



T.C.
SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI
EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE TANISI İLE
İVF UYGULANAN HASTALARDA
3. GÜN YAPILAN TEK EMBRİYO TRANSFERİ İLE
5. GÜN YAPILAN TEK BLASTOKİST TRANSFERİ ARASINDA
İMPLANTASYON VE KLİNİK GEBELİK ORANLARININ
KARşILAşTIRILMASI

Dr. Yalın Ay KARYAL

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2018



T.C.
SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI
EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE TANISI İLE
IVF UYGULANAN HASTALARDA
3. GÜN YAPILAN TEK EMBRİYO TRANSFERİ İLE
5. GÜN YAPILAN TEK BLASTOKİST TRANSFERİ ARASINDA
İMPLANTASYON VE KLİNİK GEBELİK ORANLARININ
KARşILAşTIRILMASI

Dr. Yalın Ay KARYAL

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Serdar DİLBAZ

ANKARA 2018

TEŞEKKÜR

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastane Yöneticimiz Sayın Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN'e;

Tez çalışmalarım süresince, bilgi ve tecrübesiyle çalışmalarımın her alanında destek veren değerli danışman hocam Prof. Dr. Serdar DİLBAZ'a;

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen, kendilerinden ilham aldığım değerli hocalarıma çok teşekkür ederim.

Hayatımın her anında bana destek olan, sevgilerini ve emeklerini asla esirgemeyen canım aileme, annem Şenel KARYAL'a, babam Caner KARYAL'a, kardeşim Hüseyin KARYAL'a ve hayatımı paylaştığım, mutluluk ve huzur kaynağım, hayatımda karşılaştığım her zorlukta bana varlığıyla destek veren Sadık H. ULUÇAM'a çok teşekkür ederim.

Dr. Yalın Ay KARYAL

ÖZET

Açıklanamayan İnfertilite Tanısı İle IVF Uygulanan Hastalarda 3. Gün Yapılan Tek Embriyo Transferi (ET) İle 5. Gün Yapılan Tek Blastokist Transferi (BT) Arasında Klinik Gebelik ve İmplantasyon Oranlarının Karşılaştırılması;

Amaç : Bu çalışma açıklanamayan infertilite tanısı ile IVF tedavisi uygulanan hastalarda 3. gün (bölünme aşamasında) ve 5. gün (blastokist aşamasında) embriyoların transfer sonrası implantasyon ve klinik gebelik başarılarını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Method : Çalışmamızda, 2007 ve 2017 tarihleri arasında T.C.S.B. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi IVF Kliniğine açıklanamayan infertilite nedeni ile başvuran 40 yaş altı 680 hastaya uygulanan IVF tedavisini takiben yapılan 3. ve 5. gün tek embriyo transferleri sonrası implantasyon ve klinik gebelik oranlarının retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlandı. Hastaların 328'ine 3. gün , 352'sine 5. gün tek embriyo transferi yapılmıştı. Hastaların 3. gün ve 5. gün transferlerinin implantasyon ve klinik gebelik oranları istatistiksel olarak karşılaştırıldı. 3. gün transfer yapılan hastalar Grup-I, 5. gün transfer yapılan hastalar ise Grup-II olarak tanımlandı. Hastaların transfer gününe göre implantasyon ve klinik gebeliklerinin karşılaştırılmasının yanı sıra hastaların yaş, VKİ, bazal D3 FSH değerleri, transfer tipleri, uygulanan ovulasyon indüksiyon protokolleri, dozları ve infertilite süreleri de karşılaştırılmıştır.

Bulgular : Araştırma kapsamında incelenen hastaların yaş ortalaması 30.5 ± 4.1 (min:21-maks:39) yıl olup vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 26.4 ± 4.6 ($16.4-42.4$) kg/m^2 'ydi. İncelenen 680 hastanın 328'ine (%48.2) 3.gün tek embriyo transferi yapılırken (Grup-I), geriye kalan 352'sine (%51.8) 5.gün tek blastokist transferi (Grup-II) yapıldı ve bunlar çalışma grupları olarak kabul edildi. Çalışma grupları arasında yaş ve bazal D3 FSH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(sırasıyla $p=0.032$; $p=0.046$). Grup-I'de yer alan hastaların yaş ortalaması 30.9 ± 4.2 iken Grup-II'de yer alan hastaların yaş ortalamasından (30.2 ± 4.0) istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0.032$). Grup-I'deki hastaların

bazal D3 FSH değeri de Grup-II'de yer alanlardan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0.046$). Grup-I'de yer alan hastaların %37.8'inde β -HCG pozitifliği saptanırken Grup-II'de yer alanların %53.7'sinde saptandı. Grup-II'de yer alan hastalar içinde β -HCG pozitifliği saptananların yüzdesi Grup-I'den anlamlı olarak yüksekti($p<0.001$). Hastalardan Grup-I'de yer alanların %33.5'inde klinik gebelik gerçekleşirken, Grup-II'de yer alan hastaların ise %45.7'sinde klinik gebelik gerçekleşti. Grup-II'de yer alan hastalara uygulanan IVF sonucu gebelik gerçekleşenlerin yüzdesi Grup-I'den anlamlı olarak yüksekti($p<0.001$).

Sonuç : IVF tedavisi sonrası β -HCG değeri ve gebelik oranları yönünden her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Biz çalışmamızda IVF tedavisi sonrası Grup-I(3.gün) ve Grup-II(5.gün) embriyo transferi yapılan hastalarda transfer günlerine göre implantasyon ve klinik gebelik başarı oranlarını karşılaştırdık ve 5. gün transferlerinin 3. güne göre başarısını anlamlı olarak yüksek bulduk.

ABSTRACT

Comparison of the Success of Single Embryo Transfer (ET) on Day 3 and Single Blastocyst Transfer (BT) on Day 5 Under IVF Procedure In Terms of Implantation and Clinical Pregnancy Rates Among Patients With Unexplained Infertility Diagnosis;

Objective : This study was aimed to determine implantation and clinical pregnancy successes after transfer of embryos on day 3 (at the cleavage stage) and day 5 (at the blastocyst stage) in patients who underwent IVF treatment with unexplained infertility diagnosis.

Material & Method : Our study is a retrospective study of 680 patients who have attended the IVF Clinic in T.C.S.B University of Health Sciences Ankara Etlik Zübeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospital; with diagnosis of unexplained infertility, in between 2007-2017 years. In our study, we have only included the patients who were less than 40 years old in age and diagnosed with unexplained infertility. After screening the patients retrospectively with our criteria, we have obtained 680 patients. We compared the IVF outcomes of implantation and clinical pregnancy rates between day 3 and day 5 single embryo transfers. A single embryo transfer was performed to 328 patients on day 3 and 352 patients on day 5. We have assigned day 3 group as Group-I and day 5 group as Group-II. The outcomes of implantation and clinical pregnancy rates of the patients on day 3 and day 5 transfers were statistically compared. Besides comparing the outcomes of implantation and clinical pregnancy rates of the patients according to the transfer date, the age, BMI, baseline D3 FSH values, transfer types, ovulation induction protocols, doses and duration of infertility of the patients were compared.

Findings : The mean age of the female patients was 30.5 ± 4.1 (min: 21-max: 39) and the mean body mass index (BMI) was 26.4 ± 4.6 (16.4-42.4) kg / m². Among the 680 patients examined, 328 (48.2%) of them received single embryo transfer on the 3rd day (Group-I), while the remaining 352 (51.8%) of them received single blastocyst transfer (Group-II) on the 5th day. There was a statistically significant difference between the study groups in terms of age and baseline D3 FSH value ($p=0.032$; $p=0.046$, respectively). The mean age of the patients in the Group-I

was 30.9 ± 4.2 years, significantly higher than the mean age of the patients in Group-II (30.2 ± 4.0) ($p=0.032$). The baseline day3 FSH value of the patients in Group-I was also significantly higher than those in Group-II ($p=0.046$). While 37.8% of the patients had β -HCG positivity in Group-I, 53.7% of the patients have found to have β -HCG positivity in Group-II. The percentage of patients with β -HCG positivity in Group-II was significantly higher than Group-I ($p < 0.001$). Clinical pregnancy was obtained in 33.5% of patients in Group-I and 45.7% in Group-II. As a result of the IVF administration among the patients in both of the groups; in Group-II, the percentage of those who had clinical pregnancy was significantly higher than in Group-I ($p < 0.001$).

Results : There was a statistically significant difference between the two groups among β -HCG values and pregnancy rates after IVF treatment. In our study, we evaluated the success of implantation and clinical pregnancy rates according to the transfer days between Group-I (Day 3) and Group-II (Day 5) patients and found that the success of day 5 transfers on day 3 was significantly higher.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ :.....	1
2. GENEL BİLGİLER :	3
2.1 – İnfertilite Tanımı :	3
2.2 – İnfertilite Nedenleri :	4
2.2.1 – Kadına Ait Nedenler (%38) :	4
2.3 - AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE	9
2.4 - Yardımcı Üreme Teknikleri :	11
2.4.1 - In Vitro Fertilizasyon (IVF) :	12
2.4.2 – Intrasisitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) :	14
2.5 – IVF Tedavi Aşamaları :	14
2.5.1 - Doğal siklus	15
2.5.2 - Klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu	15
2.5.3 - Klomifen sitrat + eksojen gonadotropin tedavisi	15
2.5.4 - Uzun (Long) protokol (uzun etkili GnRH agonisti ile down regülasyon sonrası eksojen gonadotropin uygulaması)	16
2.5.5 - GnRH agonist ve eksojen gonadotropinin ardışık uygulanması (kısa = flare protokol).....	18
2.5.6 - Eksojen gonadotropin + antagonist tedavisi	19
2.6 - Oosit Toplanması :	19

2.7 – Sperm Elde Edilmesi.....	20
2.8 – Fertilizasyon.....	20
2.9 – Embriyo Transferi	21
2.9.1 – Transfer Zamanı	21
2.9.2 – Transfer Tekniği.....	22
3. MATERYAL ve METHOD :.....	24
4. BULGULAR :.....	25
5. TARTIşMA :	33
6. SONUÇ :	36
KAYNAKLAR	37

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ART	: Assisted Reproductive Technology
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
CC	: Clomiphene Citrate
DOR	: Düşük Over Rezervi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E2	: Estradiol
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embryology
ET	: Embriyo Transferi
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GIFT	: Gamete IntraFallopian Transfer
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormone
GnRH-a	: Gonadotropin Releasing Hormon - Agonist
GnRH-ant	: Gonadotropin Releasing Hormon - Antagonist
hCG	: Human Chorionic Gonadotropin
hMG	: Human Menopausal Gonadotropin
HSG	: HisteroSalpingoGrafı
İM	: İntraMusküler
IUI	: İntra Uterin İnseminasyon
ICSI	: İntra Sitoplazmik Sperm İnjesiyonu
IU	: İnternasyonal Ünite
IVF	: In Vitro Fertilization
LH	: Lüteinizan Hormon
MESA	: Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu
NIH	: National Institute of Health
OC	: Oral Contraceptive
OHSS	: Over HiperStimulasyon Sendromu
OKS	: Oral Kontraseptif
OPU	: Oosit Pick Up

PESA	: Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu
PGT	: Preimplantasyon Genetik Tanı
PID	: Pelvic Inflammatory Disease
PRL	: Prolaktin
PCOS / PKOS	: Polikistik Over Sendromu
TESA	: Testiküler Sperm Aspirasyonu
TESE	: Testiküler Sperm Ekstraksiyonu
TET	: Tubal Embriyo Transfer
TVUSG	: Transvajinal Ultrasonografi
uFSH	: Üriner FSH
USG	: Ultrasonografi
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri
ZIFT	: Zygote Intrafallopian Transfer

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. İnfertilite Nedenleri	4
Tablo 2. Açıklanamayan İnfertilite Olası Etyolojisi	10
Tablo 3. Açıklanamayan infertilitede uygulanan tedavi seçenekleri ve siklus başına gebelik oranları	11
Tablo 4. Dutch Society of Obstetrics and Gynecology: IVF-ICSI endikasyonları ..	13
Tablo 5. Çalışma gruplarına göre IVF uygulanan hastaların bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerinin dağılımı.....	26
Tablo 6. Çalışma gruplarına göre IVF uygulanan hastaların GnRH protokolü ve sürelerinin dağılımı	27
Tablo 7. Çalışma gruplarına göre IVF uygulanan hastaların ovulasyon indüksiyon dozları ve oosit sayılarının dağılımı	28
Tablo 8. Çalışma gruplarına göre IVF uygulanan hastaların Gr1, Gr2, Gr3 ve Gr4 embriyo sayılarının dağılımı	30
Tablo 9. Çalışma gruplarına göre IVF uygulanan hastaların transfer türünün, OHSS nedeniyle hospitalizasyon durumunun, siklus sayısının dağılımı	31
Tablo 10. Çalışma gruplarına göre IVF uygulanan hastaların β -HCG pozitifliklerinin, IVF tedavi sonucunun ve klinik gebelik sonucunun dağılımı.....	32

1. GİRİŞ :

İnfertilite, çiftlerin bir yıl süresince korunmaksızın düzenli cinsel ilişkide (haftada en az iki gün) bulunmasına rağmen gebe kalamaması olarak tanımlanmaktadır. Sağlıklı genç çiftlerin yaklaşık %85-90'ı, büyük kısmı 6 ay içinde olmak üzere, bir yıl içinde gebe kalmaktadır[1]. İnfertilite bu nedenle çiftlerin yaklaşık %10-15'ini etkilemektedir ve pek çok hekim için klinik pratiğin önemli bir kısmını oluşturmaktadır.

İnfertilite'ye çiftlerin ortak sorunu olarak bakmak gerekir. Korunmasız geçen 12 aylık süre sonunda çiftlerin %80'i ilk 6 ay içinde, geri kalanların ancak %10'u takip eden 6 ay içinde gebe kalabilmektedir[2, 3]. Tüm infertil çiftlerin %30-40'ında erkek, %40-50'sinde kadın faktörü tespit edilir. %20-25 çiftte hem erkek hem de kadına ait patolojiler birlikte gözlenir. %15 çiftte ise tüm tanısal tetkikler sonucunda bir infertilite nedeni tanımlanamaz ve bu durum 'Açıklanamayan İnfertilite' olarak tanımlanır[1]. Açıklanamayan İnfertilite tanısını koyabilmek için en az normal semen kalitesi, ovulasyonla ilgili işlev, normal bir uterin kavite ve tüplerin çift taraflı açık olduğuna dair kanıt gerekmektedir. Açıklanamayan infertilitenin en olası sebepleri, geçerli bir tanı testi olmayan gametlerdeki veya implantasyondaki anormalliklerle ilgili olduğu düşünülmektedir.

1960'tan sonra teknolojiadaki gelişmeler, bilim adamlarını tüpleri kapalı olan kadınların yumurtalarının vücut dışında döllendirilmesi ve anne rahmine nakli konusunda araştırmalar yapmaya itmiştir. Vücut dışında döllenme ilk kez 1973 yılında gerçekleşmiş fakat bu embriyo uterusu implante olamamıştır. 1978 yılında Dr. Edwards ve Dr. Steptoe doğal siklus ile tek bir preovulatuvar insan oositini IVF yaparak blastokist evresinde uterusu transferi ile gebelik elde etmişler ve bu uygulamadan doğan ilk bebek Louise Brown olmuştur[4]. Bu başarı infertilite tedavisinde yeni bir çağı başlatmıştır. Son 30 yılda tıpta Yardımcı Üreme Teknikleri(YÜT) genişlemiş ve yaygınlaşmıştır, şu an ABD ve Avrupa 'daki doğumların %1-3 ünü oluşturmaktadır[4]. Zamanla IVF tedavisinin GIFT, ZIFT, TET, ICSI gibi çeşitli modifikasyonları ortaya çıkmış, uygun hastalarda kullanıma girmiştir. Embriyo kriyoprezervasyonu ve daha invaziv bir yöntem olan ICSI, YÜT'

ün başarısını arttırmıştır. İlk ICSI gebeliği 1992 de Palermo ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir[5]. PGT'nin gelişmesi, genetik olarak anormal embriyoların tanımlanmasını ve dışlanması sağlamıştır. Tek hücreden organizmaya giden yolda karşımıza pek çok engel çıkmaktadır. Günümüzde yapılan çalışmalar, yardımcı üreme teknikleri ile oluşturulan gebeliklerin ve canlı doğumların oranlarını yükseltmeye yöneliktir.

1978'de Louise Joy Brown'un doğumuyla ilk başarılı IVF tedavisinden sonra, YÜT infertil çiftlerin gebelik elde etme şansını arttırmıştır[6]. Yardımcı üreme tedavilerinde en sık kullanılan yöntemler, in vitro fertilizasyon(IVF) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI)'dir. Günümüze kadar yaklaşık sekiz milyon gebelik yardımcı üreme teknikleri ile elde edilmiştir.

İn vitro fertilizasyon, oositin sperm tarafından vücut dışında fertilize edilmesi sürecini ifade eden bir yöntem olup, infertilite tedavisinin son basamağıdır. ICSI ise, tek bir spermin doğrudan olgun bir oositin sitoplazmasına enjekte edildiği bir tekniği ifade eder. IVF döngülerinde, transfer edilecek embriyonun seçimi gebelik oranlarında önemli rol oynamaktadır.

Günümüzde yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesiyle infertil çiftlerin tedavi şansları artmış, bu yönde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Doğru tedavi için infertilitenin altında yataun etmenler iyi belirlenmeli ve sebebe yönelik tedavi yapılmalıdır. Üreme çağındaki çiftlerin %15'inin infertilite problemi ile karşılaştığı ve bu çiftlerin yaklaşık %20'sinde yardımcı üreme tekniklerine ihtiyaç duyulduğu düşünüldüğünde IVF tekniğinin önemi daha iyi anlaşılmaktadır. İnfertil bir çift değerlendirildiğinde öncelikle spontan gebelik şansı belirlenmeli ve tedavi ihtiyacı duyuluyorsa öncelikle basit konvansiyonel tedavi yöntemleri ile gebelik şansı denenmelidir. Ancak bu yöntemler ile gebelik şansı bulunmayan veya tekrarlayan konvansiyonel yöntemlerin başarıya ulaştırmadığı durumlarda yardımcı üreme tekniklerine başvurulmalıdır.

Bu çalışma açıklanamayan infertilite tanısı ile IVF tedavisi uygulanan hastalarda 3. gün (bölünme aşamasında) ve 5. gün (blastokist aşamasında) embriyoların karşılaştırmalı olarak transfer başarılarını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER :

2.1 – İnfertilite Tanımı :

İnfertilite, çiftlerin bir yıl süresinde korunmaksızın düzenli cinsel ilişkide (haftada en az iki gün) bulunmalarına rağmen gebe kalamamasıdır. Fekundabilite ise bir menstürel siklusta gebe kalabilme olasılığı, fekundite ise bir siklusta canlı doğum olma olasılığı olarak tanımlanır[7]. Tüm kadınların 1 yıl boyunca korunmasız cinsel ilişki ile gebe kalma ihtimali %84 olduğu tespit edilmiştir. Bu rakam 2 yıl sonra %92'e 3 yıl sonra %93'e yükselir[8]. Fekundabilite ise ilk 3 ayda %25'dir. Sonraki 9 ayda %11'e düşmektedir. İlk bir yıldan sonra fekundabilite daha da azalmaktadır[9].

Üreme çağındaki çiftlerin % 10-15'inde infertiliteye rastlanır. İnfertilitenin sıklığı ve nedenleri bir toplumdan diğerine farklılık gösterir. Çiftlerin % 30-40'ında erkek, % 40-50'sinde ise kadın infertiliteden sorumludur. %10-15 çiftte ise günümüzdeki mevcut standart tanınal testler ile bir sebep bulunamayan açıklanamayan infertilite mevcuttur[1].

Dünya Sağlık Örgütü tarafından infertilite bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmıştır. Dünya popülasyonunda mevcut infertil birey sayısı yaklaşık 72,4 milyondur ve bugünkü infertilite prevalansı yaklaşık %8-%9 olarak tahmin edilmektedir[10].

İnfertil çiftlerin infertilite tipi ve nedeni öncelikle belirlenmelidir. İnfertilite tipine göre primer ve sekonder infertilite olmak üzere ikiye ayrılır[1]. Daha önce hiç gebelik oluşmamışsa primer infertilite; canlı doğumla sonuçlansın ya da sonuçlanmasın en az bir gebelik oluşmuşsa sekonder infertilite olarak tanımlanır[7]. İnfertilite nedenleri ise kadına ait nedenler; tuboperitoneal faktör, ovulatuvar disfonksiyon, endometriozis, erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite olmak üzere gruplandırılır.

İnfertilite değerlendirilmesinde, çiftlerin eş zamanlı ve birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Çiftlerin infertilite türü, nedeni, süresi, ovaryan rezervi, hormonal değerlendirme, tubal açıklık değerlendirilmesi ve semen analizi yapılarak çiftler değerlendirmeye alınır.

2.2 – İnfertilite Nedenleri :

İnfertilite nedenlerinin erkek ve kadın olarak dağılımı kesin olarak tanımlanamamıştır. DSÖ'nün yaptığı çok merkezli bir çalışmaya göre, infertil çiftlerde nedenlerin dağılımı; %20'sinde erkek faktörü, %38'inde kadın faktörü, %27'sinde erkek ve kadın faktörü birlikte, %15'inde ise açıklanamayan şeklinde rapor edilmiştir[11].

Tablo 1: İnfertilite Nedenleri [12]

1. Kadına Ait Nedenler (%38)
• Ovulatuvar (%30-40) • Tubal/ peritoneal faktör (%20-40) • Servikal ve immünolojik faktörler (%1-2) • Diğer
2. Erkeğe Ait Nedenler (%20)
3. Erkeğe ve Kadına Ait Nedenler (%27)
4. Açıklanamayan (%15)

2.2.1 – Kadına Ait Nedenler (%38) :

Hastanın öyküsünde; infertilite süresi, varsa daha önce kullanılan kontrasepsiyon yöntemleri, seksüel öykü, koitus sıklığı, varsa önceki gebelikleri, menarş ve menarştan bu yana menstrual siklus düzeni, sistemik hastalıklar, daha önceden geçirilmiş ameliyatlar, sigara, alkol ya da sürekli kullanılan ilaçlar, tiroid hastalığı, androjenik deri değişiklikleri, galaktore, pelvik veya abdominal ağrı, dismenore ve disparoni varlığı, anormal PAP smear sonuçları, ailede erken menopoz, infertilite ve anomalili doğum öyküsü sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede; ağırlık ve vücut kitle indeksi (VKI) belirlenmelidir (normal VKI aralığı: 18,5-25 kg/m²). Sekonder seks karakterlerine bakılmalı, androjen

hakimiyeti olup olmadığı, galaktore varlığı incelenmelidir. Tiroidde nodül ve hassasiyet sorgulanmalıdır. Pelvik muayene ve spekulum muayenesi ile genital sistem mutlaka değerlendirilmelidir. Vagina; septum, hymen imperforatus, Rokitansky Küster Mayer sendromu açısından ve serviks; lökore, konjenital servikal patolojiler açısından ayrıntılı olarak incelenmelidir. Rektovaginal muayene pelvik muayenenin bir parçası olarak daima yapılmalıdır.

2.2.1.1 - Ovulatuvar Sebepler :

Kadına bağlı infertilitenin %35-40'ını oluşturur. Anovulasyon, amenore ve adet düzensizlikleriyle kendini gösterir. İnfertil hastalarda ovulasyonun olup olmadığı mutlaka tespit edilmelidir. Ovulasyon, hipotalamus, hipofiz ve over aksının düzenli çalışmasıyla sağlanır. Bu aksın herhangi bir aşamasındaki bozukluk sonucu anovulasyon oluşabilir. Anovulasyon tanısı koyulur ise ayırıcı tanıda hipotalamohipofizer bozukluklar, Polikistik Over Sendromu (PKOS), anoreksiya nervosa, prematür over yetmezliği, hipotiroidizm gibi hastalıklar düşünülmelidir. Fertilizasyon için her ay düzenli oosit atılamadığı için oligoovulasyon veya anovulasyon infertilite ile sonuçlanır. Her ay düzenli adet gören ve memede hassasiyet, dismenore, bulantı gibi menstrual semptomları olan kadınlar tipik olarak ovulatuardır. Anovulasyonun tipine göre tedavi protokolleri değişmektedir[12].

Ovulasyonun tespitinde çeşitli yöntemler kullanılabilir:

a) Öykü: 21-35 günde bir düzenli adet görmek ve adet öncesi göğüslerde şişkinlik, hassasiyet, dismenore gibi premenstrüel ve menstrüel semptomların varlığı muhtemel ovulasyonun belirtileridir[1].

b) LH monitörizasyonu: Ovulasyon LH yükselmeye başladıktan 34-36 saat, LH pikinden 10-12 saat sonra gerçekleşir. Bu nedenle LH yükselmesinin tespiti ile ovulasyonun varlığı ortaya konabilir[13].

c) Bazal vücut ısısı ölçümü: Siklusun ilk gününden itibaren her sabah aynı saatte, yataktan kalkmadan vücut ısısının ölçülerek bazal vücut ısısı kartına işlenmesi yöntemiyle yapılır. Normal vücut ısısı 36,5°C civarında olup preovulatuvar dönemde bu düzeydedir. Ovulasyondan sonra progesteron hormonu artar. Progesteronun termojenik etkisi sonucu vücut ısısında 0,2-0,3 °C artış izlenir[1, 14].

d) Midluteal serum progesteron ölçümü: Ovulasyon sonrası korpus luteumun oluşmasıyla birlikte luteinize olan granüloza hücrelerinden progesteron salgılanır. Bu nedenle serum progesteron düzeyinin yükselmesi ovulasyonun indirekt bir bulgusudur. Progesteron ölçümü sekresyonun pik yaptığı midluteal dönemde yapılmalıdır. Serum progesteronunun 3 ng/ml'nin üstünde olması ovulasyonun göstergesidir. Luteal faz yetmezliği tanısında ise ovulasyondan sonraki 5-9. günler arasında 3 kez progesteron ölçümü yapılır. Üç ölçümün toplamı 30 ng/ml ya da tek ölçümde 10 ng/ml altında ise luteal faz yetmezliği yoktur[1, 14].

e)Endometrial biyopsi: Geç luteal dönemde, genellikle beklenen menstruasyondan 2-3 gün önce alınır. Proliferatif endometriumun tespit edilmesi anovulasyonu gösterir. Siklus gününe göre 2 gün veya daha fazla gecikme luteal faz yetmezliğini düşündürür[1, 14].

f) Ultrasonografik monitörizasyon: Seri ultrasonografik takip ile dominant follikül gelişimi ve ovulasyondan sonra follikülün gerilemesi izlenerek ovulasyon olup olmadığı saptanabilir. Menstruasyonun 3. günü TVUSG ile overler ve overlerde antral foliküller değerlendirilmelidir. Siklusun 5-7. günü seçilen dominant follikül ovulasyona kadar 1-3 mm/gün büyüme gösterir. Ovulasyon genellikle follikül çapı 21-23 mm olduğunda gerçekleşir[1, 15].

Dünya Sağlık Örgütü anovulasyon-oligomenoreli hastaları 7 gruba ayırmıştır:

Grup 1: Hipotalamo-Hipofizer yetmezlik : Bu kadınlarda endojen östrojen sekresyonu yoktur. Prolaktin seviyeleri normaldir. FSH normal veya düşük olabilir. Hipotalamo-hipofizier bölgede yer kaplayan lezyon yoktur.

Grup 2: Hipotalamo-Hipofizer disfonksiyon : Bu gruptaki kadınlarda menstrüel siklusta çeşitli bozukluklar vardır. Örneğin, luteal faz yetmezliği, anovulatuvar sikluslar veya endojen östrojen sekresyonunun mevcut ve PRL'nin normal olduğu amenore gibi durumlar bu gruba girer.

Grup 3: Ovaryan Yetmezlik : Endojen östrojen sekresyonu olmayan, FSH seviyeleri yüksek PRL seviyeleri normal olan kadınlar bu gruba girerler.

Grup 4: Konjenital veya edinsel genital yol bozuklukları : Endometriumun mevcut olduğu ancak estrojen verilmesi ile çekilme kanaması sağlanamayan amenoreik kadınlar bu gruba girerler.

Grup 5: Hipotalamo-hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan hiperprolaktinematik infertil kadınlar : Bu grupta hipofiz lezyonu olan ve hiperprolaktinemisi mevcut amenoreik veya anovulatuvar kadınlar yer almaktadır.

Grup 6: Hipotalamohipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olmayan hiperprolaktinematik infertil kadınlar

Grup 7: Hipotalamohipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan normoprolaktinematik infertil kadınlar

Aynı zamanda infertil kadınlarda çok sık rastlanılan PKOS da anovulatuvar infertilitenin önemli sebeplerindendir.

Polikistik Over Sendromu

PKOS, doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluk olup genel prevalans oranı %5'tir[16]. İlk kez 1935 yılında Stein Leventhal tarafından, yedi hastadan oluşan bir seride polikistik overler ve amenore birlikteliği şeklinde rapor edilmiştir[16].

1990 yılından itibaren “National Institute of Health” (NIH), PKOS tanısının biyokimyasal, klinik hiperandrojenizm ve kronik oligomenoreye göre konulması gerektiğini bildirmiştir. “European Society of Human Reproduction and Embryology” (ESHRE) ve “American Society for Reproductive Medicine” (ASRM) Rotterdam 2003 Mayıs ayında önceki kriterlere ek olarak over sonografisini de tanı maddeleri arasına eklemiştir[17, 18].

Rotterdam 2003 Kriterleri (3 maddeden 2'si tanı koydurur)

- ☐ Menstrüel irregularite (anovulasyon veya oligo-ovulasyona bağlı)
- ☐ Klinik veya biokimyasal hiperandrojenizm
- ☐ Ultrasonografi'de polikistik over görünümü

- Overde 2-9 mm çapında ≥ 12 follikül ve/veya artmış ovaryen volüm

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterin kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirsütizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkar. PKOS'da obezite sıklığı % 40-50 olarak bildirilmektedir[19]. Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü olgularda tanı biyokimyasal ve ultrasonografik

bulgularla desteklenmelidir. LH düzeylerinde ve LH/FSH oranında artış olabilir. Yaklaşık %50 olguda hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanabilir[1]. Ultrasonografik görüntülemelerde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla folikül olması ve/veya artmış over volümü (>10ml) polikistik over olarak tanımlanır[17, 18]. Bu bulguların tek overde olması yeterlidir. PKOS'nin etyopatogenezi net olarak bilinmediği için günümüzde mevcut tedavi seçenekleri de genellikle semptomatiktir. Bu anlamda, tedavi hedefleri hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması şeklinde sıralanabilir.

2.2.1.2 - Tubal / Peritoneal Sebepler :

Tubal ve peritoneal patoloji sık görülen infertilite nedenlerindendir ve infertil çiftlerin yaklaşık %30-35'inde görülmektedir[7]. Tubal hastalıklar sperm ve oositin transportunu bozarak infertiliteye neden olurlar. Tubal faktör infertilitesinin en sık nedeni pelvik inflamatuvar hastalıktır. İlk PID atağından sonra tubal adezyon riski %10-15, ikinci PID'den sonra tubal adezyon riski %23-35, üçüncü ataktan sonra ise %54-75'tir[20, 21]. Laparoskopik adezyolizis sonrası, ilk bir yıl içerisinde, gebelik şansı %50, hafif dereceli distal oklüzyonlarda gebelik şansı %80, orta dereceli oklüzyonlarda %30, ciddi oklüzyonlarda ise %15'dir[22].

Pelvik inflamatuvar hastalık, pelvik adhezyonlar, pelvik operasyonlar, ekstremital orijinli enfeksiyonlar, genital tüberküloz, endometriozis, tubal nedenler (tubal polipler, hidrosalpenks) tubo-peritoneal infertiliteye sebep olabilecek patolojilerdir. Tubal polipler sadece tubal infertiliteye neden olur[1]. Tubal pasajı değerlendirmede kullanılan en yaygın yöntem histerosalpingografidir (HSG). Siklusun 6-10. günleri arasında yapılır. HSG'nin tubal tıkanıklığı saptamada sensitivitesi %80'lerde iken spesifitesi %90'a yakındır[23]. HSG'de bilateral tubal patoloji saptanmışsa ileri tetkik gerekir. Tubal ve peritoneal patolojilerin tanısında en iyi tetkik laparoskopidir. Tubal faktörlerin tedavisi cerrahidir. Yardımcı üreme tekniklerindeki başarı oranlarının giderek artmasıyla tubal faktör infertilitesinde cerrahi yaklaşım endikasyonları giderek azalmaktadır[14]. Tüpün distal kısmının obstrüksiyonu hidrosalpink ile sonuçlanabilir. Hidrosalpink oosit ve sperm transportunda bozulmanın yanı sıra, tubal içeriğin endometrial kaviteye retrograd akımı sonucu embriyonun implantasyonunda da bozulmaya neden olmaktadır.

Hidrosalpinksin çıkarılması İVF başarısını artırır[24]. Hidrosalpinks olan kadınlarda İVF başarısı, salpenjektomi yapılan veya normal kadınların yarısı kadardır. Bu nedenle hidrosalpinks olan tüm kadınlara İVF'den önce salpenjektomi yapılması önerilir[25].

2.2.1.3 - Servikal ve İmmunolojik Faktörler :

Servikal mukus ejakülatın spermeleri yakalayarak diğer seminal proteinleri ayırır, anormal morfolojili spermeleri filtre eder ve sperm için rezervuar görevi yapar. Bu şekilde spermin canlı kalma süresini uzatır[26]. Steroid hormon seviyelerinde değişikliklere bağlı olarak menstrüel siklus boyunca servikal mukusun yapısında değişim olmaktadır. Östrojen foliküler faz boyunca servikal mukus üretimini, miktarını ve akışkanlığını artırarak sperm geçişine olanak sağlar. Progesteron ise servikal mukus üretimini ve akışkanlığını azaltarak sperm geçişine engel olur. Servikal mukustaki siklik değişiklikler, gebelik olasılığının ovulasyona yaklaştıkça artmasını açıklar[27, 28]. Konjenital malformasyon veya servikal travma, stenoz ve normal servikal mukus üretiminde azalmaya yol açarak infertiliteye neden olabilir.

Otoantikör oranları infertil kadınlarda fertil kadınlardan çok daha fazla bulunmuştur (%15-45'e karşın %1-4). İmmunolojik infertilite yönünden değerlendirmek için, antisperm antikorların tanısında çok çeşitli testler mevcuttur (sperm aglütinasyon, sperm kompleman bağımlı immobilizasyon, mixed aglütinasyon testleri). Ancak bu testlerin infertilite tedavisindeki yeri tartışmalıdır[29].

2.3 - AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

İnfertilite araştırmaları sırasında çiftlere temel infertilite değerlendirme sonuçlarının normal olması ile nedeni açıklanamayan infertilite tanısı konulmaktadır ve bu oran %10-30 arasında değişmektedir[30]. Tanı, normal semen analizi, ovulasyonun mutlak tespiti, uterin kavitenin normal olması, bilateral tubal açıklığın gösterilmesi ve over rezervinin normal olması ile konulabilmektedir. Genellikle 35 yaşın üzerinde ve infertilite süresi uzun süren çiftlerde daha sık karşılaşılmaktadır. Bu hastalarda siklus fekditesisi %2- 4 tür. (Ortalama siklus fekdabilitesi normalde %20- 25). Tedavi siklus fekditesini arttırmaya yöneliktir[31, 32].

Tablo 2: Açıklanamayan İnfertilite Olası Etyolojisi :

1) Anormal servikal sekresyonlar
2) Erken embriyonel implantasyonda defektif endometrial reseptivite
3) Anormal tubal siliyal aktivite
4) Defektif ovum pick-up mekanizması
5) Luteinize unrüptüre follikül sendromu
6) Ek hormonal anormaliteleri, örnek. Luteal faz defekti
7) Bozulmuş oosit ve/veya sperm fertilizasyon kapasitesi
8) Endometriozis
9) İmmünolojik faktörler
10) Bozulmuş peritoneal makrofaj aktivitesi
11) Bozulmuş peritoneal sıvı antioksidan fonksiyonu

Açıklanamayan İnfertilite'ye Yaklaşım :

Açıklanamayan infertiliteye sahip çiftlerin yönetimi etkinlik, maliyet ve hasta özellikleri dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir[33]. Günümüzde eldeki bilgiler ışığında açıklanamayan infertilite tedavi yaklaşımında genç (<35 yaş) ve kısa infertilite süresi (<2 yıl) olan grup haricinde bekleme tedavisinin uygulanması önerilmemektedir[34].

Tedavi ampiriktir ve belirli zamanda karşılaşılan sperm ve oosit sayısını arttırmaya yöneliktir.

Önerilen tedavi yöntemleri; bekle-gör, yaşam tarzı değişiklikleri, zamanlanmış cinsel temas (ZCT), ovaryan stimülasyon, IUI, KOH ile birlikte IUI ya da intraservikal inseminasyon veya fallopian sperm perfüzyonu ile ileri teknikler olan IVF, GIFT veya ICSI tekniklerini içermektedir[35].

Açıklanamayan infertilite için ampirik tedavide ilk basamakta üç siklus klomifen ve İUI tedavisi ile başlanır. Açıklanamayan infertiliteye sahip kadınlar ovulatuar olduğu için burda Klomifen Sitratın amacı normalde mono-ovulatuar olan kadınlarda hafif yumurtalık hiperstimulasyonuna ve ovulasyon zamanlaması

yapmaktır. Üreme sistemine çok sayıda sperm yerleştirmenin gebelik olasılığını artırdığı hipotezine dayanarak da İÜİ işlemi yapılır.

Gonadotropin ve IUI ile 3 siklus tedaviden sonra fekundabilite azalmaktadır. Bu durumda çiftlere ek siklus süperovulasyon ve IUI yerine YÜT önermek daha uygun bir seçenektir. YÜT sikluslarındaki gözlemler çiftlerdeki açıklanamayan infertilitenin nedenleri hakkında bilgi sahibi olabilmemize yardımcı olur. 2003 yılında ABD’de YÜT sonuçlarını bildiren raporda açıklanamayan infertilitesi olanlarda siklus başına canlı doğum oranının %30 olduğu bildirilmiştir[36].

Değişik merkezlerce açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde IVF ilk seçenek olarak önerilirken diğerleri için son tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır. Değerlendirme dikkatli yapılmalıdır ve tedavi planlanmadan önce çiftlerin yaşı, infertilite süresi ve daha önceki gebelikleri göz önüne alınmalıdır.

Tablo 3: Açıklanamayan infertilitede uygulanan tedavi seçenekleri ve siklus başına gebelik oranları[33]:

İzlem	%1-3
IUI	%4-6
Klomifen Sitrat	%4-6
Klomifen + IUI	%7-9
Gonadotropin İle Stimülasyon	%4-10
Gonadotropin + IUI	%9-16
IVF	%20-40

Genel olarak spesifik bir fertilite tedavisi 3 siklus sonunda gebelik ile sonuçlanmaz ise alternatif tedaviler değerlendirilmelidir[37].

2.4 - Yardımcı Üreme Teknikleri :

Yardımcı Üreme Teknikleri, infertil çiftlerin çocuk sahibi olabilmelerini sağlayan işlemlerin tümüne birden verilen isimdir. Son 30 yılda bu alandaki gelişmeler, YÜT’ü bir teknoloji ve endüstri haline getirmiştir. Bu tekniklerden

herhangi birisi hastanın yaşı, infertilite süresi, infertilite nedeni gibi birçok değişken göz önüne alınarak klinisyenin öngürüsü doğrultusunda seçilerek hastaya uygulanmaktadır. Bu yöntemlerden ilk geliştirilen ve en yaygın olarak kullanılanı IVF'tir[1].

IVF-ET (Embriyo Transferi): Çeşitli ajanlarla ovulasyon indüksiyonunu takiben oositlerin toplanması, laboratuarda fertilizasyonunu takiben oluşan embriyonun uterusu transservikal yerleştirilmesi işlemidir[38, 39].

GIFT (Gamet Intrafallopian Transfer) : Bu yöntemde toplanan oositler ve spermeler biraraya getirilip laparoskopik olarak tuba uterinanın ampuller bölgesine transfer edilir. Uygulama esnasında genel anestezi verilmesi, fertilizasyon ve embriyo gelişiminin vitro izlenmemesi ve ektopik gebelik riski fazla olmasından dolayı bu yöntem fazla kullanılmamıştır[40].

ZIFT (Zigot Intrafallopian Transfer) : Bu teknikte zigot tuba uterinalara transfer edilir[38].

Şiddetli erkek infertilitesinde ve konvansiyonel IVF uygulamalarında sonuç alınamayan durumlarda kullanılmak üzere mikromanipülasyon teknikleri şunlardır [41]:

PDZ: Spermin oosite ulaşabilmesi için zona pellicudada spermin geçebileceği bir açıklık oluşturulduktan sonra oositin insemine edilmesidir[39, 42].

SUZI (Sub-Zonal Inseminasyon) : Spermelerin zona pellicuda bariyerini aşarak direkt olarak perivitellin aralığa bırakılmasıdır[39, 42].

ICSI: Tek bir spermin çok ince bir pipet yardımıyla oosit sitoplazmasına enjekte edilmesidir[41, 43].

2.4.1 - In Vitro Fertilizasyon (IVF) :

IVF; kontrollü ovaryan stimülasyon sağlamak için ekzojen gonodotropin verilerek oluşturulan oositlerin, USG eşliğinde vajinal yoldan toplanması, laboratuvar ortamında fertilize edilerek, vaginal yoldan endometrial kaviteye transfer edilmesi işlemidir. IVF, ilk olarak tubal faktör infertilitesi olan hastalar için kullanılmıştır. Ancak günümüzde infertilitenin hemen her sebebinde kullanılmaya başlanmıştır[1].

Endikasyonlar, tubal faktör, endometriosis, erkek faktörü, açıklanamayan infertilite, immünojenik infertilite olarak sınıflanabilir. IVF uygulamalarında başarıyı etkileyen major faktörlerden birisi olan yaş, özellikle 35'in üzerinde olduğu zaman, negatif yönde etkileyici bir parametre olabilmektedir. Özellikle ovaryan cevabın azalması, gelişen follikül sayısının ve elde edilen oosit sayısının yeterli ve uygun kalitede olmaması, 40 yaş altında 3'den fazla follikülü olanlarda canlı doğum oranlarının % 32'lerden 40 yaş üzerinde 3'den az follikülü olanlarda % 4'lere düşmesine neden olmaktadır[44]. Son yıllarda infertiliteye yönelik tedavilerde IVF ve YÜT'de ciddi yenilikler ve ilerlemeler olmuştur. IVF uygulamaları ciddi tubal hasar, ileri erkek faktörü gibi başka yolla tedavi edilemeyecek mutlak endikasyonları yanında diğer tedavilerin başarısız olduğu multifaktöriyel infertilite durumlarında da kullanılmaktadır. YÜT ile, prematür over yetmezliği veya ileri yaşta over rezervinin tükendiği durumlarda oosit bağışı ile çiftlere çocuk sahibi olma imkanı sunulmaktadır[45].

Dutch Society of Obstetrics and Gynecology, IVF-ICSI endikasyonları konusunda guideline yayınlamıştır :

Tablo 4: Dutch Society of Obstetrics and Gynecology: IVF-ICSI endikasyonları[46]

TUBAL PATOLOJİ : Tubal cerrahi gerçekçi bir alternatif değilse, tubal oklüzyon olmadan fonksiyon bozukluğu olması veya tubal cerrahiden sonra 2 yıl veya daha fazla zaman geçmesine rağmen gebelik oluşmamışsa, kadın yaşı ileri ise daha kısa bir zaman sonra da IVF-ICSI yapılabilir.
AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE : 3 yılı aşkın infertilite varsa, kadın yaşı 36'dan fazla ise IVF-ICSI uygulanabilir. ERKEK FAKTÖRÜ : Total motil sperm sayısı (TMS)<1 milyon ise ICSI , TMS>1 ve <10 milyon ise, 2 yılı aşkın infertilite varlığında IVF yapılabilir. TMS>10 milyon ise IVF harici açıklanamayan infertilite gibi tedavi edilir.
ENDOMETRİOZİS : Hafif-orta olgular açıklanamayan infertilite gibi tedavi edilir. Ciddi olgular tubal patoloji gibi tedavi edilir.
SERVİKAL FAKTÖR-İMMÜNOLOJİK İNFERTİLİTE : 2 yılı aşkın infertilite olgularında IVF uygulanabilir. Kadın yaşı 36'nın üzerinde ise daha erken IVF'e gidilmelidir.
HORMONAL BOZUKLUKLAR : Nedene yönelik tedavi başarısızlığında veya 3 kez CC+IUI, 2 kez KOH+IUI tedavisi başarısızlığında IVF uygulanır.

2.4.2 – Intrasiitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) :

ICSI şiddetli erkek infertilitesi çözümü için geliştirilen bir yardımcı üreme tekniğidir[47]. Daha önceki konvansiyonel IVF-ICSI/ET uygulamalarında düşük fertilizasyon gözlenen ileri derecede anormal semen parametrelerine sahip, epididimden veya testisten cerrahi yöntemlerle elde edilen spermilerin kullanıldığı işlemlerde ve ileri kadın yaşı, oosit sayısının az olması gibi düşük fertilizasyon riski taşıyan hastalarda ICSI işlemi tercih edilir[48, 49].

ICSI tek bir sperm hücresinin zona pellusida ve oolemmayı atlayarak, direkt olarak oosit sitoplazmasına enjeksiyonu işlemidir. ICSI, erkekten kaynaklanan infertiliteyi tedavide uygulanan en güçlü mikromanipülasyon tekniğidir[48]. Fazla sayıda oosit elde edebilmek için hastaya göre en uygun ovulasyon indüksiyon protokolü uygulanır. Folikül boyutu oosit matürasyonu için yeterli seviyeye ulaştığında ve östrojen miktarı istenilen düzeye geldiğinde insan koryonik gonadotropin (hCG) enjeksiyonu ile ovulasyon tetiklenir[50].

Enjeksiyon uygulamasından 34-36 saat sonra vajinal yolla ultrasonografi eşliğinde oositler toplanır. Toplanan oositler etrafındaki kümülüs ve granüloza hücrelerinden arındırılır. Oositleri soyma işlemi denilen bu uygulamadan sonra olgun olan metafaz II evresindeki oositler aynı gün erkekten alınan semenin yıkanmasıyla elde edilen spermlerden biri enjeksiyon pipetinin içine alınarak, tutucu pipetle sabitlenen oositin sitoplazmasına bırakılır[48]. Bu işleminden 16-18 saat sonra kadın ve erkeğe ait iki pronukleusun görülmesiyle karakterize olan fertilizasyon kontrolü yapılır. Enjeksiyondan yaklaşık 24 saat sonra embriyo ilk hücre bölünmesini gerçekleştirir ve iki blastomerli embriyo oluşur. İn vitro ortamda takip edilen embriyolar 2. gün 4 blastomerli, 3 gün 8 blastomerli embriyo haline gelir. 4. gün blastomerlerin sayılmadığı kompakt bir görünüm alır ve 5. günde de blastosist evresine ulaşır[49].

2.5 – IVF Tedavi Aşamaları :

İnfertilite tedavisi, gebe kalma isteğine bağlı olarak geçen süreyi azaltmaya yöneliktir. Bu tedaviler genellikle hastanın yaşı ilerlemeden ve yaşa bağlı fekunditede azalma görülmeden hastanın gebe kalması için yapılmaktadır. İnfertil bir

çiftin tedavisine başlamadan önce en önemli kural infertilite nedeni veya nedenlerinin doğru bir şekilde ortaya konması, daha sonra da etkin tedavinin seçilip uygun bir sürede uygulanmasıdır. İnfertilitede tedavi programı çifte detaylı anlatılmalıdır. Tam bir başarı sağlanamayacağı, tedavi ile sadece şansın artacağı özellikle belirtilmelidir[51].

2.5.1 - Doğal siklus

İlk başarılı IVF gebeliği spontan bir menstruel siklusda tek bir oosit toplanmasını takiben gerçekleştirilmiştir[52]. Doğal siklusta bir oosit ve bir embriyo oluştuğu için siklus başına gebelik elde edilme şansı düşüktür[53, 54]. Siklus iptal oranları yüksektir (%25-75)[55]. Doğal IVF siklusu; over uyarımına zaten düşük cevap veren hastalar veya uyarımın medikal sebeplerden dolayı sakıncalı olabileceği durumlarda bir seçenek olabilir. Eksojen hCG enjeksiyonu dominant follikül yeterli olgunluğa eriştiğinde yapılır. Bu yüzden oosit toplama için en uygun zamanı saptamak için endojen LH monitorizasyonu yapmaya gerek yoktur[1].

2.5.2 - Klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu

Klomifen sitratın IVF için tek ilaç olarak kullanılması nadirdir. Klomifen sitrat tedavisi siklusun 3-5. günlerinden itibaren 5-7 gün süreyle günlük 50-150 mg olarak uygulanabilir. Klomifen sitrat 2 ya da daha fazla follikül geliştirir. Siklus iptali oranları doğal siklus ile karşılaştırıldığında daha düşüktür. Toplanan oosit sayısı, transfer edilen embriyo ve gebelik oranları ise daha yüksektir. Doğal siklularda olduğu gibi, eksojen hCG enjeksiyonu follikül belli bir olgunluğa ulaşınca yapılır. Klomifen ile uyarılmış ve doğal IVF sikluslarında ki sonuçları karşılaştıran randomize klinik çalışmalarda klomifen tedavisinin endometrium üzerine herhangi bir yan etkisinin olmadığı rapor edilmiştir[56].

2.5.3 - Klomifen sitrat + eksojen gonadotropin tedavisi

Tek başına yapılan klomifen tedavisine göre klomifen ve ekzojen gonadotropin ile yapılan ardışık tedavi daha başarılıdır. Klomifen sitratın, Human

menopozal gonadotropin (hMG) ve FSH ile birlikte kullanılmasıyla daha fazla sayıda follikül gelişimi sağlanır. Bu tedavi rejiminde tek başına klomifen sitrat tedavisine oranla daha fazla sayıda embriyo elde edilmektedir[57]. Siklus takibi için seri ultrasonografik ölçümler ve günlük östradiol ölçümleri yapılabilir. Erken LH yükselmeleri olabilir. Tedavi rejimine GnRH antagonisti eklenmesi az da olsa erken LH salınımı riskini azaltır ama aynı zamanda maliyeti de artırır[58].

2.5.4 - Uzun (Long) protokol (uzun etkili GnRH agonisti ile down regülasyon sonrası eksojen gonadotropin uygulaması)

Uzun etkili GnRH agonistlerinin ortaya çıkması ile YÜT’de endojen hipofizer gonadotropin stimülasyonunu baskılamak ve erken LH salınımını engellemek mümkün olmuştur. GnRH analogları hipofizden salınan FSH ve LH seviyelerini azaltır, folliküler gelişimi durdurur. Overin istirahatte olduğu dönemde ekzojen gonadotropinlere başlanır. Erken lutealizasyon IVF sikluslarının %20 kadarında henüz oositler toplanamadan siklusların iptal edilmesine neden olmaktadır[59]. GnRH agonist tedavisi midluteal aşamada, ovulasyondan yaklaşık bir hafta sonra ya da adet 21. gününde başlanır. Bu dönemde endojen gonadotropin seviyeleri düşüktür ve agonistlerin sahip olduğu alev (flare) etkileri yeni bir folliküler gelişimi uyarmak anlamında en düşük seviyededir[60]. GnRH agonistlerinden en sık kullanılan leuprolid asetat 1 mg/gün cilt altı enjeksiyon ile ortalama 10 gün boyunca veya adet başlayıncaya kadar veya gonadotropin enjeksiyonuna kadar uygulanır. Sonrasında 0.5 mg’a düşülür. hCG enjeksiyonuna kadar devam edilir. Nafarelin asetat intranasal uygulanır. Başlama dozu günde iki kez 400 µg kadardır. Stimülasyon başladığında 200 µg düşülür[61].

Kullanımdaki GnRH agonistleri [61]:

- Leuprolid asetat-subkutan uygulanır
- Nafarelin asetat-intranasal uygulanır
- Buserelin asetat- s.c/ intranasal uygulanır
- Triptorelin asetat-s.c uygulanır

Tek sefer uygulanan uzun etkili GnRH agonisti tedavileri de (Goserelin, leuprolid) uygun yaklaşımlardır; ancak gonadotropin indüksiyonu için kullanılan doz

ve süre günlük enjeksiyonlara göre daha fazladır[62]. Bütün agonistlerin etkilerinin eşit olduğu bildirilmiştir[39]. Standart tedaviye iyi cevap vermeyen hastalarda; GnRH agonist dozu yarısından fazla azaltılabilir[61]. Smitz ve arkadaşları gonadotropin uygulamasının 5. günü agonistlerin kesilebileceğini hatta stimulusya başlandığında agonistlerin tamamen kesilebileceğini ve böylece gonadotropin stimulusyonuna cevabın iyileşebileceğini rapor etmişlerdir[63].

Hastaya GnRH-a ile önerilen dozda medikasyon başladıktan sonra adetın 2-4. gün arasında serum östradiol (E2) tayini ve transvajinal ultrasonografik muayenesi yapılır. Östradiol seviyesi <60 pg/ml'ye düşmesi ve yapılan transvajinal ultrasonografide 10-15 mm çapından daha büyük follikül saptanmaması ile yapılan hipofizer baskılanmanın yeterli olduğu ortaya konulur[64]. Endometriumun 5 mm'den ince olması ve kanamanın başlaması down regulasyonu teyit eden ilave bulgulardır[65]. Serum E2 seviyesinin baskılanmaması veya >15 mm follikül saptanması durumunda mevcut siklus iptal edilir. Hipofizer baskılanma saptanmış ise gonodotropin dozu ile uyarım yapılmaya başlanır. Hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, antral folikül seviyesi ve önceki ovulasyon indüksiyonunda verdiği optimum cevaba göre bireysel gonadotropin dozu ayarlanır[64]. Genel olarak başlangıç dozu 150 veya 300 IU üriner FSH (uFSH), rekombinat FSH (rFSH) veya üriner menotropin (hMG) uygulanır. İndüksiyon şemasında step up ya da daha çok kullanılan step down yöntemi kullanılır[64]. Seri serum östradiol seviyelerinin ölçümü ve ovaryen foliküllerin transvajinal ultrason ile ölçümleri ile stimulusya cevap monitorize edilir. İlk E2 ölçümü gonadotropin uygulamasından 3- 5 gün sonra yapılır. Daha sonraki E2 ölçümleri ve transvajinal ultrason ile değerlendirmeler 1-3 gün arayla tekrarlanır. Genellikle 7-12 gün arası stimulusyon gerekmektedir. Amaç, 17-18 mm çapında en az iki ve 14-16 mm çapında birkaç adet folikül sağlamak, kohortun matüritesine ve büyüklüğüne uygun E2 seviyelerine ulaşmaktır (14 mm'lik folikül için yaklaşık 200 pg/ml E2)[66]. Endometrial kalınlık da takip edilir. hCG günü endometrial kalınlık >8-9 mm ve trılaminar görünümde olması halinde sonuçların daha iyi; < 6-7 mm ve homojen görünümde olması durumunda ise daha kötü olduğu belirtilmiştir[67]. Ancak birçok çalışma endometriyal kalınlık ve görünümünün gebelik sonuçlarıyla ilişkisini net gösterememiştir[66]. Hedeflenen follikül sayısına ulaşıldıktan sonra son oosit maturasyonu için 5.000-10.000 IU hCG verilmelidir veya

eş dozda rekominant hCG yaklaşık 250 µg'dır ve uygun bir alternatif yaklaşımdır[68].

2.5.5 - GnRH agonist ve eksojen gonadotropinin ardışık uygulanması (kıs a = flare protokol)

Bu protokolda leuprolid asetat 1 mg / gün dozunda , siklusun 2-4. günlerinde uygulanır. Daha sonra doz 0.5 mg/ gün dozuna düşürülür. Siklusun 3. günü ise 150-450 IU gün dozunda gonadotropin stimulas yonuna başlanır.

Kısa protokol varyasyonları:

1) Ultra - kısa protokol: 3 gün agonist uygulamasıyla flare cevap alınır daha sonra agonistler kesilerek sadece gonadotropinlerle tedaviye devam edilir. Endojen gonadotropin baskılanması için yeterince uzun süre GnRH agonisti kullanılmadığı için prematür LH yükselmesi daha sık gözlenir. Bu protokol nadiren kullanılır, çünkü sonuçlar klasik kısa ve uzun protokole göre daha kötüdür.

2) OKS+ mikrodoz + GnRH agonist: 14-21 günlük OKS supresyonunu takiben mikrodoz olarak hazırlanmış leuprolid asetat, siklusun 1. günü, 40 microgr günde 2 kez olacak şekilde başlanır. Siklusun 1.günüden HCG gününe kadar uygulanır. Leuprolid tedavisinin 3.günü yüksek doz (300-450 IU/ gün) gonadotropin başlanır. Bu tedavi kısa protokole göre daha avantajlıdır. Uygulanan GnRH agonist dozu düşük olduğundan ve OKS ile cevap verebilecek corpus luteum oluşması engellendiğinden serum progesteron ve androjen konsantrasyonlarında artış olmaz.

Serum FSH değerinde dramatik yükselişler izlenen, zayıf cevaplı olgular için iyi bir protokoldür. Siklus iptal oranı azalır, serum tepe E2 seviyesi, transfer oranı, klinik ve devam eden gebelik oranları artar. Yedi klinik çalışmayı içeren metaanalizde kısa ve uzun GnRH agonist tedavisinin benzer iptal ve gebelik oranlarının olduğu bildirilmiştir (44). Yirmiiki çalışmanın sistematik incelenmesinde ise uzun protokolle elde edilen gebelik oranlarının hafifçe yüksek olduğu bildirilmiştir (19). Aslında gebelik ve canlı doğum oranları düşük gibi görünse de

flare protokolü folliküler cevabı geliştirir ve siklus iptal oranını azaltır. Dezavantajı, menstrasyonun OKS ile kontrol edilmediği hastalarda, hastayı sık sık kontrole çağırma gerekliliğidir. Flare protokolüyle, corpus luteumun geç kurtarılmasına bağlı serum progesteron ve androjen seviyeleri artmaktadır. Bu durum, oosit kalitesi, fertilizasyon ve gebelik üzerine ters etki göstermektedir.

2.5.6 - Eksojen gonadotropin + antagonist tedavisi

GnRH agonistleri reseptör down regulasyonu ile gonadotropinlerin GnRH'a karşı desensitize olmasını sağlar böylece gonadotropin sekresyonu önce stimule sonra inhibe olur. Antagonistler ise GnRH reseptörlerini doza bağlı kompetitif şekilde bloke eder, flare etki yaratmaz ve gonadotropinleri suprese eder (66).

2.6 - Oosit Toplanması :

Oosit toplanması (OPU), hCG injeksiyonundan 34-36 saat sonra gerçekleştirilmektedir. Oosit toplanması bir zamanlar laparoskopi ile yapılmış olsa da, intravenöz sedasyon veya her iki lateral fornikslere yapılacak lokal anestezi ile ultrasonografi eşliğinde oosit toplanması artık standart işlemdir[69].

Oosit toplanması için vajenin steril salin ile birkaç kez yıkanarak hazırlanması uygundur. Mesane sıklıkla verilen intravenöz sıvı nedeniyle doludur ve oosit toplama öncesi mutlaka kalıcı olmayan bir kateter ile boşaltılmalıdır. Profilaktik antibiyotik tedavisi (doksisisiklin 100 mg, sefoksitin 2 g) toplamadan 30-60 dakika önce yapılabilir (enfeksiyon oranı %0,3-0,6)[70]. Alternatif olarak, oral antibiyotikler (tetrasiklin, doksisisiklin) işlemiden hemen sonra başlanabilir. Ancak pelvik enfeksiyon riski artmış olan hastalara (pelvik inflamatuvar hastalık, endometriyoma) profilaktik intravenöz antibiyotik verilir.

Plastik steril bir kılıf içindeki TVUSG (5-7 MHz) beraberinde tutturulmuş aspirasyon iğnesi ile foliküller aspire edilir. Özel olarak üretilmiş 16-17 G nolu iğneler her foliküle keskin olarak girer ve foliküler sıvıyı ve oositleri aspire eder. En uygun vakum basıncında (100-200mmHg), folikül duvarları hızlıca kapanır, ama iğne lümenini tıkamazlar. Bazı hekimler özellikle büyük foliküllerde, folikül içine

sıvı verip tekrar çekmeyi tercih ederler. Ama avantajı gösterilmediği gibi hem işlem zamanını, hem de analjezik ihtiyacını artırır[71, 72].

Oosit toplanması sırasında çok çeşitli komplikasyonlar oluşabilir. İğne yerinden olan vajinal kanama %8 oranında sık görülür. Tedavi olarak genellikle sıkı bir şekilde kanama bölgesine bastırmak yeterlidir. Nadiren cerrahi işlem gerekebilir[73]. Uterus, over veya iliak damarlardan olan kanama, hematoma, enfeksiyon, pelvik abse ve bağırsak hasarı oluşabilecek diğer komplikasyonlardır. Kanamalarda tamponlama genellikle etkili olmaktadır. Ama cerrahi işlemde gerekebilir. Enfeksiyonlar antibiyotik tedavisi ile ortadan kaldırılırlar. Ama endometriomaların içine girip aspire edilirse vajinal flora kistin içine taşınabileceği için abse oluşumu görülebilir. Ancak pelvik abse olgularında ultrasonografik abse drenajı veya laparotomi gerekebilir.

2.7 – Sperm Elde Edilmesi

Ejakulat olmadığında (aspermi), nadir sperm varlığında veya hiç olmadığında (azospermi) fertilizasyon amacıyla kullanılacak spermlere ulaşmak için bazı yöntemler mevcuttur. Sperm toplama tekniği [açık ya da perkütan (deriden açılmış bir delikten gerçekleştirilen cerrahi müdahale)] ya da spermin elde edildiği bölgeye göre (testiküler, epididimal) isimlendirilir. Azospermi duktal tıkanıklığa (obstrüktif) veya Sertoli-cell only sendromuna, maturasyon duraklamasına veya hipospermatogeneze (nonobstrüktif azospermiye) bağlı olabilir[74]. Non obstrüktif azospermili olgularda, testiste sperm matür ya da immatür halde bulunabilir. Dolayısıyla bu olgularda TESE ya da TESA işlemine başvurulur. Obstrüktif azospermide ise, MESA veya PESA yöntemi ile sperm elde edilir. Testis biopsisinin infertil erkeklerin incelenmesindeki önemi, 1940’lardan sonra dikkat çekmeye başlamıştır[75].

2.8 – Fertilizasyon

Kadından oositlerin toplandığı esnada erkek de sperm verir. Sperm alınması için en ideal yöntem mastürbasyondur. Ejakulatında canlı sperm bulunamayan kişilerde ise cerrahi olarak sperm aranır. Elde edilen semen özel bir kap içine alınır

ve likefiye olması beklenir. Likefiye olan semen sperm sayısı, hareketliliği ve morfolojisi yönünden incelenir. IVF planlanan hastalarda en önemli kriter progresif hareketli sperm sayısıdır. İncelenen sperm fertilizasyon için hazırlanır. Sperm hazırlaması iki nedenden dolayı önemlidir. Bunlardan birincisi seminal plazmada bulunan yabancı proteinleri temizlemek, ikincisi ise akrozom reaksiyonunu indükleyerek hiperaktivasyon sağlamaktır.

Sperm hazırlamak için değişik yöntemler ve preparatlar kullanılabilir. Oosit kültürü ve sperm hazırlanması tamamlandıktan sonra fertilizasyon işlemine geçilir. Eğer IVF planlanıyor ise oosit başına 20000 sperm ile inseminasyon yapılır. Sperm parametrelerinin bozuk olduğu durumlarda bu sayı arttırılabilir. Erkek faktörü varlığında veya nedeni açıklanmamış infertilite olgularında ICSI tercih edilmelidir. Bu uygulamada her bir oosit içerisine mikromanipülatör yardımı ile bir sperm enjekte edilir. Mikroenjeksiyon ya da IVF tekniklerinden hangisi tercih edilirse edilsin, 16-18 saat sonra iki pronukleus, yani fertilizasyon olup olmadığı araştırılır.

2.9 – Embriyo Transferi

2.9.1 – Transfer Zamanı

Elde edilen embriyolar pronuklear fazdan(Klasik IVF’te inseminasyondan 16-20 saat sonra fertilizasyon kontrolü yapılır ve erkek ile kadın pronukleusların (PN) oluşması, fertilizasyonun tamamlandığını gösterir. Bu aşamada oosit, zigot olarak adlandırılır) blastokist aşamasına kadar herhangi bir dönemde transfer edilebilmekle beraber, en sık tercih edilen transfer zamanı embriyo gelişiminin 3. günü, embriyonun 6-8 hücreli olduğu aşamadır[76, 77].

Transfer günü ile klinik gebelik oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamasına karşın, geç dönemde transferin avantajı, in-vitro ortamda daha iyi gelişme gösteren ve daha viabl olması muhtemel embriyoların seçilebilmesidir. Bazı çalışmacılar üçüncü ve beşinci gün transferi arasında anlamlı bir fark olmadığını savunurken diğerleri blastokist transferi ile özellikle implantasyon oranlarının anlamlı bir şekilde arttığını ileri sürmektedirler[78]. Blastokist transferinin en önemli avantajlarından biri klinik gebelik oranlarını etkilemeden, daha az sayıda embriyo transfer edilmesine olanak sağlamasıdır. Transfer edilen embriyo sayısı azaldıkça

yardımcı üreme tekniklerinin en önemli komplikasyonlarından biri olan çoğul gebeliklerin görülme sıklığı da azalmaktadır[79].

Beşinci gün transferlerinde blastokist kalitesi, başarıyı etkileyen önemli bir faktördür[80]. En az 1 tane Grade 1 ya da 2 blastokist transfer edildiğinde gebelik oranları çok yükselmektedir. Hangi embriyoların beşinci güne kadar bekletileceğine karar verirken dikkat edilmesi gereken ana kriter üçüncü gündeki blastomer sayısıdır. 72. saatte sekiz hücre aşamasına gelen embriyolar blastokist transferi için en uygun adaylardır.

Embriyo transferinde amaç; olabildiğince atravmatik ve çabuk bir şekilde embriyoları uterusu yerleştirmektir. Mümkün ise kan mukus ve uterusun kontraksiyonlarından kaçınılmalıdır. Önceden deneme transferi yapılması tedaviden önce servikal dilatasyondan fayda görebilecek kadınların seçilmesi için önemli olabilir. Ultrasonografi eşliğinde düşük hacimlerde, yumuşak kateter ile yapılan transferler en iyi sonuçları vermektedir[76].

2.9.2 – Transfer Tekniği

Embriyo transferi için tercih edilen yöntem litotomi pozisyonunda, dolu mesane ve transabdominal ultrasonografi rehberliğinde transservikal yaklaşımdır. Transfer sırasında hastanın diz-dirsek pozisyonunda olmasının litotomi pozisyonuna bir üstünlüğü yoktur. Embriyoların fallop tüpleri içine bırakılması tekniği (ZIFT) hem daha invaziv olması hem de klinik gebelik oranlarında iyileşme sağlamaması nedeni ile günümüzde neredeyse tamamen terk edilmiştir. Transservikal transfer için değişik marka ve tiplerde kateterler mevcut olmakla birlikte gebelik oranları açısından kateterler arasında anlamlı bir fark yoktur[81]. Endoservikal kanalın çeşitli nedenler ile geçilemediği nadir durumlarda transuterin yaklaşım denenebilir. Transfer sırasında dikkat edilmesi gereken nokta fundusta travma yaratmamak ve embriyoyu fundusun yaklaşık 1 cm altına bırakmaktır. Uterin manipulasyona gerek duyulduğunda uterusun kontraksiyonları tetiklenecek ve gebelik şansı olumsuz yönde etkilenecektir. Aynı şekilde transfer kateterinde kan görülmesi, fundusa değilmesi ve kateterin kıvrılması gebelik şansını belirgin derecede azaltmaktadır[82, 83].

Transfer sırasında spekulumun serviksi en iyi şekilde görecektir şekilde yerleştirilmesi gerekir. Uygun olmayan spekulum serviksin görüntülenmesini zorlaştıracak gibi uterus pozisyonunu da olumsuz yönde etkileyebilir. Vajen ve serviks özel dengeli solüsyonlar ile temizlenir ve servikal mukus uzaklaştırılır. Bu işlemler sırasında serviksin travmatize edilmemesine özen gösterilir. Transfer kateterinin yumuşak yapıda olması transfer başarısını arttıracaktır. Bazı vakalarda serviks-istmus arasındaki açının belirgin olması sebebiyle daha rijit kateterlere ihtiyaç duyulabilir. Öncelikle steril boş bir kateter ile servikal kanaldan kaviteye geçiş provası yapılır. Kateterin tipi ve servikal kanalda nasıl yol aldığı belirlendikten sonra laboratuarda embriyolar 20-30 µl transfer kültür ortamı içerisinde katetere yüklenir. Kateter ultrasonografik gözlem altında kavite içerisine yerleştirilerek embriyolar intrauterin boşluğa transfer edilir.

Transfer sonrasında 30 dakika süre ile yatak istirahati uygulanır. Daha uzun süreli istirahatın sonuçlar üzerine etkisi olmadığı bilinmektedir.

Transferden sonraki 12. günde kanda kantitatif β -hCG ölçümü yapılır. Eğer test pozitif ise 2 gün sonra tekrarlanır ve artışın sağlıklı olup olmadığına karar verilir. Sağlıklı bir artış gözlenir ise 15 gün sonra gebelik ultrasonografisine çağırılır[84].

3. MATERYAL ve METHOD :

Çalışmamızda 2007 ve 2017 tarihleri arasında T.C.S.B. Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi IVF Kliniğine açıklanamayan infertilite nedeni ile başvuran 40 yaş altı 680 hastada IVF tedavisini takiben yapılan 3. ve 5. gün tek embriyo transferi sonrası implantasyon ve klinik gebelik başarı oranlarının retrospektif olarak karşılaştırılmasını amaçladık. İmplantasyon oranlarının karşılaştırılabilmesi için β -HCG pozitifliği değeri olarak ≥ 10 mIU/ml olarak kabul edildi.

Çalışmamıza IVF tedavisi uygulanan 3001 hastadan 40 yaş ve üzeri, FSH değeri >15 , DOR, tubal faktör ve male faktör olan hastalar dahil edilmedi. Geriye kalan 1173 hastadan 490 hasta da 2 ve üzeri embriyo transferi yapılması nedeni ile çalışma dışı bırakıldıktan sonra geriye kalan 680 hastadan 3. gün tek embriyo transferi yapılan 328 (Grup I) ve 5. gün (Grup II) tek embriyo transferi yapılan 352 hastanın implantasyon ve klinik gebelik oranları karşılaştırıldı. Buna ek olarak hastaların yaş, VKİ, bazal D3 FSH değerleri, transfer tipleri, ovulasyon indüksiyon protokolleri, dozları ve infertilite süreleri de karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için, iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR :

Çalışma kapsamında 2007-2017 yılları arasında, açıklanamayan infertilite nedeniyle IVF tedavisi uygulanan toplam 680 hasta verileri retrospektif olarak incelendi.

Çalışma grubundaki hastaların yaş ortalaması 30.5 ± 4.1 (min:21-maks:39) yıl, vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 26.4 ± 4.6 ($16.4-42.4$) kg/m^2 , siklus sayısı ortalaması 1.8 ± 1.0 (min:1-maks:6), bazal D3 FSH değeri ortalaması 6.6 ± 2.0 (min:1.2-maks:14.6) ve infertilite süresi ortalaması 88.4 ± 48.9 (12-288) ay olarak tespit edildi. Değerlendirilen 680 hastanın 328'ine (%48.2) 3.gün tek embriyo transferi yapılırken (Grup-I), geriye kalan 352'sine (%51.8) 5.gün tek blastokist transferi (Grup-II) yapıldı ve bunlar çalışma grupları olarak kabul edildi. Çalışma grupları arasında yaş ve bazal D3 FSH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.032$; $p=0.046$). Grup-I'de yer alan hastaların yaş ortalaması 30.9 ± 4.2 iken Grup-II'de yer alan hastaların yaş ortalamasından (30.2 ± 4.0) anlamlı olarak yüksekti ($p=0.032$). Grup-I'deki hastaların bazal D3 FSH değeri de Grup-II'de yer alanlardan anlamlı olarak yüksekti ($p=0.046$). Diğer taraftan çalışma grupları arasında boy uzunluğu, vücut ağırlığı, VKİ değeri, siklus sayısı ve infertilite süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

(Tablo 5)

Tablo 5. Çalışma gruplarına göre IVF uygulanan hastaların bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerinin dağılımı ;

	Grup-I (n=328)	Grup-II (n=352)	p^a	Toplam (n=680)
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)		ort±SD (min-maks)
Yaş (yıl)	30.9±4.2 (23-39)	30.2±4.0 (21-39)	0.032	30.5±4.1 (21-39)
Boy Uzunluğu (cm)	159.2±6.3 (140-176)	159.2±5.8 (140-176)	0.985	159.2±6.1 (140-176)
Vücut Ağırlığı (kg)	68.0±12.8 (40-110)	66.2±11.4 (42-110)	0.125	67.1±12.2 (40-110)
VKİ (kg/m²)	26.8±4.8 (16.4-42.4)	26.1±4.4 (16.8-39.7)	0.060	26.4±4.6 (16.4-42.4)
Siklus Sayısı	1.9±1.0 (1-6)	1.8±1.0 (1-6)	0.280	1.8±1.0 (1-6)
Bazal D3 FSH	6.8±2.1 (1.3-14.6)	6.4±2.0 (1.2-14.0)	0.046	6.6±2.0 (1.2-14.6)
İnfertilite Süresi (ay)	91.0±51.5 (12-288)	86.0±46.3 (12-264)	0.396	88.4±48.9 (12-288)
n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; aMann-Whitney U Testi				

Çalışma grupları arasında hastalara uygulanan ovulasyon indüksiyon protokolü ve ilgili özelliklerini incelediğimizde; araştırma kapsamında incelenen hastalardan Grup-I'de yer alanların %51.8'ine antagonist GnRH protokolü, %38.4'üne Oral Contraceptive(OC)+Long luteal agonist, %8.8'ine Luteal E2+Antagonist ve geriye kalan %0.9'una değişik siklus protokolü uygulanırken; Grup-II'de yer alanların %44.0'ına antagonist GnRH protokolü, %44.6'sına OC+Long luteal agonist, %10.8'ine Luteal E2+Antagonist ve geriye kalan %0.6'sına değişik siklus protokolü uygulandı. Çalışma grupları arasında uygulanan ovulasyon indüksiyon protokolü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.244). Grup-I'de yer alan hastaların ovulasyon indüksiyon protokolü kullanım süresi ortalaması 11.5±7.6 (min:2-maks:37) gün iken Grup-II'de yer alan hastaların

12.4±7.6 (min:3-maks:30) gün olup çalışma gruplarının ovulasyon indüksiyon protokolü kullanım süresi arasında da istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.152). (Tablo 6)

Tablo 6. Çalışma gruplarına göre IVF uygulanan hastaların ovulasyon indüksiyon protokolü ve sürelerinin dağılımı :

(n=680)	Grup-I (n=328)	Grup-II (n=352)	p	Toplam (n=680)
	ort±SD (min- maks)	ort±SD (min- maks)		ort±SD (min- maks)
Ovulasyon İndüksiyon Protokolü, n(%)				
Antagonist	170 (51.8)	155 (44.0)	0.244 ^a	325 (47.8)
OC+Long luteal Agonist	126 (38.4)	157 (44.6)		283 (41.6)
Luteal E2+Antagonist	29 (8.8)	38 (10.8)		67 (9.9)
Diğer	2 (0.6)	2 (0.6)		4 (0.6)
Doğal siklus	1 (0.3)	0		1 (0.1)
Ovulasyon İnd. Protokolü Kullanım Süresi (gün)	11.5±7.6 (2-37)	12.4±7.6 (3-30)	0.152 ^b	12.0±7.6 (2-37)
n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; ^aKi-Kare Testi; ^bMann-Whitney U Testi				

Hastaların ovulasyon indüksiyon dozları, toplanan oosit sayıları, insemine edilen oosit sayıları ve hCG günündeki endometrium kalınlıkları değerlendirildi. Grup-I'de yer alanların ovulasyon indüksiyon toplam gonadotropin doz ortalaması 2304.5U±1025.2U (min:650-maks:7200), hCG gününde endometrium kalınlığı ortalaması 10.1±2.2 (min:4.6-maks:17.0) mm iken Grup-II'de yer alan kadınların ovulasyon indüksiyon gonadotropin toplam doz ortalaması 2044.2U±839.2U (min:550-maks:5400), hCG gününde endometrium kalınlığı ortalaması 10.1±1.9

(min:5.9-maks:16.8) mm idi. Grup-II'de yer alan kadınların ovulasyon indüksiyon toplam dozu Grup-I'de yer alanlardan anlamlı olarak yüksekti ($p=0.002$). Diğer taraftan çalışma grupları arasında hCG günündeki endometrium kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.835$). Grup-I'de yer alan hastaların toplanan oosit sayısı ortalaması 11.4 ± 6.8 (min:2-maks:40) ve insemine edilen oosit sayısı ortalaması 8.6 ± 5.0 (min:2-maks:26) iken Grup-II'de yer alan kadınların toplanan oosit sayısı ortalaması 15.0 ± 7.2 (min:3-maks:45) ve insemine edilen oosit sayısı ortalaması 12.0 ± 5.7 (min:2-maks:39)'du. Grup-II'de yer alan hastaların toplanan oosit sayısı ve insemine edilen oosit sayısı Grup-I'de yer alanlardan anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$) (**Tablo 7**)

Tablo 7. Çalışma gruplarına göre IVF uygulanan hastaların ovulasyon indüksiyon dozları ve oosit sayılarının dağılımı ;

(n=680)	Grup-I (n=328)	Grup-II (n=352)	p	Toplam (n=680)
	ort $\pm$ SD (min- maks)	ort $\pm$ SD (min- maks)		ort $\pm$ SD (min- maks)
Ovulasyon İndüksiyonu Toplam Doz	2304.5 $\pm$ 1025.2 (650-7200)	2044.2 $\pm$ 839.0 (550-5400)	0.002^b	2169.7 $\pm$ 941.8 (550-7200)
hCG Gününde Endometrium Kalınlığı (mm)	10.1 $\pm$ 2.2 (4.6- 17.0)	10.1 $\pm$ 1.9 (5.9- 16.8)	0.835 ^b	10.1 $\pm$ 2.0 (4.6- 17.0)
Toplanan Oosit Sayısı	11.4 $\pm$ 6.8 (2- 40)	15.0 $\pm$ 7.2 (3-45)	<0.001^b	13.3 $\pm$ 7.3 (2- 45)
İnsemine Edilen Oosit Sayısı	8.6 $\pm$ 5.0 (2-26)	12.0 $\pm$ 5.7 (2-39)	<0.001^b	10.4 $\pm$ 5.6 (2- 39)
n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; ^aKi-Kare Testi; ^bMann-Whitney U Testi				

Araştırma kapsamında değerlendirilen hastaların embriyo gradeleri incelendiğinde Grup-I'e ait 326 ve Grup-II'ye ait 331 hastanın embriyo gradelerinin

değerlendirme sonuçlarına ulaşıldı. Grup-I'de yer alan hastaların %55.6'sında, Grup-II'de yer alanların ise %64.4'ünde Grade 1 embriyo vardı. Grup-I'de yer alan hastaların %44.8'inin Grade1 embriyo sayısı 1, %10.4'ünün 2 iken, Grup-II'de yer alanların %51.7'sinin Grade1 embriyo sayısı 1, %12.7'sinin ise 2'ydi. Çalışma grupları arasında Grade1 embriyo sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.057$).

Çalışma gruplarının Grade2 embriyo sayıları değerlendirildiğinde; Grup-I'de yer alan hastaların %39,8'inin, Grup-II'de yer alan hastaların ise %32,9'unun Grade2 embriyosu vardı. Grup-I'de yer alan hastaların %34.0'nının Grade2 embriyo sayısı 1, %5.8'inin 2 iken, Grup-II'de yer alan hastaların %31.4'ünün Grade2 embriyo sayısı 1, %1.5'inin 2'ydi. Çalışma grupları arasında Grade2 embriyo sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0.007$). Grup-I'de yer alan hastalar içinde Grade2 embriyo sayısı 2 olanların yüzdesi Grup-II'den anlamlı olarak yüksekti.

Çalışma gruplarının Grade3 embriyo sayıları değerlendirildiğinde; Grup-I'de yer alan hastaların %18,4'ünün, Grup-II'de yer alan hastaların ise %11,2'sinin Grade3 embriyosu vardı. Grup-I'de yer alan hastaların %16.9'unun Grade3 embriyo sayısı 1, %1.5'inin 2 iken, Grup-II'de yer alan hastaların %9.7'sinin Grade3 embriyo sayısı 1, %1.5'inin 2'ydi. Çalışma grupları arasında Grade3 embriyo sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0.024$). Grup-I'de yer alan hastaların Grade3 embriyo sayısı olmayanlarının yüzdesi(%81,6) Grup-II'de yer alan hastaların Grade3 embriyosu olmayanlarına göre (%88,8) anlamlı olarak düştü (**Tablo 8**).

Tablo 8. Çalışma gruplarına göre IVF uygulanan hastaların Grade1, Grade2, Grade3 ve Grade4 embriyo sayılarının dağılımı

		Grup-I (n=328)	Grup-II (n=352)	p ^a	Toplam (n=657)
		n (%)	n (%)		n (%)
Grade1 Embriyo Sayısı					
0		146 (44.8)	118 (35.6)	0.057	264 (40.2)
1		146 (44.8)	171 (51.7)		317 (48.2)
2		34 (10.4)	42 (12.7)		76 (11.6)
Grade2 Embriyo Sayısı					
0		196 (60.1)	222 (67.1)	0.007	418 (63.6)
1		111 (34.0)	104 (31.4)		215 (32.7)
2		19 (5.8)	5 (1.5)		24 (3.7)
Grade3 Embriyo Sayısı					
0		266 (81.6)	294 (88.8)	0.024	560 (85.2)
1		55 (16.9)	32 (9.7)		87 (13.2)
2		5 (1.5)	5 (1.5)		10 (1.5)
Grade4 Embriyo Sayısı					
0		308 (94.5)	321 (97.0)	0.260	629 (95.7)
1		17 (5.2)	9 (2.7)		26 (4.0)
2		1 (0.3)	1 (0.3)		2 (0.3)
n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ^a Ki-Kare Testi					

Çalışma grupları transfer tekniğine göre değerlendirildiğinde, Grup-I’de yer alanların %15.9’una tip-I transfer yapılırken %82.9’una tip-II ve %1.2’sine tip-III transfer yapıldığı gözlemlendi. Grup-II’de yer alanların ise %18.8’ine tip-I transfer yapılırken %79.8’ine tip-II ve %1.4’üne tip-III transfer yapıldığı gözlemlendi. Çalışma

grupları arasında transfer türü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.585).

Grup-I'de yer alan hastaların %0.9'u OHSS nedeniyle hospitalize edilirken Grup-II'de yer alanların %2.3'ü OHSS nedeniyle hospitalize edildi. Çalışma grupları arasında OHSS nedeniyle hospitalizasyon durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.161). Hiçbir hastada siklus iptali olmadı. **(Tablo 9)**

Tablo 9. Çalışma gruplarına göre IVF uygulanan hastaların transfer türünün, OHSS nedeniyle hospitalizasyon durumunun, siklus sayısının dağılımı ;

	Grup-I (n=328)	Grup-II (n=352)	p	Toplam (n=680)
	n (%)	n (%)		n (%)
Transfer Türü				
-Tip I	52 (15.9)	66 (18.8)		118 (17.4)
-Tip II	272 (82.9)	281 (79.8)	0.585 ^a	553 (81.3)
-Tip III	4 (1.2)	5 (1.4)		9 (1.3)
OHSS	3 (0.9)	8 (2.3)	0.161 ^a	11 (1.6)
Nedeniyle				
Hospitalizasyon				
Siklus İptali	0	0	-----	0

n: Hasta sayısı; **%:** Sütun yüzdesi; **ort:** Ortalama; **SD:** Standart sapma; ^a**Ki-Kare Testi;** ^b**Mann-Whitney U Testi**

Grup-I'de yer alan hastaların %37.8'inde β -HCG pozitifliği saptanırken Grup-II'de yer alanların %53.7'sinde saptandı. Çalışma grupları arasında β -HCG pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p<0.001). Grup-II'de yer alan hastalar içinde β -HCG pozitifliği saptananların yüzdesi Grup-I'den anlamlı olarak yüksekti.

Hastalardan Grup-I'de yer alanların %62.2'sinde uygulanan IVF sonucu gebelik olmazken %33.5'inde klinik gebelik, %4.3'ünde ise kimyasal gebelik gerçekleşti. Grup-II'de yer alan hastaların ise %46.3'ünde uygulanan IVF sonucu

gebelik olmazken %45.7'sinde klinik gebelik, %8.0'ında kimyasal gebelik gerçekleşti. Çalışma grupları arasında IVF tedavi sonucu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Grup-II'de yer alan hastalar içinde uygulanan IVF sonucu gebelik gerçekleşenlerin yüzdesi Grup-I'den anlamlı olarak yüksekti.

Grup-I'de yer alan hastaların klinik gebelik sonucuna ulaşılabilenlerin %96.2'sinde intrauterin erken gebelik, %1.0'ında abortus, yine %1.0'ında intrauterin exitus ve %1.9'unda ektopik gebelik gerçekleşirken Grup-II'de yer alanların %95.2'sinde intrauterin erken gebelik, %2.1'inde abortus, yine %2.1'inde intrauterin exitus ve %0.7'sinde ektopik gebelik gerçekleşti. Çalışma grupları arasında klinik gebelik sonucu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.638$) (Tablo 10).

Tablo 10. Çalışma gruplarına göre IVF uygulanan hastaların β -HCG pozitifliklerinin, IVF tedavi sonucunun ve klinik gebelik sonucunun dağılımı

	Grup-I (n=328)	Grup-II (n=352)	p	Toplam (n=680)
	n (%)	n (%)		n (%)
β-HCG Pozitifliği ($\geq 10\text{mIU/ml}$), n (%)	124 (37.8)	189 (53.7)	$<0.001^a$	313 (46.02)
IVF Tedavi Sonucu				
Gebelik yok	204 (62.2)	163 (46.3)		367 (54.0)
Klinik gebelik	110 (33.5)	161 (45.7)	$<0.001^a$	271 (39.9)
Kimyasal gebelik	14 (4.3)	28 (8.0)		42 (6.2)
Klinik Gebelik Sonucu	(n=104)	(n=145)		(n=249)
Intrauterin erken gebelik	100 (96.2)	138 (95.2)	0.638 ^a	238 (95.6)
Abortus	1 (1.0)	3 (2.1)		4 (1.6)
İntrauterin exitus	1 (1.0)	3 (2.1)		4 (1.6)
Ektopik gebelik	2 (1.9)	1 (0.7)		3 (1.2)
n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; ^aKi-Kare Testi; ^bMann-Whitney U Testi				

5. TARTIŞMA :

Yardımcı Üreme Teknikleri uygulamalarında en önemli basamaklardan birisi, implantasyon potansiyeli en yüksek embriyoyu transfer etmektir. Günümüzde embriyo seçiminde, ET günündeki embriyo morfolojisi dikkate alınmakla birlikte embriyoyu geçmişi ile birlikte değerlendirecek bir seçim yapılması söz konusudur. Yakın zamanlı yapılan bir çok çalışmada artık blastokist evresindeki transferlerin viabilite açısından daha yüksek sonuçlar verdiğine dair kanıta dayalı sonuçlar verilmektedir.

Embriyo transfer gününün seçimine yönelik bir çok çalışma yapılmıştır; ancak bu çalışmaların hepsi aynı sonuca varamamıştır. ET gününe yönelik yapılan bazı çalışmalar 3. gün ve 5. gün ET'lerinin benzer sonuçlar verdiğini bildirmektedir[85, 86]. Coskun S ve arkadaşlarının 3. gün ve 5. gün embriyo transferlerini karşılaştırdığı bir çalışmada çoğul gebelik, abortus ve devam eden gebelikler açısından iki grubun sonuçlarının aynı olduğu bildirilmiştir[86]. Yine iki grup arasında ikiz gebelik, implantasyon ve gebelik oranları açısından fark olmadığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak 5. gün transferinin 3. gün transferine göre bir avantajının olmadığı bilgisi verilmiştir. Lan K.C ve arkadaşlarının üçüncü gün ve 5. gün transferlerini karşılaştırdıkları bir diğer çalışmada, özellikle pronükleus (PN) skorunun blastokist geliştirme potansiyelinin bir göstergesi olduğu, PN skoru ile 3. gün morfolojisi değerlendirilerek yapılan ET'lerde 3. gün ve 5. gün ET'lerinin gebelik açısından bir farka neden olmadığı bildirilmiştir[87]. Beşinci gün transfer kararının ise yine PN skoruna göre de alınması gerektiği, çünkü embriyonun PN skorunun aynı zamanda blastokist geliştirebilme potansiyelini de yansıttığı belirtilmiştir[87]. Schwarzler ve ark.'nın 2004 yılında yaptıkları çalışmada, blastokist transferinin 2. ve 3. gün transferi ile karşılaştırıldığında daha iyi uterin senkronizasyon ve blastokist kalitesi ile ilişkili olarak çoğul gebeliği ve preterm eylemi arttırdığını raporlandırmışlardır[88]. Bunun yanı sıra implantasyon, devam eden gebelik ve canlı doğum oranlarının da artmasını sağladığını bildirmişlerdir. Blastokist transferinin yararlarını kanıtlamak adına daha fazla randomize klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu da vurgulamışlardır[88]. Biz çalışmamızda Grup-II'de

(5.gün) yer alan IVF hastalarında gebelik gerçekleşenlerin yüzdesini diğer Grup-I'de (3.gün) yer alan IVF hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulduk($p<0.001$).

Abha Maheshwari ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları bir meta-analizde obstetrik ve perinatal sonuçları karşılaştırdıklarında preterm ve erken preterm doğumların 3. gün transferlere göre blastokist evresinde transfer edilenlerde anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak sebep olan faktörler belirlenemedi şeklinde rapor etmişlerdir[89]. Azimineko ve arkadaşlarının 2015 yılındaki çalışmalarında blastokist ve klivaj evresindeki embriyolar karşılaştırılmış ve sonuç olarak, blastokist aşamasındaki embriyoların daha yetkin kalitede embriyolar vereceğini rapor etmişlerdir[90]. Van Montfoort ve ark. ise yaptıkları çalışmada embriyonun klivaj dönemindeki morfolojisinin öneminin yanı sıra, embriyonun erken klivaj göstermesinin de implantasyon ve blastokist geliştirme potansiyeli açısından oldukça büyük bir öneme sahip olduğunu belirtmişlerdir[91]. Benzer şekilde Balaban ve ark. da zigot skorunun embriyonun blastokist geliştirebilme ve gelişen blastokistin kalitesiyle olan ilişkisine dikkat çekmişlerdir[92].

OHSS riski bulunan hastalar arasında transfer günlerinin 3. gün ve 5. gün şeklinde klinik gebelik ve implantasyon başarıları açısından karşılaştırıldığı Chen ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan bir çalışmada ise hasta grupları arasında sayı olarak 3. gün anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen 5. günde transferleri yapılan hastaların klinik gebelik oranları, implantasyon başarıları ve devam eden gebelikte canlı doğum oranları 3. gün grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur[93]. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada her iki grup arasında, OHSS nedeni ile hospitalizasyon açısından anlamlı bir fark saptayamadık ($p<0.161$).

Yine transfer günlerinin devam eden gebelik oranları açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, Lanlin Yang ve arkadaşları 2017 yılında 600 hastayı randomize ederek 3. gün yapılan embriyo transferlerinin devam eden gebelik oranları açısından 5. gün yapılan transfere göre anlamlı olarak düşük olduğunu rapor etmişlerdir[94]. Biz de kendi çalışmamızda 3. gün ve 5. gün embriyo transferlerini karşılaştırdığımızda, implantasyon ve klinik gebelik başarı oranlarını 5. gün transferinde 3. güne göre anlamlı olarak yüksek bulduk.

Papanikolaou EG ve arkadaşlarının 2006 yılında 36 yaşın altındaki 351 infertil kadını transfer gününe yönelik olarak bizim çalışmamıza benzer şekilde 3.

gün ve 5. gün tek embriyo transferi yapılarak karşılaştırdıkları çalışmanın ara analiz sonucuna göre, blastokist evresinde transfer edilen embriyoların klinik gebelik oranlarının beklenenden daha yüksek bir oranla pozitif sonuç vermesi nedeni ile çalışmayı erken sonuçlandırmışlardır. Çalışma sonucunda, blastokist evresinde transfer edilen tek embriyo gebeliklerinin klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını klivaj evresine göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlar ve çalışma sonucunda 36 yaş altı infertil kadınlara blastokist evresinde transfer yapılması fikrini desteklediklerini açıklamışlardır[95]. Bronet F ve Agudo D, 2017 yılında yayınladıkları makalede ‘5. güne kadar embriyoları unutmamalı mıyız?’ sorusunun yanıtlarını araştırmışlardır. Sonuç olarak, bugüne dek yapılan bir çok transfer günü karşılaştırmalı yayında sonuçların blastokist evresinde transfer yapılması lehine olduğunu ve bu nedenle embriyoları kültür aşamasında rahatsız etmemenin ve blastokist evresine dek bekleyip embriyoların gelişimini inkübatörden çıkarmadan takip etmemizin daha yararlı olabileceği sonucuna varmışlardır[96].

6. SONUÇ :

Biz çalışmamızda IVF tedavisi sonrası Grup-I(3.gün) ve Grup-II(5.gün) embriyo transferi yapılan hastalarda transfer günlerine göre implantasyon ve klinik gebelik başarı oranlarını karşılaştırdık ve 5. gün transferlerinin 3. güne göre başarısını anlamlı olarak yüksek bulduk.

Bu sonuç yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak değerlendirildi ancak çalışmamızda gruplar arasında anlamlı bulunan yaş farkı sonuçlarımızın yorumunda çekince yarattı. Grup-II'de toplam oosit ve insemine edilen oosit sayısının yüksekliği bu yaş grubundaki hastaların daha genç olmasından, Grup-I'de kullanılan gonadotropin dozunun yüksekliği de bu grup hastaların daha yaşlı olmasından etkilenmiş olma şüphesi yarattı.

KAYNAKLAR

1. Fritz, M.A. and L. Speroff, *Kadın İnfertilitesi*, in *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji Ve İnfertilite*, G.S. Günalp, Editor. 2014, Güneş TIP Kitapevleri: Ankara, Türkiye. p. 1137-1190.
2. Gnoth, C., et al., *Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility*. Hum Reprod, 2003. **18**(9): p. 1959-66.
3. Wang, X., et al., *Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study*. Fertil Steril, 2003. **79**(3): p. 577-84.
4. Fishel, S., *First in vitro fertilization baby-this is how it happened*. Fertil Steril, 2018. **110**(1): p. 5-11.
5. Palermo, G.D., et al., *ICSI: where we have been and where we are going*. Semin Reprod Med, 2009. **27**(2): p. 191-201.
6. Swain, J.E., et al., *Optimizing the culture environment and embryo manipulation to help maintain embryo developmental potential*. Fertil Steril, 2016. **105**(3): p. 571-587.
7. Cramer, D.W., A.M. Walker, and I. Schiff, *Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy*. Fertil Steril, 1979. **32**(1): p. 80-6.
8. te Velde, E.R., R. Eijkemans, and H.D. Habbema, *Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction*. Lancet, 2000. **355**(9219): p. 1928-9.
9. Zinaman, M.J., et al., *Estimates of human fertility and pregnancy loss*. Fertil Steril, 1996. **65**(3): p. 503-9.
10. Boivin, J., et al., *International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care*. Hum Reprod, 2007. **22**(6): p. 1506-12.
11. Comhaire, F.H., *Simple model and empirical method for the estimation of spontaneous pregnancies in couples consulting for infertility*. Int J Androl, 1987. **10**(5): p. 671-80.
12. Miller, J.H., et al., *The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **181**(4): p. 952-7.
13. Hoff, J.D., M.E. Quigley, and S.S. Yen, *Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation*. J Clin Endocrinol Metab, 1983. **57**(4): p. 792-6.
14. Berek, J.S., *Reproductive Endocrinology*, in *Berek & Novak's Gynecology*, D.L. Berek, Editor. 2012, Lippincott: Philadelphia, USA. p. 1133-1190.
15. Ecochard, R., et al., *Sensitivity and specificity of ultrasound indices of ovulation in spontaneous cycles*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2000. **91**(1): p. 59-64.
16. Stein, I.F. and M.L. Leventhal, *Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1935. **29**(2): p. 181-191.
17. The Rotterdam, E.A.s.P.c.w.g., *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)*. Human Reproduction, 2004. **19**(1): p. 41-47.
18. *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2004. **81**(1): p. 19-25.
19. Azziz, R., et al., *The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2745-9.

20. Westrom, L., *Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries*. Am J Obstet Gynecol, 1980. **138**(7 Pt 2): p. 880-92.
21. Westrom, L.V., *Sexually transmitted diseases and infertility*. Sex Transm Dis, 1994. **21**(2 Suppl): p. S32-7.
22. Schlaff, W.D., et al., *Neosalpingostomy for distal tubal obstruction: prognostic factors and impact of surgical technique*. Fertil Steril, 1990. **54**(6): p. 984-90.
23. Krynicki, E., et al., *Comparison of Hysterosalpingography with Laparoscopy and Chromopertubation*. J Am Assoc Gynecol Laparosc, 1996. **3**(4, Supplement): p. S22-3.
24. Strandell, A., et al., *Hydrosalpinx and IVF outcome: cumulative results after salpingectomy in a randomized controlled trial*. Hum Reprod, 2001. **16**(11): p. 2403-10.
25. Johnson, N., et al., *Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): p. Cd002125.
26. D'Hooghe, T.M., et al., *Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved?* Semin Reprod Med, 2003. **21**(2): p. 243-54.
27. Eggert-Kruse, W., et al., *Clinical relevance of sperm morphology assessment using strict criteria and relationship with sperm-mucus interaction in vivo and in vitro*. Fertil Steril, 1995. **63**(3): p. 612-24.
28. Katz, D.F., D.A. Slade, and S.T. Nakajima, *Analysis of pre-ovulatory changes in cervical mucus hydration and sperm penetrability*. Adv Contracept, 1997. **13**(2-3): p. 143-51.
29. Forti, G. and C. Krausz, *Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(12): p. 4177-88.
30. Randall, J.M. and A. Templeton, *The effects of clomiphene citrate upon ovulation and endocrinology when administered to patients with unexplained infertility*. Hum Reprod, 1991. **6**(5): p. 659-64.
31. Akande, V.A., et al., *Biological versus chronological ageing of oocytes, distinguishable by raised FSH levels in relation to the success of IVF treatment*. Hum Reprod, 2002. **17**(8): p. 2003-8.
32. Guzick, D.S., et al., *Efficacy of treatment for unexplained infertility*. Fertil Steril, 1998. **70**(2): p. 207-13.
33. Hull, M.G., *Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis*. Int J Gynaecol Obstet, 1994. **47**(2): p. 99-108.
34. Kousta, E., D.M. White, and S. Franks, *Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation*. Hum Reprod Update, 1997. **3**(4): p. 359-65.
35. Quaas, A.M. and K.R. Hansen, *The role of steroid hormone supplementation in non-assisted reproductive technology treatments for unexplained infertility*. Fertil Steril, 2016. **106**(7): p. 1600-1607.
36. Çiçek, M.N. and L. Mollamahmutoğlu, *A'dan Z'ye Yardımcı Üreme Teknikleri 2009*, Palme Yayıncılık: Ankara. p. 121-125.
37. Donderwinkel, P.F., et al., *Treatment of patients with long-standing unexplained subfertility with in vitro fertilization*. Fertil Steril, 2000. **73**(2): p. 334-7.
38. Van Steirteghem, A., et al., *Use of assisted fertilization*. Hum Reprod, 1993. **8**(11): p. 1784-5.
39. Sigman, M., *Assisted reproductive techniques and male infertility*. Urol Clin North Am, 1994. **21**(3): p. 505-15.
40. Testart, J., et al., *World collaborative report on IVF-ET and GIFT: 1989 results*. Hum Reprod, 1992. **7**(3): p. 362-9.

41. Kruger, T.F., et al., *Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization*. Fertil Steril, 1986. **46**(6): p. 1118-23.
42. Gürbüz, R., *İnfertilite ile ilgili kavramlar ve infertilite sebepleri* . . 1994, Nobel: İstanbul. p. 23-25.
43. Leeton, J., et al., *A controlled study between the use of gamete intrafallopian transfer (GIFT) and in vitro fertilization and embryo transfer in the management of idiopathic and male infertility*. Fertil Steril, 1987. **48**(4): p. 605-7.
44. Biljan, M.M., et al., *The outcome of IVF-embryo transfer treatment in patients who develop three follicles or less*. Hum Reprod, 2000. **15**(10): p. 2140-4.
45. Bayer, S.R., M.M. Alper, and A.S. Penzias, *The Boston IVF handbook of infertility a practical guide for practitioners who care for infertile couples*. 2007.
46. *Dutch Society of Obstetrics and Gynaecology 2004 Guideline no. 1. Basic fertility work-up (OFO)*. 2004, NVOG-richtlijn.
47. Pinheiro, R.C., et al., *Effectiveness of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection for severe male infertility*. Cmaj, 1999. **161**(11): p. 1397-401.
48. Tandberg, A., *Textbook of Assisted Reproductive Techniques. Laboratory and Clinical Perspectives*. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2005. **84**(10): p. 1027-1027.
49. Gwatkin, R.B.L., *Handbook of in vitro fertilization, Edited by Alan O. Trounson and David K. Gardner, CRC Press, Boca Raton, FL, 1993, 324 pp, \$89.50. Molecular Reproduction and Development*, 1993. **36**(4): p. 517-517.
50. Vicdan, K. and A. Işık, *İn vitro fertilizasyon ve mikromanipülasyon uygulamalarında laboratuvar*. 1999, Çağdaş Medikal Kitapevi.
51. Homburg, R. and V. Insler, *Ovulation induction in perspective*. Hum Reprod Update, 2002. **8**(5): p. 449-62.
52. Steptoe, P.C. and R.G. Edwards, *Birth after the reimplantation of a human embryo*. Lancet, 1978. **2**(8085): p. 366.
53. Guida, M., et al., *Efficacy of methods for determining ovulation in a natural family planning program*. Fertil Steril, 1999. **72**(5): p. 900-4.
54. Wathen, N.C., et al., *Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range*. Br Med J (Clin Res Ed), 1984. **288**(6410): p. 7-9.
55. Ng, E.H., et al., *In vitro fertilization and embryo transfer during natural cycles*. J Reprod Med, 2001. **46**(2): p. 95-9.
56. Ingerslev, H.J., et al., *A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate*. Hum Reprod, 2001. **16**(4): p. 696-702.
57. Paulson, R.J., et al., *In vitro fertilization in unstimulated cycles: the University of Southern California experience*. Fertil Steril, 1992. **57**(2): p. 290-3.
58. Williams, S.C., et al., *Minimal ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization using sequential clomiphene citrate and gonadotropin with or without the addition of a gonadotropin-releasing hormone antagonist*. Fertil Steril, 2002. **78**(5): p. 1068-72.
59. Meldrum, D., *GnRH agonists as adjuncts for in vitro fertilization*. Obstet Gynecol Surv, 1989. **44**(5): p. 314-6.
60. Urbancsek, J. and E. Witthaus, *Midluteal buserelin is superior to early follicular phase buserelin in combined gonadotropin-releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in in vitro fertilization*. Fertil Steril, 1996. **65**(5): p. 966-71.
61. Feldberg, D., et al., *Minidose gonadotropin-releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high follicle-stimulating hormone levels*. Fertil Steril, 1994. **62**(2): p. 343-6.

62. Albuquerque, L.E., H. Saconato, and M.C. Maciel, *Depot versus daily administration of gonadotrophin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(1): p. Cd002808.
63. Smits, J., et al., *The effect of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonist in the follicular phase on in-vitro fertilization outcome in normo-ovulatory women*. Hum Reprod, 1992. **7**(8): p. 1098-102.
64. De Geyter, C., et al., *Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1,186 infertile women*. Fertil Steril, 2000. **73**(1): p. 106-13.
65. Fanchin, R., et al., *New look at endometrial echogenicity: objective computer-assisted measurements predict endometrial receptivity in in vitro fertilization-embryo transfer*. Fertil Steril, 2000. **74**(2): p. 274-81.
66. Bassil, S., *Changes in endometrial thickness, width, length and pattern in predicting pregnancy outcome during ovarian stimulation in in vitro fertilization*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2001. **18**(3): p. 258-63.
67. Check, J.H., et al., *The effect of endometrial thickness and echo pattern on in vitro fertilization outcome in donor oocyte-embryo transfer cycle*. Fertil Steril, 1993. **59**(1): p. 72-5.
68. Ludwig, M., K.J. Doody, and K.M. Doody, *Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction*. Fertil Steril, 2003. **79**(5): p. 1051-9.
69. Ditkoff, E.C., et al., *Anesthesia practices in the United States common to in vitro fertilization (IVF) centers*. J Assist Reprod Genet, 1997. **14**(3): p. 145-7.
70. *Human recombinant luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final follicular maturation and ovulation in in vitro fertilization procedures: results of a multicenter double-blind study*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(6): p. 2607-18.
71. Olivennes, F., et al., *The use of a GnRH antagonist (Cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg*. Hum Reprod, 1998. **13**(9): p. 2411-4.
72. Akman, M.A., et al., *Comparison of agonistic flare-up-protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial*. Hum Reprod, 2001. **16**(5): p. 868-70.
73. Senturk, L.M. and C.T. Erel, *Thin endometrium in assisted reproductive technology*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2008. **20**(3): p. 221-8.
74. Gerig, N.E., R.B. Meacham, and D.A. Ohl, *Use of electroejaculation in the treatment of ejaculatory failure secondary to diabetes mellitus*. Urology, 1997. **49**(2): p. 239-42.
75. Olivennes, F., *The use of gonadotropin-releasing hormone antagonist in ovarian stimulation*. Clin Obstet Gynecol, 2006. **49**(1): p. 12-22.
76. Schoolcraft, W.B., E.S. Surrey, and D.K. Gardner, *Embryo transfer: techniques and variables affecting success*. Fertil Steril, 2001. **76**(5): p. 863-70.
77. Wilson, M., et al., *Integration of blastocyst transfer for all patients*. Fertil Steril, 2002. **77**(4): p. 693-6.
78. Blake, D.A., et al., *Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. Cd002118.
79. Wilson, M., et al., *Transfer of blastocysts and morulae on day 5*. Fertil Steril, 2004. **82**(2): p. 327-33.
80. Balaban, B. and B. Urman, *Embryo culture as a diagnostic tool*. Reprod Biomed Online, 2003. **7**(6): p. 671-82.

81. Urman, B., et al., *Comparing two embryo transfer catheters. Use of a trial transfer to determine the catheter applied.* J Reprod Med, 2000. **45**(2): p. 135-8.
82. Lewin, A., et al., *The role of uterine straightening by passive bladder distension before embryo transfer in IVF cycles.* J Assist Reprod Genet, 1997. **14**(1): p. 32-4.
83. Coroleu, B., et al., *Embryo transfer under ultrasound guidance improves pregnancy rates after in-vitro fertilization.* Hum Reprod, 2000. **15**(3): p. 616-20.
84. Soliman, S., et al., *The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials.* Fertil Steril, 1994. **61**(6): p. 1068-76.
85. Rienzi, L., et al., *Day 3 embryo transfer with combined evaluation at the pronuclear and cleavage stages compares favourably with day 5 blastocyst transfer.* Hum Reprod, 2002. **17**(7): p. 1852-5.
86. Coskun, S., et al., *Day 5 versus day 3 embryo transfer: a controlled randomized trial.* Hum Reprod, 2000. **15**(9): p. 1947-52.
87. Lan, K.C., et al., *The predictive value of using a combined Z-score and day 3 embryo morphology score in the assessment of embryo survival on day 5.* Hum Reprod, 2003. **18**(6): p. 1299-306.
88. Schwarzer, P., et al., *Pregnancy outcome after blastocyst transfer as compared to early cleavage stage embryo transfer.* Hum Reprod, 2004. **19**(9): p. 2097-102.
89. Maheshwari, A., et al., *Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of blastocyst-stage versus cleavage-stage embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis.* Fertil Steril, 2013. **100**(6): p. 1615-21.e1-10.
90. Azimineko, E., et al., *Pregnancy outcome after blastocyst stage transfer comparing to early cleavage stage embryo transfer.* Gynecol Endocrinol, 2015. **31**(11): p. 880-4.
91. Van Montfoort, A.P., et al., *Early cleavage is a valuable addition to existing embryo selection parameters: a study using single embryo transfers.* Hum Reprod, 2004. **19**(9): p. 2103-8.
92. Balaban, B., et al., *The effect of pronuclear morphology on embryo quality parameters and blastocyst transfer outcome.* Hum Reprod, 2001. **16**(11): p. 2357-61.
93. Chen, H., et al., *Blastocyst-stage versus cleavage-stage embryo transfer in the first frozen cycles of OHSS-risk patients who deferred from fresh embryo transfer.* Gynecol Endocrinol, 2015. **31**(9): p. 698-701.
94. Yang, L., et al., *Single embryo transfer by Day 3 time-lapse selection versus Day 5 conventional morphological selection: a randomized, open-label, non-inferiority trial.* Hum Reprod, 2018. **33**(5): p. 869-876.
95. Papanikolaou, E.G., et al., *In vitro fertilization with single blastocyst-stage versus single cleavage-stage embryos.* N Engl J Med, 2006. **354**(11): p. 1139-46.
96. Bronet, F. and D. Agudo, *Should we forget about embryos till day 5?* Curr Opin Obstet Gynecol, 2017. **29**(3): p. 107-111.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
İsim - Soyisim	Yalın Ay KARYAL
Doğum Tarihi	19/10/1990
Doğum Yeri	Lefkoşa / Kıbrıs
Adres	Bahçelievler 52. Sokak No:56/4 Mutaf Apt. Çankaya/ANKARA
Telefon	+90 5315108447
E-mail	yalinay.kryl@gmail.com

Eğitim	
1996-2001	Şht. Ertuğrul İlkokulu, Lefkoşa/Kıbrıs
2001-2007	Türk Maarif Koleji, Lefkoşa/Kıbrıs
2007-2013	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara/Türkiye
2014-2018	S.B.Ü Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara/Türkiye

Yabancı Dil	1- İngilizce : C1 – İleri İngilizce 2- Almanca : A2 – Elementary
-------------	---