmantasyon oranının % 10-20 arasında olduğu ve blastomer çaplarının eşit olduğu embriyolar **grade 2** olarak değerlendirildi. **Grade 3** ise; 5-7 blastomerli, blastomer çaplarının eşit olmadığı ve %20’ye kadar varan fragmantasyon oranına sahip embriyoları skorlamakta kullanılır. **Grade 4** embriyo ise; 4-6 hücreli (blastomerli) ,%20’den fazla fragmantasyon oranına sahip ve blastomer çaplarının eşit olmadığı embriyoları ifade eder. **Grade 5** embriyo; en kötü skora sahiptir. Zorunlu olmadıkça ET işleminde kullanılamaz. Hücre (blastomer) sayısı 4 ve altındadır, fragmantasyon oranı %50 ve üzerindedir ve doğal olarak blastomer çapları eşit değildir. Bu transfer edilen embriyolar belirtilen skorlama sistemi esas alınarak 1, 2, 3, 4 ve 5 olarak beş grupta değerlendirildi.

GRADE I 8=$\leq$ hücre sayısı $< \% 10$ fragmentasyon Blastomer çapları eşit	
GRADE II 8=$\leq$ hücre sayısı $\% 10-20$ fragmentasyon Blastomer çapları eşit	
GRADE III 5-7 hücre veya $\% 20$ fragmentasyon veya Blastomer çapları eşit değil	
GRADE IV 4-6 hücre veya daha fazla $> \% 20$ fragmentasyon veya Blastomer çapları eşit değil	
GRADE V ≤ 4 hücre sayısı veya $> \% 50$ fragmentasyon	

Şekil 3.1 : Tüp Bebek Ünitemizde kullanılan 3. gün embriyo skoru şeması (27)

Triple oluşumu: Geç proliferasyon fazında endometriyum ekonijenite yönünden en büyük kalınlığa ulaşır. Ultrasonik incelemeler ile stromal ödeme bağlı olarak luteal faz esnasında endometriyumun daha ekojen hale gelmesi triple oluşumunun esas sebebidir. Ekojenik endometriyuma ek olarak, muhtemelen myometriyum iç tabakasının kabarmasına bağlı olarak endometriyumun altında hipoekoik bir bant belirir. Bu bant triple oluşumu olarak bilinir. Triple oluşumu ile ilgili veriler folliküler evrenin sonunda transvajinal ultrasonografi ile elde edilmiştir. Bu çalışmada triple oluşumu hipoekoik bant var/yok şeklinde değerlendirilmiştir.



Şekil 3.2 : Triple oluşumu. A; Triple-line desen: İyi tanımlanmış iperekojen dış duvarları ve merkezi bir ekojenik hat ile hipoekoik endometrium B; Triple-line yok: Homojen hiperekojen endometrium (28).

4. BULGULAR

Bu araştırmada, Ocak 2005-Ocak 2011 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tüp Bebek Ünitesinde tedavi gören hastaların klinik gebelik seyirleri sırasında elde edilen bazı parametlerin (BKİ, yaş, endometrium kalınlığı, transfer derinliğı, triple oluşumu, ET sırasında kullanılan kateterde işlem sonrasında servikal kan ve mukus varlığı ET’de verilen embriyo sayısı, ET’de verilen embriyoların gradeleri) değerlendirilmesi ve bu parametrelerin gebelik üzerine etkileri incelenmiştir.

BKİ: BKİ 18,49 ve altındaki hastaların (n=25) 11’inde (%44) gebelik görölürken, BKİ 18,50-24,99 arasındaki hastaların (n=509) 224’ünde (%44) gebelik görölümüştür. BKİ 25-29,99 arasındaki hastaların (n=458) 147’sinde (%32,1) gebelik görölürken, BKİ 30 ve üzerindeki hastaların (n=185) 50’sinde (%27) gebelik görölümüştür (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 : Klinik gebelik ile BKİ arasındaki ilişki

BKİ	KLİNİK GEBELİK			
		GEBE OLAN n(%)	GEBE OLMAYAN n(%)	TOPLAM
	<18.49	11 (44)	14 (56)	25
	18.50-24.99	224 (44)	285 (56)	509
	25-29.99	147 (32.1)	311 (67.9)	458
	30>	50 (27)	135 (73)	185
	TOPLAM	432 (36.7)	745 (63.3)	1177

$$\chi^2 = 23.904; \quad p < 0.001$$

Tablo 4.1'e göre BKİ ile klinik gebelik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Yaş: 20'nin altı yaş grubundaki hastaların (n=13) 4'ünde (%30,8) gebelik görülürken, 21-30 yaş arası hastaların (n=637) 269'unda (%42,2) gebelik görülmüştür. 31-40 yaş arası hastaların (n=520) 158'inde (%30,4) gebelik görülürken, 41'in üzerinde yaş grubundaki hastaların (n=7) 1'inde (%14,3) gebelik görülmüştür (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 : Klinik gebelik ile yaş arasındaki ilişki

YAŞ	KLİNİK GEBELİK			
		GEBE OLAN n (%)	GEBE OLMAYAN n (%)	TOPLAM
	<20	4 (30.8)	9 (69.2)	13
	21-30	269 (42.2)	368 (57.8)	637
	31-40	158 (30.4)	362 (69.6)	520
	41>	1 (14.3)	6 (85.7)	7
	TOPLAM	432 (36.7)	745 (63.3)	1177

$$\chi^2 = 19.020; p < 0.001$$

Tablo 4.2'ye göre yaş ile klinik gebelik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Endometriyum kalınlığı: Embriyo transferi yapılan hastalarda endometriyum kalınlığı 8 mm ve altında olan toplam 172 hastanın 46'sında (%26,7) gebelik görülürken, endometriyum kalınlığı 8-15 mm arasında olan toplam 955 hastanın 359'unda (%37,6) gebelik görülmüştür. Endometriyum kalınlığı 15 mm ve üzeri olan 50 hastanın 27'sinde de (%54) gebelik görülmüştür (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 : Klinik gebelik ile endometriyum kalınlığı arasındaki ilişki

ENDO KAL.	KLİNİK GEBELİK			
		GEBE OLAN n(%)	GEBE OLMAYAN n(%)	TOPLAM
	<8	46 (26.7)	126 (73.3)	172
	8.1-15	359 (37.6)	596 (62.4)	955
	>15	27 (54)	23 (46)	50
	TOPLAM	432 (36.7)	745 (63.3)	1177

$$\chi^2=14.106 ; p=0.001$$

Tablo 4.3'e göre endometrium kalınlığı ile klinik gebelik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Transfer derinliği: Embriyo transferi yapılan hastaların transfer derinliği 5 cm ve altında olan toplam 78 hastanın 25'inde (%32,1) gebelik görülürken, transfer derinliği 5-8 cm arasında olan toplam 1090 hastanın 402'sinde (%36,9) gebelik görülmüştür. Transfer derinliği 8cm ve üzerinde olan toplam 9 hastanın ise 3'ünde (%33,3) gebelik görülmüştür (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Klinik gebelik ile transfer derinliği arasındaki ilişki

TRANS FER DER.	KLİNİK GEBELİK			
		GEBE OLAN n(%)	GEBE OLMAYAN n(%)	TOPLAM
	<5	25 (32.1)	53(67.9)	78
	5.1-8	402 (36.9)	688(63.1)	1090
	>8	3 (33.3)	6 (66.7)	9
	TOPLAM	430 (36.5)	747 (63.5)	1177

$$\chi^2=3.496 ; p=0.174$$

Tablo 4.4'e göre klinik gebelik ile transfer derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Triple oluşumu: Triple oluşumu görülen toplam 877 hastanın 318'inde (%36,3) gebelik görülürken, triple oluşumu görülmeyen 300 hastanın 114'ünde (%62) gebelik görülmüştür (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 : Klinik gebelik ile triple oluşumu arasındaki ilişki

TRİPLE	KLİNİK GEBELİK			
		GEBE OLAN n(%)	GEBE OLMAYAN n(%)	TOPLAM
	YOK	114 (62)	186 (38)	300
	VAR	318 (36.3)	559 (63.7)	877
	TOPLAM	432 (36.79)	745 (63.3)	1177

$$\chi^2=0.291; \quad p=0.589$$

Tablo 4.5'e göre klinik gebelik ile triple oluşumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

İç kateterde kan varlığı: Embriyo transferi sırasında kullanılan iç kateterde kan bulunan 103 hastanın 33'ünde (%32) gebelik görülürken, iç kateterde kan bulunmayan 1074 hastanın 399'unda (%37,2) gebelik görülmüştür (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 : Klinik gebelik ile iç kateterde kan bulunması arasındaki ilişki

KAN-İÇ	KLİNİK GEBELİK			
		GEBE OLAN n(%)	GEBE OLMAYAN n(%)	TOPLAM
	YOK	399 (37.2)	675 (62.8)	1074
	VAR	33 (32)	70 (68)	103
	TOPLAM	432 (36.7)	745 (63.3)	1177

$$\chi^2 = 1.057 \quad ; \quad p=0.304$$

Tablo 4.6'ya göre klinik gebelik ile iç kateterde kan bulunması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

İç kateterde mukus varlığı: Embriyo transferi sırasında kullanılan iç kateterde mukus olan toplam 30 hastanın 7'sinde (%23,3) gebelik görülürken, iç kateterde mukus olmayan toplam 1147 hastanın 425'inde (%37,1) gebelik görülmüştür (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Klinik gebelik ile iç kateterde mukus bulunması arasındaki ilişki

MUKUS İÇ	KLİNİK GEBELİK			
		GEBE OLAN n(%)	GEBE OLMAYAN n(%)	TOPLAM
	YOK	425 (37.1)	722 (62.99)	1147
	VAR	7 (23.3)	23 (76.7)	30
	TOPLAM	432 (36.7)	745 (63.3)	1177

$$\chi^2 = 2.369 ; p=0.124$$

Tablo 4.7'ye göre klinik gebelik ile iç kateterde mukus bulunması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Dış kateterde kan varlığı: Embriyo transferi sırasında kullanılan dış kateterde kan bulunan toplam 167 hastanın 57'sinde (%34,1) gebelik görülürken, dış kateterde kan bulunmayan toplam 1010 hastanın 375'inde (%37,1) gebelik görülmüştür (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 : Klinik gebelik ile dış kateterde kan bulunması arasındaki ilişki

KAN DIŞ	KLİNİK GEBELİK			
		GEBE OLAN n(%)	GEBE OLMAYAN n(%)	TOPLAM
	YOK	375 (37.1)	635 (62.9)	1010
	VAR	57 (34.1)	110 (65.9)	167
	TOPLAM	432 (36.7)	745 (63.3)	1177

$$\chi^2 = 0.554 ; p=0.457$$

Tablo 4.8'e göre klinik gebelik ile dış kateterde kan bulunması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Dış kateterde mukus varlığı: Embriyo transferi sırasında kullanılan dış kateterde mukus bulunan toplam 33 hastanın 14'ünde (%42,4) gebelik görülürken, dış kateterde mukus bulunmayan toplam 1114 hastanın 418'inde (%36,5) gebelik görülmüştür (Tablo 4.9).

Tablo 4.9 : Klinik gebelik ile dış kateterde mukus bulunması arasındaki ilişki

MUKUS DIŞ	KLİNİK GEBELİK			
		GEBE OLAN n(%)	GEBE OLMAYAN n(%)	TOPLAM
	YOK	418 (36.5)	726 (63.5)	1114
	VAR	14 (42.4)	19 (57.6)	33
	TOPLAM	432 (36.7)	745 (63.3)	1177

$$\chi^2 = 0,478 ; p=0.489$$

Tablo 4.9'a göre klinik gebelik ile dış kateterde mukus bulunması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

ET' de verilen embriyoların sayısı: ET'de 1 embriyonun verildiği toplam 147 hastanın 30'unda (%20,4) gebelik görülürken, iki embriyo verilen toplam 209 hastanın 66'sında (%31,6) gebelik görülmüştür. Üç embriyo verilen toplam 552 hastanın 239'unda (%43,2) gebelik görülürken, dört embriyo verilen toplam 238 hastanın 91'inde (%38,2) gebelik görülmüştür. Beş embriyo verilen toplam 30 hastanın 7'sinde (%23,3) gebelik görülürken, altı embriyo verilen 1 hastada gebelik görülmemiştir (Tablo 4.10).

Tablo 4.10 : Klinik gebelik ile transfer edilen embriyo sayısı arasındaki ilişki

TEDL.ES	KLİNİK GEBELİK			
		GEBE OLAN n(%)	GEBE OLMAYAN n(%)	TOPLAM
	1.00	30 (20,4)	117 (79,6)	147
	2.00	66 (31,6)	143 (68,4)	209
	3.00	239 (43,2)	313 (56,8)	552
	4.00	91 (38,2)	147 (61,8)	238
	5.00	7 (23,3)	23 (76,7)	30
	6.00	0 (0)	1 (100)	1
	TOPLAM	433 (36,7)	744 (63,3)	1177

$$\chi^2 = 28.178 ; p < 0.001$$

Tablo 4.10'a göre klinik gebelik ile transfer edilen embriyo sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

ET'de Verilen Embriyoların Grade'leri: ET'de sadece 1grade'li embriyo verilen toplam 82 hastanın 41'inde (%50) gebelik görülürken, sadece 2 grade'li embriyo verilen toplam 94 hastanın 38'inde (%40,4) gebelik görülmüştür. Sadece 3 grade'li embriyo verilen toplam 149 hastanın 44'ünde (%29,5) gebelik görülürken, sadece 4 grade'li embriyo verilen 45 hastanın 5'inde (%11,1) gebelik görülmüştür. Sadece 5 grade'li embriyo verilen toplam 12 hastanın 12'inde gebelik görülmemiştir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 : Klinik gebelik ile grede arasındaki ilişki

GRADE	KLİNİK GEBELİK					
		GEBE OLAN n(%)	GEBE OLMAYAN n(%)	TOPLAM	χ^2	P
	1	41(50)	41(50)	82	7,982	0,037
	2	38 (40,4)	56 (59,6)	94	7,858	0,043
	3	44 (29,5)	105(70,5)	149	7,351	0,116
	4	5 (11,1)	40 (88,9)	45	5,074	0,232
	5	0	12	12		
	TOPLAM	128	242	382		

Tablo 4.11'e göre klinik gebelikle sadece grade 1 ve sadece grade 2 verilen embriyo arasında anlamlı ilişki bulunurken, sadece grade 3 ve sadece grade 4 verilen embriyo arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ayrıca grade 5 verilen hastalardan hiç gebe kalan olmadığı için grade 5 istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

İn vitro fertilizasyon teknikleri 1978'den itibaren tüm dünyada, özellikle tubal faktör nedeniyle infertilite problemi olan çiftlerdeki başarıları dolayısıyla yaygınlaşmaya başlamıştır. Dünyanın pek çok yerinde yeni merkezler açılırken bir yandan da IVF'in başarısını artırmak amacıyla daha başarılı olacağı düşünülen alternatif yöntemler geliştirilmiştir. ICSI'nin rutin kullanıma girmesi, transvaginal yolla oosit toplanması, kryoprezervasyonun geliştirilmesi, in vitro matürasyonun geliştirilmesi, IVF'te ultasonografi (USG)'nin kullanılması, preimplantasyon genetik tanı (PGD)'nin geliştirilmesi, IVF'te kullanılan mediumların geliştirilmesi ve çoğul gebeliklerin önlenmesi için tek embriyo transferi kullanılması gibi pek çok bilimsel gelişme ve yeni teknikler çok hızlı bir şekilde insan infertilitesinin tedavi edilmesinde kullanılmaktadır. Günümüzde de birçok IVF kliniğinde deneysel ve istatistiksel bir çok çalışma yapılmaktadır (5).

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Ünitesi Tarafından hazırlanan 'Yardımcı Üreme Teknikleri Hasta Takip ve Tedavi Formu' adı altında tutulan resmi kayıt formlarındaki bilgilerin derlenmesi şeklinde yapmış olduğumuz bu çalışmada hastanın BKİ, yaşı, endometrium kalınlığı, transfer derinliği, triple oluşumu, ET sırasında kullanılan kateterde kan-mukus varlığı, ET'de verilen embriyo sayısı ve ET'de verilen embriyoların kaliteleri olmak üzere sekiz parametrenin klinik gebeliğe etkisi incelendi.

Özgün ve ark.'nın (29) 2009 yılında yapmış olduğu çalışmada obez hastalarda ICSI uygulamalarında ovulasyon indüksiyonu için daha yüksek gonodotropin dozlarının gerekli olduğunu bildirmişlerdir. Siklus başına gebelik oranlarını obez hastalarda azalmış olarak saptadıklarını ileri sürmektedirler. Frattarelli ve ark.'nın (30) 2004 yılında yapmış oldukları çalışmada artan BKİ değerlerinin belirgin bir şekilde follikül

sayısı, stimülasyon günü ve kullanılan gonadotropin ampul sayısı ile ilişkili olduğunu bildirirken; artan BKİ değerleriyle siklulardaki follikül sayısı artışı arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu savunmaktadırlar. Hill ve ark.'nın (31) 2011 yılında yaptıkları çalışmada artan BKİ değerlerinin daha fazla follikül, daha fazla tedavi süresi, daha az gonodotropin kullanılmasına yol açtığını bildirmektedirler. Bununla birlikte BKİ nin gebelik oranları üzerinde anlamlı olmadığını savunmaktadırlar. Bizim yaptığımız çalışmada ise klinik gebelikle BKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmakla beraber bulgularımıza göre hastaların BKİ arttıkça klinik gebelik görülme oranı azalmaktadır.

Malizia ve ark.'nın (32) 2009 yılında yaptığı çalışmada yaş artışı ile doğal olarak fertilitenin azaldığını bildirmişlerdir. Altı kez IVF siklusuna giden 39 yaş altı hastalarda kümülatif canlı doğum oranının popülasyonla benzer ya da fazla olduğunu fakat 40 yaş ve üzeri hastalarda yaşa bağlı azalan fertilitenin IVF ile tam olarak geri döndürülemeyeceğini savunmuşlardır. Sonuç olarak, araştırmacılar genç kadınlarda infertilitenin tedavi edilebileceğini ancak fertilité üzerinde yaştan çok bağlayıcı olmadığını bildirmektedirler. Sollier ve ark.'nın (33) 2011 yılında yaptığı çalışmada kümülatif IVF başarısının yaşla birlikte azaldığını bildirmişlerdir. IVF başarısı 25-29 yaşında %44 iken, bu oranın 40 yaşından sonra %14'e düştüğünü savunmuşlardır. Ayrıca aynı araştırmacılar hasta yaşı arttıkça tedaviye devam etme oranının azaldığını rapor etmişlerdir. Nazemian ve ark.'nın (34) 2011 yılında yaptıkları çalışmada sürpriz bir şekilde çok genç hastaların daha kötü üreme performansı gösterdiklerini ve bu durumun daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç gösterdiğini iddia etmektedirler. Bizim yaptığımız çalışma ise istatistiksel olarak anlamlı çıkmaktadır ve yapılan çalışmalarla paralel olarak kadının yaşı arttıkça klinik gebelik görülme oranının azaldığı görülmektedir (Tablo 4-2). Yaşın ilerlemesiyle ovulasyondaki görülebilecek problemler ve azalan over rezervinin, klinik gebelik oranını olumsuz olarak etkileyebileceği düşüncesindeyiz.

Okuhue ve ark.'nın (35) 2009'da yaklaşık 350 hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada yazarlar endometrium kalınlığını incelemişler ve kalınlığı 7 mm'nin altında, 7-14 mm arası ve 14 mm'nin üzerinde olmak üzere üç gruba ayırmışlardır. Bu ölçümleri kullanarak klinik gebelik üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Endometrium kalınlığının 7-14 mm arasında olduğu çalışma grubunda belirgin bir şekilde klinik

gebelik açısından diğer iki gruptan daha iyi sonuç aldıklarını iddia etmektedirler. Chen ve ark.'nın (28) 2010 yılında yapmış oldukları ve Ocak 2003 ile Aralık 2008 tarihleri arasında tedaviye aldıkları toplam 2896 siklus üzerindeki araştırmalarında endometrial kalınlığı 7 mm ve altında, 7-14 mm arasında ve 14 mm'nin üzerinde olmak üzere üç gruba ayırmışlardır. Ayrıca her çalışma grubunu triple görülen (A) ve görülmeyen (B) şeklinde iki alt gruba ayırmışlardır. Klinik gebelik ve erken düşük oranlarını farklı çalışma gruplarında incelemişlerdir. Grup 1A'da (7 mm ve altında, triple+) klinik gebelik oranı %24,4 olarak bulunmuştur. Grup 1B'de (7 mm ve altında, triple-) ikinci trimestr gebeliği gözlenmemiştir. Erken düşük oranı grup 2A'da (7-14 mm, triple+) belirgin bir şekilde grup 2B'den (7-14 mm, triple-) daha düşük bulunmuştur, buna rağmen klinik gebelik oranı incelendiğinde gruplar arasında belirgin bir farklılık gözlenmemiştir. Triple gözlenmeyen (B) orta kalınlıktaki (7-14 mm) çalışma grubunda (2B) gebelik oranlarında zararlı bir etki ortaya çıkarken, hiç gebelik vakası görülmemiştir. Grup 3'te klinik gebelik ve düşük oranları bakımından triple gözlenip gözlenmemesi herhangi bir farklılığa yol açmamıştır. Yeterli endometrial kalınlık (14 mm'nin üzeri) patern B'nin (triple-) zararlı etkisini (yüksek fetal düşük oranı) hafifletir gibi görünmektedir. Sonuç olarak araştırmacılar endometrial kalınlık ile h CG uygulamasının yapıldığı gündeki (triple) paternin birlikte kullanılmasının IVF/ICSI-ET başarı sonuçlarının değerlendirilmesinde ayrı ayrı incelenmesinden daha yararlı olabileceğini bildirmektedirler. Al-Ghamdi ve ark.'nın (36) 2008 yılında yapmış oldukları 2464 siklus içeren çalışmalarında HCG günü endometrial kalınlık ile gebelik oranı arasında pozitif doğrusal bir korelasyon bulunduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar çalışmalarının sonucunda kalın endometriumda yüksek gebelik elde etmişler ve kalın endometriumun gebelik oranlarını azaltmadığını savunmuşlardır. Bundan dolayı klinisyenler follikül gelişimi gibi endometrial gelişimi yakından takip etmelidir fakat ince endometriumdan dolayı embriyo transferinden vazgeçilmesini önermemektedirler. Ayrıca Weissman ve arkadaşları (37) 14 mm'den kalın endometriumun azalmış gebelik oranıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. HCG günü endometrial kalınlığın 7 mm'nin altında olması veya 14 mm'nin üzerinde olması halinde gebelik oranlarının azaldığını savunmaktadırlar.

Bizim yaptığımız çalışmada da, yapılan çalışmalara benzer şekilde 8 mm ve üzerindeki endometrium kalınlıklarında klinik gebelik oranını artırdığını görmekteyiz (Tablo 4-3). Ancak yukarda bahsedilen araştırmalardan farklı olarak en yüksek klinik gebelik

oranına (%54) endometrium kalınlığının 15 mm ve üzerinde olduğu hasta grubunda rastlamamız dikkate değer bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

Pacchaorotti ve ark.'nın (38) yapmış olduğu çalışmada ET derinliğinin başarılı implantasyon oranları gelişimi için önemli olduğunu ancak sonuçları doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunduğunu bildirmişlerdir. Pope ve ark.'nın (39) 2004'de yapmış oldukları bir çalışmada ise, fundustan itibaren transfer derinliğinin artmasının; azalan ektopik gebelik oranlarına paralel olarak belirgin bir şekilde klinik gebelik oranlarının artışına neden olduğunu bildirmektedirler. Corolue ve ark.'nın (40) 2002 yılında yapmış oldukları bir çalışmada ET'nin basit olarak algılansa da adı geçen bu çalışma ve diğer bazı çalışmalarda transfer pratiğinin implantasyon oranlarının gelişiminde yaşamsal olabileceğini iddia etmektedirler. Özellikle uterin kaviteye embriyo transfer derinliğinin IVF sonrası başarılı ET'de önemli olduğunu bildirmektedirler. Araştırmacılar yüksek implantasyon oranları için orta kavite yaklaşımının yararlı olduğunu savunmuşlardır. Tıraş ve ark.'nın (41) 2010 yılında yapmış oldukları oldukça geniş kapsamlı bir çalışmada optimum gebelik oranının ve devam eden gebelik oranlarının embriyolar fundustan 10 mm uzaklıkta yerleştirildiğinde görüldüğünü iddia etmektedirler. Bizim çalışmamızda transfer derinliği incelenen hasta gruplarının homojen dağılmamasına bağlı olarak çalışmamız istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermemiştir.

Ultrasonik incelemeler ile stromal ödeme bağlı olarak luteal faz esnasında endometriumun daha ekojen hale gelmesi triple oluşumunun esas sebebidir. Ekojenik endometriumu ek olarak, muhtemelen myometrium tabakasının kabarmasıyla birlikte endometriumun altında hipoekoik bir bant belirir ve bu bant triple oluşumu olarak adlandırılır (42). Endometrial şekilleri homojen olarak ortaya konan ve folliküler evrenin sonunda transvajinal ultrasonografi ile gözlenen hastalar üzerinde Hock ve ark.'nın (43) yaptığı bir çalışmada, 223 hasta değerlendirilmiştir. 173 hasta trilaminar dönemdeyken, 50'si homojen endometriumu sahipti. Bu çalışmada, klinik gebelik oranı, homojen grupta %8, trilaminar grupta % 21 olarak bulunmuştur. Homojen şekle karşı bir trilaminar oluşumlu (triple) hastada gebeliğe ulaşma şansı regresyon analizi ile incelendiğinde, trilaminar bant oluşumu pozitif bulunan bir kadının 3,1 kez daha fazla gebe kalmaya yatkın olduğu gözlenmiştir. Check ve arkadaşları (44) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, IVF-ET için ovaryan uyarı sırasında hastaları incelemişler ve

endometrial kalınlık ile trılaminar bant oluşumunun gebelik oluşturmada önemli bir parametre olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, aynı araştırmacıların başka bir çalışmasında endometrial kalınlığın tek başına IVF-ET olan hastalarda yüksek gebelik oranı ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (45). Chen ve ark.'nın (28) 2010 yılında yapmış oldukları toplam 2896 siklus üzerindeki araştırmalarında endometrial kalınlık ile hCG uygulamasının yapıldığı gündeki (triple) paternin birlikte kullanılmasının, IVF/ICSI-ET başarı sonuçlarının değerlendirilmesinde ayrı ayrı incelenmesinden daha yararlı olabileceğini bildirmektedirler. Klinik gebelikte triple arasındaki ilişki bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ve triple olmayan hastalarda klinik gebelik oranının daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 4-5). Bu durum, yapılan diğer çalışmaya ters düşmekte ve konuyla ilgili olarak daha çok çalışmanın yapılmasını öngörmektedir.

Alvero ve ark.'nın (46) 2003 yılında yaptıkları çalışmada transfer sırasında kateterde kan bulunmasının klinik gebelik ve implantasyon oranlarını olumsuz olarak etkilediğini ve yardımcı üreme tekniklerinde atravmatik transferlerin dikkate alınması gerektiğini bildirmişlerdir. Awonuga ve ark.'nın (47) 1998 yılında yaptıkları çalışma sonuçlarına göre transfer kateterinde mukus bulunması IVF tedavi sonuçlarını tehlikeye atabileceği gibi kateterde embriyo kalabileceğini de bildirmişlerdir. Çalışmayı yapan ekip servikal mukusun rutin olarak aspire edilmesini ve transferin mümkün olduğu kadar atravmatik yapılmasını önermektedir. Goudas ve ark.'nın (48) 1998 yılında yaptıkları çalışmada ET sonrası transfer kateterinde kan bulunmasının IVF'deki gebelik oranlarını olumsuz etkilediğini bildirmişlerdir. Transfer kateterinin dışındaki kan, 6-7 kat azalmış embriyo implantasyon oranları ve transfer başına klinik gebelik oranlarıyla ilişkilidir. Kateter dışında kan bulunması klinik gebelik ve implantasyonu olumsuz etkileme bakımından sırasıyla %86 ve %95'dir. Selman ve ark.'nın (49) 2007'de yaptığı çalışmada embriyo transferi esnasındaki vajinal servikal mikrobiyal kontaminasyonun gebelik oranlarında belirgin bir azalmayla ilişkili olduğunu bildirmektedirler. Visser ve ark.'nın (50) 1993'de yaptıkları çalışmada kateter ucunda kan- mukus varlığında uterusu ET söz konusu olduğunda başarısız ilk gün girişiminin daha sıklıkla görüleceğini bildirmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda kateterde görülen kan ya da mukus bulaşığının gebeliği olumsuz etkilediği vurgulanırken (46-50) bizim çalışmamız, hasta gruplarının homojen sayıda dağılmamasına bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmamıştır.

ET, işlemi seçilen ya da eldeki mevcut embriyoların hastanın uterusuna nakledilmesi işlemidir. İkinci veya üçüncü günde yapılabildiği gibi blastokist aşamasında da (5-6. gün) yapılabilmektedir. Transfer günü ET işleminde kullanılacak embriyoların seçimi hastanın yaşı, önceki denemelerin sayısı ve sonucu, uterus anomalisi olup olmadığı, bazal FSH değeri, hücrelerin (blastomer) eşit büyüklükte olup olmaması gibi faktörlere bakılarak yapılır ve genellikle üç embriyo vermeye çalışılır. Kadın yaşı genç ise daha az embriyo verilebilir. Gardner ve arkadaşları (51) 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada çoğul gebeliği önlemek için bir tane blastokist verilmesinin etkili bir yöntem olabileceğini iddia etmektedirler. Ünitimizde şu anda tek embriyo transferi yapılmaktadır, daha önceki yıllarda genel olarak 3 embriyo transferi yapılmaktayken zaman zaman bu sayının başarısız denemeler nedeniyle daha da arttığı durumlar olmuştur. Yardımcı üreme tekniklerinde birden fazla embriyonun transfer edilmesiyle gebelik oluşması arasında doğru bir orantının olduğu bilinmektedir. Ancak fazla sayıda embriyo transferi yapılmasıyla çoğul gebelik riskinin artacağı da ayrı bir gerçektir (42,52). Thurin ve ark.'nın (53) 2004 yılında yaptığı çalışmada 36 yaşından genç hastalarda tek embriyo transferinin çift embriyo transferine bağlı çoğul gebelik riskini azalttığını bildirmektedirler. Monfoort ve arkadaşları (54) yine 2004 yılında yaptıkları çalışmada tek embriyo transferinin 38 yaşından genç en az 1 kaliteli embriyosu olan seçilmiş hastalarda gebelik oranları bakımından çift embriyo transferi ile benzer olduğunu savunmaktadırlar. Bizim yaptığımız çalışmada iki ve üç embriyo transfer edilen hastalarda klinik gebelik oranlarının arttığı fakat dört, beş ve altı embriyo transfer edilen hastalarda klinik gebelik oranlarının azaldığı görülmektedir (Tablo 4-10). Transfer edilen embriyo sayısı transfer edilen embriyoların kalitesine ve önceki başarısız uygulamalar gibi nedenlere bağlı olarak değişir. Transfer edilen embriyoların kaliteleri düştükçe transfer edilecek embriyo sayısı artmaktadır. Bundan dolayı kaliteli ve az sayıda ET yapılması klinik gebelik üzerinde olumlu etki göstermektedir.

Embriyo grade'leri gebelik göstergeleri üzerinde kesin sonuçlar vermeyebilir. Bu durum IVF ve ICSI sonuçlarının ayrıntılı bir şekilde incelenmesini gerekli kılar. Bu temel faktörler erkekte ziyade kadında daha karakteristiktir. Oositten köken alan bütün

mitokondriler ve sitoplazmanın çok büyük bir kısmı maternal iken, zigot kromozomal DNA'sını eşit bir şekilde anne ve babadan alır. Pek çok çalışmanın sonucuna göre oosit ve embriyo kalitesi arasındaki ilişki erken embriyo sırasında spermatozooya ait faktörlerden daha önemlidir. Embriyo morfolojisi (blastomerlerin eşitliği, fragmantasyon) oosit kalitesi tarafından tayin edilir. Bölünme olayı ise hem oosit hem de spermatozoa kalitesi tarafından tayin edilir. Klinik gebelik üzerindeki anneye ait etkiler babaya ait etkilerden daha fazladır (55). Yaptığımız çalışmada ET'de transfer edilen embriyoları değerlendirirken grade 1'deki yumurtaların en kaliteli olduğu bilinmektedir. Buna bağlı olarak da elde ettiğimiz oranlar grade 1'de % 50; grade 2'de %40,4; grade 3'de %29,5; grade 4'de %11,1; grade 5 verilen 12 hastanın hiçbirinde klinik gebelik görülmemiştir. Bulgularımızdan da anlaşıldığı gibi embriyo kalitesi düştükçe gebe kalma oranları da düşmektedir. Grade1 ve 2 istatistiksel yönden anlamlı 3 ve 4 istatistiksel yönden anlamsızdır. Grade 5 embriyo verilen hastaların hiç birisi gebe kalmadığı için istatistiksel analize tabi tutulamamıştır.

YÜT'nin geleceği önümüzdeki yıllarda muhtemelen kök hücrelerle yakından bağlantılı hale gelecektir. Erişkin kök hücresi kadavradan alınan kök hücresi ve embriyonik olmayan kök hücresi gibi alanlarda yapılacak olan değerli çalışmalar bu konuda yol gösterici olacaktır. Yaptığımız çalışma sadece kadın parametreleri üzerinden yürütülmüştür. Yardımcı üreme teknolojilerinde sperm morfolojisi, fertilizasyon ve gebelik oranlarını belirlemede en önemli parametrelerden biridir.

Sonuç olarak, yaptığımız bu çalışma ile infertilite üzerinde BKİ, hastanın yaşı, endometrium kalınlığı, ET'de verilen embriyo sayısı ve ET'de verilen embriyoların gradeleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak infertilite üzerinde çok kapsamlı ve multisentrik çalışmaların önümüzdeki yıllarda daha başarılı sonuçlara da imza atacağı kanısındayız.

6. KAYNAKLAR

1. Vicdan K, Işık A Z. İn Vitro Fertilizasyon ve Mikromanipülasyon Uygulamalarında Laboratuvar (1. Baskı), Çağdaş medikal Kitabevi, Ankara 1999: 1-17.
2. Işık A Z, Vicdan K. Boston IVF İnfertilite El Kitabı (2. Baskı), Nobel Tıp Yayınevi, Ankara, 2008: 1-30.
3. Çiçek M N, Mollamahmutoğlu L. A'dan Z'ye Yardımcı Üreme Teknikleri, Palme Yayıncılık, Ankara, 2009: 1-230.
4. Definition of 'infertility'. The Practice Committee of the American Society for Reproductive medicine. The American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. Fertil Steril 2004; 82: 1-3.
5. Delilbaşı L. İn Vitro Fertilizasyon Laboratuvar Yöntemleri, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2008: 2-104.
6. Çiçek M N. Temel Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite, Palme Yayıncılık, Ankara, 2008: 1-231.
7. Günaydın G, Tıraş B. İnfertil Hastaya Yaklaşım. İçinde: Çiçek M N, Mungan M T (ed). Klinikte Obstetrik ve jinekoloji. Güneş Kitabevi, Ankara 2007: 89; sf 869-894.
8. Yıldırım M. İnsan Anatomisi (5. Baskı), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2000: 214-217.
9. Unur E, Ülger H, Ekinci N. Anatomi (1. Baskı), Ufuk Kitap Kırtasiye Yayıncılık, Kayseri, 2002: 174-178.
10. Tekelioğlu M. Özel Histoloji İnce Yapı ve Gelişme, (1. Baskı), Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara 2002: 216-223.

11. Eşrefoğlu M. Özel Histoloji (1. Baskı), Medipres Matbaacılık ve Yayıncılık. Malatya, 2010: 222-232.
12. Dağdeviren A, Müftüoğlu S F, Karabay G. Histoloji Atlası (4. Baskı), Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2009: 343-360.
13. Serdaroğlu H. İn Vitro Fertilization Pratik Yaklaşım, (3. Baskı), Doğan Tıp Kitabevi Yayınları, 2009: 43-453.
14. Cha K Y and Chian R C. Maturation İn Vitro of İmmature Human Oocytes for Clinical Use. Hum. Reprod Update, 1998; 4: 103-120.
15. Edwards R G. Human Embryos İn Vitro: Pioner İllustrations of Oocyte Maturation, Fertilization, Cleavage and Blastulation (in): Atlas of Embryology. Gionaroli L, Plachot M, Magli M C (eds). Human Rproduc, 2000; 15: 1-9.
16. Hassa H. İnfertil Olgularda Klinik Yaklaşım ve IVF Laboratuvar Uygulamaları, (1. Baskı), Osmangazi Üniversitesi Yayınları, Eskişehir, 2003: 223-240.
17. Günalp S. Üreme Endokrinolojisi, (5. Baskı), Güneş Kitabevi, Ankara, 2006: 213-247.
18. Bevers MM, Fieleman SJ, Van den Hurk R, Izadyar F. Regulation and Modulation of Oocyte Maturation in The Bovine. Theriogenology 1997; 47: 13-22.
19. Shimada M, Nishibori M, Isobe N et al. Luteinizing Hormone Receptor Formation in Cumulus Cells Surrounding Porcine Oocytes and Its Role During Meiotic Maturation of Porcine Oocytes. Biol Reprod 2003; 68: 1142-1149.
20. Russel JB. İmmature Oocyte Retrieval Combined With İn-Vitro Oocyte Maturation. Human Reprod 1998; 13: 63-70.
21. Child TJ, Abdül-Jalil AK, Gülekli B et al. İn Vitro Maturation and Fertilisation of Oocytes From Unstimulated normal ovaries, Polycystic Ovaries and Women with Polycystik Ovary Sendrome. Fertil Steril 2001; 76: 936-942.
22. Hearn-Stokes RM, Miller BT, Scott L et al. Pregnancy rates after embryo transfer depend on the provider at embryo transfer. Fertil Steril 2000; 74: 806.
23. Tomas C, et al. The Degree of Difficulty of Embryo Transfer is an İndependent Factor for Predicting Pregnancy. Hum Reprod 2002; 17: 2632-2635.
24. Zhang X, Chen CH, Confino E et al. Increased Endometrial Thickness is Associated with Improved Treatment Outcome for Selected Patients Undergoing İn Vitro Fertilization-Embryo Transfer. Fertil Steril 2005; 83: 336-400.

25. Brinsden PR, Oocyte Recovery and Embryo Transfer Techniques for In Vitro Fertilization, In: A Textbook of In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction, 2nd Edition, Brinsden, P.R, Ed Parthenon Publishing, New York, London, 1999, pp: 171-184.
26. Papuçcu R. IVF Embriyoloji Rehberi, Üreme Endokrinoloji, İnfertilite ve Yardımla Üreme Teknikleri Derneği 2005: 105-108.
27. Kahraman S, Kumyeppe Y, Sertyel S et al. Pronuklear Morphology Scoring and Chromozomal Status of Embryos in Severe Male Infertility. Human Reprod 2002; 17: 3193-3200.
28. Chen SL, Wu FR, Luo C, et al. Combined Analysis of Endometrial Thickness and pattern in Predicting Outcome of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Retrospective Cohort Study. Reproductive Biology and Endocrinology 2010; 8: 30.
29. Özgün MT, Uludağ S, Öner G, ve ark. The Influence of Body Mass Index on FSH Dose and Pregnancy Rate in Women Undergoing ICSI-Embryo Transfer. J Turkish-German Gynecol Assoc 2009; 10: 1-5.
30. Frattarelli JL, Kodama CL. Impact of Body Mass Index on In Vitro Fertilization Outcomes. Journal of Assisted Reproduction and Genetics 2004; 21: 211-215.
31. Hill MJ, Hong S, Frattelli JL. Body Mass Index Impacts In Vitro Fertilization Stimulation. International Scholarly Research Network ISRN Obstetrics and Gynecology 2011; 5: 1-5.
32. Malazia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative Live-Birth Rates after In Vitro Fertilization. N Engl J Med 2009; 360: 236-240.
33. Soullier N, Bouyer J, Pouly JL et al. Effect of the woman's age on discontinuation of IVF treatment. Reproductive BioMedicine Online 2011; 22: 496-500.
34. Nazemian Z, Esfandiari N, Javed M et al. The Effect Of Age On İn Vitro Fertilization Outcome: Is Too Young Possible? J Assist Reprod Genet 2011; 28: 101-106.
35. Okohue JE, Onuh SO, Ebeigbe P et al. The Effect of Endometrial Thickness on In Vitro Fertilization (IVF)-Embryo Transfer/Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) Outcome. Afr J Reprod Health 2009; 13: 113-121.
36. Ghamdi AA, Coşkun S, Hassan SA et al. The Correlation between Endometrial Thickness and Outcome Of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer (IVF-ET) Outcome. Reproductive Biology and Endocrinology 2008; 6: 1-37

37. 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: 147-149.
38. Pacchiarotti A, Mohamed MA, Micara G et al. The Impact Of The Depth Of Embryo Replacement On IVF Outcome. *J Assist Reprod Genet.* 2007; 24: 189-193.
39. Pope CS, Cook EKD, Arny M et al. Influence Of Embryo Transfer Depth On In Vitro Fertilization And Embryo Transfer Outcomes. *Fertil Steril* 2004; 81: 51-58.
40. Coroleu B, Bari PN, Carreras O et al. The Influence Of The Depth Of Embryo Replacement Into The Uterine Cavity On Implantation Rates After IVF: A Controlled, Ultrasound-Guided Study. *Hum Reprod* 2002; 17: 341-346.
41. Tiras B, Polat M, Korucuoğlu U et al. Impact Of Embryo Replacement Depth On In Vitro Fertilization and Embryo Transfer Outcomes. *Fertil Steril* 2010; 94: 1341-1345.
42. Yakan B, Başak E B. EÜTF Tüp Bebek Ünitesinde Ocak 2005-Ağustos 2006 Tarihleri Arasında Tedavi Gören Hastaların Klinik Gebeliği üzerine Bazı Parametrelerin Etkileri. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2008; 17: 7-15.
43. Hock DL, Bohrer MK, Ananth CV et al. Sonographic Assessment Of Endometrial Pattern and Thickness in Patients Treated With Clomiphene Citrate, Human Menopausal Gonadotropins, and Intrauterine Insemination. *Fertil Steril* 1997; 68: 242-245.
44. Check JH, Nowroozi K, Choe J et al. Influence Of Endometrial Thickness and Echo Patterns on Pregnancy Rates During In Vitro Fertilization. *Fertil Steril* 1991; 56: 1173-1175.
45. Check JH, Nowroozi K, Choe J et al. The Effect Of Endometrial Thickness and Echo Pattern on In Vitro Fertilization Outcome in Donor Oocyte-Embryo Transfer Cycle. *Fertil Steril* 1993; 59: 72-75.
46. Alvero R, Stokes RMH, Catherino WH et al. The presence Of Blood in The Transfer Catheter Negatively Influences Outcome at Embryo Transfer. *Human Reproduction* 2003; 18: 1848-1852.
47. Awonuga A, Nabi A, Govindbhai J et al. Contamination of Embryo Transfer Catheter and Treatment Outcome in In Vitro Fertilization. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1998; 15: 198-201.

48. Goudas VT, Hammitt DG, Damario MA et al. Blood on The Embryo Transfer Catheter is Associated With Decreased Rates of Embryo Implantation and Clinical Pregnancy With The Use Of In Vitro Fertilization-Embryo Transfer. *Fertil Steril* 1998; 70: 878-882.
49. Selman H, Mariani M, Barnocchi N et al. Examination of Bacterial Contamination at The Time Of Embryo Transfer, and Its Impact on The IVF/Pregnancy Outcome. *J Assist Reprod Genet* 2007; 24: 395-399.
50. Visser DS, Flourie FLR and Kruger HF. Multiple Attempts at Embryo Transfer: Effect on Pregnancy Outcome in an In Vitro Fertilization and Embryo Transfer Program. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1993; 10: 37-43.
51. Gardner DK, Surrey E, Minjarez D et al. Single Blastocyst Transfer: A Prospective Randomized Trial. *Fertil Steril* 2004; 81: 551-555.
52. Bergh C. Single Embryo Transfer: A Mini-Review. *Human Reproduction* 2005; 20: 323-327.
53. Thurin A, Hausken J, Hillensjo T et al. Elective Single-Embryo Transfer versus Double-Embryo Transfer in in Vitro Fertilization. *N Engl J Med* 2004; 351: 2392-2402.
54. Montfoort V, Dumoulin JC, Land JA et al. Elective Single Embryo Transfer (eSET) Policy In The First Three IVF/ICSI Treatment Cycles. *Human Reprod* 2005; 20: 433-436.
55. Veleva Z. Factors Affecting The Outcome of IVF/ICSI. *Acta Universitatis Ouluensis D Medica* 2008; 985: 1-114.

KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	: ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURULU
AÇIK ADRES	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Melikgazi/KAYSERİ
TELEFON	: 0 352 437 49 10 - 11
FAKS	: 0 352 437 52 85
E-POSTA	: byancar@erciyes.edu.tr

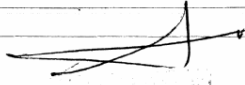
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Bebek Ünitesi'nde Ocak 2005-Ocak 2011 tarihleri arasında tedavi gören hastaların klinik gebeliği üzerinde endometrium, embriyo sayısı ve kalitesi, embriyo transfer şekli gibi parametrelerin etkileri		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	EUDRACT NUMARASI			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Birkan Yakan		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Histoloji ve Embriyoloji		
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI			
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı		
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ			
	UZMANLIK TEZİ/ AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ	☒	AKADEMİK AMAÇLI

ARAŞTIRMA FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	
	FAZ 2	
	FAZ 3	
	FAZ 4	
	BE/BY	
	DİĞER	

ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ	☒	ÇOKMERKEZ	☐	ULUSAL	☐	ULUSLARARASI	☐
-------------------------------	-----------	-------------------------------------	-----------	--------------------------	--------	--------------------------	--------------	--------------------------

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BELGE ADI	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	
	SIGORTA	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	
	ILAN	
	YILLIK BİLDİRİM	
	SONUÇ RAPORU	
	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	
	DİĞER	


T.C. Sağlık Bakanlığı
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2011/38	Karar Tarihi : 04.01.2011
	Fakültemiz Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Birkan Yakan'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibine ve dekanlık makamına arzına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Erciyes Üniversitesi Senatosunun 08.12.2010 tarih ve 16 nolu toplantı kararı
---------------	--

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI : Prof. Dr. Kader KÖSE

ETİK KURUL ÜYELERİ

Ünvanı / Adı Soyadı Ek Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Kader KÖSE	Biyokimya	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☒ x ☐ H ☐	
Prof. Dr. Halit MADENOĞLU	Anest. ve Rean.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ x ☐ H ☐	
Prof. Dr. Olgun KONTAŞ	Patoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ x ☐ H ☐	
Prof.Dr. Duran ARSLAN	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	
Doç. Dr. İrfan ÖZYAZGAN	Plastik ve Rek. Cer.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ x ☐ H ☐	
Doç.Dr. Polat DURUKAN	Acil Tıp	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ x ☐ H ☐	
Doç.Dr. Hasan Basri ULUSOY	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ x ☐ H ☐	
Doç.Dr. Fatih TANRIVERDİ	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ x ☐ H ☐	
Doç.Dr. Leyla HASDIRAZ	Göğüs Cerrahisi	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☒ x ☐ H ☐	
Doç.Dr. Mehmet Güngör KAYA	Kardiyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	
Doç.Dr. Ertuğrul MAVİLİ	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ x ☐ H ☐	
Öğr. Gör. Dr. Ferhan ELMALI	Biyostatistik ve Tıp Bilişimi	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ x ☐ H ☐	
Av. Zübeyde ÇELEBİ	Avukat	Rektörlük	E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	
Ecz. Nuran YOZGAT	Eczacı	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☒ x ☐ H ☐	
Yusuf Oğuz ALTUNTAŞ	Sivil Üye		E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ x ☐ H ☐	

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Menşure SEYHAN

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 10.04.1982/ KAYSERİ

Medeni Durumu: Bekâr

Tel: 05448387842

Email: mensureseyhan@hotmail.com

Yazışma Adresi: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Ünitesi KAYSERİ

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans Erciyes Üniversitesi Nevşehir Sağlık Yüksekokulu		13.06.2006
Lise Kayseri Lisesi		2000

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2010- Halen	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Ünitesi	Hemşire
2008–2010	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Servisi	Hemşire

YABANCI DİL

İngilizce,