



T.C.

UFUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

KLİNİK EMBRİYOLOJİ PROGRAMI

**DÜŞÜK OOSİT MATURASYON ORANLARINA ETKİ ETMESİ
MUHTEMEL IVF SIKLUS PARAMETRELERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK ARAŞTIRILMASI**

ŞULE İREM BAYSAL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2022

T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
KLİNİK EMBRİYOLOJİ PROGRAMI

**DÜŞÜK OOSİT MATURASYON ORANLARINA ETKİ ETMESİ
MUHTEMEL IVF SİKLUS PARAMETRELERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK ARAŞTIRILMASI**

ŞULE İREM BAYSAL

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. EMRE GÖKSAN PABUÇCU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2022

KABUL VE ONAY



BİLDİRİM

Hazırladığım tezin/raporun tamamen kendi çalışmam olduğunu ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi taahhüt eder, tezimin kağıt ve elektronik kopyalarının Ufuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü arşivlerinde aşağıda belirttiğim koşullardan birine göre saklanmasına izin verdiğimi onaylarım:

(x) Tezimin/Raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir.

15/08/2022

ŞULE İREM BAYSAL

TEŐEKKÖR

Yüksek lisans eğitimim boyunca tecrübelerini esirgemeyen, deneysel ve teorik olarak gelişmeme yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Recai PABUÇCU'ya

Yüksek lisans tezim süresince yardımcı olan, her sorunumda sabırla destek olan sevgili tez danışmanım ve değerli hocam Doç. Dr. Emre Göksan PABUÇCU'ya

Yüksek lisans tezim süresince eksikliklerime rağmen yardımlarını esirgemeyen ve tecrübelerini paylaşan Centrum Klinik ekibine,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana destek olan ve yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Dilara NAZLI'ya

Ayrıca; Yüksek lisans eğitimime başlamamda beni destekleyen, her koşulda daima yanımda olan canım Ailem'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

BAYSAL, Şule İrem. Düşük Oosit Maturasyon Oranlarına Etki Etmesi Muhtemel IVF Siklus Parametrelerinin Retrospektif Olarak Araştırılması. Yüksek Lisans Araştırması, Yüksek Lisans Tezi, Ankara,2022.

Bu çalışma Yardımla Üreme Teknikleri tedavisinde, oosit aspirasyonu sonrasında normal ve düşük oosit maturasyonu olan olguların çeşitli parametreler açısından karşılaştırılması amacıyla yapılmıştır.

Bu çalışmaya 01.07.2020 ile 01.12.2021 tarihleri arasında Centrum Özel Ankara Kadın Sağlığı Merkezi'ne başvurarak YÜT tedavisi uygulanan 201 kadın bireye ait veriler retrospektif olarak dahil edilmiştir.

Araştırma kapsamında ele alınan parametreler şunlardır: Kadın yaşı, AMH düzeyi, TSH düzeyi, toplanan oosit sayısı ve MII oosit sayısı, uygulanan protokol (kısa/uzun), toplam indüksiyon süresi, maksimal serum östradiol düzeyi, kullanılan ovulasyon tetikleme ajanı (hCG veya çift tetik), ovaryan stimülasyon süresi, kullanılan kümülatif gonadotropin dozudur.

Düşük oosit maturasyonu saptanan bireylerde, neden olan parametrelerle ilgili bir takım hipotezler mevcuttur. Çalışmamızda; mevcut hipotezler içerisinde, düşük maturasyon oranına etki etmesi muhtemel YÜT siklus parametrelerinin araştırılması ve anlamlı bulunan parametrelerin yorumlanması amaçlanmıştır.

Sonuç olarak, AMH değeri, kadın yaşı ve maksimum serum östradiol seviyesinin elde edilen oosit ve matur oositleri etkilediği gözlemlendi. Klinik olarak kapsamlı sonuçlar elde etmek için farklı parametreler eklenerek kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Oosit, Oosit maturasyon yüzdesi, IVF, AMH, infertilite, kadın yaşı

ABSTRACT

BAYSAL, Sule Irem. Retrospective Investigation of IVF Cycle Parameters Likely to Affect Low Oocyte Maturation Rates, Master's Thesis, Ankara, 2022.

This study was conducted to compare the cases with regular and low oocyte maturation after oocyte aspiration in terms of various parameters in Assisted Reproductive Techniques treatment.

The data of 201 female individuals who applied to Centrum Private Ankara Women's Health Center between 01.07.2020 and 01.12.2021 were treated with ART (Assisted Reproductive Technology) retrospectively included in this study.

The parameters considered within the scope of the research are as follows: Female age, AMH level, TSH level, number of oocytes collected and MII oocytes, protocol applied (short/long), total induction time, maximal serum estradiol level, ovulation triggering agent used (hCG or double trigger), ovarian stimulation time, used is the cumulative gonadotropin use.

Some hypotheses regarding the causative parameters exist in individuals with low oocyte maturation. Among the current hypotheses in our study, it was aimed to investigate the ART cycle parameters likely to affect the low maturation rate and to interpret the parameters found significant.

As a result, it was observed that AMH value, female age, and maximal serum estradiol level affected retrieval oocyte and mature oocytes. To obtain clinically comprehensive results: Comprehensive studies are needed by adding different parameters.

Keywords: Oocyte, oocyte maturation rate, IVF, AMH, Infertility, Female Age

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

KABUL VE ONAY	i
BİLDİRİM	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ.....	x
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İNFERTİLİTE	3
2.1.1. İnfertilite Nedenleri.....	3
2.1.2. Kadın İnfertilitesi.....	4
2.2. OVULASYON	4
2.3. FOLİKÜLOGENEZİS VE OOSİT MATURASYONU	5
2.4. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ	7
2.4.1. İn Vitro Fertilizasyon (IVF).....	8
2.5. OVER REZERVİ	9
2.5.1. Over Rezerv Testleri.....	9
2.6. IVF AŞAMALARI.....	10
2.6.1. Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon.....	10
2.6.2. Monitorizasyon	10
2.6.3. Folikül Aspirasyonu.....	10
3. MATERYAL VE METOD.....	13

3.1. KONTROLLÜ OVARYAN STİMÜLASYON	14
3.2. FOLİKÜL ASPIRASYONU	14
3.3. DENÜDASYON	15
3.4. VERİ ANALİZİ	16
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA	22
KAYNAKÇA	25
ÖZGEÇMİŞ.....	30



KISALTMALAR DİZİNİ

AMH	: Anti-Müllerian Hormon
ART/YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri
E2	: Östradiol
FSH	: Folikül Stimüle edici Hormon
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormone (Gonadotropin Salgılatıcı Hormon)
GV	: Germinal Vezikül
GVBD	: (Germinal Vesicle Break Down) Germinal Vezikülün Yıkılması
hCG	: Human Chorionic Gonadotropin (İnsan Koryonik Gonadotropini)
ICSI	: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
KOH	: Kontrollü Overyan Hiperstimülasyon
LH	: Lüteinize edici Hormon
MI	: Metafaz I
MII	: Metafaz II
MPF	: (Maturation Promoting Factor) Olgunlaşmayı Düzenleyici Faktör
OPU	: (Oocyte Pick-up) Oosit Aspirasyonu
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi)

TABLÖLAR DİZİNİ

- Tablo 4.1.** Olguların maturasyon yüzdelerine göre parametrelerin karşılaştırılması 19
- Tablo 4.2.** MII, MI ve GV oosit sayılarının maturasyon oranına göre karşılaştırılması 20
- Tablo 4.3.** Maturasyon oranına göre gonadotropin toplam doz, toplanan oosit sayısı, yumurta çatlatma ajanı parametrelerinin karşılaştırılması20



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Germinal Vezikül, Metafaz I ve Metafaz II oositler	12
Şekil 3.1. GV, MII oosit ⁽⁴³⁾	15



1. GİRİŞ

Düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen 35 yaş altındaki kadınlarda bir yıllık; 35 yaş ve üzeri kadınlarda 6 aylık süre içerisinde gebelik oluşmaması infertilite olarak adlandırılmaktadır. 40 yaş ve sonrası için herhangi bir süre beklenilmemesi önerilmektedir. 35 yaş ve üzeri kadınlarda infertilite görülme oranı % 25'lerdeyken, 40 yaş ve sonrasında infertilitede daha hızlı artış olduğu bildirilmiştir. İnfertilite, çiftlerin %10-15'ini etkilemektedir. Günümüzde özellikle Yardımcı Üreme Tekniklerindeki gelişmelerle infertilite tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. YÜT insan gonadal hücrelerinin in vitro ortamda fertilizasyonu ile embriyo eldesini sağlayan yöntemlerin bütünüdür.

İnfertilite sebeplerinin dağılımı incelendiğinde %37'si kadın, %28'i erkek, %35'i her ikisi birden kaynaklıyken; %5'inde herhangi bir sebep bulunamamaktadır. Kadın infertilitesine sebep olan faktörler tuboperitoneal faktörler (%25-30), ovulatuvar işlev bozuklukları (%15-20), servikal ve uterus faktörlerin (%5-10) şeklinde sıralanabilir. ⁽¹⁾ Üreme tıbbi alanındaki en büyük farkındalıklardan biri oosit kalitesinin doğurganlık üzerinde sınırlayıcı bir faktör olduğudur. Kadınların belirli bir oosit sayısı ile doğdukları ve yaş ilerledikçe oosit sayısında azalma olduğu bilinmektedir.

Kadın yaşı, hem doğal yolla gebelik elde etmede hem de YÜT ile gebelik elde etmede başarıyı etkileyen en önemli faktördür. ⁽²⁾ Oosit sayısı ve oosit kalitesini gösteren over rezervi, kadın yaşıyla birebir ilişkilidir. Kadın yaşı arttıkça over rezervi azalır. ⁽²⁾ Aynı zamanda kadın yaşının artmasıyla oositte kromozomal bozukluklar meydana gelmektedir. ⁽³⁾ Dolayısıyla MII oositler elde edilebilmesi için ileri yaştaki kadınlarda daha fazla sayıda oosit toplanmaya çalışılmaktadır. 2018 yılında Vaiarelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1 tane öploid embriyo geliştirmek için; 35 yaşın altındaki olgularda 4 tane MII oosit, 35-37 yaş aralığında 5 oosit, 38-40 yaş aralığında 7 oosit ve 42 yaştan sonra 20 MII oosit toplanması gerektiği gösterilmiştir. ⁽⁴⁾ Bununla beraber Farr ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anöploidilere bağlı olarak abortus oranları artmaktadır. ⁽⁵⁾ Yaşın artmasıyla gebelikte hipertansiyon, diyabet gibi öngörülemeyen sebepler komplikasyonları arttırmaktadır. ⁽⁶⁾

Çalışmamızda; YÜT siklusuna girmiş kadınlarda, düşük oosit maturasyonu olasılığının ne kadar olduğunu araştırılması, düşük ve normal oosit maturasyon olan gruplarda YÜT siklus parametrelerinin karşılaştırılması ve anlamlı çıkan parametre varlığında, düşük oosit maturasyonu üzerine etkili olması muhtemel parametrelerin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFERTİLİTE

Bir çiftin kontrasepsiyon olmaksızın düzenli ilişkilerine rağmen 12 aylık süre içerisinde gebelik elde edememesi durumuna infertilite denir. İnfertilite reproduktif çağıdaki çiftlerin %10-15'ini etkilemektedir. Bir kadının bir menstrual siklusta gebe kalma ihtimaline fekundabilite denir. Daha önce gebelik elde edilmemesine primer infertilite, bir gebelik sonrası gebelik elde edilmemesi durumuna sekonder infertilite denir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından hastalık kategorisinde olan infertilite en sık görülen beşinci engel durumudur.

(7)

Günümüzde çiftlerin ve özellikle kadınların kariyer ve eğitim planlamaları isteği sonucu gebe kalma ve çocuk arzusu ileri yaşlara ertelenmiş durumlardandır. Fertilitenin yaşla ters orantılı olma gerçeği; infertilite ve aynı zamanda yardımcı üreme tekniklerini ön plana çıkarmıştır. (8) Bununla beraber bilimsel ve teknolojik gelişmeler yardımcı üreme tekniklerine olan talebi arttırmıştır.

2.1.1. İnfertilite Nedenleri

İnfertiliteye sebep olan etkenler kesin çizgilerle belirlenmemiş olsa da çok merkezli yapılan çalışmalarda yaklaşık değerler belirlenebilmiştir.

İnfertiliteye sebep olan durumlar sıklıklarına göre gruplandırıldığında böyle bir tablo karşımıza çıkmaktadır: (9)

- %25-35 Erkek Faktörü
- %14-22 Tubal Faktör
- %10-27 Ovulatuvar disfonksiyon
- %10-17 Açıklanamayan infertilite
- %5-6 Endometriozis

ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) 2018 yılında infertilite olgularını etkenlerine göre;

- %20-30'unun erkek faktörü
- %20-35 kadın faktörü
- %25-40'ının hem kadın hem erkek faktörü
- %10-20 kadarında ise açıklanamayan/ idiopatik infertilite olduğunu bildirmiştir.⁽¹⁰⁾

Bunların yanında son yıllarda önceki yıllara göre ileri yaşta evlenme ve çocuk sahibi olma, beslenme alışkanlıklarının değişmesi gibi sebeplerle infertilite sayısında artış gözlenmektedir.⁽¹¹⁾

2.1.2. Kadın İnfertilitesi

Ovulatuvar disfonksiyon (%30-40): Kadınlara ait infertilite sebepleri arasında en büyük orana ovulatuvar disfonksiyon sahiptir. Düzenli menstruasyon döngüsüne sahip kadınların büyük bir kısmında ovulasyon gerçekleşir. Anovulasyon ve amonere ve siklus süresindeki değişikliklerle anlaşılabilir. İnfertil çiftlerin yaklaşık olarak %15'inde anovulasyon gözlenmiştir.⁽⁹⁾

2.2. OVULASYON

Graaf folikülünden sekonder oositin atılmasıdır, Graaf folikülünün granüloza ve teka hücrelerinin östrojen üretimiyle beraber menstrüel döngünün 14. gününde kanda östrojen düzeyi artar. Östrojen düzeyinin artması; endometriyumun foliküler (proliferatif) evreye girmesini, spermiumların girişini kolaylaştıracak biçimde servikal mukusun artmasını ve hipofiz tarafından LH salgılanmasını indükler. LH seviyesinin pik yapmasıyla olgunlaşmaya sebep olan faktörlerin etkisi artar. Mayoz I'in profaz aşamasında kalan

primer oosit Mayoz I'i tamamlar; sekonder oosit ve birinci polar cisimcik oluşur. Yani Graaf folikülü sekonder oosit içermektedir. ⁽¹²⁾

Puberteden menopoza dönemine kadar ovulasyon 28 günde bir meydana gelir ve döngünün ortalarında gerçekleşir. Ovulasyonda nadir olarak aynı anda birden fazla oosit atılabildiği bilinse de genellikle bir oosit atılır. ^{(13) (14)}

Ovulasyon sonrasında Graaf folikülünde iç basınçta düşme meydana gelir ve kısa bir süreliğine teka katmanlarından kan sızarak folikül içerisine kan toplanır. Ovulasyon sonucunda oluşan yapıya korpus rubrum (kırmızı cisim) denir.

2.3. FOLİKÜLOGENEZİS VE OOSİT MATURASYONU

Overlerin fizyolojik olarak başlıca iki görevi mevcuttur: düzenli aralıklarla oosit ve steroid(östradiol ve progesteron) hormon üretmek. Bu fizyolojik görev için foliküllerin ovaryan siklus adı verilen, folikülün olgunlaşması, ovulasyonu, korpus luteum oluşumu ve regresyon aşamalarından geçmesi gerekir.

Folikülogenez; oositlerin etrafını sarmış olan granüloza hücrelerinin gelişerek proliferasyon olduğu sürece denir. Fetal yaşamla başlayıp, oositlerin büyümesi, granüloza hücrelerinin bölünmesi ve teka tabakasının gelişmesiyle devam etmektedir. ⁽¹⁵⁾ Folikülogenez ve oogenezi; fertilize olabilen ve embriyonel gelişim gösterebilen matur oositi meydana getirmek için gap junction gibi bağlantılar aracılığıyla paralel olarak iletişim ve koordinasyon sağlamaktadır. Oosit olmaması folikülün de oluşmaması anlamına gelir ve oosit gelişimi çevresinde bulunan granüloza hücreleri aracılığıyla düzenlenir. Oositler; folikül oluşumu, düzenli granüloza hücrelerinin çoğalması, steroid yapımının düzenlenmesi ve gelişen folikülün üç boyutlu yapısının korunmasını sağlayan sinyalleri salgılar. Ek olarak granüloza hücre sinyalleri, mayotik duraklamayı düzenler ve oositin mayoz bölünmeyle gelişiminin devamlılığını sağlar. ^{(16) (17)}

Menarştan menopoza kadar düzenli olarak folikül gelişmesi devam eder. Her ay bir grup primordial folikül olgunlaşma sürecine girer ve yalnızca bir olgun folikülün çatlamasıyla yumurtlama gerçekleşir.

Folikülogenezis ve oosit maturasyonu aynı zamanda gerçekleşir ve birbiriyle uyumludur. (18)

Oosit maturasyonu, mayoz bölünme esnasında oositin profaz I'den metafaz II'ye kadar gerçekleşen olaylardır. Oosit olgunlaşması nükleer ve sitoplazmik maturasyon olmak üzere iki kısımda incelenir: (19)

1) Nükleer maturasyon: LH, nükleer maturasyonun başlaması için indükleyici etkiye sahiptir. Başta östrojenler olmak üzere steroidler nükleer maturasyonun sürekliliğini sağlamak adına gereklidir. Oosit Profaz I'in diploten aşamasındayken çekirdek zarı yıkılmamıştır. Bu yüzden oositin hücre çekirdeği Germinal Vezikül (GV) olarak adlandırılmaktadır. Oosit maturasyonu esnasında meydana gelen ilk olay; Germinal vezikülün yıkılması (Germinal Vesicle Break Down-GVBD)'dir. LH etkisiyle Germinal Vezikül yıkımı başlar ve sonrasında kromozom yoğunlaşır, iğ iplikleri oluşur ardından homolog kromozomlar metafaz plağı üzerine yerleşir. Birinci metafazdan sonra birinci anafaz ve telofaz gerçekleşir ve sitoplazma miktarı açısından eşit olmayan sekonder oosit ve birinci polar cisim oluşur. II. mayoz interfaz aşamasına girmeden başlar. II. mayozun metafaz safhasında ikinci bir bekleme meydana gelir ve bu sırada ovulasyon oluşur. (12)

(19) Fertilizasyon gerçekleşirse II. mayoz tamamlanır ve sonucunda oluşan, sitoplazma bakımından zengin hücreye ovum denir. Diğer hücre ise sitoplazma bakımından fakir fakat ribozom, mitokondriyon ve kortikal granüllere sahip olan ikinci polar cisimdir. (19)

2) Sitoplazmik maturasyon: Birinci polar cisimciğin oluşumuyla perivitellin boşluk büyür, mitokondriyonların sayısı artar ve Golgi kompleksleri tarafından kortikal granüllerin salgılanmasıyla ooplazma granüllü hale gelir. İlk merkeze yerleşmiş olan mitokondriyonlar oositin gelişmesiyle perifere yerleşir. Sitoplazmik maturasyon anında önemli olan mitokondriyonlar, hücre içi metabolik olaylarda, hücre farklılaşması ve proliferasyonunda yer alırlar. Fertilizasyonun başarılı olabilmesi için; oosit maturasyonu ve follikülogenezisin, kromozom düzenlenmesinin ve ovulasyonun uyum içinde ve aynı anda gerçekleşmesi gerekir. (20) (21)

2.4. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT/ART) temelde ovulasyon indüksiyonunu ve oosit eldesini, ejakulat veya cerrahi yöntemlerle elde edilen spermelerin in vitro ortamda bir araya getirilerek elde edilen embriyoların uterin kaviteye transferini kapsayan tedavi sürecine denir. (22)

YÜT; infertiliteyi çözüme amacıyla geliştirilmiş birçok ileri tekniği barındırmaktadır. Hasta yaşı, infertilite etiyojisi, süresi gibi birçok faktör göz önünde bulundurularak çözüm olabilecek en sağlıklı teknikler seçilerek uygulanmaktadır.

YÜT;

- İn Vitro Fertilizasyon (IVF)
- İntrauterin İnseminasyon (IUI)
- İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)
- Gamet İntrafallopian Transfer (GIFT)
- Zigot İntrafallopian Transfer (ZIFT)
- Dondurulmuş Embriyo Transferi (DET)
- Donör Oosit Kullanımları olarak sınıflandırılabilir. Günümüzde teknolojik ve bilimsel gelişmeler IVF'in başarı oranlarını arttırmıştır. Bu nedenle GIFT ve ZIFT daha az tercih edilmektedir.

Yardımcı Üreme Tekniği siklusu; ⁽²³⁾

- Çok sayıda folikül büyümesini stimüle ederken doğal siklusu baskılayıp hipofiz bezini baskılamak için ilaç uygulaması
- Over stimülasyonu için ilaç tedavisi başladıktan sonra foliküllerin büyümesinin aralıklı olarak izlenmesi
- Foliküller uygun büyüklüğe ulaştığında ovulasyonun tetiklenmesi
- Oosit aspirasyonu, erkek faktöründen sperm toplanması
- İn vitro fertilizasyon (IVF) ya da İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) yöntemiyle fertilizasyonun gerçekleştirilmesi
- Embriyo kültürü prosedürleri
- Endometrium hazırlanması, embriyo transferi için uygun zamanın belirlenmesi, transfer edilecek embriyo sayısının ve kalitesinin belirli prosedürlere göre belirlenmesi, kullanılacak kateter tipinin belirlenmesi ve embriyonun uterusu yerleştirilmesi
- Luteal fazın progesteron, E2, hCG gibi ajanlarla desteklenmesi adımlarından oluşmaktadır.

2.4.1. İn Vitro Fertilizasyon (IVF)

İn vitro fertilizasyon, ekzogen gonadotropinler aracılığıyla sağlanmış kontrollü overyan stimülasyonla başlayan, transvajinal ultrason yardımıyla oosit aspirasyonu sonrasında laboratuvar ortamında elde edilen embriyonun uterusu transferi işlemidir. ⁽²⁴⁾

1976 yılında fizyolog Dr. Edwards ve jinekolog Dr. Steptoe tarafından ilk IVF gebeliği gerçekleştirilmiştir fakat oluşan gebelik, ektopik gebeliktir. Yine Dr. Edwards ve Dr.

Steptoe'ya ait çalışmalarla 45 yıl önce uterin gebelik sağlanmış, 1978 de Louise Brown adında sağlıklı bir bebeğin dünyaya gelmesi sağlanmıştır. ⁽²⁵⁾

IVF başarısını etkileyen en önemli parametre kadın yaşıdır. Kadın yaşı oosit sayısı, kalitesinin en iyi göstergesidir. Kadın yaşına bağlı olarak yardımcı üreme teknikleri başarı oranı düşeceğinden 35 yaş ve üzeri kadınlarda 6 aydan fazla beklenmesi önerilmemektedir. ^{(26) (27)}

Kadın yaşının artmasıyla gebelik şansı azalsa da IVF yöntemi ileri yaş hastalarda canlı gebelik başarı oranlarını arttırmaktadır. ⁽²⁸⁾

2.5. OVER REZERVİ

Over rezervi, herhangi bir zamanda overdeki oosit sayısı ve kalitesi ile ilgili bir tanımdır ve kadının reproduktif potansiyelini gösterir. ⁽²⁹⁾ Over rezervine göre tedavi seçimi IVF sonucundaki başarıyı etkilemektedir.

2.5.1. Over Rezerv Testleri

Yaş: Yaş ilerledikçe oosit kalitesi ve sayısı düşer. Ovaryan rezervi belirlemede önemli bir belirteçtir.

AMH: AMH indirekt olarak toplam folikül sayısını temsil eder. AMH, ovaryan cevabı göstermektedir ve antral folikül sayımında FSH ve inhibin B'den daha iyi bir belirteçtir. ⁽³⁰⁾

FSH: Ovaryan rezerv ölçüm yöntemlerinden en basit olan ve en sık kullanılan yöntem erken foliküler fazdaki serum FSH konsantrasyonudur. ⁽³¹⁾

E2: Over rezervi hakkında bilgi veren bir diğer yöntem erken foliküler fazdaki östradiol düzeyidir. E2 düzeyinin <45 pg/ml olması beklenirken >80 pg/ml olması düşük cevabı öngörmektedir. Aynı zamanda erken estradiol artışı FSH değerini baskılayarak over rezerv değerlerinin yanlış değerlendirilmesine yol açabilir. ⁽³²⁾

İnhibin-B: Granüloza hücrelerinden salgılanan İnhibin-B, FSH salınımını baskılar. Aynı zamanda İnhibin-B düzeyi yaşın artması ve over rezervinin azalmasıyla beraber azalır. İnhibin-B düzeyinin 45 pg/ ml altında olduğunda gebelik oranının düşük olduğu bildirilmiştir. ⁽³³⁾

2.6. IVF AŞAMALARI

2.6.1. Kontrollü Ovarian Hiperstimülasyon

IVF yöntemiyle meydana gelen ilk gebelik doğal sıklardan toplanan oositlerle elde edilmiş olmasına rağmen çok sayıda ve iyi kalitede oosit elde edebilmek için, ovarian folikül gelişimi farmakolojik ajanlarla indüklenmektedir. ⁽³⁴⁾ Bu protokollere KOH (Kontrollü ovarian hiperstimülasyon) denilmektedir.

FSH bu uygulamalarda en önemli hormondur. ⁽³⁵⁾ Toplanan yumurta sayısı taze IVF sikluslarında gebelik başarısını arttırmaktadır. Bir sıklarda 15 oosit elde edilmesiyle canlı doğum oranının en yüksek olduğu çalışmalar bildirilmiştir. ⁽³⁶⁾ Tek folikül gelişiminde canlı doğum şansı %8.4 iken multifoliküler gelişimde canlı doğum şansı %15'tir. ⁽³⁷⁾

2.6.2. Monitorizasyon

Folikül gelişimini kontrol amaçlı görüntülenmesidir. Folikül gelişimi uygunluğuna göre oosit aspirasyonu yapılır.

2.6.3. Folikül Aspirasyonu

hCG enjeksiyonundan 34-36 saat sonra OPU (oocyte pick-up, folikül aspirasyonu) gerçekleştirilir. Transvajinal ultrason eşliğinde yapılan anesteziyi bir işlemdir. ⁽³⁸⁾ OPU'nın erken yapılması immatür oosit eldesine sebep olurken; işlemin geç yapılması spontan ovulasyon riski oluşturmaktadır. ⁽³⁹⁾ Enfeksiyon riski düşüktür fakat antibiyotik tedavisi uygulanabilir. Oosit toplama uygulaması için vajen steril salin ile birkaç kez yıkanarak hazırlanır. Mesanenin boş olması yaralanmayı önlemek bakımından önemlidir. Plastik steril bir kılıf içindeki transvajinal proba eklenen rehber içinden 16-17

Gauge aspirasyon iğnesi geçirilir. Ultrason eşliğinde vajinal fornikslerden önce en yakın ve en büyük olan follikül içine sonra ikinci follikül içine sokulur foliküler sıvı ve oositler aspire edilir. 10 mm'den büyük folikülleri toplamak amacıyla birkaç kez overe girilmesi yeterlidir. Folikülde boyut gelişimi olduğu halde oosit olmaması durumuna boş folikül sendromu denir. Boş folikül sendromu hCG enjeksiyonunun yapılmadığını ya da etkisiz kaldığının göstergesi olarak düşünülebilir. Tek overde oosit bulunmaması durumunda diğer overe geçmeden işleme son vermek ve hCG enjeksiyonu tekrarlanarak 36 saat sonra diğer overdeki foliküllerin aspire edilmesi tavsiye edilir. ⁽⁴⁰⁾ Oosit toplama işlemi komplikasyonlarından en sık görüleni iğnenin geçtiği lateral fornikslerden kanamanın oluşmasıdır ve tamponla 1-2 dk kompresyon yapılır. Çok nadiren barsak, mesane, damar gibi organlarda yaralanmalar oluşabilmektedir. ⁽⁴¹⁾

“Oosit toplama işlemi tamamlandıktan hemen sonra oosit maturasyonları değerlendirilir: ⁽⁴²⁾

- Grade I (immatür profaz): Polar body yok, germinal vezikül koyu, kompakt kümülüs mevcuttur.
- Grade II (metafaz I): Polar body var, germinal vezikül yoktur. Kümülüs geniş, oosit açık renktir.
- Grade III (metafaz II): Polar body var, ooplazma düzgündür. Kümülüs geniş görünümlüdür.
- Grade IV (postmatür): Kümülüs yığın halinde veya yok, polar body var, ooplazma koyu görünümlüdür.
- Grade V (atretik): Kümülüs yok, polar body nükleus dejenere görünümlü vakuol mevcuttur.”



Şekil 2.1. Germinal Vezikül, Metafaz I ve Metafaz II oositler



3. MATERYAL VE METOD

Bu retrospektif veri analizi; 1 Temmuz 2020 ile 1 Aralık 2021 tarihleri arasında, Centrum Clinic Özel Ankara Kadın Sağlığı ve Tüp Bebek Merkezi'nde Yardımla Üreme Teknikleri tedavisi gören ve dahil edilme kriterlerini karşılayan olguların verilerinin retrospektif-kesitsel olarak incelenmesi ile yapılmıştır. Kullanılan veriler merkezdeki dosya ve merkezin elektronik veri tabanından elde edilmiştir. Veriler sadece tez araştırması için kullanılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilme kriterleri;

- YÜT tedavisi (IVF/ICSI) endikasyonu olan olgular
- IVF/ICSI tedavisi esnasında herhangi bir nedenle tedavisi iptal edilmemiş ve rutin tedavi şemasına uyumuş olan olgular
- Yumurta toplama günü toplanan oosit sayısı 5 ile 20 oosit arasında olan olgular
- Değerlendirme esnasında en az 2 olgun (Metafaz II evresi) oosit tespit edilen olgular olarak belirlenmiştir.

Çalışmamıza;

- Aspirasyon sonrası oosit veya matur oosit tespit edilemeyen bireyler
- PGT-A, IVM siklusları
- Elde edilen oositlere ek işlem yapılması gereken bireyler (elektrik aktivasyonu, piezo, kalsiyum iyonofor vs.)
- Eksik veya yanlış ilaç kullanan bireyler
- Genetik hastalığı olan bireyler

- Anormal kromozom sayısına sahip bireyler
- 5'ten az oosit elde edilen bireyler dahil edilmemiştir.

Çalışmamızda oosit matürasyon eşik değeri %75 olarak belirlenmiş olup, oosit toplama günü %75 ve üzeri M2 oranı saptanan olgular **normal maturasyon (norm mat)**, %75 altı M2 değeri saptanan olgular ise **düşük maturasyon (low mat)** grubu olarak 2 ana gruba ayrılmıştır. Bu 2 grup arasında yaş, AMH, TSH, toplam kullanılan gonadotropin dozu (IU), stimülasyon süresi (gün), stimülasyon protokolü, maksimum östradiol seviyesi (E2, pg/ml), ovulasyon tetikleme günü, tetikleme ajanı parametreleri, 2 grup arasında karşılaştırılmıştır. Ayrıca genel parametreler arasında korelasyon analizleri de uygulanmıştır.

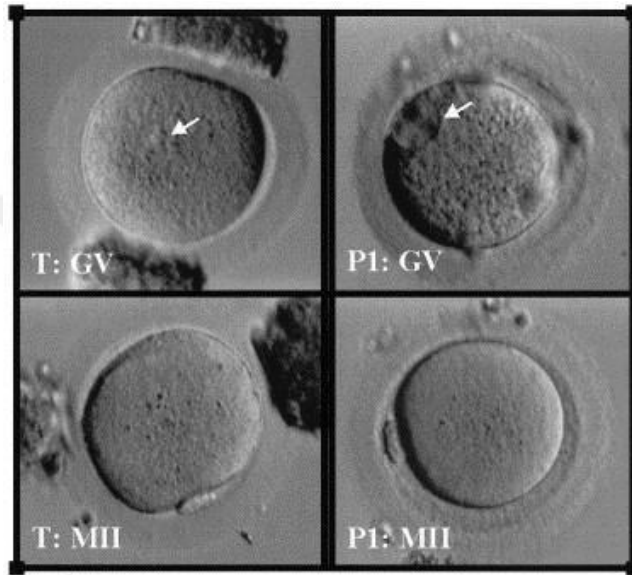
3.1. KONTROLLÜ OVARYAN STİMÜLASYON

Merkezde YÜT(IVF/ICSI) tedavisi planlanmış olgulara sikluslarının uygun zamanlarında bazal ultrasonografi (USG) ölçümleri yapılmıştır. Kısa antagonist protokol uygulanan olgulara menstrüel döngünün 2.günü USG yapılmış ve stimülasyon hMG ve/veya rec FSH ile AMH değerine bakılmak koşulu ile planlanmıştır (150-300 IU/gün). Uzun protokol uygulanacak olgulara, bir önceki sikluslarının 21. günü triptorelin asetat başlanmış olup, yeni siklus 2. günlerinde serum E2 düzeyi ölçümüne bakılmak koşulu ile hMG ve/veya rec. FSH ile, yine AMH değerine bakılmak koşulu ile planlanmıştır (150-300 IU/gün). Önde giden folikül çapları >17 mm olduğunda ovulasyon tetiklemesi rec hCG (250 mcg) ile veya triptorelin asetat (0,2 mg) ile kombine şekilde uygulanmıştır.

3.2. FOLİKÜL ASPİRASYONU

Folikül aspirasyonu hCG enjeksiyonunu takip eden 34-36 saat sonra gerçekleştirildi. Anestezi işlemi uygulandı. İşlem için vajen steril serum fizyolojik ile yıkandı. İşlem için 17 G steril aspirasyon iğneleri takılı transvajinal prob steril kılıf içine sarılarak en uygun vakum basıncında (100-150 mmHg) ultrasonografi eşliğinde kullanılarak folikül aspirasyonu yapıldı. Kliniğin rutin protokolü olarak beklenen oosit sayısı <5 olan olgulara

foliküler yıkama uygulandığından, çalışmaya dahil edilen olgulara yıkama yapılmadı. Foliküller sıvı flashing medium içeren (EBSS) tüplere alındı. Laminar air flow kabinin içerisinde Petri dishlerine konulan foliküler sıvı içerisinde stereo mikroskop ile oositler bulundu. Pastör pipeti ile uygun solüsyon içeren four well kaplarına alındı. Oosit kalitesi ve embriyo gelişiminin ısı, osmolarite ve pH değişimlerinden etkilenmemesi için oositler en kısa zamanda kültür medyumuna konulup inkübatöre yerleştirildi.



şekil 3.1. *GV, MII oosit*⁽⁴³⁾

3.3. DENDASYON

Mikroenjeksiyon uygulamasından önce oositlerin etrafında bulunan kümülüs ve korona hücrelerin temizlenmesi için cam Pasteur pipetler kullanılarak hyalüronidaz enzimi ile uzaklaştırıldı. Korona-kümülüs hücrelerinden ayrılan oositler aynı pipetle oosit kültür mediumunda 4-5 kez yıkandı. Kümülüs-korona kompleksinden ayrılan oositler polar cisimciğin varlığı (MII) veya yokluğu (MI) ya da germinal vezikül (GV) varlığı açısından değerlendirildi. Takibinde yapılacak işlemler ve immatür oositlerin maturasyonlarını tamamlamaları için inkübatöre kaldırıldı.

3.4. VERİ ANALİZİ

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 25) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin normallik durumları; *Kolmogorov Smirnov testi* ile kontrol edilmiştir. Normallik $p > \alpha = 0.05$ olarak hesaplanmıştır. Çalışmada elde edilen verilerin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler sürekli(sayısal) değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama \pm standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum tablo halinde verilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlenmiştir. Bağımsız iki grup karşılaştırılmasında sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda *Mann Whitney U test* kullanılmıştır. Bağımsız ≥ 3 grup karşılaştırılmasında sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda “Kruskal Wallis” test (X^2 -p değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler arasındaki ilişkide *Sperman's rho* korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Değişkenin (bağımlı) diğer değişkenler (bağımsız) tarafından açıklandığını belirleme durumunda Lojistik Regresyon modeli kullanılmıştır. Gruplara göre kategorik değişkenler arasında farklılık karşılaştırmalarında *Ki-Kare testi* kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Belirtilen zaman aralığında, toplamda 500 olgunun verileri analiz edildi. Verilerin analizi sonucunda **250** olgunun dahil edilme kriterlerini karşılarken incelenen diğer olguların; toplanan oositlere ek işlem yapılması gerekliliği, genetik hastalığı belirlenen bireyler olması, eksik veya yanlış ilaç kullanan bireyler olması, 5'ten az sayıda oosit eldesi gibi bir veya daha fazlasının dahil olduğu nedenler ile dahil edilmedi, sonuç olarak toplamda 201 sayıda olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen popülasyonun genel yaş ortalaması 32 (32±1), ortalama AMH değeri 2,96 (2,96±1) olarak saptanmıştır. Çalışma grubunun 193'ü (%96) kısa, 8'i (%4) uzun protokol ile YÜT tedavisine alınmıştır.

Çalışmada 54 olguda <%75 MII değeri saptandığından low mat grubuna dahil edilmiştir. Düşük oosit maturasyonu oranı, genel popülasyonun %26,6'sını oluşturmaktadır. 147 sayıda olgu ise >%75 M2 sonucu gösterdiğinden normal maturasyon grubuna dahil edilmiştir. Genel popülasyonun %73,5'ini oluşturmaktadır.

Gruplar arasında yaş (low mat; 32 vs. normal mat; 32 p=0.7), TSH (low mat;1,99 vs. normal mat; 1,96 p=0.443), toplam kullanılan gonadotropin dozu (IU) (low mat; 1762 vs. normal mat; 2025 p=0.096), stimülasyon süresi (gün) (low mat; 10 vs. normal mat; 10 p=0.68), stimülasyon protokolü, maksimum östradiol seviyesi (E2, pg/ml) (low mat; 2306 vs. normal mat; 2314 p=0.75), ovulasyon tetikleme günü, tetikleme ajanı (tek: low mat; 45 vs. normal mat; 121 – çift: low mat; 9 vs. normal mat; 26 p=0,86) parametreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Maturasyon kategorileri arasında AMH dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. AMH değerleri, **low mat** kategoride (3.5), **normal mat** kategorisine (2.8) göre daha yüksek bulunmuştur. (p=0.047). (Tablo-1) (Mann Whitney U testi)

Gruplar arasında;

- Toplanan oosit sayısı değerleri, **low mat** kategoride (9), **normal mat** kategorisine (7) göre daha yüksek bulunmuştur (p=0.017).

- Maturasyon kategorileri arasında **MII oosit sayısı** dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. **MII oosit sayısı** değerleri, **norm mat** kategoride (7), **low mat** kategorisine (6) göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).
- **MI oosit sayısı** değerleri, **low mat** kategoride (2), **norm mat** kategorisine (1) göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).
- Maturasyon kategorileri arasında **GV oosit sayısı** dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. **GV oosit sayısı** değerleri, **low mat** kategoride (2), **norm mat** kategorisine (0) göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Çalışma genelinde, çeşitli parametrelerin kendi içlerinde yapılan korelasyon analizleri sonucunda;

- **Kadın yaşı** ve **AMH** değişkenleri arasında negatif yönlü, zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardır ($r=-0.237$, $p<0.001$).
- **Toplam indüksiyon süresi** ve **Max E2** değişkenleri arasında pozitif yönlü, zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardır ($r=0.346$, $p<0.001$).
- **Toplam indüksiyon süresi** ve **toplanan oosit sayısı** değişkenleri arasında pozitif yönlü, zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardır ($r=0.231$, $p<0.001$).
- **Toplam indüksiyon süresi** ve **M2 oosit sayısı** değişkenleri arasında pozitif yönlü, zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardır ($r=0.244$, $p<0.001$).
- **Max E2** ve **toplanan oosit sayısı** değişkenleri arasında pozitif yönlü, orta dereceli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardır ($r=0.518$, $p<0.001$).

- **Max E2 ve M2 oosit sayısı** değişkenleri arasında pozitif yönlü, orta dereceli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardır ($r=0.481$, $p<0.001$).
- **Toplanan oosit sayısı ve M2 oosit sayısı** değişkenleri arasında çok pozitif yönlü, güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardır ($r=0.856$, $p<0.001$).
- **Gonadotropin Toplam Doz ve MAX E2** değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktur ($r=0.007$, $p=0.921$).
- **Gonadotropin Toplam Doz ve Toplanan Oosit Sayısı** değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktur ($r=-0.049$, $p=0.489$).
- **Gonadotropin Toplam Doz ve M2 Oosit Sayısı** değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktur ($r=0.035$, $p=0.625$).
- **Gonadotropin Toplam Doz ve Toplam indüksiyon süresi** değişkenleri arasında pozitif yönlü, orta dereceli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardır ($r=0.470$, $p<0.001$).

Tablo 4.1. Olguların maturasyon yüzdelerine göre parametrelerin karşılaştırılması

Protokol	low mat (n=54)	Normal mat (n=147)	Test değeri	İstatistiksel analiz*
Değişken (N=201)	Medyan[Min, Max]	Medyan[Min, Max]	U	p
Kadın yaşı	32[22,42]	32[20,47]	0.3838	,701
AMH	3.555[0.592,22.47]	2.84[0.022,16.35]	1.9847	0.047
TSH	1.995[0.048,6.34]	1.969[0.1 , 20.67]	-0.7674	0.443
Gonadotropin Toplam Doz	1762.5[240,3900]	2025[937.5,4348]	-1.6665	0.096
Toplam İndüksiyon Süresi	10[7,16]	10[7,15]	-0.4067	0.684
MAX E2	2306.5[790,17594]	2314[40,8626]	0.3146	0.753

Tablo 4.2. MII, MI ve GV oosit sayılarının maturasyon oranına göre karşılaştırılması

Protokol	low mat (n=54)	Normal mat (n=147)	Test değeri	İstatistiksel analiz*
Değişken (N=201)	Medyan [Min., Max]	Medyan [Min., Max]	U	p
M2 Oosit Sayısı	6[3,13]	7[4,18]	-3.3124	<0.001
M1 Oosit Sayısı	2[0,6]	1[0,3]	6.7902	<0.001
GV Oosit sayısı ortalama	2[0,6]	0[0,3]	7.773	<0.001

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde 2 bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann Whitney U” test (U-p değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Tablo 4.3. Maturasyon oranına göre gonadotropin toplam doz, toplanan oosit sayısı, yumurta çatlatma ajanı parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken (N=201)	β	SE	Wald	df	p	95% G.A. OR		
						OR	Alt	Üst
Toplanan Oosit Sayısı	-0.081	0.048	2.913	1	0.088	0.922	0.840	1.012
Gonadotropin Toplam Doz	0.000	0.000	2.671	1	0.102	1.000	1.000	1.001
Yumurta Çatlatma Ajanı	-0.075	0.438	0.029	1	0.864	0.928	0.393	2.189
Sabit	0.937	0.798	1.379	1	0.240	2.553		

*Referans kategori: low mat

Hastalarda maturasyon durumu gözetilerek, toplanan oosit sayısı, gonadotropin toplam doz ve yumurta çatlatma ajanı parametreleri dahil edilerek kurulan Lojistik Regresyon modeli sonucunda; optimal model tabloda verilmiştir. Toplanan oosit sayısı, gonadotropin toplam doz ve yumurta çatlatma ajanı parametrelerinin maturasyon üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Son olarak, gruplar arasında ovulasyon tetikleme ajanı kullanım farklılığını araştırmak amacıyla **ki kare analizi** uygulanmıştır. Ki kare testine göre katılımcıların Yumurta çatlatma ajanı ile maturasyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir ($p>0.05$). Yumurta çatlatma ajanı tek olan %27,1 kişinin düşük

maturasyon, %72.9u ise normal maturasyon oranına sahiptir. Yumurta çatlatma ajanı çift olan ise %27,7 kişinin düşük maturasyon, %74,3 ü ise normal maturasyon oranına sahiptir.



5. TARTIŞMA

Mevcut retrospektif veri analizinde, maturasyon oranı eşik değerini %75 olarak belirlediğimizde düşük maturasyon ve normal maturasyon şeklinde belirlenen iki grup arasında karşılaştırılma yapıldığında; TSH düzeyi, kadın yaşı dağılımı, toplam indüksiyon süresi, kullanılan ovulasyon tetikleme ajanı (hCG veya çift tetikleme), ovaryan stimülasyon süresi, kullanılan kümülatif gonadotropin dozu, toplam indüksiyon süresi, maksimal serum östradiol düzeyi, kullanılan ovulasyon ajanı parametreleri ile maturasyon kategorileri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Yaptığımız çalışmada yeterli sayıda olgu olmadığından normal maturasyon oranı eşik değerini %75 olarak belirledik. Yapılan çalışmalarda maturasyon oranına etkisi belirlenen parametrelerle beraber belirlenen eşik değeri farklılık göstermektedir. Parella ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada maturasyon oranı %76-100, %51-75, %26-50, %1-25 olmak üzere 4 farklı grupta incelenmiştir.⁽⁴⁴⁾ Wiesak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada maturasyon oranları <%30, %30-69, >%70 olarak 3 grupta incelenmiştir.⁽⁴⁵⁾ Literatürde genel kabul görmüş bir eşik değeri olmamakla birlikte, <%30, %30-70 ve >%70 değerleri sıklıkla kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızdaki denek sayısı az olduğundan ve gruplar arasındaki dağılımlar homojen olmadığından, uygun karşılaştırma yapılabilmesi için eşik en üst sınır olan %70-75 olarak kabul edildi.

Bizim çalışmamızın genel sonuçlarına bakıldığında, olguların yaklaşık %26'sında oosit maturasyonunun %75'in altında olduğunu izlemekteyiz. Literatürde düşük maturasyon eşik değeri %30 olarak alındığında genel olarak düşük maturasyonu olan olguların genel popülasyonda %1 ile %6 arasında değiştiğini görmekteyiz. Bizim çalışmamızda %26 olmasının altında yatan asıl neden eşik değerin %75 olarak alınması idi. Bizim çalışmamızın genel yaş ortalaması 32 idi. Literatürde farklı yaş ortalamalarında farklı maturasyon oranları saptanmıştır. Örnek olarak Lin ve arkadaşlarının çalışmasında düşük maturasyon saptanan olguların yaş ortalaması, normal saptananlara göre daha ileri saptanmıştır (33.7 vs. 32.2, p=0.000).⁽⁴⁶⁾ Aynı zamanda çalışmamızda literatürlere benzer şekilde kadın yaşı arttıkça toplanan oosit sayısının ve MII oosit sayısının düştüğü gözlemlendi.

Literatürde, YÜT IVF/ICSI sikluslarında, ovaryan stimülasyona yanıtın öngörüsü için en sık kullanılan 2 parametre; serum AMH ve erken foliküler dönem antral folikül sayımıdır (AFC). Genel olarak serum AMH düzeyleri ile toplanan oosit sayıları arasında doğrusal ilişki olduğu söylenebilir. Lehmann ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, serum AMH düzeyinin toplanan oosit sayısı ve bununla beraber MII oosit sayısı bakımından anlamlı bir belirteç olduğu kaydedilmiştir. ⁽⁴⁷⁾ Benzer şekilde, Xi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada AMH düzeyi ile FSH düzeyi, siklusun 3. Günü E2 düzeyi ve elde edilen oosit sayısının klinik gebelik oranları arasında paralel bir ilişki olduğu kaydedildi. ⁽⁴⁸⁾ Aslında elde edilen toplam oosit sayısı artışı ile M2 sayısında artış da beklenebilir. Akdoğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IVF sikluslarında elde edilen oosit sayısı ne kadar yüksek olursa MII oosit sayısının da doğru orantılı olarak arttığı kaydedildi. ⁽⁴⁹⁾ Bu artış da doğal olarak gebeliklere ve canlı doğum oranlarına pozitif yönlü katkıda bulunabilir. Literatürde serum AMH, FSH düzeyleri ile oosit sayıları ve gebelik olasılıkları arasında pozitif korelasyonun izlendiği çalışmalar mevcuttur. ⁽⁵⁰⁾ ⁽⁵¹⁾ Bizim çalışmamızda, serum AMH düzeyi yüksek olan grupta, benzer şekilde toplanan oosit sayısı da fazla saptandı. Ancak bu durum, MII sayısına yansımada. Bunun muhtemel açıklaması, düşük MII grubunda denek sayısının az olması idi. Yani istatistiksel olarak tip 2 hata durumu ile açıklanabilir. Ancak, fazla serum AMH ve fazla toplanan oosit sayısının neden MII verimine yansımadağına dair farklı hipotezler de araştırılmalıdır.

Çalışmamızda çoğunlukla kısa antagonist protokolün kullanıldığı göze çarpmaktadır. Dünya genelindeki YÜT sikluslarında da benzer şekilde kısa protokol daha çok tercih edilmektedir. ⁽⁵²⁾ ⁽⁵³⁾ Kısa ve uzun protokol uygulanan olguların YÜT siklus sonuçlarında elde edilen oosit ve MII oranları arasında literatürde farklı sonuçlar bulunmaktadır. ⁽⁵³⁾ Jianping Ou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aynı yaştaki hastalar gruplandırıldığında uzun protokol ve kısa protokol uygulanan hastalar kıyaslandı. ⁽⁵⁴⁾ Tüm yaş gruplarında uzun protokol uygulanan hastalarda toplanan oosit sayısı kısa protokol uygulanan hastalara göre yüksek çıktığı kaydedildi. Yine aynı çalışmada uzun protokol uygulanan hastalarda MII oosit sayısının daha yüksek olduğu gözlemlendi. Ancak bazı çalışmalarda kısa ve uzun protokol ile sonuçların benzer olduğu da ortaya konulmuştur. ⁽⁵⁴⁾ Kiral'ın 715 hasta dahil edilerek yaptığı çalışmada gonadotropin dozu, tedavi protokolü ve

gonadotropin türünün MII oosit sayısını etkilemediğini kaydetti. ⁽⁵⁵⁾ Bizim çalışmamızda, oosit sayıları için protokoller arasında belirgin farklılık saptanmadı. Ancak hem genel olgu sayısının az olması hem de uzun protokol olgularının görece azlığı nedeniyle, net bir hükme varmak zordur. Matur oosit verimini ölçmek için 2 grubu direkt karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde oosit maturasyon oranları üzerinde etki etmesi muhtemel faktörlerin karşılaştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Bu parametreler genel olarak; kadın yaşı, stimülasyon süresi, rezerv testleri, protokoller, hormonal değerler, infertilite süresi, vücut kitle indeksi (VKİ), toplanan oosit sayısı gibi önemli parametrelerdir. Lin ve ark'nın yaptığı geniş retrospektif analizde, <math>< 30\%</math> maturasyon oranı olma olasılığının özellikle primer infertilite varlığı, VKİ, önceki IVF denemeleri, toplanan oosit sayısı, protokolün anlamlı olarak etkili olduklarını saptamışlardır. ⁽⁴⁶⁾ Bir diğer analizde ise >38 yaş olgularda düşük maturasyon için yaş, infertilite süresi, protokol ve toplanan oosit sayısının anlamlı şekilde etkili olduğunu bildirmişlerdir. ⁽⁵⁶⁾ Bazı çalışmalara göre protokol, infertilite süresi, toplanan oosit sayısı ve yaş ile anlamlı farklılıklar saptansa da, bizim çalışmamızda sayılan tüm parametrelerde %75 eşik alındığında regresyon analizi sonucunda anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun muhtemel sebebi denek sayımızın az olmasıdır.

Çalışmamızda gruplandırmadan bağımsız olarak AMH düzeyi ve kadın yaşı arasında negatif yönlü; istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu gözlenmiştir. Bunun açıklaması olarak, yaş ile birlikte over rezervinde azalmanın doğal bir sonuç olduğu yorumu yapılabilir. Benzer şekilde literatürde serum AMH ile toplanan oosit sayısı arasında doğru orantılı, kadın yaşı ve AMH arasında ters orantılı bir ilişki vardır. ⁽⁵⁷⁾ ⁽⁵⁸⁾

Çalışmamızın birtakım ciddi kısıtlamaları vardır. Öncelikle bu çalışma kesitsel bir retrospektif çalışmadır. Denek sayımız azdır ve gruplar arasında dengesiz dağılım izlenmiştir. Böylece optimal eşik değerleri alınamamıştır. Bu da doğal olarak regresyon analizi sonuçlarımıza yansımıştır. Daha fazla sayıda denek olan ve optimal eşik değeri belirlenmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Organization WH. Recent advances in medically assisted conception: Report of a WHO Scientific Group. Recent advances in medically assisted conception: report of a WHO scientific group 1992. .
2. Yin H, Jiang H, He R, Wang C, Zhu J, Cao Z. Cumulative live birth rate of advanced-age women more than 40 with or without poor ovarian response. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2019; 58:201-205.
3. La Marca A, Minasi MG, Sighinolfi G, et al. Female age, serum antimüllerian hormone level, and number of oocytes affect the rate and number of euploid blastocysts in in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2017; 108:.
4. Vaiarelli A, Cimadomo D, Ubaldi N, Rienzia L, Ubaldia FM. What is new in the management of poor ovarian response in IVF? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2018; 30:155-162. .
5. Farr SL, Schieve LA, Jamieson DJ. Pregnancy loss among pregnancies conceived through assisted reproductive technology, United States, 1999-2002. *Am J Epidemiol* 2007; 165:1380-1388. .
6. Leader J, Bajwa A, Lanes A, et al. The Effect of Very Advanced Maternal Age on Maternal and Neonatal Outcomes: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can* 2018; 40:1208-1218.
7. World Health Organization, W.B., World report on disability 2011. 2011: p. 297. .
8. Rogers PaJL, Uterine receptivity and embryo transfer. 1999, Handbook of in vitro fertilization, 2nd ed. Boca Raton, CRC Press. .
9. World Health Organization: WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. P:7, Cambridge University Press 1993, Cambridge.
10. Embryology, E.S.o.H.R.a., ESHRE ART Fact Sheet 2018. 2018. .
11. Arica, G. Düşük over rezervli hasta grubunda AMH serum düzeyi normogramının çıkarılması ve IVF sonucu klinik gebelik ile ilişkisinin değerlendirilmesi. .
12. Ross, M.H. ve Pawlina, W. (2011). Histology a text and atlas (6. Baskı). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 830-895. .
13. Kierszenbaum, A. L. (2006). Histoloji ve hücre biyolojisi. (Çev. Ed. R. Demir). Ankara: Palme Yayıncılık. (Eserin orijinali 2002'de yayımlandı). 565-576. .
14. Erdoğan, D., Hatipoğlu, M. T., Görgün, M. ve Ilgaz, C. (2007). Özel histoloji. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi. 175-181. .

15. Intrafollicular soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and embryo quality in assisted reproduction. Tatiana CS Bonetti, Edson Borges Jr b,c, Daniela PAF Braga , Assumpto Iaconelli Jr , Joao P Kleine, Ismael DCG Silva. 2012.
16. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocrine Reviews* 1996;17:121-155. .
17. . Cecos F, Schwartz D, Mayaux MJ 1982 Female fecundity as a function of age. *New England Journal of Medicine* 1982;306:404-406. .
18. Kuyucu, Y. ve Tap, Ö. (2009). Oosit olgunlaşma süreci ve düzenleyici faktörler. *Arşiv.* 18, 227. .
19. Abramovich, S. S., Edry, I., Galiani, D., Nevo, N. ve Dekel, N. (2006). Disruption of gap junctional communication within the ovarian follicle induces oocyte maturation. *Endocrinology.* 147, 2280–2286. .
20. Richard, F. J. (2007). Regulation of meiotic maturation. *Journal of Animal Science.* 85, 4-6. .
21. Heikinheimo, O. ve Gibbons, W. E. (1988). The molecular mechanisms of oocyte maturation and early embryonic development are unveiling new insights into reproductive medicine. *Molecular Human Reproduction.* 4(8), 745-756. .
22. Knight PG and Glister C. TGF-b superfamily members and ovarian follicle development. *Reproduction.* 2006. 132 191–206. .
23. Farquhar C, M.J., Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 8(8): p. CD010537. .
24. . Leon S, Marc AF, Lipincott W. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Seventh Edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, 2005;1215-74. .
25. Tıraş MB, Aybar F. İnvitro Fertilizasyon (ivf)-intrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu (icsi) Endikasyonları. *Turkiye Klinikleri, J Surg Med Sci* 2006; 2(5):37-41. .
26. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine; Pfeifer S, Goldberg J, Lobo R, McClure RD, Thomas M, Widra E, Licht M, Collins J, Cedars M, Racowsky. Diagnostic evaluation of the infertile female: A committee opinion. *Fertil Steril.* 2015.
27. Fertility assessment and treatment for people with fertility problems. NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical Guideline. February 2013.
28. Tsafirir A, A.S.A., Margalioth EJ, Laufer N, What should be the first-line treatment for unexplained infertility in women over 40 years of age – ovulation induction and IUI, or IVF? *Reproductive BioMedicine Online*, 2009. 19(4): p. 47-56. .
29. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* Leon Speroff, Marc A.Fritz 2007.

30. La Marca A, S.G., Radi D ve ark, Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART. *Human Reproduction Update*, 2010. 16(2): p. 113-130.
31. Muttukrishna S, M.H., Wakim R ve ark, Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG*, 2005. 112(10): p. 1384-1390.
32. Aksoy, L. Ovülasyonun Agonist Uygulaması İle Tetiklendiği Tüp Bebek Sikluslarında Ovum Toplama Sırasında İnsan Koryonik Gonadotropinin Subkutan Uygulaması İle İntrakaviter Uygulamasının Gebelik Sonuçlarının Karşılaştırılması. .
33. Onwuchekwa CR, O.V., Hysterosalpingographic (HSG) Pattern of Infertility in Women of Reproductive Age. *J Hum Reprod Sci*, 2017. 10(3): p. 178-184.
34. Zegers-Hochschild F, A.G., Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, Simpson JL, van der Poel S, The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertility and Sterility* 2017. 108(3): p. 393-406.
35. Jayaprakasan K, B.C., Raine-Fenning N A prospective, comparative analysis of anti-Mullerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation.
36. Sunkara SK, R.V., Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A, Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Human Reproduction*, 2011. 26(7): p. 1768– 1774. .
37. van Rumste MME, C.I., van der Veen F, van Wely M, The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: A meta-analysis. *Human Reproduction*, 2008. 14(6).
38. Ditkoff Ec, Plumb J, Selick A, Sauer MV, Anesthesia practices in the United States common to in vitro fertilization (IVF) centers, *J Assist Reprod Genet* 1997;14:145.
39. Wang, Wei, et al. "The time interval between hCG priming and oocyte retrieval in ART program: a meta-analysis." *Journal of assisted reproduction and genetics* 28.10(2011): 901-910.
40. . Uygur, D., R. N. Alkan, and S. Batuoglu. "Recurrent empty follicle syndrome." *Journal of assisted reproduction and genetics* 20.9 (2003): 390-392.
41. McMaster. R, Yanagimachi R, Lopata, A. Penetration of human eggs by human spermatozoa in vitro . *Biol.Reprod.* 1978;19: 212-216.
42. Van Steirteghem A, Devroey P, Liebaers I. Microinjection. *Manuel on Assisted Reproduction* 2000; 377-87.

43. Cadenas, J., Nikiforov, D., Pors, S. E., Zuniga, L. A., Wakimoto, Y., Ghezelayagh, Z., ... & Andersen, C. Y. (2021). A threshold concentration of FSH is needed during IVM of ex vivo collected human oocytes. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*.
44. Parrella, A., Irani, M., Keating, D., Chow, S., Rosenwaks, Z., & Palermo, G. D. (2019). High proportion of immature oocytes in a cohort reduces fertilization, embryo development, pregnancy and live birth rates following ICSI. .
45. Wiesak, T., Milewski, R., & Somkuti, S. G. (2017). The Clinical Significance of A Low Percentage of Mature Oocytes Retrieved Using Common Ovarian Stimulation Protocols. *Journal Of Fertility Biomarkers*, 1(1), 34-46.
46. Lin, Y., Yang, P., Chen, Y., Zhu, J., Zhang, X., & Ma, C. (2019). Factors inducing decreased oocyte maturation rate: a retrospective analysis of 20,939 ICSI cycles. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 299(2), 559-564.
47. Lehmann P, Vélez MP, Saumet J, Lapensée L, Jamal W, Bissonnette F, Phillips S, Kadoch IJ (2014) Anti-Müllerian hormone (AMH): a reliable biomarker of oocyte quality in IVF. *J Assist Reprod Genet* 31:493-8.
48. Xi W, Gong F, Lu G (2012) Correlation of serum Anti-Müllerian hormone concentrations on day 3 of the in vitro fertilization stimulation cycle with assisted reproduction outcome in polycystic ovary syndrome patients. *J Assist Reprod Genet* 29:397-402. .
49. AKDOĞAN, A., ŞAHİN, G., ÇALIMLIOĞLU, N., TAVMERGEN, E., & GÖKER, E. N. T. (2017). IVF Sikluslarında Oosit Sayısının Gebelik Oranlarına Etkisi.
50. ŞAHİN, G., ACET, F., AKDOĞAN, A., PARILDAR, Z., DURMAZ, A., GÜVEN, S. A. A., ... & TAVMERGEN, E. (2021). Serum Anti-Müllerian hormon düzeyleri yardımcı üreme tedavileri siklus sonuçlarıyla ilişkili mi? .
51. KAYA, A. E., DİLBAZ, S. Long Luteal Agonist Tedavi Protokolü Uygulanan IVF Sikluslarında, Hipofizer Baskılanma Sonucu Bakılan Antral Folikül Sayısı, FSH Değerleri Ve FSH/LH Oranlarının Siklus Performansını Öngörmedeki Rolü. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 16(4), 249.
52. Başeğmez, Ö., Ürünsak, İ. F., Khatib, G., Çetin, C. (2017). Normal over rezervine sahip infertil hastalarda IVF-ICSI-ET sikluslarında GnRH agonist uzun protokol ile GnRH antagonist protokolün karşılaştırılması.
53. YALTI, S., GÜRBÜZ, B., ÇAKAR, Y., & DOKUZEYLÜL, N. (2003). Yardımla üreme sikluslarında kısa ve uzun protokol ovulasyon indüksiyon uygulamalarının over yanıtı ve gebelik sonuçlarına etkisi. *PTT Hastanesi Tıp Dergisi*, 25(1), 19-24.
54. Ou, J., Xing, W., Li, Y., Xu, Y., & Zhou, C. (2015). Short versus long gonadotropin-releasing hormone analogue suppression protocols in IVF/ICSI cycles in patients of various age ranges. *PloS one*, 10(7), e0133887.

55. Kıral, C. IVF Uygulamalarında Hormonal Parametrelerin Oosit Ve Embriyo Gelişimi Üzerinde Etkileri, 2015.
56. Chen, Y., Zhang, Y., Hu, M., Liu, X., & Qi, H. (2014). Timing of human chorionic gonadotropin (hCG) hormone administration in IVF/ICSI protocols using GnRH agonist or antagonists: a systematic review and meta-analysis. *Gynecological Endocrinology*, 30(6), .
57. ÇALIKOĞLU, İ., YAZICI, G., Aykal, G., & Taşdelen, B. Kadın infertilitesinde Tiroid Stimulan Hormon-Anti Müllerian hormon ilişkisi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12(2), 284-292.
58. Güngör, N. D., & Gürbüz, T. (2020). Prediction of the number of oocytes based on AMH and FSH levels in IVF candidates. *J Surg Med*, 4, 733-737.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Şule İrem Baysal

Eğitim Durumu

Lise Öğrenimi :Özel Çağlayan Koleji Tevhide Hatun Anadolu Lisesi/
Şanlıurfa 2013

Lisans Öğrenimi : Afyon Kocatepe Üniversitesi/ Moleküler Biyoloji
ve Genetik

Yüksek Lisans Öğrenimi : Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum A.B.D Klinik Embriyoloji Bölümü / Ankara

Stajlar : Şanlıurfa OSM Ortadoğu Hastanesi Tüp Bebek Merkezi/
2015 AKÜ Moleküler Biyoloji ve Genetik Laboratuvarı