

T.C.
İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANA BİLİM DALI



IVF UYGULAMALARINDA ZAYIF YANIT VEREN
HASTALARDA OOSİT VE EMBRİYO GELİŞİMİNİN
İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AMİNE SİLVAN YAŞAR

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. TULAY İREZ

İSTANBUL-2023

T.C.
İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANA BİLİM DALI



**IVF UYGULAMALARINDA ZAYIF YANIT VEREN
HASTALARDA OOSİT VE EMBRİYO GELİŞİMİNİN
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AMİNE SİLVAN YAŞAR

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. TULAY İREZ

İSTANBUL-2023

T.C.
İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
TEZ ONAY BELGESİ

Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı 19111102001 numaralı yüksek lisans öğrencisi Amine Yaşar'ın "IVF Uygulamalarında Zayıf Yanıt Veren Hastalarda Oosit ve Embriyo Gelişiminin İncelenmesi" adlı tez çalışması, Enstitümüz Yönetim Kurulunun 25.07.2023 tarih ve 2023/12 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından oy birliği ile Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 11.08.2023

Prof. Dr .Tülay İREZ
Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mehmet CINCIK
Jüri Üyesi

Prof. Dr. Ersi KALFOĞLU
Jüri Üyesi

ETİK BEYAN

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tezde;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

26 / 07 / 2023

AMİNE SİLVAN YAŞAR

ÖNSÖZ-TEŞEKKÜR

Yüksek lisans sürecimde deneyimlerine ve tecrübelerine hayran kaldığım, eğitim hayatım boyunca kendisinden daha iyisini görmediğime inandığım, öğrencilerine doğru motivasyonu sağlayan sayın Prof. Dr. Tülay İREZ' e

İlkokuldan bu yana her zaman daha iyisi olcağıma inanmış, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, fikirlerime ve isteklerime sonsuz saygı duyan canım annem Gurbet ve canım babam Seyfettin'e

Yıllar boyu birlikte okuduğum, en iyi yerlerde olmamı isteyen, mesleğime odaklanmamı sağlayan, tez yazma sürecimde en büyük motivasyonu sağlayan değerli eşim, canım arkadaşım Mert Yaşar'a sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim.

İSTANBUL, 2023

AMİNE SİLVAN YAŞAR

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	ii
ÖNSÖZ-TEŞEKKÜR	iii
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnfertilite	3
2.1.1. Kadın İnfertilitesi	4
2.1.1.1. Yumurtlama (ovulasyon) kusuru	4
2.1.1.2. Tubal faktörler	5
2.1.1.3. Uterus faktörler	5
2.1.1.4. İdiopatik (açıklanamayan) infertilite	5
2.1.1.5. Servikal ve immünolojik nedenler	5
2.1.1.6. Endometriozis	6
2.1.1.7. Polikistik Over Sendromu (PKOS)	6
2.1.1.8. Zayıf Over Yanıtı (Poor Responder)	6
2.2. Ovaryumun Yapısı	7
2.2.1. Oosit Gelişimi	8
2.2.2. Ovulasyon	11
2.3. In Vitro Fertilizasyonda Embriyo Değerlendirilmesi	12
2.4.1. Embriyonun Gelişim Basamakları ve Değerlendirilmesi	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17

4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	22
6. KAYNAKLAR.....	29
EKLER	37
EK-1: Etik kurul onay kararı.....	37



TABLO LİSTESİ

Tablo 1 . Blastokist skorlaması.....	16
Tablo 2 . Grupların endokrin parametrelerinin karşılaştırması.....	19
Tablo 3 . Gruplarda oosit parametrelerin karşılaştırılması	20
Tablo 4 . Grupların semen değerlerinin karşılaştırması	20
Tablo 5. Olgularda ICSI gebelik sonuçları ve olguların oosit açısından sonuçları	21

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Ovaryumun yapısı	7
Şekil 2. Çok sayıda oositi gösteren insan yavrusu ovaryum histolojisi.	8
Şekil 3. Folikül gelişimi	9
Şekil 4. Ovaryum korteksinde primordiyal foliküller	9
Şekil 5. Tek katlı primer folikül	10
Şekil 6. Folikül büyüme aşamaları ve korpus luteumun oluşumu	11
Şekil 7. 1. Gün döllenmiş oosit	14
Şekil 8. Embriyonun günlere göre gelişim aşamaları	14
Şekil 9. Embriyonun günlere göre gelişim aşamaları	15

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

AMH: Antimüllerian hormon
VKİ: Vücut kitle indeksi
E2: Estradiol
DOR: Düşük over rezervi
FSH: Follikül stimulan hormon
LH: Luteinizan hormon
GnRH: Gonadotropin serbestleştirici hormon
hCG: Human koryonik gonadotropin
OMI: Oosit matürasyonunu inhibe edici
GnRHa: Gonadotropin serbestleştirici hormon -agonisti
GnRH ant: Gonadotropin serbestleştirici –antagonisti
PCOS: Polikistik Over Sendromu
POR: Zayıf over yanıtı
PN: Pronukleus
IVF: İn vitro fertilizasyon
ICSI: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
IUI: İntrauterin inseminasyon
KOH: Kontrollü over hiperstimülasyonu
FF: Fertilizasyon yetersizliği
EK: Endometrial kalınlık
DHEA: Dehidroepiandrosteron
AF: Antral follikül
GV: Germinal vezikül
WHO: Dünya Sağlık Örgütü
ESHRE: Avrupa Üreme ve Embriyoloji Derneği

ÖZET

IVF UYGULAMALARINDA ZAYIF YANIT VEREN HASTALARDA OOSİT VE EMBRİYO GELİŞİMİNİN İNCELENMESİ

Amaç: Bu retrospektif çalışmada amacımız zayıf yanıt veren, “poor responder” diye tanımlanan olgularda oosit ve embriyo gelişimlerinin ve embriyonik parametrelerin istatistiksel olarak incelenmesi ve karşılaştırılması, değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma için, OTA & Jinemed hastanesi IVF ünitesinde 2016-2021 yılları arasında başvuran zayıf yanıt veren 52; açıklanamayan infertilite 95 olmak üzere toplamda 147 hastanın IVF sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. İstatistiksel analiz Mann-Whitney's U-test kullanıldı ve Student's t-test kullanılarak yapıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Antimüllerian hormon (AMH), inhibin B ve HCG, endometrium kalınlığının açıklanamayan infertilite (kontrol) grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Kadın ve erkek yaşı toplam Gn ünitesi, infertilite süresi, VKI, bazal E_2 , LH, FSH değerleri ise zayıf yanıt veren olgularda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. %41 oranında kullanılamayacak oosit çıkma olasılığı görülmüştür. Embriyo transferi başına %3,8 gebelik görülmüştür. Ayrıca olguların % 17,6 sında oosit elde edilememiş, %15,7 sinde fertilizasyon yetersizliği görülmüştür. Her iki grupta da transfer edilen embriyo morfolojileri benzer olmasına rağmen zayıf yanıt veren hastalarda gebelik oranlarının çok düşük olduğu görülmüştür.

Sonuç: Zayıf yanıt veren olgularda oosit maturasyon ve implantasyon sürecinde görülen sorunların yaş, FSH, AMH ve vücut kitle indeksi ile endometrium yetersizliği ile arttığı ve çalışmaların bu yönde artırılması gerektiği anlaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: poor responder, açıklanamayan infertilite, AMH, LH, FSH.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF OOCYTE AND EMBRYO DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH POOR RESPONSE TO IVF APPLICATIONS

Objective: Our aim in this retrospective study was to statistically examine, compare and evaluate oocyte and embryo development and embryonic parameters in poor responders.

Materials and Methods: For the study, 52 poor responders who applied in the IVF unit of OTA & Jinemed hospital between 2016-2021; IVF results of 147 patients, 95 of whom had unexplained infertility, were reviewed retrospectively. Statistical analysis was performed using Mann-Whitney's U-test and Student's t-test, with $p < 0.05$ considered statistically significant.

Results: Antimullerian hormone (AMH), inhibin B and HCG were lower in the endometrial thickness compared to the unexplained infertility (control) group. Male and female age, total Gn unit, infertility duration, BMI, basal E_2 , LH, and FSH values were significantly higher in poor responders. There was a 41% chance of unusable oocytes coming out. There were 3,8% of pregnancies per embryo transfer. In addition, oocytes could not be obtained in 17.6% of the cases, and fertilization failure was observed in 15.7%. Although the morphologies of the transferred embryos were similar in both groups, it was observed that the pregnancy rates were meager in poor responders.

Conclusion: It has been understood that the problems seen in the oocyte maturation and implantation process increase with age, FSH, AMH and body mass index, and endometrial insufficiency in cases with poor response, and studies should be increased in this direction.

Keywords: poor responders, unexplained infertility, AMH, LH, FSH.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, haftada 2 kez olmak üzere 1 yıl boyunca cinsel yönden aktif olan bir çiftin korunma yöntemlerini kullanmamasına rağmen doğal olarak gebelik elde edememesi durumudur (Omar M.I ve ark 2019). WHO'nun yayınladığı verilere göre 20-44 yaş arasıdaki kadınların %1,9 'unda primer infertilite; %10,5'inde ise sekonder infertilite görüldüğü bildirilmektedir. Yine WHO'nun verilerine göre çiftlerin yaklaşık %8-12'si üreme sorunuyla karşılaşmaktadır (Roupa Z ve ark 2009, Mascarenhas M.N ve ark 2012). WHO'daki veriler, 48 milyon çift ile 186 milyon bireyin dünya çapında infertil olduğunu göstermektedir. Türkiye'de ise infertilitenin görülme oranı %10 civarındadır (Karakuş 2014, Melodie 2018).

İnfertilitenin nedenlerinin, %30'u erkeğe ait; %20'si ovulatuvar faktörler, %20'si tubal faktörler, %5'i ise uterin ve servikal faktörler olmak üzere %45'i kadın aittir. Vakalara göre %25 ise açıklanamayan faktörler olarak belirtilmektedir (Remah M.K 2010, Koçyiğit O.T 2012). İnfertilite nedenleri arasında %30 erkek faktörü olsa da vakalara bakıldığında erkek ve kadın faktörü oranının eşit şekilde dağıldığını görmekteyiz (Melodie V.B ve ark 2018).

Over rezervi kişinin üreme potansiyeli olarak tanımlanmaktadır. İnfertilite nedenleri arasında over rezervinin azalması önemli derecede görülmektedir (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2015). Kadınlarda özellikle 37 yaşından sonra overlerdeki folikül sayısında ve kalitesinde ciddi azalmalar görülmektedir. Yaştan bağımsız olarak kadınların %10'unda da birçok nedene bağlı olarak over rezervinde erken zamanda azalmalar görülmektedir (Sunkara S.K ve ark 2014, Bewley S. ve ark 2005).

Overlerdeki folikül sayısındaki azalma ve kalitesizlik zayıf over yanıtı (Poor Responder) olarak adlandırılmaktadır. Birçok çift zayıf over yanıtı nedeniyle çocuk sahibi olamamaktadırlar. POR prevalansı %5,6-35,1 olarak bildirilmektedir.

Zayıf over yanıtının asıl nedeni azalmış over rezervi ve FSH'a duyarlı folikül sayısının azalması olarak bilinmektedir (Çıcek M.N ve ark 2015, Oundendijk J.F ve ark 2012).

2011 tarihinde ESHRE'nin Bologna kriterleri altında standardize ettiği kriterlere göre; (i) ileri maternal yaş (40 yaş) veya daha önceden görülmüş kemoterapi, radyoterapi gibi tedaviler; (ii) daha önceden yapılmış konvansiyonel stimülasyon sonrası ≤ 3 oosit elde edilmiş olması ve (iii) azalmış over rezerv testi varlığı (Antral folikül sayısı $< 5-7$ ve/veya AMH < 1.2 ng/mL) şartlarından en az ikisinin varlığı zayıf over yanıtı (POR) tespiti için yeterli görülmüştür (Ferraretti A.P ve ark 2011, Bewley S ve ark 2005).

Zayıf yanıt veren hastalar için birçok araştırma yapılmasına rağmen optimize edilmiş bilinen bir tedavisi henüz bulunmamaktadır (Papathanasiou A ve ark 2016). Ovaryan fonksiyon bozukluğu sebebiyle tekrarlayan implantasyon başarısızlığına neden olması sebebiyle bu hastalara bazal FSH testi, antimüllerian hormon ve antral folikül sayısını belirleyecek testler yapılmalıdır. Tedavi bu sonuçlar doğrultusunda değerlendirilmelidir (Coughlan C ve ark 2014).

Bu retrospektif çalışmada IVF uygulamalarında zayıf yanıt veren hastalarda oosit ve embriyo gelişimlerinin istatistiksel olarak incelenmesi ve karşılaştırılması, değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

İnfertilite, haftada 2 kez olmak üzere 1 yıl boyunca cinsel yönden aktif olan bir çiftin korunma yöntemlerini kullanmamasına rağmen doğal olarak gebelik elde edememesi durumudur(Omar M.I ve ark 2019). Normal şartlarda çiftlerin, 1 yıl boyunca korunmasız cinsel ilişki sonucu %80'inde gebelik oluşumu görülmektedir. 2 yıl içinde gebeliğin meydana gelmesi ise çiftlerin %10' unu oluşturmaktadır (Feng H.L 2003).

İnfertilitenin nedenlerinin, %30'u erkeğe ait; %20'si ovulatuvar faktörler, %20'si tubal faktörler, %5'i ise uterin ve servikal faktörler olmak üzere %45'i kadın aittir. Vakalara göre %25 ise açıklanamayan faktörler olarak belirtilmektedir (Remah M.K 2010, Koçyiğit O.T 2012). İnfertilite nedenleri arasında %30 erkek faktörü olsa da vakalara bakıldığında erkek ve kadın faktörü oranının eşit şekilde dağıldığını görmekteyiz (Melodie V.B ve ark 2018).

WHO'nun yayınladığı verilere göre 20-44 yaş arasıdaki kadınların %1,9 'unda primer infertilite; %10,5'inde ise sekonder infertilite görüldüğü bildirilmektedir. Yine WHO'nun verilerine göre çiftlerin yaklaşık %8-12'si üreme sorunuyla karşılaşmaktadır (Roupa ve ark.2009, Mascarenhas ve ark 2012). WHO'daki veriler, 48 milyon çift ile 186 milyon bireyin dünya çapında infertil olduğunu göstermektedir. Türkiye'de ise infertilitenin görülme oranı %10 civarındadır (Karakus ve ark 2014, Melodie ve ark 2018).

Erkek infertilitesinde başlıca sebep sperm parametrelerinde bozulmadır. Yapılan semen analizi sonucunda sperm parametreleri normal olsa bile kişide cinsel fonksiyon bozuklukları veya penil deformiteler gibi sorunların var olabileceği göz ardı edilmemelidir (Kadioğlu ve ark 2004). Açıklanamayan semen analizindeki bozulmalar “idiyopatik infertilite” olarak tanımlanır. Bu durumdaki çiftlerden ejakülat sperminden, epididimden ya da testislerden sperm elde edilmesi sayesinde in vitro fertilizasyon (IVF) ya da intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yöntemleri ile çocuk sahibi olma şanslarını arttırırlar (Kadioğlu ve ark 2004).

2.1.1. Kadın İnfertilitesi

Kadında genellikle; endokrin bozukluklar, fallop tüplerindeki tıkanıklıklar, doğuştan gelen serviks ve uterus anomalileri, ovulasyon problemleri, yaş faktörü, ilerleyen yaş ile birlikte over rezervinde azalma infertiliteye yol açmaktadır (Amin M. 2003).

2.1.1.1. Yumurtlama (ovulasyon) kusuru

Yumurtlama (ovulasyon), hipotalamo-hipofiz ve over aksı kontrolünde gerçekleşmektedir. Hipotalamustan, hipofiz bezinden veya yumurtalıklardan kaynaklanan herhangi bir kusur hormonların üretilmemesi ve iletilmemesine sebep olur. Ovulasyonda görülen kusurun nedenleri arasında; polikistik over hastalığı, bazı üremeye yardımcı hormonların (prolaktin) aşırı salgılanması veya hiç salgılanmaması, tiroid bezi problemleri, geçmişte yapılmış cerrahi operasyonlar, kemoterapi, radyoterapi ve günlük yaşamın getirdiği stres görülmektedir (Audebert A. 2005).

Ovulasyon bozuklukları sonucunda; amenore (adet görmeme), anovulasyon ve oligomenore (adet düzensizlikleri) görülebilir (Levi A.J ve ark 2001). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ovulatuar yetersizliklerini 3 ana gruba ayırmıştır:

Grup I: Hipogonadotropik hipogonadizmi olan anovulatuar kadınlar. GnRH (gonadotropin releasing hormone)' ın yetersiz salgılanması durumu veya hipofiz kaynaklı problem söz konusudur. Grup I hastalarının tedavisi için FSH ve LH içeren gonadotropin kullanılır (Malcolm C.E 2003).

Grup II: Bu grubun çoğunu polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlar oluşturur. Hastaların gonadotropin düzeyleri normaldir ve östrojen aktivitesi bulunur fakat kadın anovulatuardır. Östrojen aktivitesi normal olduğu için progesteron verildiğinde kanama görülmektedir (Ecemiş T. 2011).

Grup III: Hipergonadotropik hipogonadizm olan over yetersizliğinin görüldüğü kadınları içerir (Ecemiş T. 2011). Over yetmezliği tanısının, genç yaşta kadınlar da görülmesi Turner sendromu, yaşlı kadınlarda görülmesi ise overlerin yaşlanması ve perimenapoz olarak tanımlanmaktadır (Coulam C.B ve ark 1986).

2.1.1.2. Tubal faktörler

Fallop tüplerinde döllenmek üzere sperm ve oositin transferleri gerçekleştirilmektedir. Bu durumda fallop tüplerinde meydana gelebilecek hasar, tıkanıklıklar yumurta ve spermin döllenmesini engelleyerek infertiliteye yol açmaktadır (Gülen Tek B. 2008).

2.1.1.3. Uterus faktörler

Uterus faktörü infertilitede %5'lik bir dilime sahip olsa da üremede temel organ olması sebebiyle ciddiye alınması gerekir. Genellikle; implantasyonun gerçekleşmemesi ve tekrarlanmış gebelik kayıpları uterus faktörlerini oluşturur (Gülen Tek B. 2008).

2.1.1.4. İdiopatik (açıklanamayan) infertilite

Bazı durumlarda infertilite için tanı konulamaz. Bu hastalarda uterus yapısı, semen analizi, tubal açıklık gibi temel değerlendirmeler normal düzeylerde gözlemlenmektedir. Buna açıklanamayan (idiopatik) infertilite denir (Hatasaka H. 2011).

Bu hastalarda bekle-gör tedavisinin ardından üç siklus klomifen ve IUI tedavisi uygulanır. Tedaviye olumlu yanıt gelmediği takdirde üç siklus gonadotropin ve IUI tedavisi uygulanır. Yine olumlu sonuç alınamazsa IVF (in vitro fertilizasyon) yapılması önerilmektedir (Hull M.G 1994).

2.1.1.5. Servikal ve immünolojik nedenler

Servikte bulunan mukus sayesinde spermin fallop tüplerine yolculuğu desteklenir. Servikal mukus, normal olmayan yapıdaki spermilerin seçilmesinde ve normal spermilerin de proteinlerinden ayrılarak vajinadaki asidik ortamdan geçişinde zarar görmemesinden sorumludur (Jette N.T ve ark 1972).

Rahim ağzının kapalı ya da dar olması servikal darlık, çoğunlukla rahim ağzına yapılan cerrahi girişimlerde ve oluşan enfeksiyonlardan kaynaklıdır. Nadirde olsa servikal stenoz infertiliteye yol açmaktadır (Jette N.T ve ark 1972).

2.1.1.6. Endometriozis

Endometriozis kadın vücudundan her ay atılan adet kanamasıyla gelen uterus tabakasının rahmin dışındaki bir yerde bulunmasıdır. Östrojen tarafından beslenen bu dokular rahim duvarında, tüplerde, mesanede veya rektumda bulunabilir. Hafif ve orta dereceli endometriozis açıklanamayan infertilite grubuna girmektedir (Ender ve ark 2011).

2.1.1.7. Polikistik Over Sendromu (PKOS)

Polikistik over sendromunun temelinde, artmış androjen ve ovulatuvar işlev bozukluğu, komplike endokrin bozukluğu yatmaktadır. PKOS'lu normal kilolu kadınlarda %30 infertilite görülebilirken; PKOS'lu obez kadınlarda infertilite oranı %70'lere çıkmaktadır (Speroff L. ve ark 2005).

2.1.1.8. Zayıf Over Yanıtı (Poor Responder)

Yardımcı üreme tekniklerinin klinik uygulamalarında hastalara yapılan kontrollü yumurtalık uyarımına verilmesi gereken yanıtın tam tersine az sayıda folikül üretimi sonucunda bu hastalar “poor responder” olarak tanımlanmaktadır. Bu tanıyı koyabilmek için yayınlana Bologna kriterlerinden sadece 2 tanesinin görülmesi yeterlidir. Bunlar;

- İleri maternal yaş (>40 yaş) ya da zayıf over yanıt için diğer risk faktörlerinin olması,
- Geçmiş zayıf over yanıt öyküsünün olması
- Anormal overyan rezerv testinin olması (Ferraretti A.P ve ark 2011).

Zayıf yanıt veren hastalarda yumurtalık rezervinin azalmasının sebebi menstrual siklusun 3. günlerinde azalan inhibin-B ve aynı zamanda FSH'ın artmış olmasıdır (Spandorfer S. ve ark 2001). Poor responder hastalarının yumurta rezervlerinin düşük olması gebelik oranlarında azalmaya yol açar. Fakat yardımcı üreme teknikleri ile poor responder hastalarına protokollere uygun tedavi uygulandığında gebelik oranları arttırılabilmektedir (Spandorfer S. ve ark 2003).

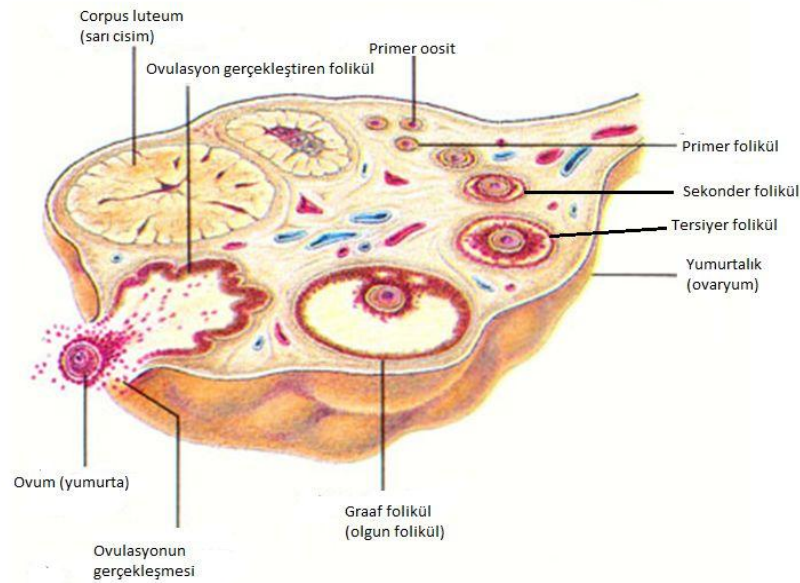
Poor responder hastalarının genel popülasyonda %1 oranında prevelansa sahip olduğu bilinmektedir (Webber L. ve ark 2016).

İçlerinden %5-10 oranında hastanın spontan ya da IVF yoluyla gebe kaldığı bilinmesine rağmen günümüzde hala oosit donasyonu en bilindik ve tek sağlam seçeneği olduğu görülmektedir (Fraison E. ve ark 2019).

2.2. Ovaryumun Yapısı

Ovaryumun histolojik olarak yaklaşık 4 cm uzunluğu 2 cm genişliği ve 1 cm kalınlığı vardır. Ovaryumun temelde 2 ana göreve sahiptir; Gametlerin oluşturulması ve steroid hormon üretimi. Ovaryumda iç genital organların gelişmesini indükleyen progesteron ve pubertede kadın cinsiyet özelliklerinden sorumlu, iç ve dış genital organların büyümesini sağlayan östrojen hormonun sekresyonu gerçekleşmektedir (Michael H. ve ark 2011).

Şekil 1. Ovaryumun yapısı



(Gametogenesis, 2022)

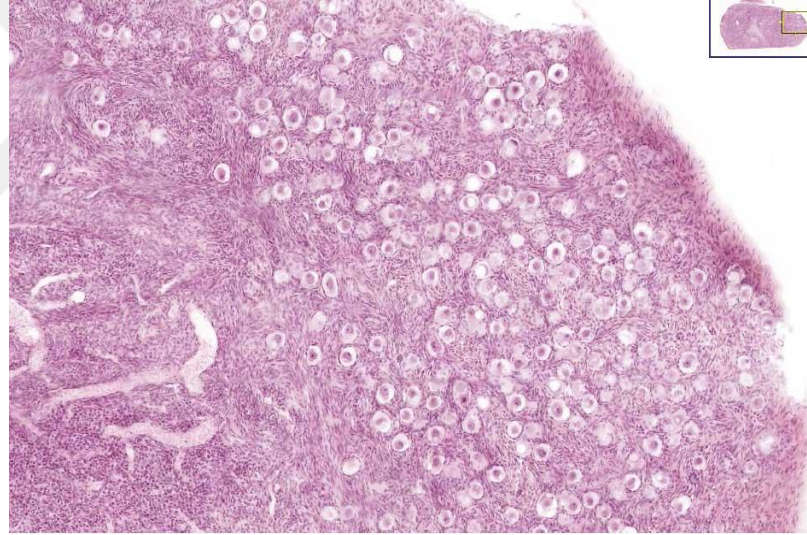
Oosit gelişimi için mikroçevre sağlayan farklı büyüklüklerdeki ovaryum folikülleri korteks stroması içerisine dağılmış yapılardır. Kortekste bulunan oositler doğumda I.mayoz bölünmenin profaz safhasında kalmış olarak beklemektedirler. Normalde ovulasyon sürecinde her döngüde 1 oosit atılır. 30-40 yıl süren bu doğurganlık döneminde yaklaşık 450 oosit atılımı gerçekleşmiş olur (Carneiro J. 2002).

2.2.1. Oosit Gelişimi

Oosit, oluşacak zigota embriyonik genomun aktif hale getirebilmesi için doğru koşulları sağlayacak tüm sitoplazmayı ve erken embriyonik gelişim için gereken proteinleri, transkriptleri sağlayan bir gamettir (Camargo L.S.Ave ark 2006). Bir oosit büyüme aşamasındayken çapı 120 μm 'yi geçebilmektedir.

Oositin gelişimsel yetkinliğe sahip olması için ise 110 μm çap oosit için kritik çap olarak kabul edilmektedir. 110 μm çaptaki oosit yaklaşık 3 mm boyutlu foliküllere denk geldiği bilinmektedir. Böylesine küçük çaplı oositlerin gelişim aşamasında kromozom değişikliklerine maruz kalma ihtimalleri artmaktadır (Nagai T. 2001).

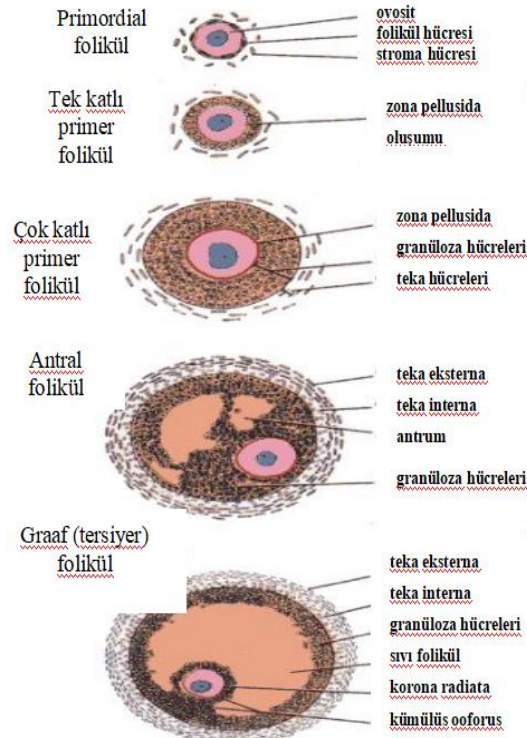
Şekil 2. Çok sayıda oositi gösteren insan yavrusu ovaryum histolojisi.



(Oocyte Development, 2022)

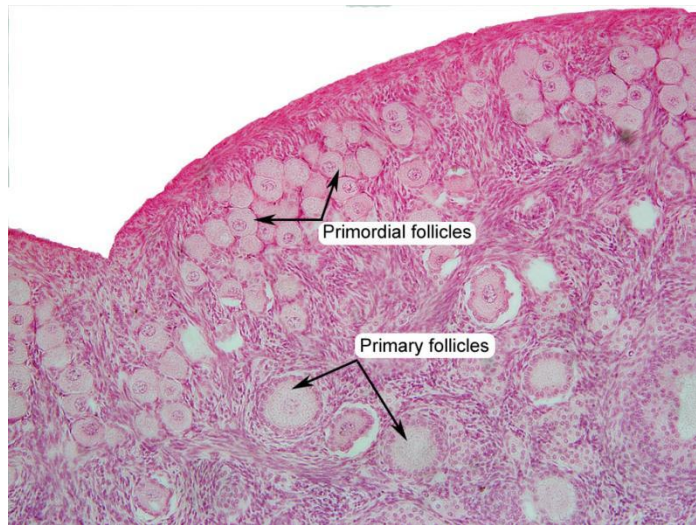
Kadında menstrüal siklus; foliküler evre, ovulatuvar evre ve luteal evre olmak üzere üç evreden oluşur. Primordiyal foliküllerden graaf folikül gelişme aşaması foliküler evre adını alır. Ovaryum içerisinde tüm evrelerde foliküller bulunur. Fakat primordiyal folikül sayısı her evrede en fazladır. Oositin büyümesi embriyo gelişimi ile doğrudan ilişkilidir. Çünkü nükleer sitoplazmik olgunlaşmanın moleküler basamağını başlatmak için gerekli oosit boyutu en az 5-7 mm civarında olması gerekmektedir (Trounson A. ve ark 2001).

Şekil 3. Folikül gelişimi



(Modified from Ross et al.)

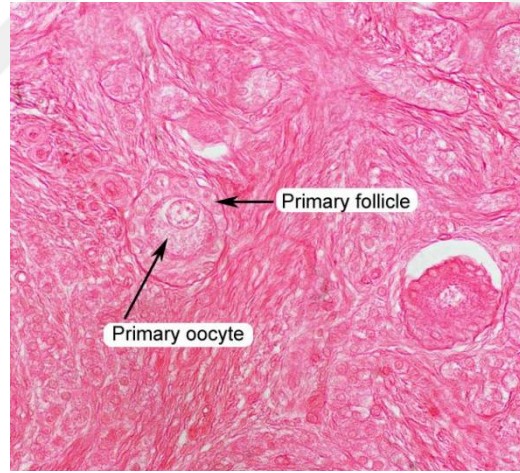
Fetal gelişimin 3. ayında **primordiyal foliküller** gözlenir. oosit sferoid yapıda bir hücre olan primordiyal foliküller büyük bir nükleolus ve geniş veziküler nükleusa sahiptir. Bu gelişim gonadotropinden bağımsızdır ve bu foliküller korteks stormasında tunika albugineanın hemen altında bulunurlar. Primordiyal folikül, oositi çevreleyen tek katlı yassı foliküllerden meydana gelir. Primordiyal foliküldeki oositin çapı yaklaşık 30 µm çapındadır (Carneiro J. 2002).



Şekil 4. Ovaryum korteksinde primordiyal foliküller (Reproductive, 2022)

Primordiyal foliküllerde oosit genişlemesi, yassı folikül hücrelerin çoğalması ve kübik hale gelmesiyle meydana gelen değişiklikler **primer folikülü** meydana getirir. Primer folikül hücreleri tek katlı kübik ya da prizmatik olabilirler. Oosit çapı da 50-80 μm 'ye ulaşır. Primer foliküllerin iki tipi vardır. Bunlar; tek katlı kübik ya da prizmatik folikül hücreleri bulunduran “tek katlı primer folikülleri” ve çok katlı kübik hücrelerle kaplı “çok katlı primer foliküllerdir” (Carneiro J. 2002). Bu aşamada oositleri kalın bir örtü şeklinde zona pellusida çevreler. Zona pellusidaya uzanana folikül uzantıları ve oosit mikrovillusları sayesinde foliküller arası bağlantılar ile iletişim kurma eğilimindedirler.

Tek katlı folikül hücreleri mitotik bölünme ile çok katlı folikül hücreleri haline geldikten sonra granüloza hücreleri olarak tanımlanmaktadır. Granüloza hücrelerini saran yapıya ise teka folikülü adı verilir. Teka folikülü gelişim sırasında teka interna ve teka eksterna olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Teka interna üzerinde çok sayıda Lüteinize edici hormon (LH) reseptörlerini barındırmaktadır (Michael H. ve ark 2011).



Şekil 5. Tek katlı primer folikül (Reproductive, 2022)

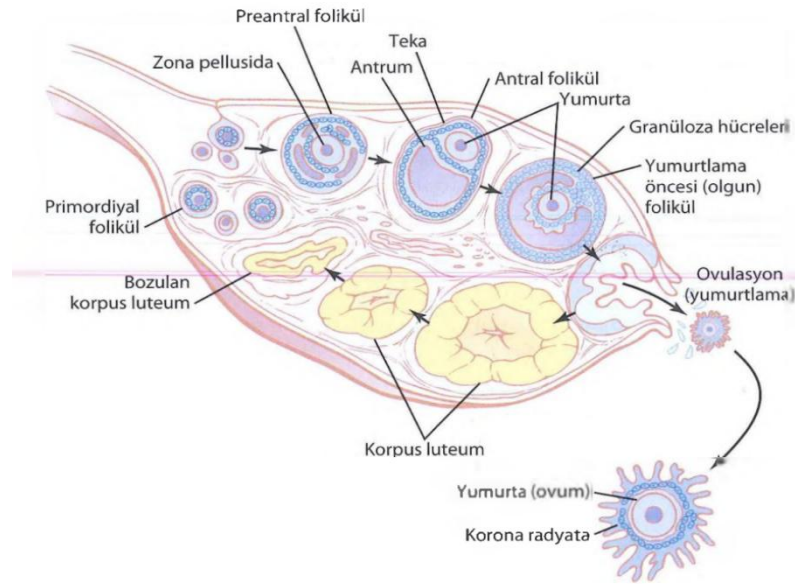
Primer folikülün kortikal stromanın derinlerine yönelmesiyle, antrumdaki sıvı içeriğin meydana gelmesiyle, granüloza hücrelerin çoğalarak folikül boyutunu arttırmasıyla **sekonder folikül** meydana gelmiş olur. Hücreler arasını dolduran sıvının meydana getirdiği kavitelerin bir araya gelmesi sonucunda yarım ay şeklinde antrum adı verilen bir boşluk oluşur. Antrumdaki sıvı hyalüronandan zengindir. Bu aşamada oositin çapı 125 μm 'ye ulaşmıştır. Granüloza hücreleri arasından oositin artık daha fazla büyümemesini sağlayan oosit matürasyonu inhibe edici peptit (OMI) sıvısı antral boşluğa salınır.

Granüloza hücrelerinin oositle bağlantılı olduğu alanda oluşan *kumulus ooforus* hücreleri korona radiata adını alır (Michael H. ve ark 2011).

2.2.2. Ovulasyon

Normal kadında menstrüasyondan sonra 14. gününde ovulasyon gerçekleşir. Ovulasyondan hemen önce folikülün duvarının dışarı doğru kabarmasıyla küçük bir alanda çıkıntı oluşur. Yarım saat sonra ise bu stigma adı verilen çıkıntıdan folikül sıvısı sızmaya başlar. 2 dakika sonunda bu stigmada yırtık olur. Sıvının dışarı çıkmasıyla folikülün merkezi dışarı doğru yönelir. LH artışı ovulasyon için olmazsa olmazdır. LH folikülün büyümesini tetikler. Eğer LH olmazsa folikül ovulasyon evresine kadar gelişmemektedir (Kierszenbaum ve ark 2012).

Ovulasyondan yaklaşık 2 gün önce hipofiz bezinden LH'nın salgılanması uyarılır. Ovulasyondan 16 saat kadar önce ise LH salınımı pik yapmış durumdadır. FSH'in da salınımı aynı süre içinde 2-3 kat artarken LH'n salınımı 6-10 kat artmış durumdadır. LH'n artmasıyla granüloza ve teka hücreleri uyarılır ve bu hücrelerden progesteron salınımı tetiklenir. Bu süreçte östrojen salınımı azalırken progesteron salınımı artmaktadır. Dışarı atılan oosit 24 saat sonrasına kadar canlı kalmaktadır. Fertilizasyon gerçekleşmediğinde ise atılan sekonder oosit tüplerde dejenere olur (Nilsson S. ve ark 2001).



Şekil 6. Folikül büyüme aşamaları ve korpus luteumun oluşumu

Her siklusta tek oosit dışarı atılmaz, bazen iki oosit aynı zamanda olgunlaşır ve dışarı atılır. Bu durumda çoklu zigot görülebilir. Folikülden yumurtanın atılmasının birkaç saat ardından sonra granüloza ve teka hücreleri lutein hücrelerine dönüşür.

Bu hücreler genişledikçe içlerine dolan lipit sayesinde sarımsı bir renge bürünür ve *korpus luteum* olarak adlandırılır. Bu sürece ise *luteinizasyon* adı verilir. Korpus luteum çoğunluk olarak granüloza hücrelerini barındırır. İçerisindeki teka hücreleri ise *androstenedion* ve *testosteron* hormonlarını meydana getirir. Ardından granüloza hücrelerinde bulunan aromataz enzimi bu androjenleri östrojene çevirir.

Fertilizasyon veya tutunma gerçekleşmezse ovulasyondan 7-8 gün sonra korpus luteumun çapı küçülür, gerilemeye başlar. Salgı yeteneğini yitirir ve ovulasyondan 12 gün sonra korpus albikansa dönüşür. Korpus albikansın yerini zamanla bağ dokusu alır (Stocco C. ve ark 2007). Bu süreci yeni bir over döngüsü izler.

2.3. In Vitro Fertilizasyonda Embriyo Değerlendirilmesi

İmplantasyon ve gebe kalma yeteneğine sahip embriyoların elde edilmesi, başarılı IVF ve embriyo transferi için kritik öneme sahiptir. Kaliteli embriyolar seçilerek transfer edildiğinde gebelik oranları artar ve transfer edilen embriyo sayısındaki kısıtlamalar ile çoğul gebeliklerin önüne geçilebilir. Şu anda, IVF'de embriyoların değerlendirilmesi için morfolojik standartlar, yaygın olarak kabul edilen kılavuzlar izlenerek her üreme enstitüsünde bağımsız olarak yapılmaktadır. Erken evre embriyolarda parçalanma derecesi, blastomer oluşumu ve hücre sayısının önemli belirteçler olduğu düşünülse de, bu belirteçler ile zigotların implante edilip edilmeyeceğini tam olarak tahmin edilememektedir.

IVF başarı oranlarını arttırmak amacıyla hangi embriyonun seçileceği oldukça önemlidir. Birden fazla gebeliği önlemek amacıyla ve en iyi canlı doğum oranı için implantasyonu gerçekleştirebilecek en iyi 1-2 embriyo seçilir. Daha sonra kalan embriyolar arasından implantasyon şansı yüksek olanlar yine seçilip dondurulurken, sorunlu görünen embriyolar uygun koşullar altında atılır.

Yumurtalıkların zamanla tükenmesi ve yumurtalık kalitesinde görülen azalma olmak üzere iki temel nedeniyle kadınlarda yaş ilerledikçe doğurganlık oranı azalmaktadır (Nilsson S. 2001, Mastenbroek S. ve ark 2011).

Embriyonun morfolojik özellikleri ve bölünme hızı geçmişten günümüze kadar değerlendirmek için ana kaynak kriterlerdir. Skoring sistemi embriyo gelişimini değerlendirmede kolaylık sağlama amacıyla geliştirilmiştir. Bu sistemde embriyo pronükelusu, klivaj ve blastosist evreleri göz önüne alınmaktadır. Birden fazla embriyo elde etmek için yapılan kontrollü ovaryan stimülasyonu sayesinde embriyoların klivaj oranı ve morfolojisinin implantasyon gücüyle ilişkili olduğu görülmüştür (Botros L. ve ark 2008).

Skoring sistemine göre seçilen embriyoların 1, 3 ve 5. günlerde transferlerinde başarı oranının sırasıyla %28, %48 ve %70 olarak arttığı görülmektedir. Embriyo seçimi sırasında morfolojik özellik tek başına canlılığı tespit etmede yeterli olmayabilir. Embriyo ışık mikroskopunda morfolojik olarak değerlendirilebilir. Örneğin; morfolojik olarak eşit boyuttaki blastomerlerin canlılığı işaret ettiği düşünülebilir.

Embriyo canlılığından emin olabilmek için çok sayıda spektrometrik ve kromatografik teknikler kullanılmaktadır. Klinik ortamda embriyo seçimi için genellikle ışık mikroskobu kullanılır ve gelişim hızı, morfolojisi değerlendirilir (Li X. ve ark 2015).

2.4.1. Embriyonun Gelişim Basamakları ve Değerlendirilmesi

Fertilize olan oosit 2 pronükleus ve 2 polar cisimden meydana gelir. Bu süreçte her iki pronükleus (PN) sitoplazmanın merkezindedir. PN'lerin büyüklükleri eşittir ve dağılmış haldeki çekirdekçikler zamanla birbirlerine bağlanarak büyüme gösterirler. Geçmiş çalışmalar eşit sayıda ve eşit konumda bulunan çekirdekçikleri içeren embriyoların kaliteli olduğunu göstermektedir (Gardner D.K ve ark 1998).



Şekil 7. 1. Gün döllenmiş oosit (2PN ve 2 Kutup cisimciği)

(Fotoğraf Gop Tüp Bebek Merkezi sitesinden alınmıştır.)

İkinci ve üçüncü gün embriyo değerlendirmesi sırasında dikkat edilmesi gereken özellikler; fragmentasyon oranı, blastomerin büyüklüğü, bölünmenin hızı, perivitellin bölgesi, sitoplazmik durum, blastomerlerin nükleer durumu ve zona pellusida özellikleridir. Bu aşamada 3. Günde 6-10 arası hücre beklenmektedir. Bu aşamada embriyo blastokiste en yakın durumdadır (Dennis S.J ve ark 2006).

Fertilize olan oosit 2 hücreli embriyoyu oluşturarak erken bölünmeyi yaklaşık 20 saat sonra başlatır. Bu da ICSI işleminden yaklaşık 26 saat sonrasına denk gelmektedir. Gereğinden yavaş ya da hızlı bölünme embriyo kalitesini olumsuz yönde değerlendirmemizi sağlar (Gardner D.K ve ark 1998). Dördüncü gün embriyosu klivajın dördüncü kısmına geçmiştir ve kompakt bir şekildedir.



Şekil 8. Embriyonun günlere göre gelişim aşamaları

(Fotoğraf Bahçelievler Medical Park Hastanesi Tüp Bebek Laboratuvarı'ndan alınmıştır.)

Beşinci günkü embriyo trofoblast ve embriyoblast olmak üzere iki tip h crenden meydana gelen blastokist adını alır.



Şekil 9. Blastokist

(embriyolog ferhat cengiz, 2022)

Beşinci günde blastomerler arasında oluşan sıvı dolu boşluklar (blastosöl boşluğu) gelişim sürecinde birleşmiş ve embriyo hacminin yarısından fazlasını kapsamaktadır.

Blastokist sürecinde embriyonun kalitesinin değerlendirilmesinde; blastosöl boşluğunun nasıl genişlediğine, i  hücre kitlesinin artışına, trofoektoderm hücrenin yoğun olup olmadığına ve zona pellusidanın varlığına bakmak önemlidir (Gardner D.K ve ark 1998).

Kavitasyonun başlaması, embriyo yeterliliğini yansıtan bir bulgudur.

Grade-1: Erken blastokist; blastosel boşluğunun embriyo hacminin yarısından az alan kaplamış olması

Grade-2: Blastokist; blastosel hacminin embriyo hacminin yarısından fazla alan kaplamış olması

Grade-3: Tam Blastokist; blastosel hacminin embriyonun tamamını kaplaması

Grade-4: Genişlemiş (expanded) Blastokist; blastosel hacmi erken dönemdeki embriyonun hacminden büyüktür. Zona pellusida incelmeye başlar.

Grade-5: Hatching Blastokist; Blastokist zona pellusidadan dışarı çıkmaya başlar.

Grade-6: Hatch Blastokist; Blastokist zona pellusidadan tamamen ayrılmıştır (Langley M.T ve ark 2011).

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

Tablo 1. Blastokist skortlaması (Glujovsky D. ve ark 2013).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için, OTA & Jinemed hastanesi IVF ünitesinde 2016-2021 yılları arasında başvuran zayıf yanıt veren 52; açıklanamayan infertilite 95 olmak üzere toplamda 147 hastanın IVF sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma , İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna sunuldu. 24.11.2022/39 sayılı ve 24.11.2022 tarihli etik kurul onayı alındı.

Hasta grupları olarak zayıf over yanıtı (poor responder) ve açıklanamayan infertilite ele alınmıştır. Açıklanamayan infertilite, kontrol grubu olarak değerlendirilmede yer almıştır. Poor responder olgu tanımlaması, Bologna 2011 ESHRE konsensus kriterlerine göre yapıldı. Buna göre aşağıda belirtilen 3 kriterden en az 2'sinin varolması durumunda olgu çalışmaya dahil edildi:

1. İleri kadın yaşı (40 yaş ve üzeri) veya kötü over yanıtı için bilinen herhangi bir risk
2. Daha önce kötü over yanıtı elde edilen en az 1 siklus varlığı
3. Tedavi öncesi yapılan tetkiklerde anormal bir over rezervi testi sonucu varlığı

Hasta verilerinden zayıf yanıt veren genç ve yaşlı hasta grubundan 50 şer hasta ile açıklanamayan infertil hasta grubundan 50 hastanın endokrinolojik, hormon, parametreleri, embriyo gelişim parametrelerinin karşılaştırılması, grupların tedavisinde kullanılan gonadotropin değerlerinin karşılaştırılması ve zayıf yanıt veren olgularda ICSI gebelik sonuçları verilerinin hormon değerleri ve yaş ile ilişkisi araştırılacaktır.

- **1. Grup:** Yardımcı üreme tekniklerinin klinik uygulamalarında hastalara yapılan kontrollü yumurtalık uyarımına verilmesi gereken yanıtın tam tersine az sayıda folikül üretimi sonucunda bu hastalar **poor responder** olarak tanımlanmaktadır (Ferraretti, A.P ve ark 2011).

- **2. Grup (Kontrol):** Bazı durumlarda infertilite için tanı konulamaz. Bu hastalarda uterus yapısı, semen analizi, tubal açıklık gibi temel değerlendirmeler normal düzeylerde gözlemlenmektedir. Buna **açıklanamayan (idiopatik) infertilite** denir (Hatasaka H. 2011).

Poor responder hasta gruplarında toplam 52 hasta verileri kaydedilerek inceleme altına alınmıştır. Hasta olan gruba ovulasyon indüksiyonu için GnRH antagonist protokolü uygulanmıştır. Açıklanamayan infertilite hasta gruplarında da toplam 95 hasta verileri kaydedilerek incelenmiştir. Bakılan parametreler hormonal değerler ve embriyo gelişim parametreleridir.

Araştırmaya başlarken öncelikle zayıf yanıt veren hastalar ile açıklanamayan infertilite hastalarını gruplandırma işlemi yapılmıştır. Hasta gruplarında hormonal değerlerin test sonuçları not edilip incelenmiştir. Gruplar arası embriyo parametreleri incelenmiş ve karşılaştırılmıştır.

Grupların verileri karşılaştırıldı. İki grubun değerlendirilmesinde Mann-Whitney's U-test ve Student's t-test kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

	Poor Responder	Açıklanamayan	P değeri
	52	95	
Kadın yaşı	38,49±5,66	32,26±4,90	0,000
Erkek yaşı	40,15± 5,91	35,65±5,37	0,000
Toplam ünite (Gn)	3342,20±1128,04	2629,13±1168,51	0,000
İnfertilite süresi	8,36±4,52	6,64±4,19	0,022
VKİ	26,59±3,77	24,95±4,35	0,024
AMH	0,84±0,72	2,64±2,43	0,000
Inh.B.	55,06±47,42	68,70±56,09	0,197
E2 (bazal)	65,50±64,79	44,82±22,09	0,009
LH	5,95±6,53	4,25±2,07	0,021
FSH	10,78±4,96	6,61±2,34	0,000
TSH	2,12±1,31	1,83±1,48	0,307
HCG günü End.kalınlığı	9,30±1,77	10,25±1,86	0,009

Tablo 2. Grupların endokrin parametrelerinin karşılaştırması

	Zayıf Yanıt Veren N=52	Açıklanamayan N=95	P değeri
Total oosit n/ort±SD	(154) 2,96±1,59	(759) 7,97±4,27	0,000
M ₂ n/ort±SD	(137) 2,64±1,24	(584) 6,13±3,55	0,000
Fertilize oosit n/ort±SD	(124) 2,38±1,10	(417) 4,39±2,90	0,000
Total embriyo n/ort±SD	(72) 1,38±1,01	(425) 4,47±2,80	0,000
Grade1 n/ort±SD	(55) 1,03±0,44	(256) 2,70±1,77	0,015
Grade2 n/ort±SD	(17) 0,39±0,65	(169) 1,77±1,34	0,029
Transfer edilen grade 1 embriyo n/ort±SD	(55) 1,02±0,48	(97) 1,05±0,88	0,074

Tablo 3. Gruplarda oosit parametrelerin karşılaştırılması

	Zayıf Yanıt Veren Olgular	Açıklanamayan	P değeri
Sp. konsantrasyonu	65,89±45,89	61,15±47,12	0,596
Total motilite	26,36±16,65	30,69±15,97	0,163
Mof.A.	17,36±14,05	18,73±13,95	0,609
Mof. B.	6,42±4,99	8,42±5,32	0,047
Sp. Morfolojisi	4,00±3,51	3,76±3,55	0,739

Tablo 4. Grupların semen değerlerinin karşılaştırması

	Açıklanamayan infertilite (95) (n) %	Zayıf yanıt veren olgular (52) (n) %
Gebe	(36) %38	(2) %3,8
Gebe olmayan	(59) %58	(50) %96,1
Yumurta çıkmayan olgular	0	(9) %17,6
Fertilizasyon Yetersizliği (FF)	0	(8) %15,7
Germinal Vezikül (sadece)	0	(2) %3,8
Dejenere Yumurta	(2) %1,9	(2) %3,8
Embryo Arrest	(1) %1	(2) %3,8

Tablo 5. Olgularda ICSI gebelik sonuçları ve olguların oosit açısından sonuçları

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada düşük yanıt veren olgularda benzer stimölasyon protokolleri kullanıldığında daha az sayıda oosit, M2 oosit görölmüştür. Transfer edilen embriyo kalitesi açıklanamayan infertil grupla benzer olduğu halde gebelik oranlarının çok düşük kaldığı belirlenmiştir. Daha ince endometrium, düşük AMH düzeyi ve yüksek FSH düzeyi olgularda saptanmıştır.

Literatür incelendiğinde düşük yanıt veren olgularda sonuçları denemek ve iyileştirmek için çeşitli stimölasyon protokolleri önerilmiştir. Buna örnek olarak, gonadotropin dozu ve döngü gününün değiştirilmesi ile biraz iyileşmesi sağlanmıştır. Hofmann ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada olumsuz döngü sayısı 23 olan hastalara önceki tedaviye oranla FSH dozu 6 ampule yükseltilerek önceki döngülere kıyasla geliştirildi (Hoffman G.E ve ark 1989, van Hoof M.H. ve ark 1993). Önceki döngünün luteal fazında bir GnRHa ile hipofiz duyarsızlaştırması, ardından yüksek doz gonadotropinlerle uyarım ("uzun protokol") gerçekleştirildi.

Serafini ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada GnRHa uzun protokolünün ardından HMG ile stimölüle edilen hastalarda yumurta sayısında artış olurken embriyo sayısında artış görölmemiştir (1998). GnRHa ve gonadotropinlerin birlikte foliküler fazda 'flare protokol' başlatılması. Karande ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 3. Döngü gününden başlayarak 4 ampul FSH ile stimölüle edilip zayıf yanıt veren hastalar 6 ampul FSH ile uyarıldığında ilerleme görölmedi (1997). Diğer bir tedavi şekli ise Estrojenler, büyüme hormonu veya doğum kontrol hapları ile birlikte tedavidir (Dor J. Ve ark. 1995). Stimölasyon için klomifen sitrat kullanılması (Awonuga A.O ve ark 1997) ve doğal döngü IVF uygulaması ise birbaşka tedavi şekli olarak uygulandı (Lindheim S. ve ark 1997). Bütün bu tedaviler sınırlı bir başarı ile karşılandı, halen oosit in vitro maturasyon stratejileri bu konuda kullanılmaya çalışılmaktadır (Di Guardo F. ve ark 2023).

Sonuç olarak, standart stimölasyona kötü yanıt verecekleri tahmin etmek için stimölasyondan önce tüm hastalarda over rezervinin test edilmesi önerilmektedir. Her merkez, canlı doğum şansının neredeyse sıfır olduğu ciddi 'yumurta faktörü' olan hastaları taramak için kriterler belirlemelidir. Bu hastalara stimölasyon

uygulanmamalı ve tedavi yerine oosit bağışı önerilmelidir (Vishvanath K. ve ark 1999)..

Ilse ve arkadaşları, 41 yaşında veya daha büyük, bazal FSH seviyeleri 15 IU/L'den düşük olan kadınların (n = 50) IVF sonuçları ile bazal FSH seviyeleri 15 IU/L'den yüksek olan 40 yaşında veya daha küçük kadınların (n = 36) IVF sonuçlarını karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Hastalara 150 IU/L'lik sabit bir başlangıç dozunda rekombinant FSH ile uzun bir baskılama protokolü olan IVF tedavisi uygulandı. Yüksek FSH düzeyine sahip grupta 40 yaşından küçük olan gruba göre foliküler büyüme olmadığı için daha fazla siklus iptali yaşandı. Ayrıca yüksek FSH grubunda embriyo başına implantasyon oranları daha yüksekti. Siklus başına gebelik oranları yine daha yüksek bulundu. Sonuçta her iki grupta da zayıf yanıt veren hastaların gebelik oranları düşüktü. Çalışma gösteriyor ki; 40 yaşından büyük veya küçük hastalar, ayrıca FSH düzeylerinin farklılığı hastaların tedavisinin yönetiminde önemli bulgulardır (van Rooij I.A ve ark 2003).

Juan ve arkadaşları normal bazal FSH seviyelerine sahip KOH tedavisine zayıf yanıt veren hastalarda testosteron tedavisinin yararlılığını araştırdı. Oosit stimülasyonuna zayıf foliküler yanıt veren 25 hastaya GH tedavisinden önceki 5 gün boyunca testosteron tedavisi uygulandı. Zayıf foliküler yanıt nedeniyle ilk iki IVF siklusu iptal edilen ve üçüncü denemede testosteron tedavisi uygulanan hastaların %80 kadarı, yeterli sayıda oosit üretti. Elde edilen oosit başına %30 oranında gebelik elde edildi. Bu çalışmaya göre transdermal testosteron ön tedavisi ile normal bazal FSH değerlerine rağmen zayıf yanıt veren hastalar için yararlı bir yaklaşım olarak bulundu (Juan B. ve ark 2006).

Gorka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, rekombinant folikül stimüle edici hormon (rFSH) ve rekombinant luteinize edici hormon (rLH) kombinasyonu kullanılarak zayıf yanıt veren hastaların tedavisi sonuçları üzerinde etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada bazal FSH düzeyi 10 mIU/mL 'den büyük olan 40 yaşından eşit veya büyük 84 hasta bulunmuştur. 84 hasta; grup A, GnRH analogu, Rfsh VE r LH'ı ; grup B sadece GnRH analogu ve rFSH içermek üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmada sonuç olarak 84 hastanın 19'u gebe idi. Gebelik oranı %22,61 ve kullanılamayacak düzeyde meydana gelen oosit oranı ise A grubunda %30 iken B grubunda %22,22 olarak sonuçlanmıştır.

Bu sonuca göre yüksek bir fark bulunamamıştır. Yani foliküler gelişim sürecinde ekstra rLH ilavesinin hasta popülasyonunda daha fazla fayda sağlamadığı görülmüştür. (Barrenetxea G ve ark 2008).

GH hormonu takviyesinin zayıf yanıt veren hastalarda olumlu bir etkiye sahip olduğunu biliyoruz. 2010 yılında Yovich ev arkadaşları bunu kanıtlamak amacıyla yaptıkları çalışmaya 488 tedavi siklusuna sahip 221'i GH'lı 241'i ise GH'sız olmak üzere 159 hasta katıldı. Sonuçlarda GH'lı tedavi görenlerin IVF sonuçlarında oosit ve embriyo kalitesinin arttığı ve gebelik sonuçlarının iyileştiği görüldü. GH takviyesinin oosit ve embriyo kalitesinde önemli bir yere sahip olduğu görüldü (Yovich J.L ve ark 2010).

M.J. de los Santos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, stimüle edilmemiş döngüler geçiren düşük yanıt veren (LR) hastaların yumurtlama öncesi foliküllerinin son hormonal durumu değerlendirilmiştir. Çalışmada 58 düşük yanıt veren hasta; bunlardan 19'u 35 yaş altı, 39' u ise 35 yaş üstü olarak iki gruba ayrılmıştır. Yine stimüle edilmemiş döngüler geçiren 35 hastanın hormonal değerleri kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Östradiol (E2), progesteron, testosteron ve androstendion için serum ve foliküler sıvı hormonal konsantrasyonları ölçüldü. LR hastalarından alınan yumurtlama öncesi foliküller, kontrol grubunda gözlenenlere benzer androjenik ve LH konsantrasyonlarına sahipti. Bununla birlikte, 35 yaşından büyük olan düşük yanıt veren grupta daha yüksek intrafoliküler FSH ve progesteron konsantrasyonları gözlemlendi. Her iki LR (low responder) grupta da E₂ seviyeleri düşük gözlemlendi. Bu çalışma sonuç olarak, LR kadınlarda ne foliküler androjen sekresyonunun ne de LH etkisinin bozulmadığı ve belki de düşük FSH reseptör ekspresyonu veya aromataz aktivite yetersizliği gibi diğer mekanizmaların çalıştığı fikrini (De los Santos M.J ve ark 2013).

Semih U. ve arkadaşlarının zayıf yanıt veren hastalarda mikrod doz flare-up ile multidoz GnRH-antagonist protokollerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Kontrollü ovaryan stimülasyon sikluslarında yapılan bu karşılaştırma sonucunda, anlamlı olarak fark olmayan değerler şunlardır: gonadotropin dozu, E2 düzeyi, endometrial kalınlık. Antagonist grubunda anlamlı olarak yüksek bulunan değerler ise total ve matür oosit sayısıdır. Protokoller arasında stimülasyon parametreleri ve klinik gebelik

oranları açısından fark olmadığı görüldü ve düşük maliyetli olan multidoz GnRH antagonist protokolünün tercih edilmesi önerildi (Semih U. ve ark 2013).

Oosit stimülasyonunda ek olarak GH kullanımının tam olarak hangi yönde etki ettiği henüz anlaşılamamıştır. Weall ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GH resptörlerini tespit etmek ve GH tedavisi olan veya olmayan farklı yaşlardaki kadınlarda oosit kalitesini incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma sonucunda insan oositinde GHR'lerin varlığı ilk kez tespit edilmiştir. Ayrıca yaşlı kadınlardan alınan oositlerde GHR ekspresyonu ve fonksiyonel mitokondri miktarı genç hastalardan elde edilenlere göre anlamlı miktarda azdı. Fakat yaşlı hastalarda GH tedavisi sonucunda fonksiyonel mitokondride artış gözlemlendi. Çalışma sonucunda, GH'nın doğrudan bir etkiye sahip olduğu, mitokondriyal aktiviteyi arttırdığı ve oosit kalitesini olumlu yönde etkilediği görüldü. (Weall B.M ve ark 2015).

Zayıf yanıt veren hastalarda IVF tedavisinde rekombinant lüteinizan hormon (rLH) takviyesi kullanıldığı bilinse de henüz optimal zamanlama ve optimal doz açıklığa kavuşturulamamıştır. Salvatore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kullanılan rLH'nun optimal zamanı ve optimal dozu araştırılmaktadır. GnRH antagonist tedavisi uygulanan 40 hastadan A grubuna günde rLH 75 IU/gün, B grubuna ise rLH 150 IU/gün verildi. İlk siklusta gebe kalmayan hastalar (35 hasta), ikinci kez tedavi edildi. 150 IU/gün verilen grupta gelişmiş yumurtalık yanıtı, embriyo kalitesi ve gebelik oranı elde edildi. Sonuçlar değerlendirildiğinde erken foliküler fazda verilen rLH takviyesi endometrial kalınlığı arttırdığı ve morfolojisini geliştirmesine rağmen rLH'yi uygulamak için en uygun zaman ve doz orta-geç-foliküler faz olarak (Gizzo S. ve ark2015).

Dehidroepiandrosteron (DHEA) artık zayıf yanıt veren hastalarda tedavide adjuvan olarak kullanılmaktadır. Birkaç sonuç IVF sonuçlarına olumlu yönde etki ettiğini gösterse de klinikte DHEA'ya hastalar olumlu yanıt vermemektedir. Chern ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada POR'ların DHEA takviyesinden en iyi nasıl yararlanılacağı araştırılmıştır. Çalışmaya Ocak 2015 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Bologna kriterlerini karşılayan 151 hasta katıldı. Hastaların 67'si IVF siklulardan önce 3 ay boyunca her gün 90 mg DHEA verildi. 84 hastaya ise DHEA ön tedavisi olmadan IVF siklusları uygulandı. İki grubun da IVF sonuçları değerlendirildi. Çalışma ve kontrol grupları temel özellikler açısından anlamlı farklılık göstermedi.

DHEA verilen grupta daha fazla sayıda toplanan oosit, metafaz II oosit, döllenmiş oosit, 3. gün embriyoları ve 3. günde en kaliteli embriyolar ve daha yüksek bir klinik gebelik oranı, devam eden gebelik oranı ve canlı doğum oranları görülmüştür. Çalışmanın sonucu DHEA takviyesinin klinik gebelik oranı üzerinde olumlu etkiye sahip olduğunu göstermiştir. POR'larda 3'ten fazla oosit elde etme olasılığı için DHEA takviyesinin yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır (Chern C.U ve ark 2018).

Çalışmamızda Antimüllerian hormon (AMH), inhibin B ve HCG günü endometrium kalınlığının açıklanamayan infertilite (kontrol) grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Endometrium kalınlığı açısından zayıf yanıt veren hastalarda daha ince endometrium görüldü. İyi kalite embriyo transferlerinin gruplarda benzer olduğu ancak zayıf yanıtlı hastalarda gebelik oranlarının çok düşük olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak çalışmamıza katılan zayıf yanıtlı hastalarının çoğunlukla yaşının 35 üzeri olduğu görülmüştür. Bu da yaşın ilerledikçe overlerin zayıf yanıt verme olasılığını arttırdığının kanıtı olarak değerlendirilmiştir. Zayıf yanıt veren olgularda semen parametreleri açıklanamayan infertil olgulara göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı. Zayıf yanıtlı hastalarda %41 oranında kullanılamayacak oosit çıkma olasılığı görülmektedir. Embriyo transferi başına % 3,8 gebelik görülmüştür. (Tablo 5).

Endokrinolojik parametrelere bakıldığında VKİ, E₂, LH, FSH VE toplam gonadotropin ünitesi değerlerinin açıklanamayan infertilite grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Total oosit sayısı ve gelişen embriyo sayısı ise açıklanamayan infertilite grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Ovaryum rezervi ile ilgili çok sayıda belirteç önerilmiştir. Siklusun 3-5. Günleri arasında ölçülen E₂, FSH , AMH ve Antral folikül sayımı en yaygın kullanılan belirteçlerdir. Serum AMH ve ultrason antral folikül sayısı (AFC), yumurtalık folikül havuzunun doğrudan ve doğru bir ölçümünü sağladığı gösterilmiştir (Sahmay ve ark 2011). AMH sadece 6-8 mm çapa kadar küçük antral foliküller tarafından üretilir ve serumda salgılanır. AFC, ultrason ile gerçekleştirilir ve her iki yumurtalıkta bulunan 2-10 mm'lik tüm tanımlanabilir antral folikülleri sayar (Grisendi V. 2019). AFC yapılırken ölçülen küçük antral folikül havuzu, AMH salgılayanla aynı olduğundan ve yumurtalıklardaki toplam primordial folikül sayısı ile orantılı olduğundan, AFC ve AMH yüksek oranda ilişkilidir ve oosit

miktarını yansıtmada benzer değerler gösterir (Grisendi V. 2019, Ocal P. 2012). Çalışmamızda matür hale gelen oosit sayısı'nın çok düşük olduğu ve oosit maturasyonunda yaygın bir problem bulunduğu, immatür oositlerin, dejenere oositlerin yüksek oranda bulunması ile görülmüştür. Ayrıca POR hastalarında hiç oosit çıkmayan olgular da yoğunlukla bulunmaktadır. Irez ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PCOS hastalarında oosit maturasyonunun serum AMH değerleri ile değiştiği gösterilmiştir (Irez T.ve ark 2011).

Bu çalışmada düşük ve çok yüksek AMH değerlerinin oosit morfolojisi ile, embriyo gelişimi ile ilişkisi gösterilmiştir. Çalışmamızda zayıf yanıt veren hastalarda (POR) uygulanan GnRH antagonist protokolüyle birlikte ICSI gebelik sonuçlarında kontrol olgulara kıyasla çok düşük değer elde edildiği, %17.6 olguda oosit elde edilemediği, %15.7'sinde fertilizasyon yetersizliği ve düşük oranlarda matür ve dejenere yumurta elde edildiği görülmüştür. Her iki grupta da transfer edilen embriyo morfolojileri benzer olmasına rağmen zayıf yanıt veren hastalarda gebelik oranlarının çok düşük olduğu görülmüştür.

Artmış bazal FSH ile embriyo kalitesi arasındaki ilişki, Yardımla üreme uygulayıcıları arasında ciddi bir tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Bazı yazarlar, artan FSH'nin embriyoların kalitesi ve dolayısıyla IVF tedavisinin sonucu üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu öne sürmektedir. Kuşkusuz menopoza giden hastalarda yükselen FSH ve düşen AMH serum düzeyleri bulunmaktadır. Yüksek erken foliküler faz folikül uyarıcı hormon (FSH) ile azalmış yumurtalık rezervi arasındaki ters ilişki evrensel olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, artan bir FSH ile ortaya çıkan embriyoların kalitesi arasındaki bağlantı, ART uygulayıcıları arasında hararetli bir tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Araştırmacılar, yüksek FSH'nin embriyonik kalite ve IVF'nin sonucu üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu öne sürmüşlerdir (Barnhart 1998). Thum ve ark (2009) çalışmalarında bazal FSH'nin yumurtalık fonksiyonundaki niteliksel değil niceliksel bir düşüşü yansıttığını savundular (Thum M.Y 2009). Araştırmacılar yüksek bazal FSH'si olan kadınlar arasındaki düşük gebelik ve canlı doğum oranlarının, oositlerin kalitesinden çok üretilen oosit sayısının azalmasına bağlı olduğunu gösterdiler.

IVF sikluslarının başarısı temel olarak yaşa, embriyonun kalitesine ve endometriyal reseptiviteye bağlıdır (Zhang T. 2018). Endometriyal reseptivite,ve kalınlık IVF'nin başarısında önemli bir faktör olarak kabul edilir. Genellikle ultrason

ile endometrium kalınlığı embriyo transferi sırasında tespit edilir . Bununla ilgili olarak endometrium hacmi, kan akışı gibi parametreler de endometrium incelemelerinde yer almaktadır. Endometriyal alıcılık. Ultrason değerlendirmelerinden daha ileri testler ile de değerlendirilmektedir (Zhang T. 2018). Bununla birlikte, endometriyal sonografik özelliklerin gebelik sonucunu tahmin edip edemeyeceği konusunda hala bir fikir birliği yoktur ve çoğu araştırmacı endometrial kalınlığın endometrial reseptiviteden daha fazla belirleyici olduğunu düşünmektedir (Zhang T. 2018, Jimenez P.T 2013).

Çalışmamızda sonuç olarak zayıf yanıt veren olgularda serum düzeyi düşük AMH , yüksek FSH ,endometrial kalınlığı ince ve oosit maturasyonunda gecikme ve yetersizlikler, ,fertilizasyon yetersizlikleri görölmüştür. IVF uygulamalarında endokrinolojik parametreler ve oosit maturasyonunda yeni bir bakış açısı geliştirmeye, endometrium da gözönüne alınarak yeni ovaryum stimölasyon modellerine gereksinim vardır.

6. KAYNAKLAR

- Amin M., Abdel-Kareem O., & Takekida S. (2003). Up-date management of non-responder to clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. (49(3):), 59-73. Kobe J Med. Sci.,
- Audebert A. (2005). Ovarian endometrioma and infertility. *Gynecol Obstet Fertil*;(33(6):), 416-422.
- Awonuga A.O, & and Nabi A. (1997). In vitro fertilization with low-dose clomiphene citrate stimulation in women who respond poorly to superovulation. *J. Assist. Reprod. Genet.*(14), 503-507.
- Barnhart K, Oshero J. Follicle stimulating hormone as a predictor of fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1998;10:227–32. doi:10.1097/00001703-199806000-00009
- Barrenetxea, G, Agirregoikoa, J. A., Jiménez, M. , de Larruzea, A. L., Ganzabal, T., & Carbonero, K. . (2008). Ovarian response and pregnancy outcome in poor-responder women: a randomized controlled trial on the effect of luteinizing hormone supplementation on in vitro fertilization cycles. *Fertility and sterility*(89(3)), 546-553.
- Bewley S, Davies M, & Braude P. (2005). Which career first? *BMJ* 2005;331:588-9.
- Botros L, Sakkas D, & Seli E. (2008). Metabolomics and its application for non-invasive . *No.12(Vol.14)*, pp. 679-690.
- Camargo L.S.A., Viana J.H.M., Sai W.F., Ferreira A.M., Ramos A.A. , & Vale Filho V.R. (2006). Factors influencing in vitro embryo production. *Anim Reprod.*(3(1):), 19-24.
- Carneiro, J. (2002). Basic Histology (Lange Medical Book). *McGraw-Hill/Appleton & Lange*;(10 edition ed.).
- Carneiro, J. (2002). Basic Histology (Lange Medical Book). 10 edition ed. 2002: McGraw-Hill/Appleton & Lange.
- Chern, C. U., Tsui, K. H., Vitale, S. G., Chen, S.N., Wang, P. H., Cianci, A., & Lin, L. T. . (2018). Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation improves in vitro fertilization outcomes of poor ovarian responders,

- especially in women with low serum concentration of DHEA-S: a retrospective cohort study. *Reproductive Biology and Endocrinology*(16(1)), 1-9.
- Coughlan C., Ledger W., Wang Q., Liu F., Demirel A., Gurgan T., & et al. (2014). Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online* 2014;28(1):14-38. (28(1)), 14-38.
- Coulam, C.B., Adamson, S.C., & Annegers, J.F. . (1986). Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*(67), 604-6.
- Çıcek M.N., & Kahyaoglu S. (2015). The comparison of microdose flare-up and multiple dose antagonist protocols based on hCG day estradiol (E2), progesterone (P)and P/E2 ratio among poor responder patients in ICSI-ET cycles, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. (19:), 539-544.
- De los Santos, M. J., García-Laez, V., Beltrán, D., Labarta, E., Zuzuarregui, J. L., Alamá, P., & Pellicer, A. . (2013). The follicular hormonal profile in low-responder patients undergoing unstimulated cycles: is it hypoandrogenic? *Human reproduction*(28(1)), 224-229.
- Dennis, S. J, Thomas, M. A, Williams, D. B, & Robins, J. C. (2006). Embryo morphology score on day 3 is predictive of implantation and live birth rates. *Journal of assisted reproduction and genetics*(23(4)), 171-175. <https://doi.org/10.1007/s10815-006-9027-3> adresinden alındı
- Dor J., Seidman D.S, Amudai E, & et al. (1995). Adjuvant growth hormone therapy in poor responders to in-vitro fertilization: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. . *Hum. Reprod*(10), 40-43.
- Ecemiş, T. (2011). Yardımcı Üreme Teknikleri Temel Klinik ve Emriyolojik Uygulamalar içinde: Ovulasyon İndüksiyonu. . (Çelik Ö., Dü.) Adana: Nobel Kitab Evi.
- embriyolog ferhat cengiz.* (2022, 01 08). <http://www.embriyologferhatcengiz.com/blastosist-kulturu/> adresinden alındı
- Feng HL. (2003). Molecular Biology of Male Infertility. *Arch Androl.*, (49(1)), 19-27.
- Ferraretti AP., La Marca A., Fauser BCJM., & et al. (2011). ESHRE consensus on the definition of ‘poor response’ to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Re prod* 2011. (26), 1616-24.

- Ferraretti, A.P., La Marca, A., Fauser, B.C., Tarlatzis, B., Nargund, G., & Gianaroli, L. (2011). ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*(26(7)), 1616-24.
- Fraison E. , Crawford G., Casper G., Harris V., & Ledger W. . (2019). Pregnancy following diagnosis of premature ovarian insufficiency: a systematic review. . *Reprod Biomed Online* 2019;(39), 467-76.
- Gametogenesis. (2022, 07 15). <https://annidasaima.blogspot.com/2012/09/gametogenesis.html> adresinden alındı
- Gardner D. K., Vella P, Lane M, Wagley L, Schlenker T, & Schoolcraft W.B. (1998). Culture and transfer of human blastocysts increases implantation rates and reduces the need for multiple embryo transfers. *Fertil Steril*(69), 84-88.
- Gizzo, S., Andrisani, A., Noventa, M., Manfè, S., Oliva, A., Gangemi, M., & Ambrosini, G. (2015). Recombinant LH supplementation during IVF cycles with a GnRH-antagonist in estimated poor responders: a cross-matched pilot investigation of the optimal daily dose and timing. *Molecular Medicine Reports*(12(3)), 4219-4229.
- Glujovsky D, Blake D, Farquhar C, & Bardach A. (2013). Cleavage stage versus blastocysts stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*(7), CD002118.
- Grisendi V, Mastellari E, La Marca A. Ovarian Reserve Markers to Identify Poor Responders in the Context of Poseidon Classification. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2019 May 8;10:281. doi: 10.3389/fendo.2019.00281. PMID: 31139145; PMCID: PMC6517840.
- Gülen Tek, B. (2008). Vücut kitle indeksinin in vitro fertilizasyon ve embriyo transfer sonuçlarını öngörmede klinik etkisi. Uzmanlık Tezi,. İstanbul, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği.
- Hatasaka, H. (2011). New Perspectives for Unexplained Infertility. *Clinical Obstetrics and Gynecology*(54), 727-33.
- Hofmann, G.E, Toner, J.P, Muasher, S.J, & Jones, G.S. (1989). High dose follicle stimulating hormone (FSH) ovarian stimulation in low-responder

- patients for in vitro fertilization. *J. Vitro Fertil. Embryo Transfer*(6), 285–289.
- Hull, M.G. . (1994). Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis., *Int J Gynaecol Obstet*(47(2)), 99-108.
- Irez T., Ocal P, Guralp O., Çetin M., Aydoğan, B.Sahmay S. Different serum antimüllerian hormone concentrations are associated with oocyte quality embryo development parameters and IVF-ICSI outcomes. *Arch.Gyn&Obst*.2011,jul.12 21748312
- Jimenez PT, Schon SB, Odem RR, et al. A retrospective cross-sectional study: fresh cycle endometrial thickness is a sensitive predictor of inadequate endometrial thickness in frozen embryo transfer cycles. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:35.
- Jette, N.T., & Glass, R.H. . (1972). Prognostic value of the postcoital test. . *Fertil Steril*(23), 29-32.
- Juan Balasch, Francisco Fábregues, Joana Peñarrubia, Francisco Carmona, Roser Casamitjana, Montserrat Creus, . . . Juan A. Vanrell. (2006, July 1). Pretreatment with transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in poor-responder IVF patients with normal basal concentrations of FSH. *Human Reproduction, Issue 7,1(Volume 21)*, Pages 1884–1893.
- Kadıoğlu A., Çayan, S., Semerci, B., & Aşçı, R. (2004). Erkek reproduktif sistem hastalıkları ve tedavisi; *İstanbul Medikal Yayıncılık*, s. 268-78. İstanbul:.
- Karakuş, S., & Doğum, A. (2014). İnfertil Türk kadınlarında seksüel disfonksiyon: Sıklığı ve risk faktörleri. *European Journal of Obstetric & Gynecology and Reproductive Biology*,. (182), 128-131.
- Karande, V, Morris, R, Rinehart, J, & et al . (1997). Limited success using the 'flare' protocol in poor responders in cycles with low basal follicle-stimulating hormone levels during in-vitro fertilization. *Fertil. Steril*(67), 900–903.
- Kierszenbaum, Abraham L, & Laura L. . (2012). Tres, Histology and Cell Biology : an introduction to pathology . (3rd ed.). Philadelphia, Saunders.
- Koçyiğit O.T. (2012). İnfertilite ve Sosyo-kültürel etkileri, *İnsanbil Derg* 1. ((1):), 27-37,.

- Langley MT, Marek DM, Gardner DK, Doody KM, & Doody KJ. (2011). Extended embryo culture in human assisted reproduction treatments. . *Hum Reprod*(16), 902-8.
- Levi, A.J., Raynault, M.F., Bergh, P.A., Drews, M.R., Miller, B.T., & Scott, R.T. Jr. (2001). Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. . *Fertil Steril*(76(4)), 666-9.
- Li X, Xu Y, Fu J, Zhang W-B, Liu S-Y, & Sun X-X. (2015). Non-invasive metabolomic profiling of embryo culture media and morphology grading to predict implantation outcome in frozen-thawed embryo transfer cycles. *J Assist Reprod Genet*(32), 1597-1605.
- Lindheim S, Vidali A, Ditkoff E, & et al. (1997). Poor responders to ovarian hyperstimulation may benefit from an attempt at natural-cycle oocyte retrieval. *J. Assist. Reprod. Genet.*(14), 174-176.
- Malcolm, C.E. . (2003). Cumming DC. Does anovulation exist in eumenorrheic women? *Obstet Gynecol*(102(2)), 317-8.
- Mascarenhas, M. N., Flaxman, S. R., Boerma, T., Vanderpoel, S., & Stevens, G. A. (2012). National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med*, 9(12), e1001356.
- Mastenbroek S, van der Veen F, Aflatoonian A, Shapiro B, Bossuyt P, & Repping S. (2011). Embryo selection in IVF, Human Reproduction. *No:5(Vol.26)*, 964-966.
- Melodie, V. B., & Christine, W. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical biochemistry*.
- Michael H., & Ross, W.P. (2011). *Histology A Text And Atlas with Corralated Cell and Molacular Biology*. . 6th edition ed. Vol. LWW.
- Modified from Ross et al. . (tarih yok). *Histology A Text and Atlas*(3rd Ed.).
- Nagai T. . (2001). The improvement of in vitro maturation systems for bovine and porcine oocytes. *Theriogenology*(55:), 1291-301.
- Nilsson S, Makela S, Treuter E, & et al. (2001). Mechanisms of estrogen action, *Physiol Rev* . (81:1535).

- Omar, M. I., Pal, R. P., Kelly, B. D., Bruins, H. M., Yuan, Y., Diemer, T., & Jungwirth, A. (2019). Benefits of Empiric Nutritional and Medical Therapy for Semen Parameters and Pregnancy and Pregnancy and Live Birth Rates in Couples with Idiopathic Infertility: A Systematic Review and Metaanalysis. *European urology*.
- Oocyte Development. (2022, 08 27). https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Oocyte_Development#/media/File:Infant_ovary.jpg adresinden alındı
- Oudendijk JF, Yarde F, Eijkemans MJ, & Broekmans FJ. (2012). The poor responder in IVF: is the prognosis always poor?: a systematic review. *Hum Reprod Update*. (18(1):), 1-11.
- Öcal P., Cift T., Bulut B., Balcan E. Cepni I., Aydoğan B., Irez T.
- Papathanasiou A., Searle BJ., King N. M., & Bhattacharya S. (2016). Trends in 'poor responder' research: lessons learned from RCTs in assisted conception. *Hum Reprod Update* 2016. 22(3).
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2015). Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*, 103:, 9-17.
- Remah M. K. (2010, Mar 6.). Management of the infertile couple: an evidence-based protocol. *Reprod Biol Endocrinol*. 8: 21. PMID: PMC2844387. doi:10.1186/1477-7827-8-21
- Reproductive.(2022,0820). <http://classroom.sdmesa.edu/anatomy/Histologypages/reproductive.htm> adresinden alındı
- Roupa Z., Polikandrioti M., Sotiropoulou P., Faros E., Koulouri A., Wozniak G., & Gourni M. (2009). Causes of infertility in women at reproductive age, *hsj – Health Science Journal*, Volume 3 , issue 2.
- S.Sahmay, M.Cetin, P.Ocal,S.Kaleli, H.Senol,F.Birol,T.Irez
- Saadat P., Slater C.C., Jain J.K., Tourgeman D.E., Stanczyk F.Z., & Paulson R.J. (2003, October). Treatment-Associated Serum FSH Levels in Very Poor Responders to Ovarian Stimulation,. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, Vol. 20, No. 10.
- Semih U., Mehmet Serdar K., Mehmet D., Mahmut Tuncay Ö., Ercan A., & Yılmaz Ş. (2013). Zayıf Over Yanıtlı Olgularda GnRH-Agonist Mikrodóz Flare

- Protokol ile Multidoz GnRH-Antagonist Protokollerinin ICSI Sonuçlarına Etkileri. *Erciyes Med J*(35(2)), 52-5 . doi:10.5152/etd.2013.22
- Serafini, P, Stone, B., Kerin, J, & et al. (1998). An alternate approach to controlled ovarian hyperstimulation in 'poor responders': pretreatment with a gonadotropin-releasing hormone analog. *Fertil. Steril*(49), 90–95.
- Spandorfer S., Navarro J., Kump L.M., Liu H-C., Davis O.K., & Rosenwaks Z. (2001). "Co-Flare" Stimulation in the Poor Responder Patient: Predictive Value of the Flare Response. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, Vol. 18, No. 12.
- Speroff, L., & Fritz, M.A. (2005). Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Williams & Wilkins, Philadelphia: Lippincott.
- Stocco C, Telleria C, & Gibori G. (2007). The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression. (*Endocr Rev* 28:117).
- Sunkara SK, Coomarasamy A, Faris R, Braude P, & Khalaf Y. (2014). Long gonadotropin-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2014(101), 147-53.
- Thum MY, Kalu E, Abdalla H. Elevated basal FSH and embryo quality: lessons from extended culture embryos: raised FSH and blastocyst quality. *J Assist Reprod Genet*. 2009 Jun;26(6):313-8. doi: 10.1007/s10815-009-9313-y. Epub 2009 Jun 10. PMID: 19513823; PMCID: PMC2729851.
- Trounson A., Anderiesz C., & Jones G. (2001). Maturation of human oocytes in vitro and their developmental competence, 121, 51–75. *Reproduction*(121), 51-75.
- van Hooff, M.H, Alberda, A.T, Huisman, G.J, & et al. (1993). Doubling the human menopausal gonadotrophin dose in the course of an in-vitro fertilization treatment cycle in low responders: a randomized study. *Hum. Reprod*(8), 369–373.
- van Rooij, I. A., Bancsi, L. F, Broekmans, F. J., Looman, C. W., Habbema, J. D. F, & te Velde, E. R. (2003). Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. . *Fertility and sterility*(79(3)), 482-488.

- Vishvanath Karande, & Norbert Gleicher. (1999, July 1). A rational approach to the management of low responders in in-vitro fertilization: Opinion, Human Reproduction, Issue 7(Volume 14), Pages 1744–1748.
- Weall, B. M., Al-Samerria, S., Conceicao, J., Yovich, J. L., & & Almahbobi, G. (2015). A direct action for GH in improvement of oocyte quality in poor-responder patients. *Reproduction*(149(2)), 147-154.
- Webber L., Davies M., Anderson R., Bartlett J., Braat D., Cartwright B., & et al. (2016). European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016(31), 926-37.
- Yovich, J. L., & & Stanger, J. D. (2010). Growth hormone supplementation improves implantation and pregnancy productivity rates for poor-prognosis patients undertaking IVF. *Reproductive biomedicine online*(21(1)), 37-49.
- Yumru Ender, A., & Öndeş, B. . (2011). İnfertilite ve İVF'e Hasta Seçimi. . *JAREM*(1), 57-6.
- Zhang T, Li Z, Ren X, Huang B, Zhu G, Yang W, Jin L. Endometrial thickness as a predictor of the reproductive outcomes in fresh and frozen embryo transfer cycles: A retrospective cohort study of 1512 IVF cycles with morphologically good-quality blastocyst. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jan;97(4):e9689. doi: 10.1097/MD.00000000000009689. PMID: 29369190; PMCID: PMC5794374.

EKLER

EK-1: Etik kurul onay kararı



T.C.
İstanbul
**YENİ YÜZYIL
ÜNİVERSİTESİ**

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: 24.11.2022/39

Konu: Amibe Silvan Yaşar'ın etik kurul kararı

İLGİLİ MAKAMA

İlgi: 01.11.2022 tarihli yazınız

Koordinatörlüğünü Prof. Dr. Tülay İrez'in, yardımcı araştırmacılığını Amine Silvan Yaşar'ın üstlendiği "IVF Uygulamalarında Zayıf Yanıt Veren Hastalarda Oosit ve Embriyo Gelişiminin İncelenmesi" başlıklı araştırma önerisi hakkında ilgi yazınız ve ekleri 24.11.2022 tarihinde toplanan Üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup, etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Gereğini rica ederim.

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

EK:
Etik kurul Değerlendirme Formu