



**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**FRESH VE FROZEN SIKLUSLARDA
PROGESTERON TEDAVİSİ İLE ENDOMETRİAL
KALINLIK DEĞİŞİMİNİN GEBELİK
SONUÇLARINA ETKİSİ**

DR.EMETE ÖZKAN TOMAKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2021



**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**FRESH VE FROZEN SIKLUSLARDA PROGESTERON
TEDAVİSİ İLE ENDOMETRİAL KALINLIK
DEĞİŞİMİNİN GEBELİK SONUÇLARINA ETKİSİ**

Dr. Emete ÖZKAN TOMAKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet Bilge ÇETİNKAYA

SAMSUN-2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin ilk aşaması olan Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesinin değerli hocaları Prof. Dr. Emin ÜSTÜNYURT'a, Doç. Dr. Tayfur ÇİFT'e, mesleki gelişimimde hep minnet duyacağım Doç. Dr. Mehmet Özgür AKKURT'a, Doç. Dr. Engin KORKMAZER'e teşekkürü bir borç biliyorum

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde ve her aşamasında bana desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Ayşe Zehra ÖZDEMİR'e ve kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Mehmet Bilge ÇETİNKAYA'ya sağladıkları katkıdan ötürü teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimimin ikinci ayağı olan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kadın doğum Kliniği hocalarım, sonradan aralarına katılsam da başından beri buradaymışım gibi yakınlıkla davranıp bilgi ve tecrübeleriyle mesleki eğitimimi tamamlamama verdikleri destek için Prof. Dr. Handan Çelik'e, Prof. Dr. Miğraci Tosun'a, Prof. Dr. İdris Koçak'a, Prof. Dr. Fatma Devran Bildircin'a, Doç. Dr. Davut Güven'e, Dr. Öğr. Üyesi Mesut Önal'a, Doç. Dr. İbrahim Yalçın'a, Öğr. Görv. Dr. Ulaş Çoban'a çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince beraber çalıştığımız Kadın Doğum ameliyathane, doğumhane ve poliklinik ekibine, özellikle bu çalışma sırasında destekleri ile yanımda olan Tüp Bebek merkezi ekibine sonsuz teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, yolumuzun kesiştiğinden çok mutlu olduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, tüm eğitim hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini hep hissettiren, beni yetiştiren, bana hayatı, doğru insan olmayı öğreten canım, çok değerli aileme, hem çalışma hayatım hem de tez çalışmam boyunca benden bir an olsun yardımını esirgemeyen Uzm. Dr. Halime ÇİÇEK'e çok teşekkür ederim.

Ve tabi ki hayat arkadaşım, canım eşim Fatih TOMAKİN'e bu zorlu süreçte göstermiş olduğu anlayış ve desteğini bir an olsun esirgemediği için çok teşekkür ederim.

Haziran 2021

Dr. Emete ÖZKAN TOMAKİN

BEYAN

“Fresh ve Frozen Sikluslarda Progesteron Tedavisi ile Endometrial Kalınlık Değişiminin Gebelik Sonuçlarına Etkisi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



ÖZET

Amaç: Fresh ve frozen sikluslarda progesteron başlama gününde ölçülen endometrial kalınlık ile transfer günü ölçülen endometrial kalınlığın gebelik sonuçlarına etkisinin karşılaştırılması

Yöntem: Ondokuz Mayıs Üniversitesi in-vitro fertilizasyon (IVF) merkezinde Nisan 2021 ile Haziran 2021 tarihleri arasında yapılan ivf sikluslarında fresh ve frozen embriyo transferi yapılan hastaların progesteron başlama gününde ve transfer gününde endometrial kalınlık ölçümleri alındı. Gebelik sonuçları ile endometrial kalınlık (EMT) değişimi arasındaki ilişki incelenmiştir.

Bulgular: Endometrial kalınlıktaki değişim ile gebelik sonuçları arasında anlamlı bir farklılık bulmadık (p:0.77). Fresh ve frozen embriyo transferler ayrı ayrı değerlendirildiğinde yine gebelik sonuçları ile EMT değişimi arasında ilişki olmadığı saptanmıştır (p:0.63, p:0.60).

Sonuçlar: Fresh ve frozen sikluslarda progesteron başlama günü ve transfer günü arasındaki endometrial kalınlıktaki değişim ile gebelik başarısı arasında anlamlı sonuç bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: IVF, Fresh embriyo transferi, Frozen embriyo transferi, Ultrason, Endometrial kalınlık

ABSTRACT

Objective: Comparison of the effect of endometrial thickness measured on the day of progesterone initiation and endometrial thickness measured on the day of transfer on pregnancy outcomes in fresh and frozen cycles.

Methods: Endometrial thickness measurements were taken on the progesterone initiation day and on the transfer day of the patients who underwent fresh and frozen embryo transfer in ivf cycles performed at Ondokuz Mayıs University in-vitro fertilization (IVF) center between April 2021 and June 2021. The relationship between pregnancy outcomes and endometrial thickness (EMT) change was investigated.

Results: We did not find a significant difference between the change in endometrial thickness and pregnancy outcomes ($p:0.77$). When fresh and frozen embryo transfers were evaluated separately, it was determined that there was no relationship between pregnancy outcomes and EMT change ($p:0.63$, $p:0.60$).

Conclusion: No significant results were found between the change in endometrial thickness between the day of progesterone initiation and the day of transfer and pregnancy success in fresh and frozen cycles.

Keywords: IVF, Fresh embryo transfer, Frozen embryo transfer ,Ultrasound, Endometrial thickness

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZGEÇMİŞ..... Error! Bookmark not defined.	
BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. <i>İnfertilite</i>	3
2.2. <i>İnfertilite Nedenleri</i>	4
2.2.1. Erkek infertilitesi	4
2.2.2. Kadın infertilitesi	5
2.2.2.1. Ovulatuvar disfonksiyon	6
2.2.2.2. Tubal hastalıklar ve adezyonlar	7
2.2.2.3. Uterin hastalıklar	8
2.2.2.4. Endometriozis	9
2.2.2.5. Servikal faktörler	10
2.3. <i>Yardımcı Üreme Teknikleri (ART)</i>	10
2.4. <i>İn-Vitro Fertilizasyon (IVF)</i>	10
2.4.1. Kontrollü ovarian hiperstimülasyon (KOH)	13
2.4.2. Folikül gelişiminin monitörizasyonu	17
2.5. <i>Ovulasyonun tetiklenmesi</i>	18
2.6. <i>Oosit toplanması</i>	19
2.7. <i>Luteal faz desteği (LFD)</i>	19
2.8. <i>Sperm elde edilmesi</i>	20
2.9. <i>Fertilizasyon</i>	21
2.10. <i>Embriyo yönetimi</i>	22
2.10.1. Embriyo seçimi	22
2.10.2. Embriyo transfer zamanı	23
2.10.3. Transfer edilecek embriyo sayısı	23
2.10.4. Transfer tekniği	24
2.11. <i>İmplantasyon</i>	24
2.12. <i>IVF'de Endometrial Kalınlık</i>	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	41
7. KAYNAKLAR	42

SİMGELER ve KISALTMALAR

ART	: Yardımcı üreme teknikleri
ASRM	: Amerikan Üreme Tıbbı Derneği
AMH	: Anti-müllerian hormon
CDC	: Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi
DÇET	: Dondurulmuş çözülmüş embriyo transferi
DOR	: Düşük over rezervi
ESHRE	: Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği
E2	: Östradiol
EMT	: Endometrial kalınlık
FET	: Frozen embriyo transferi
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
GnRH-a	: Gonadotropin salgılatıcı hormon analogu
hCG	: İnsan koryonik gonadotropin
hMG	: İnsan menopozal gonadotropinleri
HSG	: Histerosalpingografi
ICSI	: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
IVF	: İn vitro fertilizasyon
KAH	: Konjenital adrenal hiperplazi
KOH	: Kontrollü ovarian hiperstimülasyon
LFD	: Luteal faz desteği
LH	: Lüteinleştirici hormon
MESA	: Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu
OHSS	: Ovarian hiperstimülasyon sendromu
OPU	: Oosit toplama, oosit pick-up
PCOS	: Polikistik over sendromu
PESA	: Perkütan epididimal sperm aspirasyonu
PGD	: Preimplantasyon genetik tanı
PID	: Pelvik inflamatuvar hastalık
PRL	: Prolaktin
RIA	: Rahim içi araç

SD	: Standart sapma
TESA	: Testiküler sperm aspirasyonu
TESE	: Testiküler sperm ekstraksiyonu
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TV-USG	: Transvajinal ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
WOI	: İmplantasyon penceresi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Korunmasız ilişki süresi ile gebelik oranı

Şekil 2: Uzun ve kısa protokol örnekleri

Şekil 3: Uzun protokol

Şekil 4: Long-stop protokol

Şekil 5: Co flare-up protokol

Şekil 6: Mikrodoz flare-up protokol

Şekil 7: Antagonist protokol

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: İnfertilite nedenleri rölatif prevalansları

Tablo 2: Erkek infertilitesi nedenleri

Tablo 3: WHO 2010 semen analizi referans değerleri

Tablo 4: Kadın infertilitesi nedenleri

Tablo 5: WHO ovulatuvar disfonksiyon sınıflaması

Tablo 6: IVF tedavisinde sperm elde etmek için kullanılan yöntemler

Tablo 7: Çalışma grubunun demografik özellikleri

Tablo 8: Obstetrik özellikler

Tablo 9: Gebelik durumu ile EMT ilişkisi

Tablo 10: Demografik ve obstetrik özelliklerin EMT değişimi ile ilişkisi

Tablo 11: Obstetrik özelliklerin EMT değişimi ile ilişkisi

Tablo 12: Gebelik durumu ile transfer edilen embriyo türü ilişkisi

Tablo 13: Fresh ve frozen transferlerde EMT değişimi ile gebelik ilişkisi

Tablo 14: EMT değişimi ile fresh embriyo transferi yapılan gün ilişkisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ve Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC)'nin son verilerine göre 6 çiftten 1'i reproduktif çağı boyunca en az 1 kez infertilite yaşar ve dünyadaki çiftlerin en az %10'u infertildir [1, 2].

İnfertil çiftlerde gebelik oranını arttırmak için yardımcı üreme teknikleri (ART) kullanılmaktadır ve ART son yıllarda hızlı bir ilerleme kaydetmiştir. İn-vitro fertilizasyon (IVF), infertilite tedavisinde kullanılan gebelik oluşturmada etkili bir yöntemdir. Bu yöntemde overler fertilite uyarıcı ilaçlarla uyarılıp, oositlerin overlerden aspire edilmesinin ardından laboratuvar ortamında döllenir. Daha sonra tekrar endometriuma yerleştirilir. Bu durumda IVF tedavisinde endometrium hazırlanması, endometrial kalınlık (EMT)'nin gebelikte başarı oranına etkisinin araştırılması gündeme gelmektedir.

Endometrial reseptivite gebelik oluşumunda en önemli faktörlerden biridir. Endometrial reseptivitenin 28 günlük düzenli siklusu olan kadınlarda siklusun 20-24. günleri arasında olduğu bilinmektedir [3]. Endometrial reseptivitenin değerlendirilmesinde invaziv testlerin dışında ultrasonografi (USG) ölçümleri günlük pratikte sıkça kullanılmaktadır.

EMT'nin gebelik üzerine etkisi sıkça araştırılmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalardan biri EMT'nin fresh sikluslarda 8 mm, frozen sikluslarda 7 mm altına indiğinde gebelik sonuçlarının azaldığını göstermiştir [4]. Bununla birlikte luteal fazda EMT ve endometrial paternin gebelik sonuçlarına etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [5, 6].

Normal fertil kadınlarda yapılan çalışmalar üç boyutlu USG'de foliküler fazda endometrial kalınlığın arttığını, luteal fazda ise azaldığını göstermiştir [7, 8]. Foliküler fazda östrojen etkisi ile endometriumda gland ve damarların lineer büyümesi sağlanarak trilaminar görüntü oluşur. Ovulasyondan 2-3 gün sonra progesteron etkisi ile gland ve damarlar kıvrımlanmaya başlar ve daha homojen ve parlak görünüm kazanır [8-11].

Son yıllarda yapılan çalışmalar EMT azalması (endometrial compaction) üzerinde yoğunlaşmıştır. EMT azalması, progesteron etkisi ile endometriumda meydana gelen

remodelling ve kalınlık azalmasına bağlı verilen bir tanımlamadır. Bu konuda yapılan beş kohort çalışması mevcuttur [12-16]. Çalışmalardan dördü frozen sikluslarda EMT azalmasının etkisini değerlendirirken, Huang ve ark'larının yaptıkları çalışmada fresh sikluslarda EMT değişiminin gebelik sonuçlarına etkisini araştırmıştır [16].

Bizim bu çalışmada amacımız merkezimizde yapılan fresh ve frozen sikluslarda embriyo transferlerinde EMT değişiminin gebelik sonuçlarına etkisini araştırıp sonuçları ile literatüre katkıda bulunmaktır.

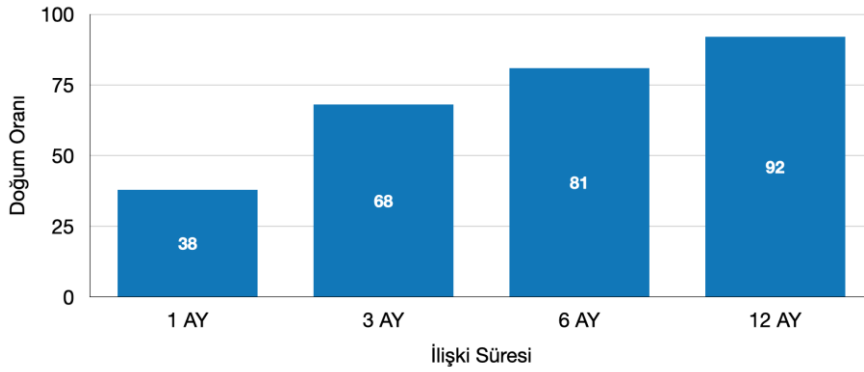


2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

İnfertilite, bir çiftin herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaksızın, 35 yaş altı kadınlarda en az bir yıl, 35 yaş üstünde 6 ay düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edememesi olarak tanımlanır [17]. Hiç gebelik elde edilemeyenler primer infertil, sonucu canlı doğum olmasa da gebelik öyküsü olanlar ise sekonder infertil olarak sınıflanır.

Fekundabilite; bir sıklusta gebelik oluşma olasılığı olarak tanımlanır. Geniş popülasyon çalışmaları sonunda bu olasılığın %20-25 arasında olduğu ortaya konmuştur. Korunmasız cinsel birliktelik sonrası kadınların yaklaşık %38'i 1 ayda, %68'i 3 ayda, %81'i 6 ayda ve %92'si 1 yılda gebe kalabilmektedir [18-20].



Şekil 1. Korunmasız ilişki süresi ile gebelik oranı

Fekundite; bir sıklusta canlı doğumla sonuçlanan gebelik oluşma olasılığı olarak tanımlanır.

Üreme çağındaki çiftlerin en az %10 u infertildir [2].

2.2. İnfertilite Nedenleri

İnfertilite; erkek infertilitesi, kadın infertilitesi ve açıklanamayan infertilite olarak temelde 3 sınıfa ayrılır. İnfertilite nedenlerinin rölatif prevalansları popülasyona göre değişebilir [21].

Tablo 1. İnfertilite nedenleri rölatif prevalansları [21].

Erkek İnfertilitesi	%20- 30
Kadın İnfertilitesi	%40- 55
Kadın ve Erkek İnfertilitesi	% 10- 40
Açıklanamayan İnfertilitesi	% 10- 20

2.2.1. Erkek infertilitesi

Erkek infertilitesi, infertilite nedenlerinin yaklaşık üçte birini oluştururken, erkeklerin %7'sinde infertilite görülmektedir [22]. Erkek infertilitesi; obstrüktif, non-obstrüktif ve fonksiyonel nedenler olarak temelde 3 kısımda incelenir. Bunun da %90'ında sebep bozulmuş spermatogenezdır [23].

Tablo 2. Erkek infertilitesi nedenleri

Obstrüktif Nedenler	Vazektomi
	Ejekülatif Kanal Obstrüksiyonu
Non-Obstrüktif Nedenler	Kallman Sendromu
	Testiküler Yetmezlik
	Hiperprolaktinemi
	Eksojen Testosteron Maruziyeti
Fonksiyonel Hastalıklar	Eretil Disfonksiyon

Semen analizi erkek infertilitesini değerlendirmede en temel testtir. Bunun yanı sıra elbette fizik muayene ve anamnez de büyük önem taşımaktadır. Semen analizi değerlendirmesi için referans değerler Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün yayınladığı son kılavuza göre yapılmaktadır (Tablo 3) [24].

Tablo 3. WHO 2010 semen analizi referans değerleri

Semen Hacmi(ml)	1,5 (1,4-1,7)
Total sperm sayısı (10^6)	39 (33-46)
Sperm konsantrasyonu (10^6 /ml)	15 (12-16)
Progresif motilite (%)	32 (31-34)
Morfolojisi (normal form, %)	4 (3,0-4,0)
Vitalite (%)	58 (55-63)
Total motilite (a+b) (%)	40 (38-42)
Peroksidaz-pozitif lökosit (10^6 /ml)	<1

Semen analizi normal saptanmış bireylerde ek bir inceleme yapmaya ihtiyaç yoktur. Ancak bozulmuş semen analizi olması durumunda örnek 2-4 hafta sonra tekrarlanmalıdır. Non-obstrüktif azospermisi olan hastaların %10-15'inde ve ciddi oligospermi saptanan hastaların %5'inde anormal karyotip saptanmaktadır [25].

2.2.2. Kadın infertilitesi

Kadın infertilitesin %25 oranla en sık nedeni ovulasyon bozuklarıdır [26]. Temel kadın infertilitesi nedenleri Tablo 4'te belirtilmiştir.

Tablo 4. Kadın infertilitesi nedenleri

Ovulatuvar disfonksiyon	Polikistik over sendromu (PCOS)
	Konjenital adrenal hiperplazi (KAH)
	Hipotalamik hipogonadizm
	Prematür ovaryan yetmezlik
Endometriozis	
Pelvik adezyonlar	
Tubal Hastalıklar	Tubal tıkanıklıklar
	Tubal anormallikler
Hiperprolaktinemi	
Uterin Hastalıklar	Uterin leiomyoma
	Endometrial polip
	Konjenital anomaliler
	Servikal faktörler
	Lüteal faz defekti

2.2.2.1. Ovulatuvar disfonksiyon

Kadın infertilitesi olgularının %30-40'ını ovulatuvar disfonksiyon oluşturmaktadır [27]. Ovulatuvar disfonksiyon, menstrüel siklusun 25 günden kısa ve 35 günden uzun olması ya da interval değişikliklerinin 5 günden daha uzun olması ile tanımlanır. İlk muayenede menstrüel siklus 3. gün folikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinleştirici hormon (LH), östradiol (E2), prolaktin (PRL), tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri değerlendirilir. WHO ovulatuvar disfonksiyon sınıflamasını Tablo 5'teki gibi yapmıştır [28].

Tablo 5. WHO ovulatuvar disfonksiyon sınıflaması

GRUP 1: Hipotalamik-pitüiter yetmezlik (hipotalamik amenore)	-Stres ile indüklenen -Anoreksia nervosa -Kallmann sendromu -İzole gonadotropin eksikliği -%10'unu oluşturur.
GRUP 2: Hipotalamik pitüiter disfonksiyon	-Normogonadotropik, normoestrojenik -Klasik PCO sendromlu kadınları içerir. -%85'ini oluşturur.
GRUP 3: Hipergonadotropik hipogonadizm	-Ovaryan yetmezlik grubudur. -%5'lik kısmı oluşturur.

2.2.2.2. Tubal hastalıklar ve adezyonlar

Tubal hastalıklar ve adezyonlar oosit ve sperm normal transportunun bozulması nedeniyle infertiliteye yol açmaktadır. Tubal faktörün en sık nedeni pelvik inflamatuvar hastalık (PID) olup *C. Trichomatis* ve *N. Gonorrhoeae* en çok görülen etkenlerdir. Diğer nedenler ise ciddi endometriozis, geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü ve geçirilmiş pelvik cerrahilerdir [2].

Kadınlarda distal tubal obstrüksiyon olması, IVF'in başarı oranını düşüren hidrosalpinksler geliştirebilir. Sperm göçünün engellenmesine ek olarak hidrosalpinkslerin, tüp içeriğinin endometrial boşluğa retrograd akışı ile doğurganlığı azalttığı ve bir embriyonun implantasyonuna karşı verimsiz bir ortam yarattığı görülmektedir. Hidrosalpinkslerin çıkarılması IVF'in başarısını artırır.

PID geçirme sıklığı arttıkça infertilite riski artmaktadır. Birinci enfeksiyondan sonra %12, ikinciden sonra %23, üçüncüden sonra %54 oranında tubal hastalıklara ve adezyonlara bağlı infertilitede artış görülmektedir [29]. Bunun yanı sıra PID öyküsü olmayan hastalarda tubal hasar olabileceği gibi bu oran hasar saptanan hasta grubunun

yaklaşık yarısıdır [30].

Fallop tüpü geçişlerini incelemede ilk basamak ve en sık kullanılan yöntem histerosalpingografi (HSG) çekilmesidir. İdeali menstrüel siklus bitiminde yapmaktır. Tubal tıkanıklığı değerlendirmede %80 sensitiviteye sahipken spesifitesi %90 civarındadır [31].

HSG, peritubal yapışıklıkları veya endometriozu saptamak için yararlı değildir [32]. Daha önce geçirilmiş bir pelvik enfeksiyon veya ameliyatla ilişkili pelvik yapışıklıklar ve endometriozis olduğundan şüphelenilen kadınlarda tanısız laparoskopi önerilmektedir.

2.2.2.3. Uterin hastalıklar

Mekanik veya azalmış endometrial tutunma nedeniyle bozulmuş implantasyon, infertilitenin uterus nedenlerinin temelidir.

Leiomyoma: Yaygın iyi huylu düz kas monoklonal tümörleridir. Özellikle submuköz veya bazı intramural yerleşimli olan myomlar gebelikte implantasyon oranını düşürdüğünden infertilitede etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu myomların minimal invaziv yöntemlerle çıkarılmasının gebelik oranına pozitif etkileri mevcuttur.

Uterin anomaliler: Uterin anomalilerin normal implantasyona müdahale ederek infertiliteye neden olduğu düşünülmektedir. Müllerian anomalilerin (septum uteri, uterus didelfis, bicornuat uterus, unicornuat uterus) infertilite ile ilişkisi daha sınırlı olup daha çok erken doğum, abortus imminens gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkisi belirgindir. Septum uteri tekrarlayan gebelik kayıplarının önemli nedenlerinden biridir [33].

Endometrial polipler: İnfertil kadınların yaklaşık %3-5'inde görülmektedir [34]. Endometrial polipler kitle etkisi ya da endometrial çevreyi bozarak infertiliteye neden olabilmektedir. 2014 Cochrane derlemesinde subfertil kadınlarda endometrial poliplerin çıkarılmasının etkinliğini ve güvenilirliğini saptamada uygun randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu ve minimal invaziv bir işlem olan histeroskopi ile polipektominin aynı zamanda histolojik tanı sağlayacağı da vurgulanmıştır [35].

Ashermann sendromu: Genellikle bir uterin girişim prosedürüne yanıt olarak endometrial kavitede oluşan lifli doku bantlarıdır. Hastalığın ciddiyeti, ince doku dizilerinden boşluğun tamamen yok edilmesine kadar değişebilir. Klinik sekeller infertilite, tekrarlayan gebelik kaybı, menstrüel anormallikleri ve ağrıyı içerir. Enfekte rahim içi araç (RİA) varlığı, kronik endometrit, dilatasyon küretaj, uterin cerrahi, genital tüberküloz sonrası görülebilir [36]. Sekonder amenore ya da oligomenoreye eşlik eden geçirilmiş uterin girişim öyküsü olan hastalarda çekilen HSG sonrası görülen uterin kavite düzensizliği ve kıvrımlı dolun defektleri tanıyı doğrular. Ek olarak histereskopi ile de direkt tanı ve tedaviye gidilerek adezyonlar giderilir.

Luteal faz defekti: Endometriumu implantasyona açık hale getirmek için gerekli olan yetersiz progesteron üretimiyle sonuçlanan korpus luteum anormalliklerini ifade eder. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM)'nin 2015 tarihli bir komite görüşü, "progesteron implantasyon süreci ve erken embriyonik gelişim için önemli olmasına rağmen, infertiliteye neden olan bağımsız bir varlık olarak luteal faz kusurunun kanıtlanmadığı" sonucuna varmıştır [2]. Bunun yanı sıra mid-luteal fazda serum progesteron düzeyine bakılıp 5-10 ng/ml'den az olması durumunda progesteron desteği başlanmasının faydalı olduğu düşünülmektedir.

2.2.2.4. Endometriozis

Pelvis boyunca ektopik endometrial implantlarla karakterize bir hastalık olan endometriozis, doğurganlığı olumsuz yönde etkiler. En sık yerleşim yeri pelvik organlar olsa da başka uzak organlarda endometrial implantlara rastlanır. Endometriozis üremeyi bozsa da, genellikle gebeliği tamamen engellemez. Ameliyat, ovulasyon indüksiyonu ile aşılama ve yardımcı üreme teknolojisi kombinasyonu bu kadınların gebe kalmasına yardımcı olabilir. Endometriozisin reproduktif çağıdaki kadınların %10-15'ini etkilediği tahmin edilmektedir [37]. İnfertilite ile başvuran kadınların %25-50'sinin de endometriozisi olduğu tahmin edilmektedir [38, 39]. Endometriozisli kadınlarda doğurganlığı azaltan mekanizmalar arasında pelvik yapışıklıklar nedeniyle anatomik bozulma, endometrioma oluşumu ve cerrahi rezeksiyonu ile over dokusunda hasar, normal ovulasyon, fertilizasyon ve implantasyon süreçlerini bozan sitokinler ve büyüme faktörleri gibi maddelerin üretimi yer alır.

2.2.2.5. Servikal faktörler

Siklus ortasında salgılanan mukus östrojen etkisiyle daha esnek ve ince bir hale gelir. Spermin taşınmasını kolaylaştırır ve 24-72 saat süresince spermelere depo görevi görüp fertilizasyon için zaman sağlar [40]. Konjenital malformasyonlar, servikal travma ve cerrahi müdahaleler (loop eksizyonu, kriyoterapi, konizasyon) darlığa ve serviksin normal mukus üretememesine neden olarak infertiliteyi etkileyebilir.

2.3. Yardımcı Üreme Teknikleri (ART)

Laboratuvar ortamında gametlerden embriyo elde edilmesine dayanan teknolojilerdir. Günümüzde en çok tercih edilenler;

- ✓ *In Vitro Fertilizasyon (IVF)*: Oositler, fertilite ilaçlarının bir kombinasyonu ile uyarılır ve daha sonra over foliküllerinden bir veya daha fazla oosit aspire edilir. Bunlar laboratuvarında döllenir (in vitro), ardından bir veya daha fazla embriyo uterin kaviteye aktarılır. Bu adımlar, IVF döngüsü adı verilen yaklaşık iki haftalık bir zaman aralığında gerçekleşir.
- ✓ *Intrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)*: Tek bir sperm doğrudan olgun bir oositin sitoplazmasına enjekte edildiği bir tekniği ifade eder. ICSI'nin hemen hemen her tür spermatozoanın oositleri döllemesine izin verme kapasitesi, onu erkek faktörü nedenli infertilite için en başarılı tedavi haline getirmiştir. 2016 yılında, ICSI ile IVF, Amerika Birleşik Devletleri'nde başlatılan ART prosedürlerinin %66'sını oluşturuyordu [41].

2.4. İn-Vitro Fertilizasyon (IVF)

Yardımcı üreme tekniğinde en yaygın kullanılan yöntemdir. IVF ile ilgili ilk deneyim, cerrahi olarak düzeltilemeyen tubal hastalığı olan kadınları içeriyordu. Etkinliği belirlendiğinde IVF, aşağıdakilerden biri veya daha fazlası dahil olmak üzere diğer infertilite nedenleri olan kadınlarda da tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır [42]:

- Tubal faktör (tüpler tamamen tıkalıysa IVF birincil tedavidir)
- Şiddetli erkek faktör kısırlığı (hafif erkek faktörü aşılama ile de tedavi edilebilir; erkek faktörü şiddetli ise IVF tercih edilen birincil tedavidir)
- Azalmış oosit rezervi (gebe kalma süresi kritiktir ve diğer tedavilerde başarı düşüktür)
- Daha az invaziv tedavilerle tedavi başarısız olduktan sonra diğer tüm infertilite nedenleri (örn. ovulasyon bozukluğu, endometriozis, açıklanamayan infertilite)
- Uterus faktörü (Ashermann sendromu veya uterus boşluğunun onarılamaz şekilde bozulması gibi şiddetliyse, IVF ile birlikte gebelikte taşıyıcı annelik gerekebilir)

Tablo 6. IVF tedavisinde sperm elde etmek için kullanılan yöntemler

✓ Ejakülat
✓ Testiküler sperm aspirasyonu (TESA)
✓ Testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE)
✓ Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu (MESA)

Başarıyı etkileyen döngü öncesi faktörler:

Genç anne yaşı; IVF başarısının ana belirleyicisi kadının yaşıdır. Genç kadınlarda infertilitenin başarısını yaş büyük ölçüde arttırsa da, yaşlı kadınlarda, özellikle 40 yaşın üzerindekielerde başarının azalması sadece yaşa bağlı azalmaz [43, 44]. 2012 yılında donör olmayan oositlerden taze embriyo kullanan ve anne yaşına göre canlı doğumla sonuçlanan döngülerde 35 yaşın altında %40,7, 35 ile 37 yaşta %31,3, 38 ile 40 yaşta %22,2, 41 ile 42 yaşta %11,8 ve > 42 yaşta %3,9 olduğu bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ART uygulanan kadınların ortalama yaşı 36'dır [45].

İleri yaşın getirdiği başarıdaki azalma, diğer fertilité tedavisi biçimleriyle paraleldir [46]. IVF'de azalan başarı, hem gonadotropin stimülasyonuna oosit yanıtının azalmasına, IVF için mevcut oosit sayısının azalmasına ve kötü over kalitesi nedeniyle transfer edilen embriyo başına düşen implantasyon oranına bağlıdır [47, 48]. Ek olarak, kendiliğinden düşük riski yaşlı kadınlarda önemli ölçüde daha yüksektir.

Yeterli over rezervi; Serum FSH ve E2 konsantrasyonları, IVF prosedürünün başarısını tahmin etmeye yardımcı olabilir. 3. gün seviyesinin yüksek olması kötü bir prognostik faktördür.

Over rezervinin ölçümü için çeşitli testler mevcuttur [49, 50].

- Klomifen sitrat testi
- Antral folikül sayımı
- Anti-müllerian hormon (AMH) seviye ölçümü
- Eksojen FSH oosit rezerv testi
- İnhibin-B ölçümü

Testlerin birbirlerine bir üstünlüğü olduğu kanıtlanmamıştır [51].

Başarıyı olumsuz etkileyen faktörler:

Hidrosalpinks; Yapılan çalışmalar hidrosalpinks varlığının IVF sonucunu kötü etkilediğini, canlı doğum oranını yarıya düşürdüğünü göstermiştir [52]. Randomize kontrollü çalışmalar hidrosalpinks olan kadınlarda IVF öncesi salpenjektomi yapılmasının gebelik oranlarını iyileştirdiğini ve bu nedenle önerilmesi gerektiğini göstermiştir [53]. Bu hasta grubunda laparoskopik salpenjektomi maliyet etkinliği ile de tercih edilen tedavi yöntemidir.

Sigara; Daha az oosit elde edilmesi nedeniyle IVF başarı oranlarını düşürür ve genel sağlık üzerinde çok sayıda yan etki ile ilişkilidir [54, 55]. Sigara içenlere sigarayı bırakmalarını tavsiye edilmektedir.

Değişen mikrobiyota; RNA genom çalışmaları, uterin kavitenin benzersiz bir mikrobiyoma sahip olduğunu bildirmiştir ve ilk çalışmalar, Bacteroides ve Lactobacilli türlerinin baskın olduğunu düşündürmektedir.

[56-58]. IVF uygulanan 35 infertil kadının eşleştirilmiş vajinal ve endometrial örneklerini karşılaştıran bir çalışmada, alıcı bir endometriyumda Lactobacillus yaygın olmayan bir mikrobiyotanın varlığı, azalan implantasyon, gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum ile ilişkili bulunmuştur [56]. Endometrial mikrobiyotanın infertilite ve IVF başarısı üzerindeki potansiyel etkisini anlamak için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

2.4.1. Kontrollü ovarian hiperstimülasyon (KOH)

Kontrollü ovarian hiperstimülasyon (KOH), overlerden kaliteli ve ideal sayıda oosit elde etmek amacı ile aynı siklusta çok sayıda folikülün geliştirilmesi tekniğidir. Ovulasyon indüksiyonuna üstünlüğü birden çok folikül gelişimini sağlamasıdır.

IVF'e bağlı ilk canlı doğum, doğal siklus sonucunda tek oosit ve tek embriyo transferi ile elde edildi [59]. Gelişen ART teknolojileri ve doğal siklus yöntemi ile başarı oranlarının düşük olması nedeniyle çoğu araştırmacı birden fazla folikülün eş zamanlı gelişimini sağlamak için ovarian stimülasyon stratejilerini kullanmayı tercih etti [60]. Sonuç olarak, birden fazla olgun oosit alınabilir ve döllenebilir. Birden fazla embriyonun bir seferde transferi, en az birinin implante olması ve canlı doğum yapma şansını önemli ölçüde artırmıştır [42]. Bu uygulama doğal olarak çoğul gebeliklerde artışa neden olmuştur.

KOH uygulaması için birden fazla protokol bulunmaktadır ve hepsi farklı özellikler taşır. Her hastaya tek protokol uygulaması başarıyı düşürür. KOH uygulamasında en yüksek başarı elde edilmesinde en önemli faktör her hasta için ideal, şahsi özelliklerine uygun bireysel KOH protokolünü seçmektir.

Bu protokoller temelde uzun ve kısa olmak üzere 2 gruba ayrılır.

Uzun protokoller;

Burada amaç, IVF döngüsünden önceki döngünün midluteal döneminde ilaçların başlanmasını içerir. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogu (GnRH-a) (agonisti, antagonisti, oral kontraseptif) kullanılarak endojen LH ve FSH baskılanır ve folikül gelişimi hekim kontrolünde sağlanır. Genel olarak, maliyet nedeniyle, GnRH

agonistleri, uzun protokol için GnRH antagonistlerine tercih edilir.

Uzun protokoller de ilaç ve doz miktarlarında farklı protokollerden oluşur;

1. Standart doz / minidoz / ultraminidoz uzun protokol
2. Analog-stop uzun protokol
3. Ultralong protokol
4. Oral kontraseptif ile kombine uzun protokol

Kısa protokoller:

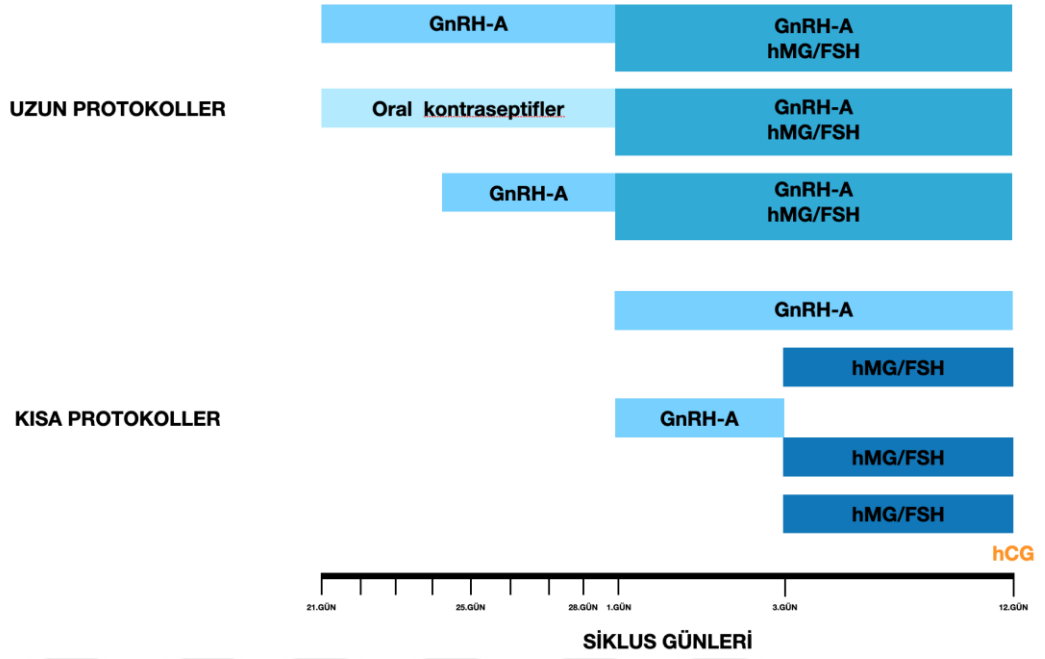
İlaçların doğal menstrüel siklus sırasında başlatıldığı protokolü ifade eder. Böylece daha kısa süre ilaç tedavisi almış olması nedeniyle “kısa” protokol adını almıştır. Uyarılma, insan menopozal gonadotropinleri (hMG) veya FSH ile sağlanır ve kendiliğinden ovulasyon, bir GnRH agonisti veya GnRH antagonisti ile bloke edilir. Kısa protokol için GnRH antagonistleri GnRH agonistlerine göre tercih edilir.

Kısa protokoller de GnRH analogu kullanımına, tarzı ve dozuna göre farklı protokollere ayrılır;

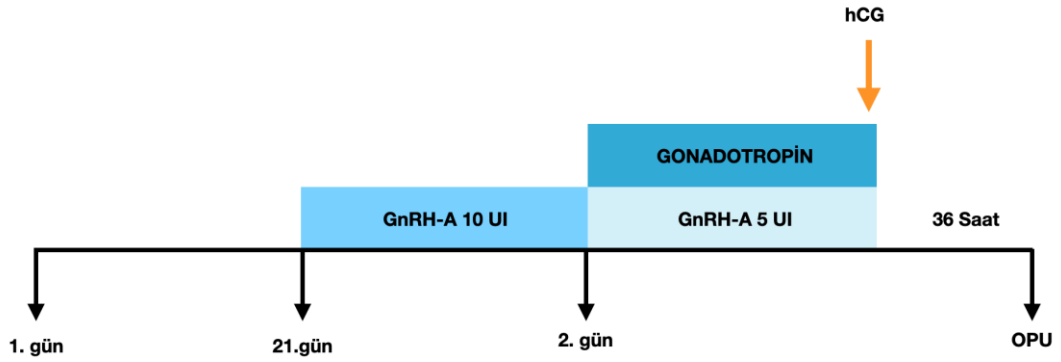
1. Co-flare protokol
2. Mikrodoz protokol
3. Analogsuz protokol
4. GnRH antagonisti protokolü

Protokol seçiminde hipofiz baskılanması amaçlanıyor ve bir GnRH agonisti kullanılacaksa eğer yapılan bir 37 çalışmalık meta-analiz, uzun protokollerin kısa protokollerden daha başarılı olduğunu bulmuştur (klinik gebelik oranı OR 1.50,% 95 CI 1.16-1.93) [61].

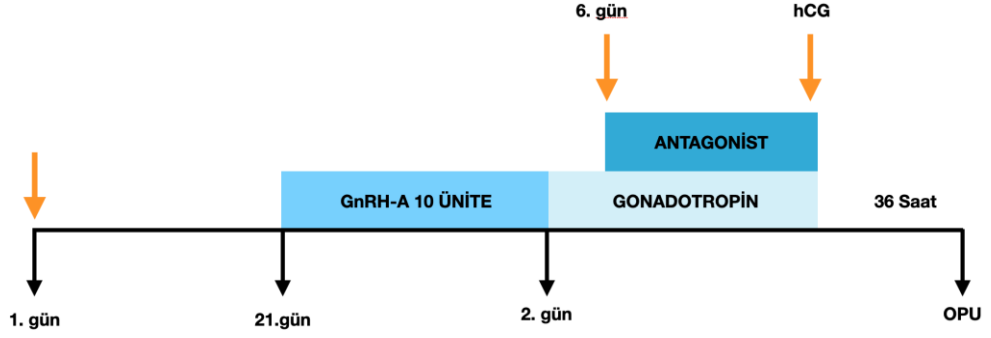
Uzun ve kısa protokol örnekleri şekil 2'de gösterilmiştir [62].



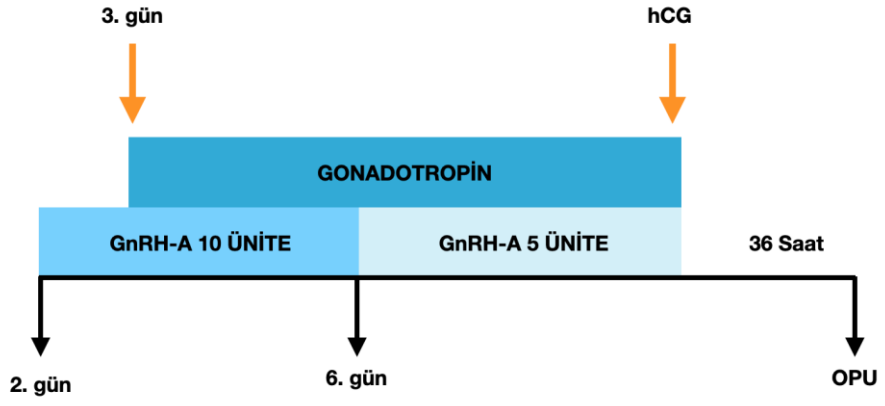
Şekil 2. Uzun ve kısa protokol örnekleri (GnRH-a: Gonadotropin salgılatıcı hormon analogu; hMG: İnsan menopozal gonadotropinleri; FSH: Folikül stimulan hormon; hCG: İnsan koryonik gonadotropin)



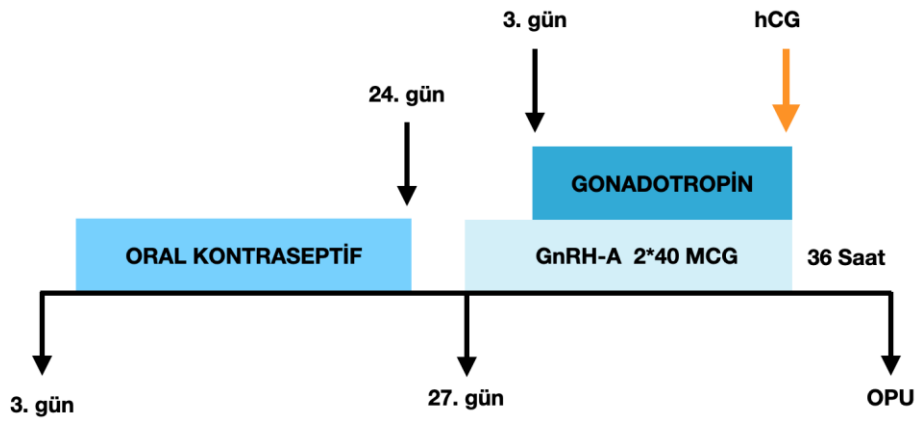
Şekil 3. Uzun protokol



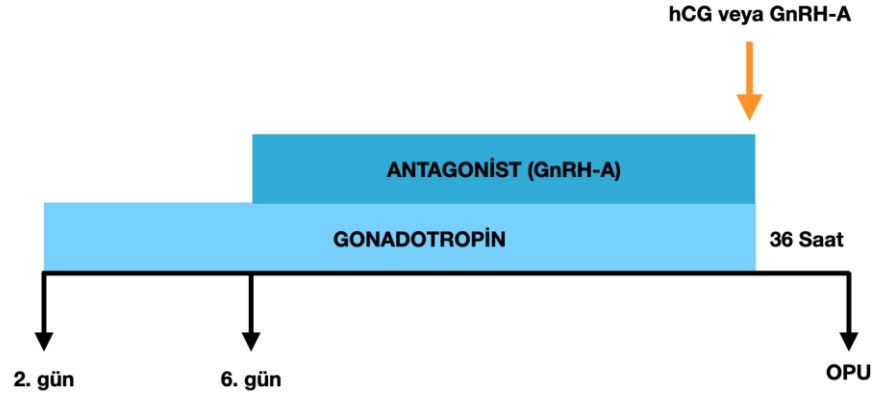
Şekil 4. Long-stop protokol



Şekil 5. Co flare-up protokol



Şekil 6. Mikrodoz flare-up protokol



Şekil 7. Antagonist protokol

2.4.2. Folikül gelişiminin monitörizasyonu

IVF sikluslarının çoğunda tek başına USG yeterli iken, bazı durumlarda ilave bir veya iki kez serum E2 ölçümleri yapılması gerekebilir. Bu sayede, günümüzdeki çoğu ART programında foliküler ve endometrial büyümenin transvajinal ultrasonografi (TV-USG) ile görüntülenmesi ovarian stimülasyon monitörizasyonunda esas yöntem olmuştur. Fakat TV-USG ile oosit olgunlaşmasını belirlemede, muhtemel olgun foliküllerdeki çap genişliğinin 16-22 mm gibi geniş bir aralığa yayılması USG’de kısıtlayıcı bir faktör olarak görülebilir [63].

KOH’da over cevabının belirlenmesinde daha önce belirtildiği gibi iki temel yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler; E2 ve progesteronun analiz edildiği; hormon analizi, overler ve endometriumun TV-USG ile görüntülenmesidir. Bu yöntemler ayrı ayrı ya da kombine olarak kullanılabilirler. Güncel olarak, KOH’da gonadotropinlere over cevabının belirlenmesinde beş farklı yöntem kullanılabilir.

Bunlar;

1. Folikül çapı, EMT ve yapısının TV-USG ile görüntülenmesi
2. Serum hormonları (E2 ve/veya Progesteron)
3. TV-USG görüntülemesi ve serum hormon ölçümünün kombine edilmesi

4. Folikül hacminin üç boyutlu USG ile görüntülenmesi

5. Doppler görüntüleme yöntemi ile folikül çevresindeki kan akımının görüntülenmesi

Sonuç olarak başarılı bir siklus yönetiminin ilk şartı, folikülometri takipleridir. Folikülün matür kabul edilme kriterleri, ortalama çapı içten içe ölçümde 18 mm veya daha fazla olan iki veya daha fazla folikül ve ko-dominant folikül başına serum E2 seviyesi 200 pg/mL'ye ulaşmasıdır [42].

Özetle; hCG zamanlamasının belirlenmesinde USG, komplikasyonların önlenmesinde ise E2 kullanımı önerilebilir [64].

2.5. Ovulasyonun tetiklenmesi

Over foliküllerinin matür olduğuna karar verildiğinde ovulasyon kademesini başlatmak için bir tetikleyici uygulanır. Ovulasyonu tetiklemek için hem üriner hem de rekombinant hCG preparatları mevcuttur. Foliküler olgunlaşmanın indüksiyonu için rekombinant ve üriner human koryonik gonadotropin (hCG) arasında yapılan bir meta-analiz klinik sonuçlarda hiçbir fark bulunmadı [65]. 250 mcg'lik bir rekombinant hCG dozu, standart idrar hCG dozlarına (5.000 – 10.000 IU) eşdeğer görünmektedir [66]. hCG uygulamasıyla ilgili endişelerden biri, kısmen hCG'nin uzun yarı ömrüne bağlı olarak, ovarian hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskidir. Daha kısa yarılanma ömrüne sahip rekombinant insan LH'si (15,000 - 30,000 IU), alınan oosit sayısı, embriyo sayısı ve klinik gebelik için hCG kadar etkilidir ve rekombinant LH, hCG'den önemli ölçüde daha düşük OHSS riski ile ilişkilendirilir.

GnRH agonistleri ayrıca ovulasyon tetiklenmesi için de kullanılmıştır. Ancak Youssef ve ark.'nın 2014 yılında yaptığı bir meta-analiz, OHSS oranı da daha az olmasına rağmen, GnRH agonistleri ile ovulasyon tetiklenmesinin, yeni bir embriyo transferiyle hCG tetiklemesinden önemli ölçüde daha düşük gebelik ve canlı doğum oranları ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır [67].

2.6. Oosit toplanması

Folikül aspirasyonu (oosit pick-up, OPU), genellikle hCG enjeksiyonu ile ovulasyonun tetiklenmesinden 34-36 saat sonra yapılır. Oosit toplama işlemi laparotomi, laparoskopi ve transvajinal yollar ile yapılabilir. Günümüzde OPU işleminde kullanılan altın standart yöntem TV-USG eşliğinde oosit toplanmasıdır. Genellikle intravenöz sedasyon ve bilateral lateral fornikse lokal anestezi uygulaması yeterli olur. OPU işleminde önemli faktörlerden biri kullanılan iğnenin keskinliğidir. İşleminde tek ve çift lümenli iğneler kullanılabilir; fakat kullanılan iğnenin iç çapının çok küçük olması oosit kümülüs kompleksine zarar verebilir [68].

Folikül aspirasyonunda 120 mmHg'yi geçmeyecek bir negatif basınç kullanılır. Aspirasyon sıvısında oosit gözlenmemesi halinde folikül içeriği özel dengeli solüsyonlarla irrigate edilip tekrarlayan aspirasyon ve irrigasyon ile oosit toplanması gerçekleştirilir [69]. OPU esnasında boş folikül sendromu (empty follicle syndrome) olarak bilinen USG'de yeterli sayıda olgun oosit bulunduğu halde aspirasyon sıvısında oosit bulunamaması durumu ile de karşılaşılabılır. Bunun en sık nedeni hCG enjeksiyonunun yanlış zamanda ya da miktarda yapılmasıdır [70].

Ayrıca mayoz bölünmedeki genetik kaynaklı bir blok da boş folikül sendromuna neden olabilir [71]. Bir overde oosit elde edilemediğinde diğer overe geçmeden işlemin sonlandırılması ve tekrar hCG enjeksiyonundan 24-36 saat sonra diğer overden oosit toplama işlemi yapılması önerilir. OPU işleminde kanama, pelvik enfeksiyon ve pelvik organ hasarı gibi komplikasyonlar görülebilir [72]. Yapılan bir çalışmada bildirilen %3 enfeksiyon insidansının, profilaktik antibiyotik kullanımıyla %0'a düştüğü bildirilmiştir [73]. Profilaktik antibiyotiklerin kullanımı kapsamlı bir şekilde çalışılmamıştır; embriyo transferinden önce antibiyotik kullanımına ilişkin mevcut sınırlı veriler, klinik gebelik oranlarını iyileştirmede hiçbir yarar sağlamamaktadır [74].

2.7. Luteal faz desteği (LFD)

Luteal faz desteği (LFD), dondurulmuş çözölmüş embriyo transferi (DÇET) protokolünün son basamağıdır. KOH ve folikül aspirasyonu gerçekleştirilen

hastalarda; GnRH analogu kullananlarda analogun baskılayıcı etkisi ile korpus luteum üzerine LH uyarısı olmaması, analog kullanmayanlarda ise folikül aspirasyonunun travmatik etkisi ile korpus luteumlardan yeterli progesteron salgısının olmaması nedeni ile relatif bir luteal yetmezlik oluşabilir. Westergaard ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, GnRH analogu ile birlikte gonadotropinler ile yapılan KOH sikluslarında olguların %49'unda LH seviyeleri düşük olarak bulunduğu ve bu hasta grubunda erken gebelik kayıpları beş kat fazla gözlendiği bildirilmiştir [75]. LFD için kullanılan temel ajanlar progesteron ve hCG'dir. Fatemi ve ark., Nosarka ve ark. tarafından yapılan iki çalışmada, progesteron ve hCG ile plasebo arasında yapılan karşılaştırmada gebelik oranlarını arttırmada bu iki ajanın da plaseboya göre daha etkili olduğu bildirilmiştir [76, 77]. LFD, intramuskuler veya vajinal yollarla uygulanabilir. hCG'nin üç günde bir 1500-2000 IU uygulanması önerilirken intramuskuler progesteron günde 1 ya da 2 defa 25 mg, intravajinal kullanımda ise günde 3 defa 200 mg şeklinde verilmesi önerilir. İntramusküler progesteron ve çeşitli vajinal progesteron preparatlarının eşit derecede; oral progesteron preparatlarının daha az etkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır [78-81]. İntramuskuler progesteron hasta için daha ağırlı olmasına rağmen vajinal progesterona göre daha az luteal faz kanaması ile ilişkilidir ve yaygın olarak kullanılır. hCG, LFD için progesteron ile birlikte veya tek başına kullanılabilir, ancak tek başına progesterondan daha etkili değildir ve OHSS riskini artırır [82]. Geç luteal vajinal kanamayı önlemek için E2 genellikle vajinal progesteron ile birlikte uygulanır. Luteal desteğin ne zaman kesileceği konusunda ise görüş birliği yoktur. ASRM tarafından yapılan çalışmada, LFD'nin pozitif hCG günü veya en geç ilk ultrasonografik muayenenin yapıldığı yaklaşık 7. gestasyonel haftada kesilmesiyle erken gebelik boyunca devam etmek arasında klinik sonuçlar açısından fark olmadığı bildirilmiştir [53]. Progesteron takviyesi genellikle OPU gününde veya embriyo transferi sırasında başlatılır [83].

2.8. Sperm elde edilmesi

Sperm örneği çoğunlukla mastürbasyon sonucu ejakülden elde edilir. Obstrüktif/non-obstrüktif azospermi, ejakülatuar disfonksiyon gibi durumlarda spermatozoanın cerrahi yöntemlerle testislerden ya da üreme kanallarından alınması gerekir. MESA veya perkütan epididimal sperm aspirasyonu (PESA) olarak almak veya biyopsiden

(TESE) veya ince iğne aspirasyonundan testiküler sperm elde etmek için mikrocerrahi becerileri gereklidir. TESE, Klinefelter sendromlu hastalar da dahil olmak üzere obstrüktif olmayan azospermili hastaların %50'sinden fazlasında sperm elde etmede başarılı olmuştur [84]. Sperm toplama tekniklerinden hangisinin tercih edilmesi ile ilgili yeterli kanıt yoktur [85]. Spermatojenik disfonksiyona bağlı azospermisi olan erkeklerde ICSI ile ilgili karşılaştırmalı çalışmaların 2014 yılında yapılan bir meta-analizinde, fertilizasyonda taze ve kriyoprezerve-çözdürülmüş testiküler sperm kullanımı veya klinik gebelik oranları arasında istatistiksel bir fark yoktu [86].

Sperm hazırlama tekniğinin seçimi semen örneğinin özelliklerine göre belirlenir. Tüm sperm hazırlama protokollerinde in vivo ortama uyum sağlamak için düzenlenmiş tuz solüsyonları kullanılır. Uygun tamponlamayla pH dengesi sağlanmış kültür ortamları oluşturulur. Semen, sperm sayısı, hareketliliği ve morfolojisi yönünden incelenir. IVF planlanan hastalarda en önemli kriter progresif hareketli sperm sayısıdır. İncelenen sperm fertilizasyon için hazırlanır.

2.9. Fertilizasyon

Oosit kültürü ve sperm hazırlanması tamamlandıktan sonra fertilizasyon işlemine geçilir. Standart inseminasyonda her matür oosit hazırlanan 50-100 bin motil sperm ile beraber 37°C, %5'lik CO₂ ve %98 nemli ortamda inkübe edildikten sonra spermin penetrasyonu ve fertilizasyon beklenir. Erkek faktörü varlığında veya nedeni açıklanamamış infertilite olgularında ICSI tercih edilmelidir. ICSI'de her bir oosit içerisine mikromanipülatör yardımı ile bir sperm enjekte edilir.

Enjeksiyon sonrası oositler besiyeri ile yıkanır ve kültüre edilir. Embriyoların kültüründe enerji substratları eklenmiş basit tuz solüsyonları, karmaşık yapıdaki doku kültür medyumları, basitleştirilmiş optimize medyumlar ve ardışık medyumlar kullanılır [42].

Fertilizasyon işlemi sonrası, 16-18 saat sonra oositler kontrol edilir. İkinci polar cisimciğin ve 2 pronükleusun görülmesi ile oosit fertilize olmuş kabul edilir [87]. Mikroenjeksiyon sonrası normal gelişen embriyolar 2. gün 4 hücreli, 3. günün sabahı

ise 8 hücreli duruma gelmelidir. Embriyo transferi OPU'dan sonra 3. veya 5. gün aralığında gerçekleştirilebilir.

2.10. Embriyo yönetimi

Oositin döllenişmesi, fertilizasyon veya ICSI'den yaklaşık 17 saat sonra zigotta iki pronükleus gözlemlenerek doğrulanır. Döllenişmeden sonra, her embriyonun ayrı hücreleri ("blastomerler") her 12 ila 14 saatte bir bölünür, böylece embriyo, oosit alımından 72 saat sonra yaklaşık 8 hücreye ulaşır. 2. ve 4. günler arasındaki embriyolara "bölünme evresindeki embriyolar" denir. Blastosist aşamasına, toplamadan sonra yaklaşık 5. günde ulaşılır.

2.10.1. Embriyo seçimi

Yüksek implantasyon potansiyeline sahip embriyolar, morfolojik kriterlere dayalı olarak mevcut bir kohorttan veya preimplantasyon genetik tanı (PGD) gerçekleştirilmişse embriyonun genetik testine göre seçilir. Birden çok embriyo elde edilmesinin avantajı, en iyi kalitedeki embriyonun seçilip diğer kaliteli embriyoların da dondurulup saklanma imkanı olmasıdır.

Embriyo kalitesini gösteren seçim kriterleri şu şekilde sıralanabilir [88];

1. Pronükleus morfolojisi ve skoru [1][SEP]
2. Blastomer sayısı
3. Blastomerler arası fragmanların yoğunluğu ve dağılımı [1][SEP]
4. Blastomerleri birbiri ile olan ilişkisi [1][SEP]
5. Klivaj hızı
6. Multinükleer blastomer varlığı [1][SEP]
7. Blastokist morfolojisi [1][SEP]
8. Embriyonun kendisini saran zona pellusida zarının dışına çıkması, hatching varlığı

Hızlandırılmış izleme, embriyoyu inkübatörden çıkarmadan zaman içinde embriyo morfolojisi ve gelişim kinetiğinin yarı niceliksel değerlendirmesini gerçekleştirmek

için yeni bir teknolojidir; ancak, sistematik incelemeler geleneksel morfolojiye değer katıp katmadığını belirleyemedi [89-91].

2.10.2. Embriyo transfer zamanı

IVF laboratuvarları ve embriyo transfer tekniği ile ilgili birçok toplum kendi kılavuzunu yayınlamıştır [1, 92]. Fertilizasyondan sonra embriyolar değişken süre kültürde tutularak transfer edilir.

- Bölünme aşaması: En sık tercih edilen embriyo transfer zamanıdır. Embriyolar oosit toplama işleminden yaklaşık 72 saat sonra 4-8 hücre aşamasında transfer edilir [41].
- Blastokist aşaması: Transfer için ikinci en sık tercih edilen zaman olan 5. gün transferidir. Blastokist aşaması transferinin başlıca avantajları, PGD gerçekleştirme yeteneği ve tek blastokist transferi ile çoğul gebelikte büyük azalma olmasıdır.

Blastokist aşamasında (5. gün) transfer yapıldığında, bölünme aşamasında (3. gün) yapılan transfere oranla hem daha yüksek canlı doğum oranları elde edilmiş hem de çoğul gebelik oranlarının önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir [93].

2.10.3. Transfer edilecek embriyo sayısı

Aktarılan normal embriyo sayısı, anne yaşı, alınan oosit sayısı ve kriyoprezervasyon için embriyoların mevcudiyeti gibi bir dizi faktöre bağlıdır. Birden fazla embriyonun transfer edilmesi hamilelik şansını artırır, ancak aynı zamanda çoğul gebelik şansını da artırır. Bazı ülkeler, bir seferde transfer edilebilecek embriyo sayısını fetal ve maternal komplikasyonların artışı nedeniyle kanunen kısıtlamıştır.

Ülkemizde 6 Mart 2010'da yürürlüğe giren Tüp Bebek Yönetmeliği ile transfer edilen embriyo sayısında yasal sınırlamalar getirilmiştir. Yeni düzenlemeyle 35 yaş altında birinci ve ikinci uygulamada sadece bir embriyo, üçüncü ve sonraki uygulamalarda iki embriyo, 35 yaş sonrasında ise ancak iki embriyo transferine izin veriliyor [94].

2.10.4. Transfer tekniği

Embriyo transferi, litotomi pozisyonunda, transservikal yolla yapılır. Transservikal yol, kadın için en kolay ve en az travmatik olanıdır. Kılavuz olarak transabdominal USG kullanılır ve mesanenin dolu olması tercih edilir.

Transfer edilecek tüm embriyolar yaklaşık 20 mikrolitrelik bir hacimde tek seferde transfer kateterine yüklenir. USG eşliğinde uterus fundustan 1-2 cm uzağa yerleştirilirler. Kateterle fundusa dokunmanın veya başka bir şekilde travmatik bir transfer tekniği ile uterus kasılmasına neden olmanın prosedürün başarısını azalttığı düşünülmektedir. Transfer edilecek embriyoların yüklendiği kateterler için birçok farklı tip ve marka mevcut olup, kateter tipi seçimiyle ilgili yapılan meta-analiz çalışmalarında özellikle yumuşak kateter seçiminin transfer başarısını olumlu etkilediği görülmüştür [95]. Ancak zor transfer durumunda, serviks ile isthmus arasındaki açılanmanın belirgin olduğu durumlarda daha sert katetere ihtiyaç duyulabilir. İşlem sırasında servikse takılan spekulumun iyi yerleştirilmesi oldukça önemlidir. İyi yerleştirilmeyen spekulumlar hem uterus pozisyonunu olumsuz etkiler hem de serviksin görüntülenmesini etkileyip travmatize edilme riskini artırır.

Spekulum yerleştirilip serviks görünür hale gelince vajen ve serviks özel solüsyonlarla yıkanıp servikal mukus temizlenir. Temizleme işleminde kullanılan solüsyon ve yöntemlerle ilgili farklı çalışmalar yapılsa da gebelik oranlarına etkisinde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır [96]. Operatör deneyimi, prosedürün başarısında önemli bir faktör olmaya devam etmektedir ve tekniğin ayrıntıları her hastaya ayrı ayrı uyarlanmalıdır. İşlem sonrası kateter, embriyo kalmadığından emin olmak için kontrol edilir.

Transfer işlemi bittikten sonra yatak istirahatinin implantasyona etkisi ile ilgili yapılan randomize çalışmalar implantasyon oranını iyileştirdiğini bulamamıştır [97]. Ancak hastalara 15-30 dakika istirahat tavsiye edilmektedir.

2.11. İmplantasyon

Embriyo implantasyonu, gebeliğin yerleşmesinin çok önemli bir adımıdır ve “implantasyon penceresi (WOI)” olarak adlandırılan sınırlı bir zaman diliminde

gerçekleşir. Alıcı bir endometrium ile fonksiyonel bir blastokist arasındaki senkronize çapraz ilişkiyi içeren üç aşamalı bir süreçtir; apozisyon, adezyon ve invazyon.

- ✓ Apozisyon: Blastokistin endometriuma tutunduğu ilk zaman, iki doku arasındaki parakrin etkileşim ile düzenlenen evredir.
- ✓ Adezyon: Blastokist ve endometrium arasındaki fiziki temas artar, bu evrede integrin ve adezyon molekülleri görevlidir.
- ✓ İnvazyon: Sinsitiyotrofoblast ve sitotrofoblastların endometriuma penetrasyonunun olduğu evredir.

Bu süreç sadece implantasyon penceresi sırasında meydana gelebilir ve siklusun 20 ile 24. günleri arasında uzanan kendi kendine sınırlı bir endometrial alıcılık dönemidir. İmplantasyon sırasında, embriyo ve uterus, eşzamanlı gelişim ve çift yönlü çapraz iletişimden geçerek, sonunda yapısal bağlantı kurar. İmplantasyon mekanizmasının anlaşılması, üreme verimliliğini arttırmada derin bir etkiye sahiptir. İmplantasyon başarısızlığı gebelik kaybının %75'ini oluşturmaktadır [98] Embriyo implantasyonunun başarısızlığı, erken gebelikte ve yardımcı üremede önemli bir sınırlayıcı faktördür.

Başarılı IVF için en önemli iki etken oosit-embriyo kalitesi ve endometrium reseptivitesidir. Endometrial doku çok dinamiktir, özellikle dolaşımdaki E2 ve progesteronun etkisi altında bağışıklık sistemi hücrelerinin döngüsel proliferasyonuna, farklılaşmasına ve hücre taşınmasına uğrar. Embriyo implantasyonu sırasında endometrial remodelling, desidual hücrelerin yaşlanması ve immünolojik yıkımlarının etkinliği ile kontrol edilir [99]. Günümüzde bu konu ile ilgili çalışmalar yoğun şekilde devam ediyor olup implantasyon ve endometriumun alıcılık ilişkisi tam olarak çözülememiştir.

2.12. IVF'de Endometrial Kalınlık

USG, endometrial reseptiviteyi değerlendirmek için kullanılan non-invaziv bir yöntemdir. IVF sikluslarında endometrial reseptivitenin bir göstergesi olarak, hCG uygulamasının yapıldığı gün EMT ölçülmüş ve önemli gelişmelere rağmen birçok çalışmada ART sonuçları için potansiyel bir prognostik araç olarak yeniden teyit edilmiştir [100-102]. Çeşitli USG parametreleri arasında EMT [103], endometrial

patern [104] ve endometrial kan akışı [105] embriyo transfer döngüsü sırasında değerlendirilmiştir. EMT genel olarak endometrial alıcılık için prognostik bir gösterge olarak kabul edilmiştir, ancak sonuçlar tartışmalıdır [103]. Tartışmalı bir konu olarak kalsa da, daha önceki çalışmalarda EMT'nin kesme değerleri 7-9 mm arasında değişirken, ince bir endometriumun IVF / ICSI sonrası gebe kalma şansının daha düşük olmasıyla ilişkili olduğu yaygın olarak ileri sürülmüştür [100]. Ayrıca, bazı araştırmacılar, kalınlık için implantasyonun meydana gelme ihtimalinin düşük olduğu bir eşik değer olup olmadığı sorusunu ele almışlardır, ancak sonuç çelişkilidir [106, 107]. 2003 yılında Kovacs ve ark.'larının 1228 IVF döngüsünden yaptığı başka bir çalışmada, EMT ve gebelik oranı arasında olası bir ilişki araştırılmış, gebelikle sonuçlanan döngülerde endometriumun hafif ancak önemli ölçüde daha kalın olduğu bulunmuş, en az 10 mm endometrial kalınlığa ulaşıldığında gebelik oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir [108].

Progesteron başlangıcından sonraki EMT ile embriyo transferini takiben klinik sonuçlar arasındaki ilişki incelendiğinde bir anlam gösterilememiştir [5, 6]. Son çalışmalar, yalnızca östrojen fazının sonu, progesteron başlangıcı ile embriyo transferinin yapıldığı gün arasında EMT'deki değişiklik olarak tanımlanan endometrial kalınlık azalmasının, endometriumun progesterona yanıt verdiğini ve bu nedenle endometrial alıcılık için kullanılabileceğini gösterir. Embriyo transferini takiben EMT azalması ve klinik sonuçlar arasında ilişki üzerine yayınlanan 3 kohort çalışması çelişkili sonuçlar göstermiştir [12-14]. İki çalışmada EMT azalması görülen siklularda artan gebelik oranları görülürken [12, 13], Bu ve ark.'larının yaptığı çalışmada EMT artışı olan döngülerde daha yüksek gebelik oranları bulmuştur [14].

IVF'in hemen her basamağında aktif olarak USG kullanılıyor olup yapılan EMT ölçümlerinin başarılı IVF için embriyo kalitesi kadar önemli olduğu da bilinmektedir. Bu nedenlerle fresh embriyo kullanıldığı döngülerde endometrium, endojen olarak üretilen hormonlar tarafından hazırlanırken dondurulmuş embriyolarla embriyo transferi yapılan hastalarda, eksojen östrojen ve progesteron kullanılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tüp Bebek Merkezi'nde gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan önce Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'dan (2021/65 Karar nolu ,11.02.2021 tarihli) onay alındı.

Nisan 2021- Haziran 2021 tarihleri arasında IVF merkezimize başvuran hastaları inceleyen prospektif gözlemsel bir kohort çalışmasıdır. Başvuran IVF/ICSI tedavisine ve GnRH antagonist protokolü ile over stimülasyonuna karar verilen frozen ve fresh embriyo transferi yapılacak hastalardan 141 fresh, 63 frozen toplam 204 gönüllü dahil edildi. Katılımcıların tamamından bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı.

Dışlama kriterleri; progesteron başlama gününde 7 mm altında kalınlık ölçümü yapılan hastalar, zor transfer yapılan hastalar, endometrial patolojisi (myom, polip, adenomyozis, Ashermann sendromu) mevcut olan hastalar ve doğumsal uterin anomalisi olan hastalar olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı, infertilite süresi, IVF sayısı, infertilite nedeni, menstrüasyonun 3. gününde bakılmış olan FSH'ı, OPU günü toplanan oosit sayıları, oluşan embriyo sayısı, embriyo gradeleri ve transfer edilen embriyo sayıları kayıt altına alındı.

Tedavi Protokolleri:

Fresh siklus;

Hastalar siklusun 2. veya 3. gününde muayene edildi ve hastanın yaşı, vücut kitle indeksi ve antral folikül sayısı dikkate alınarak kişiye özel dozlarda gonadotropin FSH (Gonal-F, Serono) uygulaması yapıldı. Folikül çapı 12 mm'ye ulaştığında GnRH Antagonist (0.25 mg cetrorelix asetat, Cetrotide, Serono) eklendi. İki veya daha fazla folikülün çapı 17 mm'ye ulaştığında rekombinant hCG (Ovitrelle 250 mcg, Serono) uygulandı. hCG uygulamasından 36 saat sonra OPU yapıldı ve ardından ICSI yapıldı. Progesteron, OPU günü başlanıp transfer gününe kadar ve sonrasında 100 mg dozda intramuskuler olarak (Progestan 50 mg; Koçak, Türkiye) uygulandı.

Frozen siklus;

Siklusun 2. veya 3. gününde TV-USG'yi takiben endometrial hazırlık için östrojen (Estrofem 2 mg; Novo Nordisk, Danimarka) başlanır. Endometrium hazırlama protokolü 1.- 4. günlerde 4 mg/gün östrojen, 5.- 8. günlerde 6 mg/gün ve 9. günden itibaren 8 mg/gün ile başladı. 10 günlük östrojen tedavisinin ardından ikinci bir TV-USG yapıldı. EMT'nin en az 7 mm olduğu durumlarda embriyo transferi planlandı. Progesteron, embriyo transferinden 5 tam gün önce 100 mg dozda intramuskuler olarak (Progestan 50 mg; Koçak, Türkiye) uygulandı.

Embriyo Transferi:

Transabdominal USG eşliğinde hastanın yaşı ve IVF sayısına göre bir veya iki embriyo olacak şekilde fresh embriyo transferleri 3-5. günde, frozen embriyo transferlerin hepsi 5. günde yapılmıştır. Transfer sonrası progesteron (Progestan 50 mg, Koçak, Türkiye) 100 mg/gün dozda intramuskuler 12. haftaya kadar uygulanmıştır.

Endometrial Ölçümler:

EMT ölçümleri frozen sikluslar için progesteron başlama gününde, fresh sikluslarda ise OPU gününde yapılmıştır. Bu ölçümler GE LOGIQ P5 USG cihazının abdominal probu kullanılarak yapılmıştır. EMT anterior ve posterior endometrial bileşkeler arasındaki maksimum uzaklığın longitudinal olarak ölçülmesiyle elde edilmiştir. Transfer gününde de ölçümler yine transabdominal olarak alınmıştır. USG'ler her hastada aynı kişi tarafından yapılmıştır.

Birincil çıkarımımız olan biyokimyasal gebelik, transfer sonrası 14. Gün serum Beta-hCG pozitifliği ile bakılarak elde edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesi ve analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) 22.0 programında yapılmıştır. Verilerin normalite analizleri histogram eğrileri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan parametrik veriler çalışmada ortalama±standart sapma (SD) ile sunulmuşken, normal dağılıma

uymayan nonparametrik veriler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde sunulmuştur. Kategorik değişkenler ise yüzde (%) ile sunulmuştur.

Çalışma grubunun hem progesteron tedavisinin başlama gününde hem de transfer günündeki endometrium kalınlıkları ölçülmüş ve yüzdellik farkı alınmıştır. Yüzdellik fark formülü aşağıda gösterilmiştir.

Yüzdellik Fark

$$\left(\frac{(\text{Endometriyum Kalınlığı}_{\text{Transfer Günü}} - \text{Endometriyum Kalınlığı}_{\text{Progesteron Tedavisi Başlama Günü}})}{\text{Endometriyum Kalınlığı}_{\text{Progesteron Tedavisi Başlama Günü}}} \right)$$

Yüzdellik farkın negatif olduğu vakalar “Azalan”; yüzdellik farkın pozitif olduğu vakalar ise “Artan” olarak tanımlanmıştır.

Kategorik değişkenler arasındaki istatistiksel anlamlılık ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.

$p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. $p = 0.000$ değerleri ise çalışmada $p < 0.001$ şeklinde gösterilecektir.

4. BULGULAR

Çalışma grubunun demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri Tablo 7’de sunulmuştur. Çalışmaya alınan 204 kadının yaş ortalaması 32.4 ± 5.8 iken, infertilite süresi ortancası 5.0 (0.1-20.0) yıl olarak saptanmıştır.

Tablo 7. Çalışma grubunun demografik özellikleri

Demografik Özellikler ve Laboratuvar Parametreleri	Ortalama\pmSD	Ortanca (Min-Maks)
Yaş (Yıl)	32.4\pm5.8	32.0(18.0-46.0)
FSH (mU/ml)	7.5 \pm 2.9	6.8(0.3-21.0)
İnfertilite Süresi (Yıl)	6.3 \pm 4.3	5.0 (0.1-20.0)
Progesteron Başlama Günündeki Endometrium Kalınlığı (mm)	10.7 \pm 2.3	10.20(7.0-17.9)
Transfer Günündeki Endometrium Kalınlığı (mm)	8.62 \pm 4.88	9.10(7.0-15.40)
Toplanan Oosit Sayısı(n)	9.5 \pm 7.0	8.0(1.0-37.0)
Embriyo Sayısı (n)	3.3 \pm 2.9	2.0(1.0-15.0)
*Veriler normal dağılıma uymakta ise ortalama \pm SD; uymamakta ise ortanca (min-maks) değişkenleri koyu boyanmıştır.		

Çalışma grubunun obstetrik özellikleri Tablo 8’de sunulmuştur.

204 hastanın %48.0'ine (n:98) tek bir IVF uygulaması gerçekleştirilmişken, %1'ine 6 IVF uygulaması gerçekleştirilmiştir. "Açıklanamayan infertilite" çalışma grubunda en sık saptanan infertilite nedenini oluşturmaktadır. Olguların %34.3'ünde infertiliteyi açıklayacak herhangi bir neden bulunmamıştır. Açıklanabilen nedenler arasında ise erkek faktörü ilk sırayı almaktadır.

204 kadının 75'inde gebelik meydana gelmiştir (%36.8). Gebelik meydana gelen 75 kadının 48'inde gebeliğin devamı sağlanırken (%64), 15 hastada biyokimyasal gebelik oluşmuş, 12 gebede abortus nedeniyle dilatasyon küretaj (D/C) işlemi yapılmıştır.

Çalışma grubunun %69.1'inde fresh embriyo transferi yapılmıştır.

Tablo 8. Obstetrik özellikler

Obstetrik Özellik		n	%*
IVF Sayısı (n:204)	<i>1</i>	98	48.0
	<i>2</i>	55	27.0
	<i>3</i>	33	16.2
	<i>4</i>	11	5.4
	<i>5</i>	5	2.5
	<i>6</i>	2	1.0
İnfertilite Nedeni (n:204)	<i>Açıklanamayan</i>	70	34.3
	<i>DOR</i>	34	16.7
	<i>Erkek Faktörü</i>	59	28.9
	<i>PCO</i>	31	15.2
	<i>Tubal Faktör</i>	10	4.9

Gebelik Varlığı (n:204)	<i>Pozitif</i>	75	36.8
	<i>Negatif</i>	129	63.2
Grade 1 (n:94)	<i>1</i>	74	78.7
	<i>2</i>	20	21.3
Grade 2 (n:41)	<i>1</i>	32	78.0
	<i>2</i>	9	22.0
Grade 3 (n:16)	<i>1</i>	10	62.5
	<i>2</i>	5	31.3
	<i>3</i>	1	6.3
Embriyo Transfer Türü (n:204)	<i>Fresh</i>	141	69.1
	<i>Frozen</i>	63	30.9
* Satır Yüzdesi olarak sunulmuştur.			

Çalışma grubunun hem progesteron tedavisinin başlama gününde hem de transfer günündeki endometrium kalınlıkları ölçülmüş ve yüzdellik farkı alınmıştır. Yüzdellik farkın hesaplanma formülü “Gereç ve Yöntem” kısmında gösterilmiştir.

Gebelik durumu ile yüzdellik fark formülü ile değerlendirilen endometrium kalınlığındaki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p:0.77). Gebelik durumu ile yüzdellik fark formülü ile değerlendirilen endometrium kalınlığı arasındaki ilişki Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Gebelik durumu ile EMT ilişkisi

Özellik		Gebelik (+)		Gebelik (-)		p*
		(n)	(%)**	(n)	(%)**	
Yüzelik Fark Formülü ile Endometrium Kalınlığı	<i>Artan</i> (n:106)	38	35.8	68	64.2	0.77
	<i>Azalan</i> (n:98)	37	37.8	61	62.2	

* Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.
** Satır Yüzdesi

Yüzelik fark formülü ile çalışma grubunun demografik ve obstetrik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10. Demografik ve obstetrik özelliklerin EMT değişimi ile ilişkisi

Özellik	Yüzelik Fark Formülüne Göre Artan (n:106)		Yüzelik Fark Formülüne Göre Azalan (n:98)		p*
	Ort	SD	Ort	SD	
Yaş(Yıl)	31.9	6.0	33.0	66.7	0.18
Embriyo Sayısı (n)	3.9	3.4	2.6	2.1	0.03
	Ortanca	Min-Maks	Ortanca	Min-Maks	p**
FSH (mU/mL)	6.9	1.6-17	6.7	3.0-21.0	0.93

İnfertilite Süresi (Yıl)	5.0	0.1-20	5.0	0.3-20.0	0.76
Oosit Sayısı (n)	10.0	2.0-37.0	6.0	1.0-34.0	0.003
IVF Sayısı (n)	2.0	1.0-6.0	2.0	1.0-6.0	0.78
* Bağımsız-Örneklem t-testi ile değerlendirilmiştir.					
** Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir.					

Çalışma grubunun demografik özellikleri ile obstetrik özelliklerinin yüzdeler fark formülüne göre karşılaştırılması Tablo 10'da gösterilmiştir. Yüzdeler fark formülüne göre artan grubun oosit sayı ortancasının, azalan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (**p:0.003**). Embriyo sayısı ortalamasının da artan grupta, azalan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (**p:0.03**). Embriyo sayısı normal dağılmadığından önce Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Burada artan ve azalan grubun ortancaları aynı (2.0) bulunmuş olduğundan, farklılık ortalama düzeyinde gösterilmiştir.

Yüzdeler fark formülü ile kategorik olarak değerlendirilen obstetrik özellikler arasındaki ilişki Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Obstetrik özelliklerin EMT değişimi ile ilişkisi

Özellik	Yüzdeler Fark Formülüne Göre Artan (n:106)		Yüzdeler Fark Formülüne Göre Azalan (n:98)		p*
	(n)	(%)**	(n)	(%)**	
<i>Açıklanamayan</i> (n:70)	29	41.4	41	58.6	
<i>DOR</i>	17	50.0	17	50.0	

İnfertilite Nedeni	(n:34)					0.04
	<i>Erkek Faktör</i> (n:59)	38	64.4	21	35.6	
	<i>Tubal Faktör</i> (n:31)	19	61.3	12	38.7	
	<i>PCO</i> (n:10)	3	30.0	7	70.0	
Grade 1	<i>1</i> (n:74)	41	55.4	33	44.6	0.71
	<i>2</i> (n:20)	12	60.0	8	40.0	
Grade 2	<i>1</i> (n:32)	16	50.0	16	50.0	0.76
	<i>2</i> (n:9)	5	55.6	4	44.4	
Grade 3	<i>1</i> (n:10)	6	60.0	4	40.0	0.22
	<i>2</i> (n:5)	1	20.0	4	80.0	
	<i>3</i> (n:1)	0	0.0	1	100.0	
	<i>Fresh</i>	79	56.0	62	44.0	

Embriyo Türü	<i>(n:141)</i>					0.08
	<i>Frozen</i> <i>(n:63)</i>	27	42.9	36	57.1	

PCO nedenli infertil olguların yüzdeler fark formülüne göre azalan grupta olma oranı artan grupta olma oranına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (**p:0.04**)

Gebelik durumu ile transfer edilen embriyo türü arasındaki ilişki Tablo 12’de gösterilmiştir. Transfer edilen embriyo türü ile gebelik durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p:0.12)

Tablo 12. Gebelik durumu ile transfer edilen embriyo türü ilişkisi

Özellik		Gebelik (+)		Gebelik (-)		p*
		(n)	(%)**	(n)	(%)**	
Transfer Edilen Embriyo Türü	<i>Fresh</i> <i>(n:141)</i>	47	33.3	94	66.7	0.12
	<i>Frozen</i> <i>(n:63)</i>	28	44.4	35	55.6	

* Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.
** Satır Yüzdesi

Yüzdeler fark ile hesaplanan endometrium kalınlığının gebelik ile olan ilişkisi, transfer edilen embriyo türüne göre karşılaştırıldığında; fresh embriyo transferi yapılan olgularda azalan endometrium kalınlığı ile gebelik oluşumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur(p:0.63). Frozen embriyo transferi yapılan olgularda da endometrium kalınlığı ile gebelik oluşumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p:0.60). Bu ilişki Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Fresh ve frozen transferlerde EMT değişimi ile gebelik ilişkisi

Fresh Embriyo Transferi Yapılan						
(n:141)						
		Gebelik (+)		Gebelik (-)		p*
		(n)	(%)**	(n)	(%)**	
Yüzelik Fark Formülü ile Endometrium Kalınlığı	<i>Artan</i> (n:79)	25	31.6	54	68.4	0.63
	<i>Azalan</i> (n:62)	22	35.5	40	64.5	
Frozen Embriyo Transferi Yapılan						
(n:63)						
		Gebelik (+)		Gebelik (-)		p*
		(n)	(%)**	(n)	(%)**	
Yüzelik Fark Formülü ile Endometrium Kalınlığı	<i>Artan</i> (n:27)	13	48.1	14	51.9	0.60
	<i>Azalan</i> (n:36)	15	41.7	21	58.3	
* Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.						
** Satır Yüzdesi						

Fresh embriyo transferi yapılan gün ile yüzdellik fark formülüne göre artma ve azalma arasındaki ilişki Tablo 14’de gösterilmiştir. Embriyo transferinin yapıldığı gün ile çalışma grubunun yüzdellik fark formülüne göre artan veya azalan grupta olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p:0.37)

Tablo 14. EMT değişimi ile fresh embriyo transferi yapılan gün ilişkisi

		Yüzdellik Fark Formülüne Göre Artan (n:106)		Yüzdellik Fark Formülüne Göre Azalan (n:98)		p*
		(n)	(%)**	(n)	(%)**	
Fresh Embriyo Transferi Yapılan Gün	3. Gün (n:116)	62	53.4	54	46.6	0.37
	4. Gün (n:11)	8	72.7	3	27.3	
	5. Gün (n:14)	9	64.3	5	36.7	
* Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. ** Satır Yüzdesi						

Çalışma grubunun progesteron başlama günündeki endometrium kalınlık ortancası (mm) ile gebelik durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (Endometrium Kalınlık Ortanca değerleri, gebelik pozitif ve negatif için sırasıyla 10.9 (7.0-17.0) ve 10.0 (7.0-17.9); p:0.21, Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi).

Çalışma grubunun transfer günündeki endometrium kalınlık ortancası (mm) ile gebelik durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (Endometrium Kalınlık Ortanca değerleri, gebelik pozitif ve negatif için sırasıyla 10.9 (7.0-15.2) ve 10.3 (6.5-16.0); p:0.07, Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi).

5. TARTIŞMA

İnfertilite tedavisi son yıllarda ciddi gelişmeler göstermiştir. IVF başarısının artmasında implantasyon ve endometrial reseptivite çok önemli basamaklar olması nedeniyle son zamanlarda bu yönde çalışmalar ön plandadır.

Bu konuda yapılmış ilk çalışma olan Haas ve ark.'ları, 274 frozen embriyo transferi (FET) sikluslarında EMT azalması arttıkça devam eden gebelik oranının arttığını göstermiştir [12].

Zilberberg ve ark.'larının çalışmasında da 234 tek öploid frozen transferlerde EMT azalması arttıkça devam eden gebelik oranının yüksek olduğu izlendi [13].

Fakat Bu ve ark.'larının yaptığı çalışmada 1757 hormon replasman tedavisi, 1334 doğal siklus blastokist aşamasında FET incelenmiş, klinik gebelik oranının EMT arttığında daha yüksek olduğu bulunmuştur [14].

Riesterberg ve ark.'ları 259 tek öploid FET siklusunu incelediği çalışmalarında EMT azalmasının canlı doğumla ilişkisi olmadığını bulmuştur. Ayrıca bu çalışma endometrial değişimin canlı doğumla ilişkisini inceleyen ilk çalışma olmuştur [15].

Fresh siklus incelemesinde benzer çalışma Huang ve ark.'ları tarafından 2620 hastada yapılmıştır. Bu çalışmada hCG yapılması sonrası EMT değişikliği gebelik sonuçlarını etkilemediğini ortaya koymuştur [16].

Bu çalışmalarda EMT ölçülme zamanı ve TV-USG veya transabdominal USG ile ölçüm yapılması, endometrial hazırlık protokollerinin birbirinden farklı olması, sonuçlarının farklı çıkmış olmasına neden olmuş olabilir.

Haas ve ark.'larının ve Zilberberg ve ark.'larının yaptığı iki çalışmada da ölçümler progesteron başlama günü ilk ölçüm, embriyo transfer günü ikinci ölçüm şeklinde yapılmıştır [12, 13]. Bu ve ark.'larının çalışmasında ilk ölçüm progesteron başlama günü yapılırken ikinci ölçüm embriyo transfer günü sabahı yapılmış [14]. Riesterberg ve ark.'larının çalışmasında ise ilk ölçüm östrojen fazı sonu progesteron başlama günü, ikinci ölçüm embriyo transferinden bir gün önce yapılmıştır [15]. Fresh siklularda benzer çalışmayı yapan Huang ve ark.'larının çalışmasında ilk ölçüm hCG yapıldığı gün olup diğer ölçüm transfer günü yapılmıştır [16].

Haas ve ark.'larının ve Zilberberg ve ark.'larının çalışmalarında progesteron başlama günü TV-USG, transfer günü transabdominal USG ile ölçülmesi EMT azalmasının daha fazla görülmesine neden olmuş olabilir. Oysa diğer üç çalışmada (Riestenberg, Bu, Huang) her iki ölçüm günü de TV-USG kullanmış olup EMT azalması oranını daha düşük bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda bu durum öngörülerek her iki günde de abdominal USG ile ölçüm yapılmıştır.

Çalışmamızın limitasyonları; çalışmaya alınan örneklem büyükleminin küçük olmasıdır. Ayrıca tek embriyo ve öploid embriyoların bu konu ile ilgili incelenmesi daha net bir sonuç verebilir. Eksik yönlerimizden biri de çalışmamızın prospektif olması nedeniyle sadece biyokimyasal gebelik değerlendirmesi yapabilmemiş olmamızdır.

Çalışmamızın olumlu yönleri tek merkezli ve tek kişi tarafından yapılan ölçümlerden oluşması, fresh ve frozen siklusların ikisini aynı anda değerlendiren ilk çalışma olmasıdır.

Biz de bu çalışmada, önceki fresh embriyo transfer çalışmasına benzer, EMT değişiminin gebelik sonuçlarına etkisi olmadığını gördük.

Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak embriyo ve oosit sayısı çok olan hastalarda EMT artışı gözlenirken daha az olan hastalarda azalma görülmüştür. Bu da bize hiperresponder, normoresponder ve hiporesponder hastalarda EMT azalması için farklı cut off değerlerin kullanılabileceğini düşündürmüştür.

6. SONUÇLAR

Son yıllarda infertilitedeki artış ile IVF tedavisi oranı da artmaktadır. Bununla birlikte IVF'te başarıyı arttırmak için çalışmalar hızla devam etmektedir. Başarıyı etkileyen en önemli etkenlerden endometrial reseptivite ise hala tam olarak anlaşılabilmiş değildir.

Bizim çalışmamızda da siklusların çoğunluğunda EMT azalması görülmüştür. Bunun yanı sıra EMT artışı gözlenen sikluslar da olmuştur. Her iki durumda da gebelik sonuçları ile anlamlı bir ilişki olduğunu gözlemedik.

İlk çalışmalarda EMT azalmasının gebelik üzerinde olumlu etkisi olduğu düşünülürken son yapılan çalışmalar farklı sonuçlar bildirmiştir. Bu konudaki çalışmaların homojen gruplarda yapılmamış olması farklı sonuçların nedeni olabilir. Bu konunun daha net ortaya konulması için prospektif homojen grupları içeren çalışmalar gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. De los Santos, M.J., et al., *Revised guidelines for good practice in IVF laboratories (2015)*. Hum Reprod, 2016. **31**(4): p. 685-6.
2. *Committee opinion: role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology*. Fertil Steril, 2012. **97**(3): p. 539-45.
3. Bergh, P.A. and D. Navot, *The impact of embryonic development and endometrial maturity on the timing of implantation*. Fertil Steril, 1992. **58**(3): p. 537-42.
4. Liu, K.E., et al., *The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers*. Hum Reprod, 2018. **33**(10): p. 1883-1888.
5. Barker, M.A., et al., *Follicular and luteal phase endometrial thickness and echogenic pattern and pregnancy outcome in oocyte donation cycles*. J Assist Reprod Genet, 2009. **26**(5): p. 243-9.
6. Griesinger, G., S. Trevisan, and B. Cometti, *Endometrial thickness on the day of embryo transfer is a poor predictor of IVF treatment outcome*. Hum Reprod Open, 2018. **2018**(1): p. hox031.
7. Jokubkiene, L., et al., *Assessment of changes in endometrial and subendometrial volume and vascularity during the normal menstrual cycle using three-dimensional power Doppler ultrasound*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2006. **27**(6): p. 672-9.
8. Raine-Fenning, N.J., et al., *Defining endometrial growth during the menstrual cycle with three-dimensional ultrasound*. Bjog, 2004. **111**(9): p. 944-9.
9. Fleischer, A., et al., *Sonographic depiction of endometrial changes occurring with ovulation induction*. Journal of Ultrasound in Medicine, 1984. **3**(8): p. 341-346.
10. Tabibzadeh, S., *Proliferative activity of lymphoid cells in human endometrium throughout the menstrual cycle*. J Clin Endocrinol Metab, 1990. **70**(2): p. 437-43.
11. Gonen, Y. and R.F. Casper, *Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization (IVF)*. J In Vitro Fert Embryo Transf, 1990. **7**(3): p. 146-52.
12. Haas, J., et al., *Endometrial compaction (decreased thickness) in response to progesterone results in optimal pregnancy outcome in frozen-thawed embryo transfers*. Fertil Steril, 2019. **112**(3): p. 503-509.e1.
13. Zilberberg, E., et al., *Endometrial compaction before frozen euploid embryo transfer improves ongoing pregnancy rates*. Fertility and sterility, 2020. **113**(5): p. 990-995.
14. Bu, Z., et al., *The impact of endometrial thickness change after progesterone administration on pregnancy outcome in patients transferred with single frozen-thawed blastocyst*. Reproductive Biology and Endocrinology, 2019. **17**(1): p. 1-6.
15. Riestenberg, C., et al., *Endometrial compaction does not predict live birth rate in single euploid frozen embryo transfer cycles*. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2021. **38**(2): p. 407-412.

16. Huang, J., et al., *Value of endometrial thickness change after human chorionic gonadotrophin administration in predicting pregnancy outcome following fresh transfer in vitro fertilization cycles*. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2021. **303**(2): p. 565-572.
17. Medicine, P.C.o.t.A.S.f.R., *Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion*. Fertility and sterility, 2013. **99**(1): p. 63.
18. Gnoth, C., et al., *Definition and prevalence of subfertility and infertility*. Hum Reprod, 2005. **20**(5): p. 1144-7.
19. Mosher, W.D. and W.F. Pratt, *Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends*. Fertil Steril, 1991. **56**(2): p. 192-3.
20. Gnoth, C., et al., *Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility*. Human Reproduction, 2003. **18**(9): p. 1959-1966.
21. Wolman, I., *Berek and Novak's Gynecology 15th Edition: Lippincott Williams and Wilkins, 2012, 1560 pp, Hardcover, Rs. 2659 on www.flipkart.com, ISBN-139788184736106, ISBN-10818473610X*, in *J Obstet Gynaecol India*. 2014, © Federation of Obstetric & Gynecological Societies of India 2014. p. 150-1.
22. Nieschlag, E., H.M. Behre, and S. Nieschlag, *Andrology*. 1997: Springer.
23. Lee, R.K.K., et al., *Sperm morphology analysis using strict criteria as a prognostic factor in intrauterine insemination*. International Journal of Andrology, 2002. **25**(5): p. 277-280.
24. Organization, W.H., *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen*. 2010.
25. De Braekeleer, M. and T.-N. Dao, *Cytogenetic studies in male infertility*. Human reproduction, 1991. **6**(2): p. 245-250.
26. Unuane, D., et al., *Endocrine disorders & female infertility*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **25**(6): p. 861-873.
27. Yumru, A.E. and B. Öndeş, *İnfertil Çifte Yaklaşım ve İn Vitro Fertilizasyon'a Doğru Hasta Seçimi*. JAREM, 2011. **1**(2): p. 57-60.
28. Rowe, P.J., et al., *WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple*. 1993: Cambridge, Mass.: Cambridge University Press.
29. Lalos, O., *Risk factors for tubal infertility among infertile and fertile women*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 1988. **29**(2): p. 129-136.
30. Rosenfeld, D.L., et al., *Unsuspected chronic pelvic inflammatory disease in the infertile female*. Fertility and Sterility, 1983. **39**(1): p. 44-48.
31. Krynicki, E., et al., *Comparison of hysterosalpingography with laparoscopy and chromopertubation*. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists, 1996. **3**(4, Supplement): p. S22-3.
32. Swart, P., et al., *The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis*. Fertil Steril, 1995. **64**(3): p. 486-91.
33. Homer, H.A., T.C. Li, and I.D. Cooke, *The septate uterus: a review of management and reproductive outcome*. Fertil Steril, 2000. **73**(1): p. 1-14.
34. Soares, S.R., M.M. Barbosa dos Reis, and A.F. Camargos, *Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases*. Fertil Steril, 2000. **73**(2): p. 406-11.

35. Jayaprakasan, K., et al., *Surgical intervention versus expectant management for endometrial polyps in subfertile women*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **2014**(8): p. Cd009592.
36. Schenker, J.G., *Etiology of and therapeutic approach to synechia uteri*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1996. **65**(1): p. 109-13.
37. Olive, D.L. and E.A. Pritts, *Treatment of endometriosis*. N Engl J Med, 2001. **345**(4): p. 266-75.
38. Smith, S., S.M. Pfeifer, and J.A. Collins, *Diagnosis and management of female infertility*. Jama, 2003. **290**(13): p. 1767-70.
39. Tanahatoc, S.J., P.G. Hompes, and C.B. Lambalk, *Investigation of the infertile couple: should diagnostic laparoscopy be performed in the infertility work up programme in patients undergoing intrauterine insemination?* Hum Reprod, 2003. **18**(1): p. 8-11.
40. 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.
41. Hornstein, M.D., *State of the ART: assisted reproductive technologies in the United States*. Reproductive Sciences, 2016. **23**(12): p. 1630-1633.
42. Paulson, R., R. Barbieri, and V. Barss, *In vitro fertilization*. UpToDate, Recuperado de: [https://www.uptodate.com/contents/in-vitro fertilization](https://www.uptodate.com/contents/in-vitro-fertilization), 2018.
43. Baker, V.L., et al., *Multivariate analysis of factors affecting probability of pregnancy and live birth with in vitro fertilization: an analysis of the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System*. Fertility and sterility, 2010. **94**(4): p. 1410-1416.
44. Malizia, B.A., M.R. Hacker, and A.S. Penzias, *Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization*. New England Journal of Medicine, 2009. **360**(3): p. 236-243.
45. de Mouzon, J., et al., *International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: assisted reproductive technology 2012†*. Hum Reprod, 2020. **35**(8): p. 1900-1913.
46. Hull, M.G., *Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis*. Int J Gynaecol Obstet, 1994. **47**(2): p. 99-108.
47. Sauer, M.V., R.J. Paulson, and R.A. Lobo, *Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age*. Jama, 1992. **268**(10): p. 1275-9.
48. van Rooij, I.A., et al., *Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization*. Fertil Steril, 2003. **79**(3): p. 482-8.
49. Hendriks, D.J., et al., *Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta-analysis of ovarian volume and antral follicle count*. Fertil Steril, 2007. **87**(4): p. 764-75.
50. Anckaert, E., et al., *The value of anti-Mullerian hormone measurement in the long GnRH agonist protocol: association with ovarian response and gonadotrophin-dose adjustments*. Hum Reprod, 2012. **27**(6): p. 1829-39.
51. Maheshwari, A., P. Fowler, and S. Bhattacharya, *Assessment of ovarian reserve--should we perform tests of ovarian reserve routinely?* Hum Reprod, 2006. **21**(11): p. 2729-35.

52. Zeyneloglu, H.B., A. Arici, and D.L. Olive, *Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer*. *Fertil Steril*, 1998. **70**(3): p. 492-9.
53. Medicine, P.C.o.t.A.S.f.R., *Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin*. *Fertility and sterility*, 2008. **89**(4): p. 789-792.
54. Younglai, E.V., A.C. Holloway, and W.G. Foster, *Environmental and occupational factors affecting fertility and IVF success*. *Hum Reprod Update*, 2005. **11**(1): p. 43-57.
55. Fuentes, A., et al., *Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome*. *Fertil Steril*, 2010. **93**(1): p. 89-95.
56. Moreno, I., et al., *Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure*. *Am J Obstet Gynecol*, 2016. **215**(6): p. 684-703.
57. Verstraelen, H., et al., *Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene*. *PeerJ*, 2016. **4**: p. e1602.
58. Mitchell, C.M., et al., *Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women*. *Am J Obstet Gynecol*, 2015. **212**(5): p. 611.e1-9.
59. Steptoe, P.C. and R.G. Edwards, *Birth after the reimplantation of a human embryo*. *The Lancet*, 1978. **312**(8085): p. 366.
60. 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.
61. Maheshwari, A., et al., *Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(8): p. Cd006919.
62. Barbieri, R.L. and M.D. Hornstein, *Assisted reproduction-in vitro fertilization success is improved by ovarian stimulation with exogenous gonadotropins and pituitary suppression with gonadotropin-releasing hormone analogues*. *Endocr Rev*, 1999. **20**(3): p. 249-52.
63. Gardner, D.K., et al., *Textbook of Assisted Reproductive Techniques: Volume 2: Clinical Perspectives*. 2017: CRC Press.
64. Schoemaker, M. and M. Weisenbruch, *Reevaluation of the role of estrogens as a marker for ovulation induction*. The Par-thenon Publishing Group, 1993: p. 23-8.
65. Youssef, M.A., A.M. Abou-Setta, and W.S. Lam, *Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. **4**(4): p. Cd003719.
66. 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.
67. Youssef, M.A., et al., *Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(10): p. Cd008046.

68. Awonuga, A., et al., *A prospective randomized study comparing needles of different diameters for transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration*. Fertility and sterility, 1996. **65**(1): p. 109-113.
69. Tan, S.-L., et al., *A prospective randomized study comparing aspiration only with aspiration and flushing for transvaginal ultrasound-directed oocyte recovery*. Fertility and sterility, 1992. **58**(2): p. 356-360.
70. Quintans, C.J., et al., *Empty follicle syndrome due to human errors: its occurrence in an in-vitro fertilization programme*. Human reproduction (Oxford, England), 1998. **13**(10): p. 2703-2705.
71. Papier, S., et al., *Pregnancy obtained by the transfer of frozen-thawed embryos originating from a rescued empty follicle syndrome cycle*. Fertility and sterility, 2000. **74**(3): p. 603-604.
72. El-Shawarby, S.A., et al., *A review of complications following transvaginal oocyte retrieval for in-vitro fertilization*. Human Fertility, 2004. **7**(2): p. 127-133.
73. Howe, R.S., et al., *Pelvic infection after transvaginal ultrasound-guided ovum retrieval*. Fertility and sterility, 1988. **49**(4): p. 726-728.
74. Kroon, B., et al., *Antibiotics prior to embryo transfer in ART*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012(3).
75. Westergaard, L.G., S.B. Laursen, and C.Y. Andersen, *Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotrophic women undergoing assisted reproduction*. Human Reproduction, 2000. **15**(5): p. 1003-1008.
76. Nosarka, S., et al., *Luteal phase support in in vitro fertilization: meta-analysis of randomized trials*. Gynecologic and obstetric investigation, 2005. **60**(2): p. 67-74.
77. Fatemi, H.M., et al., *An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles*. Hum Reprod Update, 2007. **13**(6): p. 581-90.
78. Zarutskie, P.W. and J.A. Phillips, *A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone*. Fertility and sterility, 2009. **92**(1): p. 163-169.
79. Polyzos, N.P., et al., *Vaginal progesterone gel for luteal phase support in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis*. Fertility and sterility, 2010. **94**(6): p. 2083-2087.
80. Bergh, C. and S. Lindenberg, *A prospective randomized multicentre study comparing vaginal progesterone gel and vaginal micronized progesterone tablets for luteal support after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection*. Human reproduction, 2012. **27**(12): p. 3467-3473.
81. Daya, S. and J.L. Gunby, *Luteal phase support in assisted reproduction cycles*. Cochrane database of systematic reviews, 2004(3).
82. van der Linden, M., et al., *Luteal phase support for assisted reproduction cycles*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011(10).
83. Hubayter, Z.R. and S.J. Muasher, *Luteal supplementation in in vitro fertilization: more questions than answers*. Fertility and sterility, 2008. **89**(4): p. 749-758.

84. Schiff, J.D., et al., *Success of testicular sperm injection and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(11): p. 6263-6267.
85. Van Peperstraten, A.M., et al., *Techniques for surgical retrieval of sperm prior to ICSI for azoospermia*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006(3).
86. Ohlander, S., et al., *Impact of fresh versus cryopreserved testicular sperm upon intracytoplasmic sperm injection pregnancy outcomes in men with azoospermia due to spermatogenic dysfunction: a meta-analysis*. Fertility and sterility, 2014. **101**(2): p. 344-349.
87. Nagy, Z., et al., *Time-course of oocyte activation, pronucleus formation and cleavage in human oocytes fertilized by intracytoplasmic sperm injection*. Human Reproduction, 1994. **9**(9): p. 1743-1748.
88. Balaban, B. and B. Urman, *Embryo culture as a diagnostic tool*. Reprod Biomed Online, 2003. **7**(6): p. 671-82.
89. Kaser, D.J. and C. Racowsky, *Clinical outcomes following selection of human preimplantation embryos with time-lapse monitoring: a systematic review*. Hum Reprod Update, 2014. **20**(5): p. 617-31.
90. Polanski, L.T., et al., *Time-lapse embryo imaging for improving reproductive outcomes: systematic review and meta-analysis*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014. **44**(4): p. 394-401.
91. Armstrong, S., et al., *Time-lapse systems for embryo incubation and assessment in assisted reproduction*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **5**(5): p. Cd011320.
92. Penzias, A., et al., *ASRM standard embryo transfer protocol template: a committee opinion*. Fertil Steril, 2017. **107**(4): p. 897-900.
93. Glujovsky, D., et al., *Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology*. Cochrane Database Syst Rev, 2016(6): p. Cd002118.
94. Gazete, R., *Üremeye yardımcı tedavi uygulamaları ve üremeye yardımcı tedavi merkezleri hakkında yönetmelik*. Resmi Gazete, 2010. **6**: p. 20100306-10.
95. Buckett, W.M., *A review and meta-analysis of prospective trials comparing different catheters used for embryo transfer*. Fertil Steril, 2006. **85**(3): p. 728-34.
96. Glass, K., et al., *Multicenter randomized controlled trial of cervical irrigation at the time of embryo transfer*. Fertility and Sterility, 2000. **74**(3): p. S31.
97. Abou-Setta, A.M., et al., *Post-embryo transfer interventions for assisted reproduction technology cycles*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(8): p. Cd006567.
98. Norwitz, E.R., D.J. Schust, and S.J. Fisher, *Implantation and the survival of early pregnancy*. N Engl J Med, 2001. **345**(19): p. 1400-8.
99. Dvoşan, M., et al., *Implantation and diagnostics of endometrial receptivity*. Ceska gynekologie, 2018. **83**(4): p. 291-298.
100. Kasius, A., et al., *Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2014. **20**(4): p. 530-41.
101. Ribeiro, V.C., et al., *Should we continue to measure endometrial thickness in modern-day medicine? The effect on live birth rates and birth weight*. Reprod Biomed Online, 2018. **36**(4): p. 416-426.

102. Wu, F., et al., *A nomogram predicting clinical pregnancy in the first fresh embryo transfer for women undergoing in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) treatments*. Journal of Biomedical Research, 2019. **33**(6): p. 422.
103. Oron, G., et al., *Endometrial thickness of less than 7.5 mm is associated with obstetric complications in fresh IVF cycles: a retrospective cohort study*. Reproductive biomedicine online, 2018. **37**(3): p. 341-348.
104. Zhao, J., et al., *Endometrial pattern, thickness and growth in predicting pregnancy outcome following 3319 IVF cycle*. Reproductive biomedicine online, 2014. **29**(3): p. 291-298.
105. Wang, L., et al., *Role of endometrial blood flow assessment with color Doppler energy in predicting pregnancy outcome of IVF-ET cycles*. Reproductive Biology and Endocrinology, 2010. **8**(1): p. 1-7.
106. Weissman, A., L. Gotlieb, and R.F. Casper, *The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program*. Fertility and sterility, 1999. **71**(1): p. 147-149.
107. Dietterich, C., et al., *Increased endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotropin injection does not adversely affect pregnancy or implantation rates following in vitro fertilization–embryo transfer*. Fertility and Sterility, 2002. **77**(4): p. 781-786.
108. Kovacs, P., et al., *The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome*. Human Reproduction, 2003. **18**(11): p. 2337-2341.