



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİYAL KALINLIK İLE DONMUŞ EMBRİYO
VE TAZE EMBRİYO TRANSFERİ YAPILAN
OLGULARDAKİ GEBELİK İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zulfiyya GAHRAMANOVA BALCI

Haziran 2021

KAYSERİ



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİYAL KALINLIK İLE DONMUŞ EMBRİYO
VE TAZE EMBRİYO TRANSFERİ YAPILAN
OLGULARDAKİ GEBELİK İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zulfiyya GAHRAMANOVA BALCI

Danışman

Prof. Dr. Ercan Mustafa AYGEN

Haziran 2021

KAYSERİ

TEŞEKKÜR

Beni bu araştırmaya yönlendiren, çalışmanın her aşamasında desteğini esirgemeyip büyük emek veren, çok değerli hocam Prof. Dr. Ercan Mustafa AYGEN'e teşekkürü borç bilirim. Tezime olan katkılarından dolayı değerli hocalarım Doç. Dr. Mehmet DOLANBAY'a ve Dr. Öğr. Üye. Fulya ÇAĞLI'a, istatistiksel hesaplamalardaki yardımlarından dolayı Dr. Varol GÜLSEREN'e ve aile üyem Emine BALCI'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgi, beceri ve ilgilerini esirgemeyen, mesleki incelikleri kazanmamda çok büyük emekleri olan değerli hocalarıma şükranlarımı sunuyorum.

Birlikte gece gündüz demeden, asistanlık hayatım boyunca beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünün Tüp Bebek Ünitesinde ve diğer birimlerinde çalışan hemşire ve personellere teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim sürecinde yanımda olan meslektaşım ve kardeşim Kamran GAHRAMANOV'a, asistanlık eğitimim sırasında hayatıma giren bana değer katan ve tezimin hazırlanması esnasında bana gösterdiği sabır ve destekten dolayı sevgili eşim Abdulvahid BALCI'a teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, hayatım boyu aldığım bütün eğitim ve tıp eğitimi döneminde maddi ve manevi destek olan, hayatımda kazandığım her başarıda benimle onur duyan sevgili aileme, anneme ve bu yakınlarda kaybettiğim babam Şaig GAHRAMANOV'a teşekkür eder; Allah'tan rahmet dilerim.

Dr. Zulfiyya GAHRAMANOVA BALCI

Haziran 2021, Kayseri

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR ve SİMGELER	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İnfertil Çiftlerin Değerlendirilmesi	3
2.2. İnfertilite Nedenleri.....	4
2.2.1. Ovulasyon Disfonksiyonu.....	4
2.2.2. Tubal Patolojiler.....	4
2.2.3. Erkek İnfertilitesi	4
2.2.4. Açıklanamayan infertilite.....	5
2.3. İnfertilitenin Tanısı	5
2.3.1. Histerosalpingografi (HSG)	5
2.3.2. Ultrasonografi	5
2.3.4. Laparoskopi.....	6
2.3.5. Histeroskopi	6
2.3.6. Semen Analizi	6
2.4. İnfertilite Tedavisi.....	6
2.4.1. Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT)	6
2.4.2. Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon (KOH).....	7
2.4.3. İntrauterin İnseminasyon (İÜİ)	8

2.4.4. İntrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu (İCSİ)	8
2.5. İmplantasyon Bozukluğu	8
2.6. Endometriyal Kalınlık.....	8
2.6.1. Endometiyum ile Gebelik İlişkisi.....	9
2.6.2. Endometriyal Büyüme Faktörleri.....	11
2.7. Embriyo Gelişimi ve Takibi.....	11
2.7.1. Embriyo Transferi	12
2.7.2. Embriyo Transferi Tekniği.....	12
2.7.3. Taze Embriyo Transferi (TET)	13
2.7.4. Dondurulmuş Embriyo Transferi (DET).....	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	17
3.1. Hasta Populasyonu ve Dahil Edilme Kriterleri.....	17
3.2. Kullanılan Yöntemler.....	18
3.3. İstatistiksel Yöntem.....	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	42
7. KAYNAKLAR	43

KISALTMALAR ve SİMGELER

BKİ	: Beden Kitle İndeksi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
KOH	:Kontrollü Over Hiperstimülasyonu
ROC	: Receiver Operating Characteristic
E2	: Estradiol
EK	: Endometriyum Kalınlığı
ET	: Embriyo Transferi
DET	: Dondurulmuş Embriyo Transferi
HCG	: İnsan Koryonik Gonadotropini
İCSİ	: İntrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu
İVF	: İnvitro Fertilizasyon
OHSS	: Overyan Hiperstimulasyon Sendromu
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
SGA	: Small for Gestational Age
TET	: Taze Embriyo Transferi
TGK	: Tekrarlayan Gebelik Kaybı
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknolojisi

TABLÖLER LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. TET sikluslarında infertilite nedenine göre bulgular	19
Tablo 2. DET sikluslarında infertilite nedenine göre bulgular	20
Tablo 3. TET sikluslarında infertilite nedenine göre EK ile canlı doğum ilişkisi	21
Tablo 5. TET yapılan hastalarda infertilite nedenine göre ince, orta kalın, kalın endometriyum ile kese oluşumu, klinik gebelik, abortus ve canlı doğum ilişkisi.	24
Tablo 6. DET yapılan hastalarda ince, orta kalın, kalın endometrium ile kese oluşumu, klinik gebelik, abortus ve canlı doğum ilişkisi.	25
Tablo 7. İnce endometriyumu ($EK \leq 8$ mm) olan hastaların TET ve DET sikluslarında infertilite nedenine göre kese oluşumu mevcut olan gebelik, klinik gebelik, abortus ve canlı doğum ilişkisi.	26
Tablo 8. Orta kalın endometriyumu ($8.1 \leq EK \leq 13$ mm) olan hastaların TET ve DET sikluslarında infertilite nedenine göre kese oluşumu mevcut olan gebelik, klinik gebelik, abortus ve canlı doğum ilişkisi:.....	27
Tablo 9. Kalın endometriyumu ($13.1 \leq EK \leq 23$ mm) olan hastaların TET ve DET sikluslarında infertilite nedenine göre kese oluşumu mevcut olan gebelik, klinik gebelik, abortus ve canlı doğum ilişkisi:.....	28
Tablo 10. TET siklusları.....	30
Tablo 11. DET siklusları	31
Tablo 12. Kese oluşumu mevcut olan gebeliklerin yaş gruplarına göre dağılımı:.....	33
Tablo 13. Klinik gebeliklerin yaş gruplarına göre dağılımı:	33
Tablo 14. Canlı doğum yapan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı:	33
Tablo 16. Biyokimyasal, kese oluşumu mevcut olan gebelik, klinik gebelik, canlı doğum yapan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı:	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

- Şekil 1.** DET ve TET embriyo transferi yapılan olgularda nominal prognostik faktörler ve canlı doğum arasındaki ilişkiyi gösteren Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi 29
- Şekil 2.** TET yapılan olgularda nominal prognostik faktörler ve canlı doğum arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi 30
- Şekil 3.** DET yapılan olgularda nominal prognostik faktörler ve canlı doğum arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi 31

ENDOMETRİYAL KALINLIK İLE DONMUŞ EMBRİYO VE TAZE EMBRİYO TRANSFERİ YAPILAN OLGULARDAKİ GEBELİK İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: İnfertilite, korunma olmadan çiftlerin düzenli olarak vajinal seksüel ilişkiye rağmen 12 ay gebelik elde edilmemesi olarak tanımlanır. Çalışmanın amacı İn vitro fertilizasyon (İVF) ve İntrasitoplazmik Sperm İnjektasyon (İCSİ) yapılan infertil kadınlarda endometriyal kalınlık (EK) ile donmuş embriyo transferi (DET) ve taze embriyo transferi (TET) yapılan olgulardaki gebelik ilişkisini araştırmaktır.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Ünitesinde 2004 Ocak ve 2020 Mart tarihleri arasında infertilite nedeniyle başvuran hastalar dahil edilmiştir. İnfertilite nedenleri açıklanamayan infertilite, tubal faktör, erkek faktörü, polikistik over sendromu (PKOS), hipogonadotropik hipogonadizm, düşük over rezervi, ileri yaş (38 yaş ve üzeri) olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya infertilite nedenleri endometriyozis ve onkolojik rahatsızlığı olanlar alınmamıştır. Çalışmaya 2234 taze embriyo, 211 dondurulmuş embriyo transferi yapılan İVF hastaları dahil edilmiştir.

Bulgular: TET sikluslarında endometriyumun İnsan Koryonik Gonadotropin (HCG) enjeksiyonu yapıldığı günkü kalınlığı baz alınmıştır. TET sikluslarında çalışmaya dahil edilen bulgular: hasta yaşı, beden kitle indeksi (BKİ), HCG yapıldığı günkü östradiol (E2) değeri, HCG yapıldığı günkü EK.

DET sikluslarında çalışmaya dahil edilen bulgular: hasta yaşı, BKİ, progesteron tedavisinin başlandığı günkü EK.

Her iki grup TET ve DET siklusu yapılan hastalar HCG enjeksiyonu yapıldığı gün ölçülen EK'a göre 3 gruba ayrılmıştır:

1. $EK \leq 8$ mm

2. $8.1 \leq EK \leq 13$ mm

3. $13.1 \leq EK \leq 23$ mm aralığı

Hastalar yaşa göre 2 gruba ayrılmıştır:

1. < 35

2. $\geq$ 35

Sonuç: Tüm hastalar içinde 534 (%21.8) hastanın endometriyumu ince ($\leq$ 8 mm), 1697 (%69.4) hastanın orta kalınlıkta (8.1-13 mm), 216 (%8.8) hastanın endometriyumu kalın ($>$ 13 mm) olduğu görüldü. İnce endometriyumu olanların %14.6'sı, orta kalınlıkta endometriyumu olanların %25.6'sı ve kalın endometriyumu olanların %31.0'inin canlı doğum yaptığı gösterildi ($p<0.001$).

Hem TET, hem de toplam hasta grubu için EK arttıa biyokimyasal gebelik, gebelik kesesi mevcut olan gebelik, klinik gebelik, canlı doğum oranı artmaktadır. TET yapılan hastalarda EK ile kese mevcut olan gebelik, klinik gebelik, canlı doğum arasında korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Biyokimyasal gebelikle EK arasında korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Anahtar kelimeler: İVF, taze embriyo, dondurulmuştur embriyo, endometriyal kalınlık, gebelik, embriyo transferi, klinik gebelik.

THE RELATIONSHIP OF ENDOMETRIAL THICKNESS AND PREGNANCY IN CASES WITH FROZEN EMBRYO AND FRESH EMBRYO TRANSFER

ABSTRACT

Objective: Infertility is defined as couples not having 12-month pregnancy despite regular vaginal intercourse without protection. The aim of the study is to investigate the relationship between endometrial thickness and pregnancy in cases with frozen embryo transfer and fresh embryo transfer in infertile women who underwent IVF / ICSI (in vitro fertilization/Intra cytoplasmic Sperm Injection).

Method: In this retrospective, patients admitted to Erciyes University Medical Faculty IVF Unit between January 2004 and March 2020 were included. Female patients with infertility heart disease pathology (endometriosis), oncological disease, and unicorn uterus were excluded. Infertility testing was included in patients with unexplained tubal factor, male factor, PCO, hypogonadotropic hypogonadism, low ovarian reserve, advanced age (38 years and above). The study included 2234 fresh embryos and 211 frozen embryo transfers from IVF patients. Results: Fresh embryo transfer is based on the applicable day of HCG injection in the cycles of the endometrium. Demographic findings included in fresh embryo transfer cycles: Patient age, BMI, E2 value on the day of HCG administration, endometrium application on the day of HCG administration E2 value was not measured in FET (frozen embryo transfer) cycles. Demographic findings included in FET cycles: patient age, BMI, endometrium applications on the day of initiation of progesterone therapy. Both groups of fresh embryo transfer and FET patients were divided into 3 groups according to the endometrial thickness measured on the day of HCG injection:

1. $ET \leq 8$ mm

2. $8.1 \leq ET \leq 13$ mm

3. $13.1 \leq ET \leq 23$ mm range

The patients are divided into 2 groups according to age:

1. < 35

2. ≥ 35

Conclusion: Among all patients, 534 (21.8%) patients had a thin endometrium (8 mm), 1697 (69.4%) patients had medium thickness (8.1-13 mm), 216 (8.8%) patients had a

thick endometrium ($>13\text{mm}$). It was shown that 14.6% of those with thin endometrium, 25.6% of those with medium-thickness endometrium and 31.0% of those with thick endometrium had live births ($p<0.001$).

Biochemical pregnancy, pregnancy with gestational sac, clinical pregnancy and live birth rate increase as the ET increases for both fresh embriyo tranfer and total patient group. However, in patients who underwent fresh embriyo tranfer, the correlation between ET and pregnancy with a pouch, clinical pregnancy, and live birth was found to be statistically significant ($p<0.001$). The correlation between biochemical pregnancy and ET was not found to be statistically significant.

Keywords: IVF, fresh embryo, frozen embryo, endometrial thickness, pregnancy, embryo transfer, clinical pregnancy

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnfertilitenin başlıca neden olduğu kadın faktörleri aşağıdakileri kapsar:

► Ovulatuvar disfonksiyon, düşük over rezervi, reproduktif sistemde anatomik, endokrin, genetik, fonksiyonel veya immunolojik anormallikler, kronik hastalık, yeterli koitusla uyumsuz seksüel durum dahildir. Fertilite kadının klinik gebelik oluşturma kapasitesidir. Klinik gebelik intrauterin veya ektopik olarak bir veya birkaç gestasyonel kesenin ultrasonografik olarak vizualize edilmesidir. Biyokimyasal gebelik beta HCG'nin kanda veya idrarda gösterilmesidir (1). İnfertilitenin reproduktif yaştaki çiftlerin %15.5'ini etkilediği tahmin edilmektedir. 40 yıldan uzun süredir olan infertilite tedavisinde İVF'in etkisi artmaya başlamıştır (2).

Dünyada her yıl bir milyondan fazla İVF tedavi siklusu yapılmaktadır ve bu sayı giderek artmaktadır (3). Bununla birlikte, her siklus için canlı doğum oranı yaklaşık %26'dır ve çiftlerin %50'si çoklu tedavi sikluslarından sonra bile çocuk sahibi olamamaktadır (3).

Başarılı bir İVF için 3 anahtar faktör vardır:

1. Endometriyal reseptivite
2. Embriyo kalitesi
3. Hasta yaşı

Genellikle, maternal yaş başarılı İVF sonucu için oldukça önemli bir negatif prediktör olarak kabul edilirken, iyi morfolojik embriyo kalitesi İVF sonuçları ile pozitif

korelasyona sahiptir. Endometriyal reseptivite insan üremesi ve İVF sonuçlarının önemli bir parçasıdır (4).

EK ile gebelik sonuçları arasındaki ilişkinin en önemli nedenlerinden biri EK'nın endometriyal reseptiviteyi temsil etmesidir. Endometrium reseptivitesi fizyolojik koşullar altında doğal adet siklusunda ovulasyondan sonra 7 gün civarında, implantasyon penceresi döneminde endometriyumun embriyoları kabul etme yeteneğini ifade eder (5).

EK endometriyal reseptivitenin prognostik göstergisidir (4). EK İVF tedavisinde kolayca ölçülür ve rutin olarak değerlendirilir. EK, İVF başarısında önemli bir faktördür (3). Bu çalışmanın amacı İVF yapılan hastalarda taze ve dondurulmuş embriyo transferinde EK ile gebelik ilişkisini araştırmaktır. Ek olarak taze ve dondurulmuş embriyo transferinde BKİ'nin, E2 değerinin, hasta yaşının EK'nı etkileyip etkilemediğini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

İnfertilite herhangi bir korunma yöntemi kullanmadan çiftlerin düzenli olarak vajinal seksüel ilişkiye rağmen 12 ay süresince gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır (6). Ancak subfertilite terimi üreme etkinliği azalmış kadınlar veya çiftleri tanımlamak için kullanılır. Sağlıklı genç çiftlerin yaklaşık %85-90'ında 1 yıl içinde gebelik beklenir (7; 8). İnfertilite, çiftlerin yaklaşık %10-15'ini etkiler. Fekundabilite gebelik ile sonuçlanan bir siklus olma olasılığıdır. Siklusun canlı doğum ile sonuçlanma olasılığı fekunditedir (9).

2.1. Infertil Çiftlerin Değerlendirilmesi

Kadın ve erkekte temel infertilite araştırmalarına aynı anda başlanmalıdır. İlk yapılması gereken detaylı hikayenin (reprodüktif, medikal, aile hikayesi) alınmasıdır (6).

İnfertilite değerlendirmesi genellikle 35 yaşın altındaki kadınlarda bir yıl düzenli korunmasız cinsel ilişkiden sonra ve 35 yaş ve üstü kadınlarda altı ay korunmasız cinsel ilişkiden sonra başlatılır (10).

Erkek temel infertilite araştırılmasında detaylı hikayenin alınmasından sonra ilk yapılacak test semen analizidir (6).

2.2. İnfertilite Nedenleri

Ovulasyon disfonksiyonu (%20-40), tubal ve peritoneal patoloji (%30-40) ve erkek faktörleri infertilitenin başlıca nedenleridir.

İnfertil çiftlerin yaklaşık %20'sinde tek başına infertilite nedeni erkeklerde kötü semen analizidir (11).

2.2.1. Ovulasyon Disfonksiyonu

Genel olarak infertil çiftlerin %15'ini ovulasyon bozuklukları oluşturmaktadır. Oligo-ovulasyon ve anovulasyon gibi ovulasyon bozuklukları gebe kalmayı engelleyecek kadar şiddetli olabilir (12). İnfertilitenin tek nedeni anovulasyon olduğunda gebelik prognozu oldukça iyidir. Çünkü modern ovulasyon indüksiyon protokolleri oldukça etkilidir (13).

2.2.2. Tubal Patolojiler

Tubal ve pelvik patoloji oosit ve sperm hücresinin hatalı taşınmasına sebep olmaktadır (14). Çok kuvvetli bir şekilde kanıtlanmış, tubal infertilite nedenleri; enfeksiyonlar (klamidya, gonore, genital tüberküloz), intrauterin kontraseptif araçlar, endometriyozis, abdominal cerrahi sonrası komplikasyonlardır (15). Bu durumlar tam fimbriyal tıkanmaya ikincil olarak fallop tüpünün distal kısmının gerilmesi ile tanımlanan hidrosalpenksin oluşumuna yol açabilir (16).

2.2.3. Erkek infertilitesi

İnfertilite tüm erkeklerin %12'sini etkiler (13). Erkek infertilitesi nedenleri:

1. İdiyopatik Erkek İnfertilitesi
2. İnmemiş Testis
3. Ürogenital Enfeksiyonlar
4. Cinsel Ejakulatuar Disfonksiyon
5. Varikosel
6. Hipogonadizm
7. İmmünolojik Faktörler

8. Obstrüksiyonlar

9. Diğer Nedenler

2.2.4. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite anovulasyon, tubal patoloji, kötü sperm kalitesi ve infertilitenin diğer bilinen nedenleri olmadan 12 ay korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalınamaması olarak tanımlanır (17).

2.3. İnfertilitenin Tanısı

İnfertilitenin esas tanı yöntemlerine ovulasyon testleri, semen analizi ve tubal patern değerlendirilmesi dahildir (18). İVF tekniklerinden önce histerosalpingografi (HSG) ve laparoskopinin yoğun kullanımı tubal infertiliteyi incelemede çok önemlidir (15).

2.3.1. HSG

HSG, fallop tüpü açıklığının yanı sıra uterus ve serviksin morfolojisini değerlendirmek için kullanılan değerli bir radyolojik prosedürdür (19). HSG'nin tüp tıkanıklığını tespit etmede duyarlılığı %94 ve özgüllüğü %92'dir (20). HSG'deki izlenen dolma defekti; sineşi, polipler, submukozal leiomyomlar veya endometriyal hiperplazi gibi endometriyal patolojilere tanı koymaya yardım eder (21).

2.3.2. Ultrasonografi

Ultrasonografi artık infertil çiftlerde kadın partnerin araştırılması ve yönetiminde çok önemli bir rol oynamaktadır. Ultrasonografi ile fibroidlerin endometriyum ile ilişkisi ve endometriyal poliplerin ve diğer yapıların implantasyon yerine göre konumu tanımlanabilir. Ayrıca adenomyozisi teşhis etmek, konjenital uterin anomalileri ortaya çıkarmak, ovaryan ve ekstraovaryan patolojilerin ayırıcı tanısında da kullanılabilir (22).

2.3.4. Laparoscopi

Genel olarak, tanısal laparoscopi açıklanamayan infertilitede aşağıdaki durumlarda kullanılır:

- Tüplerin açıklığını belirlemek için
- İÜİ öncesi tedaviyi belirlemek veya başarısız İÜİ sonrası

Laparoskopi infertil çiftlerde tedavi ve teşhis amaçlı olarak endometriyozis, başarısız İVF'ten sonra, önemli pelvik yapışıklıklar, hidrosalpenksler, PKOS'da da kullanılabilir (23).

2.3.5. Histeroskopi

Makroskopik intrakaviter patolojilerde histeroskopi tanı ve tedavi için altın standart yöntemdir. Cleveland'da Dr. Linda Bradley histeroskopun uterus için bir stetoskop olarak düşünülmesi gerektiğini söylemiştir. Histeroskopi ile tespit edilebilen intrauterin patolojiler (endometriyal polip, leiomyom, endometrit, sineşi vs.) üreme sonuçları üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir (24).

2.3.6. Semen Analizi

Erkek hastanın değerlendirilmesinde semen analizi en önemli test olsa da, erkek infertilitesini belirlemek için mutlak değildir. Anormal test sonuçlarına sahip kişiler yine de fertil olabilirler ve bunun tersine, referans aralığı içinde sonuçlara sahip kişiler infertil olabilirler (25).

2.4. İnfertilite Tedavisi

Tıp mesleği, farklı türde infertilite tedavi yöntemleri sunmaktadır: Farmakolojik, cerrahi ve YÜT. YÜT, diğer yöntemlerin yanı sıra, İÜİ ve İVF'i içerir (26).

2.4.1. YÜT

İnfertilitede yardımcı üreme teknikleri dünyada başarı oranına göre esas tedavi yöntemidir (27). Kadın üreme hücreleri olan oositlerin vücut dışında tüm manipulasyonlarını içeren teknikler YÜT'dir. İVF, YÜT'nin ilk ve halen kullanılan en yaygın formudur (28). İVF, uzun yıllardır kullanılan en iyi YÜT'nden biridir (6). İVF ile elde edilen ilk gebelik 1976 yılında bildirilen ektopik gebeliktir (28). İVF gonadotropinlerin kullanılmasıyla over stimülasyonundan başlayan, sedasyon altında

elde edilen oositlerin laboratuvarda fertilizasyon sağlanmasıyla embriyoların uterus içine transferi ile devam eden çok aşamalı bir süreçtir (29).

İVF ilk defa tedavi edilemeyen tubal hastalık kaynaklı infertilitede uygulanmıştır (30). 40 yıl önce ilk İVF bebeği olan Luis Brown'ın İngiltere'de doğmasından beri İVF ve ET teknolojisi infertilitede en etkin tedavi yöntemidir ve dünya çapında yaygınca kullanılmaktadır. İVF başarı oranı son 4 dekatta oldukça gelişmiştir. Fakat bu teknolojinin bazı sınırlamalarına bağlı olarak birçok hastanın sonuçları halen tatmin edici olamamaktadır (29).

2.4.2. KOH

KOH da ilk adım overleri multiple oosit maturasyonuna teşvik etmek ve bundan dolayı da maksimum başarılı gebelik şansına ulaşmaktır. Ama KOH'un açık yan etkisi hastaların, oositlerin, hatta embriyoların bile suprafizyolojik E2 dozlarına maruz kalmasıdır (29). Gonadotropin dozlarının veya preparat tipinin ayarlanması ve follikül büyümesi takip edilerek over stimülasyonu kontrol edilir (31). Tüm hastalar için aynı gonadotropin dozu, kullanım süresi, uygulama şekilleri eşit olmadığı gibi her hasta için uygun bir protokol gerekliliği pratikte çok farklı stratejiler oluşturulmasına neden olmuştur. Tüm hastalar için uygun bir tek protokol yoktur. Her hastanın kendi özelliklerine uygun şekilde bireyselleştirilerek, gebelik şansını en yüksek seviyeye çıkaran, çoğul gebelik ihtimalini minimuma düşüren, iatrojenik ve önlenabilir riskleri yok edebilecek en güvenli ve etkin tedavi kullanılır (32).

2.4.3. İÜİ

Hazırlanmış erkek sperminin uterus içine yerleştirilmesidir (33). İÜİ, açıklanamayan infertilitenin birinci basamak tedavisidir ve birçok ülkede yaygın olarak uygulanmaktadır. Doğal sıklusta veya over stimulasyonu sikluslarında yapılabilir (34). İÜİ yapılmasındaki mantık, sperm veya servikal mukus anormallikleri olsa bile fertilizasyon bölgesinde hücre yoğunluğunu artırmaktır (35).

2.4.4. İCSİ

Kadın üreme hücreleri olan oositlerin toplanmasının ve etrafındaki granüloz hücrelerinin mekanik temizlenme ve enzimatik olarak eritilmesinin ardından bir oosit sitoplazması içine hazırlık aşamasından geçirilmiş tek bir sperm hücresinin enjekte edilmesi ile sonuçlanan evreler dizilimidir (36).

İCSİ prosedürü başlangıçta şiddetli erkek infertilitesini tedavi etmek için geliştirilse de daha sonra subfertil hasta popülasyonunun tedavisinde ve hatta bu invazif prosedürü gerektiren bir teşhisin olmadığı durumlarda da sıklıkla kullanılmaktadır (37).

2.5. İmplantasyon Bozukluğu

İmplantasyon, embriyonun endometriyumun derin katmanlarına gömülü olması için yüzeyel epitel üzerinden migrasyonu sonrası kendini yüzeyel katmana bağlaması ve derin katmana invazyonunu içeren bir süreçtir. İmplantasyon başarısızlığı, embriyo veya uterus faktörlerinin bir sonucu olabilir. Bu durumun altında yatan herhangi bir neden olup olmadığını belirlemek için kapsamlı araştırmalar yapılmalıdır (38).

KOH esnasında östrojen artışının yanında gelişen ve implantasyonu negatif etkileyen bir sıra fizyolojik değişiklikler mevcuttur (36):

1. Endometriumun gen ekspresyonundaki değişiklikler
2. Bağışıklık sisteminin azalmış kapasitesi
3. Vasküler endotelial büyüme faktörü artışı
4. Menstrual siklus gününe göre ilerlemiş endometriyal gelişim
5. Myometriyal peristaltik hareket değişiklikleri

2.6. EK

Normal bir adet siklusu boyunca EK ve ekojenitede değişiklik olduğu izlenmiştir. Endometriyum menstrüel kanama döneminde ince ve myometriyuma kıyasla hiperekojen olarak izlenir (39).

EK, endometriyal-myometriyal bileşkenin 2 arayüzü arasındaki maksimum mesafe olarak uterusun orta sagittal kesitinde ölçülür. Endometriyal morfoloji, patern olarak sınıflandırılır:

Patern A: üçlü katman merkezi bir çizgiye sahip hipoekoik bir endometriyum

Patern B: zayıf tanımlanmış dış duvarlara ve merkezi ekojenik çizgiye sahip izoekoik endometriyum

Patern C: homojen hiperekoik morfoloji (4).

2.6.1. Endometriyum ile Gebelik İlişkisi

Endometriyum, adet siklusun proliferatif fazında kalınlaşarak embriyonun implantasyonu için uygun ortamı temin etmektedir. Ovulyasyondan sonra progesteron salgılanmasıyla birlikte endometriyum embriyonun implantasyonu için uygun duruma gelmektedir. Fertilizasyon oluşur ve gebelik gerçekleşirse endometriyum plasenta gelişene kadara ilk birkaç hafta embriyonun beslenmesini ve gelişmesini temin etmektedir. Yapılan farklı çalışmalarda gebe kalanlarda gebe kalmayanlara göre EK'nın anlamlı derecede arttığı görülmektedir (40).

EK ve morfolojiyi başarılı implantasyonla ilişkilendiren çalışmalar, başarılı implantasyon için en önemli faktör olan embriyo kalitesinin kontrol edilmesindeki zorluklarla karşılaşmaktadır. Bununla birlikte, IVF sikluslarında yapılan çoğu büyük çalışma, ortak bir görüş olmamasına rağmen hem EK hem de üç katmanlı endometriyumun klinik gebelik oranı ile pozitif bir ilişkisi olduğunu göstermektedir. Diğer çalışmalar, klinik gebeliğin daha düşük bir EK eşliğinde önemli ölçüde azaldığını tespit etmiştir; bu değer 6 ile 8 mm arasında değişebilir (22). Zhang ve arkadaşları morfolojik olarak iyi blastosistleri olan kadınlara ET yapılan büyük bir retrospektif çalışmada, oosit toplama günündeki EK'nın artmış canlı doğum oranıyla ilişkili olduğunu buldular. Ancak canlı doğumlar <6 mm EK'ı olan kadınların üçte birinde elde edildi (4). Ahlam Al-Ghamdi ve ark. yaptığı çalışmada EK <6 mm olan kadınlarda gebelik oranı sadece % 29.43 olarak görüldü (41).

Kadının gebe kalması için HCG enjeksiyonu gününde EK'nın en az 7 mm ölçülmesi gerekmektedir (42). Başarılı bir gebelik için embriyo implante olmalı, anne dolaşımı ile bağlantı kurulmalıdır. Bu işlem için endometriyum reseptivitesi iyi olmalıdır (3). İnce endometriyum embriyo implantasyonunun başarısını önemli derecede düşürmektedir (43). EK ile İVF başarısı sonuçları arasındaki ilişki hala tam belli değildir. Bu ince endometriyumu olan kadınlarda endometriyumda bazal oksijen konsantrasyonunun artmasının embriyo implantasyonuna zararlı etki verebilmesi ile ilişkili olabilir.

Taze embriyo sikluslarında EK ve gebelik arasında önemli ilişki olduğuna dair birçok çalışma vardır. Yapılan çalışmalarda DET sikluslarında EK'nın gebelik sonuçlarına önemli katkıda bulunmadığı tespit edilmiştir (4).

Zizhen Guo ve ark.yaptığı çalışmada TET sonrasında, $EK > 12$ mm olan kadınlara kıyasla $EK \leq 7.5$ mm olan kadınlarda SGA riski iki kat artmıştır. Bundan dolayı İVF/İCSİ ile gebelik elde ettikten sonra ince EK'lı olan kadınların SGA bebek doğurma riskini azaltmak için prenatal yakın takip edilmesini önermişler (44).

Taze sikluslarda endometriyum < 11 mm ise E2 desteği gerekir (3). Genellikle minimum 6 ile 8 mm'lik bir değer altındaki EK'nın, İVF sonuçları için negatif prediktif değer gösterdiği kabul edilmektedir. $EK > 9$ mm olan hastalarda klinik gebelik ve canlı doğum oranları anlamlı olarak daha yüksektir. Yine de bazen ince bir endometriyuma rağmen implantasyon meydana gelebilir. Tao Zhang ve ark. yaptığı meta analize göre önceki taze siklus EK'nın sonraki DET siklus EK ile ilişkili olduğunu bildirmişler, bu da EK 11.5 mm veya daha az olan taze siklusların DET yapılan sikluslarda başarılı bir gebelik için prediktör faktör olabileceğini gösterir (4).

Taze sikluslarda ince endometriyuma sahip olan kadınlarda yeterli endometriyal gelişim için EK E2 stimülasyonu yardımcı olabilir (4).

Ovulasyondan önce östrojen, endometriumun büyüme ve yenilenmesinde önemli bir etkiye sahiptir (45).

2.6.2. Endometriyal Büyüme Faktörleri

Fizyolojik yollara veya ilgili mekanizmalara uyan normal endometriyal büyümede üç ana yaklaşım mevcuttur: hormonal tedaviler, vasküler tedaviler ve büyüme faktörü tedavileri.

Hormonlar, özellikle östrojen, endometriyal büyüme aşamasında folliküler süreçte önemli bir rol oynar. Bu nedenle, ince endometriyumun üstesinden gelmek için birkaç hormonal strateji teşvik edilmiştir. Noemie Ranisavljevic ve ark. yaptığı meta analize göre E2 uygulama ayarlaması, folliküler fazda HCG hazırlığı veya luteal faz sırasında gonadotropin releasing hormon agonisti gibi hormonal tedaviler test edildi (45).

İnce endometriyum yönetimi için önerilen uterus kan akımını iyileştiren çeşitli tedaviler yapılmıştır. Aslında ince endometriyumda yüksek uterin radyal arterin kan akış empedansı bildirilmiştir. Bu nedenle uterus kan akımını artırarak EK'ta iyileşme beklenebilir. Noemie Ranisavljevic ve ark. yaptığı meta analize göre ince endometrium tedavisinde sildenafil sitrat, aspirin, pentoksifilin-tokoferol veya elektrostimülasyon önerildi (45). Aspirin ile tedavi edilen hastalarda önemli ölçüde daha yüksek implantasyon oranı gösterildi (%24'e karşı %9, $p<0.05$). Düşük doz aspirinin uterus kan akımını iyileştirdiğine inanılmaktadır.

Endometriyal büyümeye etkisi olan farklı büyüme faktörleri vardır.

Noemie Ranisavljevic ve ark. yaptığı meta analize göre büyüme faktörünün intrauterin aşılmasının kullanımı önerildi (45).

Granüloz kolon stimüleedici faktör veya plateletle zengin plazma gibi tedaviler

2.7. Embriyo Gelişimi ve Takibi

Embriyo gelişiminin ilk evresi HCG enjeksiyonu yapılmasının ardından 32-36. saatler arasında yapılan yumurta toplama ve sperm hücresi alımını takiben gerçekleştirilen mikroenjeksiyon işlemi ile fertilizasyonun gerçekleştirilmesi ile sağlanır.

Fertilizasyonun sağlanmasını takiben laboratuvar ortamında 3-5 gün süre ile embriyo gelişimi ve kalitesi takip edilir (46).

2.7.1. Embriyo Transferi (ET)

ET prosedürü, İVF tedavisinin pik noktasıdır ve başarıyı veya başarısızlığı etkileyebilecek çok önemli bir adımdır (22). ET sikls YÜT siklusu olup bir veya birkaç tane taze veya dondurulupzlmş embriyoların bölünme veya blastosist evresinde uterus veya fallopi tüplerine transferidir (27).

YÜT ile embriyolar genellikle bölünme evresinde (yumurta toplamadan sonra 2 ila 3. gün) veya blastosist (yumurta toplamadan sonra 5 ila 6. gün) evresinde bir kadının uterusuna transfer edilir. Yakın zamana kadar, çoğu YÜT siklusu embriyoları bölünme evresinde transfer ederken, sonraları embriyoları blastosist evresinde transfer etme eğilimi başlamıştır, çünkü bu uterus içine hareket eden doğal siklus embriyoları ile hemen hemen aynı aşamaya denk gelmektedir (47).

Embriyo gelişimindeki potansiyelin n görülememesi ve kadının gebe kalma ihtimalini artırmak için, bazı kliniklerde birden fazla ET tercih edilir. Birden fazla ET edilmesi istenmeyen çoğul gebeliklere, SGA bebeklerin doğmasına, preterm doğumlara neden olur. ABD ve Birleşik Krallık 'ta, ET yapılması önerilir (48).

2.7.2. ET Tekniği

ET tekniğinin temel kuralları:

1. Kateter tarafından endometriyumun bozulmasından kaçınmak.
2. Uterus kasılmalarının indüksiyonunu en aza indirmek.
3. Embriyoları korumak.
4. Embriyoları uterin kavite içinde en uygun pozisyonda bırakmak.

Kateterin yerleştirilmesi ultrason eşliğinde genellikle transabdominal olarak yapılır, çünkü işlemi vajinada spekulum varken transvajinal olarak gerçekleştirmek zordur. Bu

nedenle, hastanın mesanesi orta derecede dolu olmalıdır, bu da ultrason görüntülemesini iyileştirir ve antevert uterusu "düzeltmeye" yardımcı olur. Transabdominal ultrason, operatöre ET kateterini, özellikle akut ön gerilimli veya retrovert uterus veya uzun servikal kanalı olan hastalarda internal servikal os boyunca yönlendirmesine yardımcı olur. Operatör bu bilgiyi, embriyo kateterinin ucunu hastanın uteroservikal açısına uyacak şekilde kalıplamak ve zor veya kanlı girişleri azaltmak için kullanabilir. Aynı zamanda, endometriyumun bozulmasını önlemek için tüm geçiş boyunca kateter ucunun doğrudan görüntülenmesine izin verir. Abdominal ultrason eşliğinde gerçekleştirilen embriyo transferlerinin, klinik dokunmatik yöntemle göre gebelik oranlarını %4 ile %8 artırdığı ve zor transferlerin sayısını azalttığı gösterilmiştir (22).

2.7.3. TET

Geleneksel olarak, İVF veya İCSİ tedavileri, İVF/İCSİ prosedüründe oositleri toplamak için kullanılan over hiperstimülasyonundan hemen sonra taze bir embriyo transferinden oluşur (49).

Taze transferler için prosedür genellikle bir ameliyathanede yumurta toplamadan 3 ile 6 gün sonra gerçekleştirilir, zamanlama embriyonun bölünme veya blastosist aşamasında transfer edilip edilmediğine göre belirlenir (22).

TET için hastalar, oosit üretimini stimule etmek amacıyla birkaç hafta hormon tedavisi alır. Oosit toplanılır, döllenir ve aynı işlem sırasında anneye bir veya daha fazla embriyo yerleştirilir. Ancak birçok klinik artık evrensel olarak tüm embriyoların dondurulmasını ve hastanın yeni bir adet siklusuna girmesi için birkaç hafta beklenmesini önermektedir.

Duke'da üreme endokrinolojisi ve fertilité alanında görevli Kelly Acharya TET'nin başka avantajları olabileceğini de söylemektedir. Hasta açısından bakıldığında, devam edip yeni bir transfer yapabilirlerse, bu onları ek bekleme ve başka bir hormon siklusu alma zorunluluğundan kurtarır. Dondurma ayrıca bir veya iki ay daha beklemeye ve prosedürün başarılı olup olmayacağını bilmemeye yol açabilir, bu da hastalar için duygusal olarak yorucu olabilir. (50).

2.7.4. DET

Embriyoların dondurulması üreme kapasitesini korumak için bilinen en iyi tekniktir. Dondurulmuş/çözülmüş embriyolar YÜT sikluslarının yaklaşık %20'sinde kullanılmaktadır (51).

İnsanda dondurulmuş embriyodan ilk canlı doğum 1984 yılında gerçekleştirildi (48).

Geleneksel İVF/İCSİ tedavisinde, TET'i muhtemelen, yeterli embriyo mevcut olduğunda sonraki sikluslarda bir veya daha fazla dondurulmuş ET izler. Alternatif olarak, uygun embriyoları 'dondurmayı' ve dondurulmuş embriyoları yalnızca sonraki sikluslarda transfer etmek tercih edilebilir, bu aynı zamanda 'hepsini dondur' stratejisi olarak da bilinir. "Tümünü dondur" stratejisinde, tüm embriyolar, overlerin stimule edilmediği daha sonraki zaman noktasında transfer edilmek üzere dondurulur. Bu nedenle, Ovaryan Hiperstimulasyon Sendromu (OHSS), gebelik oluştuğunda daha şiddetli olduğundan, bu yöntem OHSS riskini azaltabilir. Ayrıca araştırmalar, bir kadının fertilité ilaçlarına verdiği hormonal tepkinin endometriyumunu etkileyerek embriyonun implante edilmesini zorlaştırdığını ileri sürmüştür. Bu nedenle, embriyoların dondurularak daha sonra endometriyumun fertilité ilaçlarından etkilenmediği zamanlarda transfer edilmesi faydalı olabilir. Son on yılda, giderek artan sayıda klinik uygulamalarda standart bir tedavi stratejisi olarak 'hepsini dondur' stratejisi uygulanmıştır. Uygulamada, 'hepsini dondur' stratejisi ve geleneksel strateji teknik olarak değişebilir (49).

DET'ler artık giderek daha fazla uygulanmaktadır ve bunlar için ultrasonda EK 7 ile 8 mm'ye ulaşana kadar oral östrojen verilmesi ve daha sonra transfer edilen embriyonun gelişme aşamasına orantılı gün sayısı için vajinal progesteron eklenmesi gerekir (22).

Son yıllarda İVF tedavisinde DET siklusu sıklığı artmaktadır. YÜT Derneğinin yaptığı araştırmalara göre 2006-2012 yılları arasında yapılan İVF siklusları arasında DET siklusları %82,5'a kadar çıkmıştır (52). DET sikluslarının artmasının 4 esas nedeni vardır:

1. Embriyo dondurma ve çözme teknolojilerinin gelişmesi ve başarılı sonuçların artması.
2. Prenatal genetik tanı da tek embriyo transferinde hızlı artış ve dondurmak için embriyo sayısının artması.
3. Endometriyum ile transfer edilen embriyo arasında KOH'ta folliküler fazda E2 ve progesteron seviyesinin artması ile morfoloji ve biyokimyasal değişiklikler sonucu asenkronizasyon.
4. Birçok çalışmada DET sikluslarında pozitif neonatal ve perinatal sonuçların izlenmesi (53).

Canlı doğum oranı DET sikluslarında birkaç yayında önemli derecede yüksek olarak rapor edilmiştir (54; 55). Buna karşılık diğer taraftan TET ve DET sikluslarında canlı doğum oranında istatistiksel olarak önemli fark tespit edilmemiştir. Canlı doğum oranı dışında dondurulmuş ve taze embriyo siklusları arasında diğer klinik sonuçlara ait kanıtlar net değildir (implantasyon, biyokimyasal gebelik, klinik gebelik, abortus oranı gibi) (56; 54; 57) Bundan başka son yıllarda yapılan çalışmalarda DET sikluslarının gebelikte hipertansiyon, plasenta akreata, perinatal mortalitenin artması ile ilişkili olduğu söyleniliyor. Yakın zamandaki bir Cochrane incelemesinde TET ve DET arasındaki gebelik oranları analiz edildi ve bir stratejinin diğerine üstün olmadığını gösteren sadece orta vasıfta delil gösterildi (53). Bosdou ve ark. tarafından yapılan başka bir incelemede yüksek yanıt verenlerde, DET grubunda, TET grubuyla mukayese edildiğinde canlı doğum oranının anlamlı bir şekilde daha yüksek olasılığa sahip olduğu gösterilmiştir. Normal yanıt veren DET ve taze embriyo transferi siklusları arasında canlı doğum oranında önemli fark izlenmemiştir (58). DET siklusları PKOS'lu hastalara daha çok uygulanmaktadır. Çünkü OHSS riskinden dolayı toplanan oosit ve kaliteli embriyo sayısı çoktur. Daha çok oosit toplamak fertilizasyon ve embriyo transferi için daha iyi ve kaliteli embriyo transferi demektir (53). Dondurulmuş embriyolar doğal ve medikal sikluslarda transfer ediliyor. Düzenli adet siklusları dondurulmuş ET için aday sikluslardır (59).

Embriyo kalitesinin rolü İVF'te major belirleyici faktördür. Bazal EK'nın ön görülen etkisine ve EK'nın değişkenliğine rağmen estrogenin endometriyum üzerine etkisi belli

değildir. Endometriyum DET sikluslarında taze sikluslara kıyasla E2'nin suprafizyolojik seviyelerine maruz kalmamaktadır. Bu bize DET sikluslarında embriyo implantasyonuna, endometriyumun etkisini daha iyi araştırmamıza izin verir (27).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Populasyonu ve Dahil Edilme Kriterleri

Bu retrospektif çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Ünitesi'nde gerçekleştirilmiş olup; Erciyes Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar numarası: 11.06.2020/ 96681246). Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Ünitesi'nde Ocak 2004 –Mart 2020 tarihleri arasında 2234 TET, 211 DET yapılan hastalar dahil edilmiştir. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya 18 ve 18 yaş üstü toplam 2445 kadın hasta alınmıştır. İnfertilite nedenleri; açıklanamayan infertilite, tubal faktör, erkek faktörü, PKOS, hipogonadotropik hipogonadizm, düşük over rezervi, ileri yaş (38 yaş ve üzeri) olan kadın hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya infertilite nedenleri; endometriyozis ve onkolojik rahatsızlığı olanlar alınmamıştır. TET sikluslarında endometriyumun HCG yapıldığı günkü kalınlığı baz alınmıştır. TET sikluslarında çalışmaya dahil edilen bulgular: hasta yaşı, BKİ, HCG yapıldığı günkü E2 değeri, HCG yapıldığı günkü EK'dır. DET sikluslarında çalışmaya dahil edilen bulgular: hasta yaşı, BKİ, progesteron tedavisinin başlandığı günkü EK'dır.

3.2. Kullanılan Yöntemler

DET yapılan siklularda hastalara adetın 3. gününden itibaren Estrofem 3x1 tablet başlandı. EK'a göre Estrofem 3x2 veya 4x2 olarak dozları değıştirildi. EK >8 mm tutmaya çalışıldı. Buna rağmen EK <8mm transfer yapılan hastalar da oldu. Luteal faza destek amacıyla hem TET, hem de DET yapılan sikluldaki hastalara ET'inden önce Progestan 3x200 mg başlandı. (3günlük embriyoda 3, 5 günlük embriyoda 5 gün önce). TET siklusların endometriyum HCG enjeksiyonu yapıldığı gün, DET sikluslarında progesteron tedavisinin başlandığı gün değeriendirildi. EK uterus transvajinal ultrason probuyla midsagittal kesitte fundusun 1 cm altından endometriyal myometriyal bileşkenin dış yüzleri arasındaki maksimum mesafeden ölçülmüştür. ET'inden 14 gün sonra HCG'nin serum düzeylerindeki artışı biyokimyasal gebelik, kese mevcut olup ama fetal pol oluşmayanlar kese oluşumu mevcut olan gebelik, fetal kalp atımı pozitif olanlar klinik gebelik, gebeliğı klinik gebelik tanısı konulduktan sonra 24 haftaya devam eden gebeler devam eden gebelik olarak kabul edilmiştir. Gebeliğı 24 hafta üstü sonuçlananlar canlı doğum yapan hastalar, <24 hafta gebelik kaybı spontan gebelik kaybı olarak kabul edilmiştir.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Tanımlayıcı veriler, ortalama $\pm$ standart sapma veya yüzde olarak ifade edildi. Parametrik olmayan gruplar karşılaştırılırken Ki-kare testi kullanıldı. Parametrik grupların karşılaştırılmasında ise student-t testi ve mann whitney u testi kullanıldı. Bulguların korelasyon analizi için Pearson korelasyon testi tercih edildi. Klinik parametreleri tahmin etmek için endometrial kalınlığın canlı doğum oluşması üzerine eşik değerielerini belirlemek için ROC eğrisi analizi yapıldı. ROC eğrisinin altındaki alan, bir belirleme ölçüsü olarak sunulmuştur. Optimum kesme değerielerinin belirlenmesinde Youden indeksi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizler SPSS yazılımı (ver. 20.0; IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. P değeriinin <0,05 olması istatistiksel önemi gösterdiği kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu retrospektif çalışmaya toplam 2445 İVF/İCSİ yapılan kadın hasta dahil edilmiştir. TET yapılan hasta sayısı 2234, DET yapılan hasta sayısı 211'dir. TET siklusu yapılan hastaların %47.7'sinde infertilite nedeni erkek faktörüne bağlı, %32.9'u açıklanamayan infertilite, %5.5'i PKOS olarak izlenmiştir. DET siklusu yapılan hastaların %41.2'sinde infertilite nedeni açıklanamayan, %39.8'i erkek faktörüne bağlı, %12.7'si PKOS'a bağlı olarak izlenmiştir.

Hastalar yaşa göre 2 gruba ayrılmıştır:

1.<35 yaş

2.≥ 35 yaş

Tablo 1. TET sikluslarında infertilite nedenine göre bulgular

İnfertilite nedeni (n:2234)	n	%	Yaş	Ortalama EK	BKİ	E2
Açıklanamayan	735	%32.9	30,8±4.4	10.1±2.3	25,2±4.2	2163 ±1187
PKOS	125	%5.5	28,8±4.3	10.5±2.3	26,7±4.6	2479±1225
Tubal Faktör	108	%4.8	31,1±4.7	9.8±2.3	25,5±4.3	1903±1024
Erkek Faktörü	1067	%47.7	29,1±5.0	10.4±2.2	25,3±4.4	2239±1193
Hipogonadotropik hipogonadizm	55	%2.4	31,5±5.3	9.9±2.8	26,3±4.3	2027±1224
Düşük over rezerv	61	%2.7	31,9±4.7	9.2±2.2	24,0±3.3	1398±919
İleri Yaş	83	%3.7	39,5±2.7	9.7±2.5	26,8±4.6	1549±1127
p			< 0,001	0,350	0,102	0,021

Tablo 2. DET sikluslarında infertilite nedenine göre bulgular

İnfertilite nedeni (n:211)	n	%	Yaş	Ortalama EK	BKİ
Açıklanamayan	87	%41.2	30.7±4.0	9.1±1.8	24.7±4.7
PKOS	27	%12.7	28.8±3.9	8.5±1.6	27.5±4.9
Tubal Faktör	8	%3.7	29.7±4.7	8.1±2.0	27±2.3
Erkek Faktörü	84	%39.8	29.2±4.5	9.4±2.0	24.6±3.9
Hipogonadotropik hipogonadizm	1	%0.47	31	7.5	21
Düşük over rezerv	3	%1.4	35.0±7.0	9.0±2.6	23.3±4.9
İleri Yaş	1	%0.47	40	8.0	24
<u>p</u>			0,366	0,168	0,152

Tablo 3. TET sikluslarında infertilite nedenine göre EK ile canlı doğum ilişkisi

TET (n: 2234)	Canlı Doğum –	Canlı Doğum +	p
İleri yaş (n:83) EK (mm)	78 (%93) 9,6 ± 2,5	5 (%7) 9,9 ± 2,1	0,821
Açıklanamayan; n:735 EK (mm)	557 (%75) 9.9±2.3	178 (%25) 10 ± 2.2	0.001
Tubal faktör (n: 108) EK (mm)	82 (%75) 9.6±2.2	26 (%25) 9.7±2.3	0.140
Erkek faktörü (n: 1067) EK (mm)	786 (%73) 10.2±2.8	281 (%27) 10 ±2.2	<0.001
Hipogonadotropik hipogonadizm (n:55) EK (mm)	45 (%81) 9.8±2.0	10 (%19) 9.9±2.8	0.292
Düşük over rezervi (n:61) EK (mm)	55 (%90) 9.0±2.5	6 (%10) 9.2± 2.2	0.141
PKOS (n:125) EK (mm)	84 (%67) 10.4±2.5	41 (%33) 10.2±2.4	0.313

Tablo 4. DET sikluslarında infertilite nedenine göre EK ile canlı doğum ilişkisi

Dondurulmuş embriyo transferi (n:211)	Canlı Doğum –	Canlı Doğum +	p
İleri yaş (n: 1)	1 (%100)	-	-
EK (mm)	8±N/A	-	
Açıklanamayan (n:87)	72 (%82)	15 (%18)	0,649
EK (mm)	9.1±1.9	8.9±1.6	
Tubal faktör (n:8)	7 (%87)	1 (%13)	0,953
EK (mm)	8.1±2.1	8	
Erkek faktörü (n:84)	71 (%84)	13 (%16)	0,217
EK (mm)	9.5±2.1	8.7±1.5	
Hipogonadotropik hipogonadizm (n:1)	1 (%100)	-	-
EK (mm)	7.5±N/A	-	
Düşük over rezervi (n:3)	3 (%100)	-	-
EK (mm)	9±2.6	-	
PKOS (n:27)	23 (%85)	4 (%15)	0,223
EK (mm)	8.3±1.6	9.5±1.7	

Transfer tipine (taze ve dondurulmuş embriyo transferi), infertilite nedenine göre EK ile canlı doğum oranı korelasyonu yapıldı (Tablo 3 ve 4). Açıklanamayan infertilite nedeni ve erkek faktörü tanısıyla yapılan TET sikluslarında EK ile canlı doğum oranları arasındaki korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p:0.001 ve p<0.001).

TET yapılan grupta infertilite nedeni açıklanamayan infertilite olan hastaların %25'i, infertilite nedeni erkek faktörü olan hastaların %27'inde canlı doğum oranı tespit edilmiştir. Yine aynı grupta infertilite nedeni açıklanamayan infertilitede hastalardan canlı doğum yapanlar HCG enjeksiyonu günü ortalama EK 10 ± 2.2 mm, canlı doğum yapmayanların ortalama EK 9.9 ± 2.3 mm, infertilite nedeni erkek faktörü olanlarda canlı doğum yapanların ortalama EK 10 ± 2.2 mm, canlı doğum yapmayanlarda ortalama EK 10.2 ± 2.8 mm olarak izlenmiştir. DET yapılan sikluslarda infertilite nedenine göre EK ile canlı doğum arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Bu da DET yapılan siklusların sayının az olması ile ilişkilendirildi. TET sikluslarında tüm hastalara bakıldığında ortalama EK 10.2 ± 2.3 mm, DET sikluslarında EK 9.1 ± 1.9 mm idi.

Tablo 5. TET yapılan hastalarda infertilite nedenine göre ince, orta kalın, kalın endometriyum ile kese oluşumu, klinik gebelik, abortus ve canlı doğum ilişkisi.

TET (n:2234)	Kese Oluşumu	Klinik Gebelik	Abortus	Canlı doğum	p
İleri yaş;					0,725
EK ≤ 8 mm (n: 26)	%7	%7	%0	%7	
8.1 ≤ EK ≤ 13 mm (n: 49)	%16	%10	%10	%6	
13.1 ≤ EK ≤ 23 mm (n:8)	%0	%0	%0	%0	
Açıklanamayan:					0.004
EK ≤ 8 (n: 162)	%25	%20	%9	%15	
8.1 ≤ EK ≤ 13 mm (n:515)	%33	%30	%7	%25	
13.1 ≤ EK ≤ 23 mm (n: 58)	%46	%41	%12	%34	
Tubal faktör:					0.022
EK ≤ 8 mm (n: 30)	%6	%6	%0	%6	
8.1 ≤ EK ≤ 13 mm (n: 68)	%38	%33	%5	%32	
13.1 ≤ EK ≤ 23 mm (n:10)	%20	%20	%20	%0	
Erkek faktörü:					0.002
EK ≤ 8 mm (n: 175)	%22	%21	%5	%17	
8.1 ≤ EK ≤ 13 mm (n: 780)	%32	%31	%5	%27	
13.1 ≤ EK ≤ 23 mm(n:112)	%41	%38	%6	%34	
Hipogonadotropik hipogonadizm:					0.781
EK ≤ 8 mm (n: 15)	%13	%13	%13	%0	
8.1 ≤ EK ≤ 13 mm (n: 32)	%21	%9	%3	%18	
13.1 ≤ EK ≤ 23 mm (n:8)	%37	%37	%12	%25	
Düşük over rezerv:					0.087
EK ≤ 8 mm(n: 26)	%15	%11	%11	%3	
EK 8.1 ≤ EK ≤ 13 mm(n: 33)	%12	%12	%0	%12	
EK13.1 ≤ EK ≤ 23 mm(n: 2)	%100	%100	%50	%50	
PKOS :					0.376
EK ≤ 8 mm (n: 18)	%27	%22	%5	%22	
8.1 ≤ EK ≤ 13 mm (n: 94)	%44	%41	%8	%36	
13.1 ≤ EK ≤ 23 mm (n:13)	%30	%23	%7	%23	

Tablo 6. DET yapılan hastalarda ince, orta kalın, kalın endometrium ile kese oluşumu, klinik gebelik, abortus ve canlı doğum ilişkisi.

Dondurulmuş embriyo transferi (n: 211)	Kese oluşumu	Klinik gebelik	Abortus	Canlı doğum	p
İleri yaş;					-
EK ≤ 8 mm (n:1)	%0	%0	%0	%0	
8.1 ≤ EK ≤ 13 mm (n: 0)	NAN	NAN	NAN	NAN	
13.1 ≤ EK ≤ 23 mm(n:0)	NAN	NAN	NAN	NAN	
Açıklanamayan:					0.544
EK ≤ 8 mm (n:31)	%29	%16	%12	%16	
8.1 ≤ EK ≤ 13 mm(n:56)	%19	%17	%1	%17	
13.1 ≤ EK ≤ 23 mm(n:0)	NAN	NAN	NAN	NAN	
Tubal faktör:					0.625
EK ≤ 8 (n:5)	%20	%20	%0	%20	
EK 8.1 ≤ EK ≤ 13 mm (n: 3)	%0	%0	%0	%0	
EK 13.1 ≤ EK ≤ 23 mm (n:0)	NAN	NAN	NAN	NAN	
Erkek faktör:					0.747
EK ≤ 8 (n: 30)	%26	%20	%10	%16	
8.1 ≤ EK ≤ 13 mm(n:51)	%19	%15	%3	%15	
13.1 ≤ EK ≤ 23 mm (n:3)	%0	%0	%0	%0	
Hipogonadotropik hipogonadizm:					-
EK ≤ 8 mm (n: 1)	%0	%0	%0	%0	
8.1 ≤ EK ≤ 13 mm (n: 0)	NAN	NAN	NAN	NAN	
13.1 ≤ EK ≤ 23 mm(n:0)					
Düşük over rezerv:					-
EK ≤ 8 mm (n:1)	%0	%0	%0	%0	
8.1 ≤ EK ≤ 13 mm (n: 2)	%0	%0	%0	%0	
13.1 ≤ EK ≤ 23 mm (n:0)	NAN	NAN	NAN	NAN	
PKOS :					0.497
EK ≤ 8 mm (n:13)	%7	%7	%0	%7	
8.1 ≤ EK ≤ 13 mm (n:13)	%46	%30	%23	%23	
13.1 ≤ EK ≤ 23 mm (n:1)	%0	%0	%0	%0	

Tablo 7. İnce endometriyumu ($EK \leq 8$ mm) olan hastaların TET ve DET sikluslarında infertilite nedenine göre kese oluşumu mevcut olan gebelik, klinik gebelik, abortus ve canlı doğum ilişkisi.

EK $\leq$ 8 mm	Kese Oluşumu	Klinik Gebelik	Abortus	Canlı doğum	p
İleri yaş;					0.926
Taze embriyo (26)	%7	%7	%0	%7	
Dondurulmuş embriyo (1)	%0	%0	%0	%0	
Açıklanamayan:					0.551
Taze embriyo (162)	%25	%20	%9	%15	
Dondurulmuş embriyo (31)	%9	%16	%12	%16	
Tubal faktör:					0.380
Taze embriyo (30)	%6	%6	%0	%6	
Dondurulmuş embriyo (5)	%20	%20	%0	%20	
Erkek faktör:					0.594
Taze embriyo (175)	%22	%21	%5	%17	
Dondurulmuş embriyo (30)	%26	%20	%10	%16	
Hipogonadotropik hipogonadizm:					0.875
Taze embriyo (15)	%13	%13	%0	%13	
Dondurulmuş embriyo (1)	%0	%0	%0	%0	
Ovaryan yetmezlik:					0.963
Taze embriyo (26)	%15	%11	%11	%3	
Dondurulmuş embriyo (1)	%0	%0	%0	%0	
PKOS:					0.285
Taze embriyo (18)	%27	%22	%5	%22	
Dondurulmuş embriyo (13)	%7	%7	%0	%7	

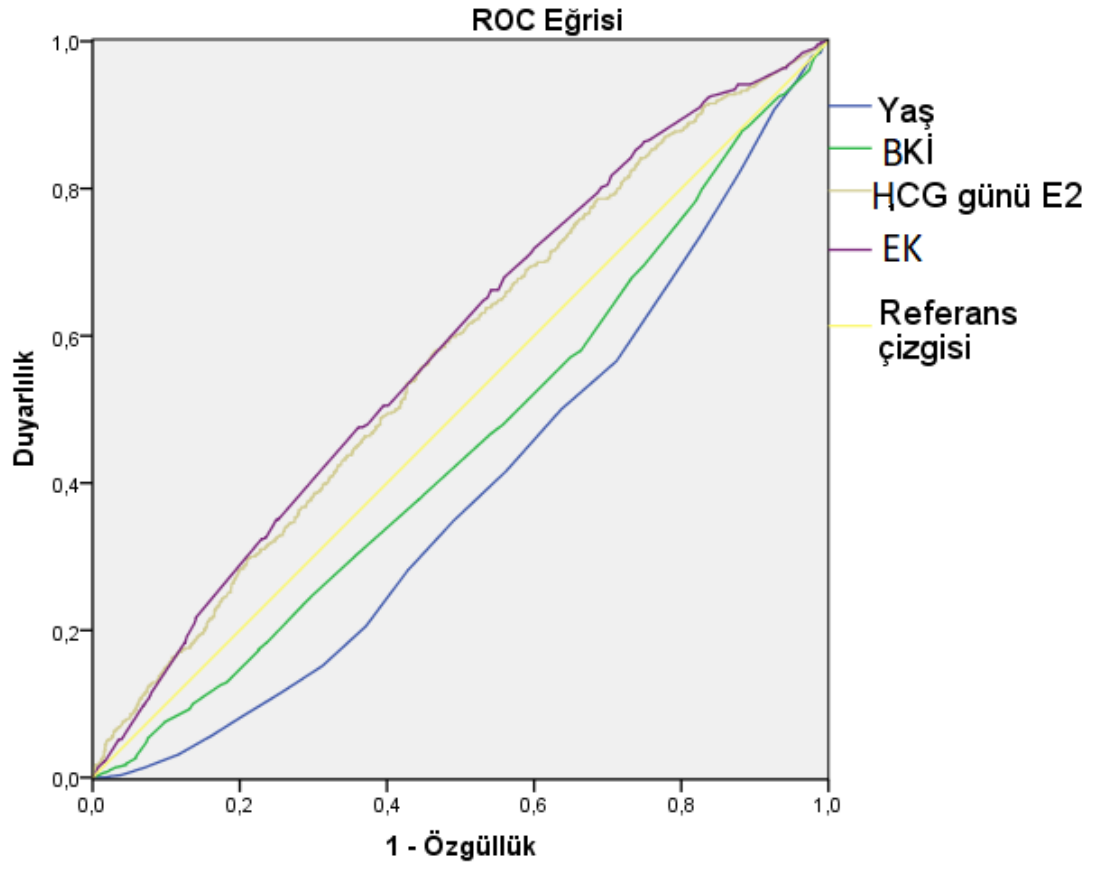
Tablo 8. Orta kalın endometriyumu ($8.1 \leq EK \leq 13$ mm) olan hastaların TET ve DET sikluslarında infertilite nedenine göre kese oluşumu mevcut olan gebelik, klinik gebelik, abortus ve canlı doğum ilişkisi:

$8.1 \leq EK \leq 13$ mm	Kese Oluşumu	Klinik Gebelik	Abortus	Canlı doğum	p
İleri yaş;					-
Taze embriyo (49)	%16	%10	%10	%6	
Dondurulmuş embriyo (0)	N/A	NAN	NAN	NAN	
Açıklanamayan:					0.124
Taze embriyo (515)	%33	%30	%7	%25	
Dondurulmuş embriyo (56)	%19	%17	%1	%17	
Tubal faktör:					0.322
Taze embriyo (68)	%38	%33	%5	%32	
Dondurulmuş embriyo (3)	%0	%0	%0	%0	
Erkek faktör:					0.046
Taze embriyo (780)	%32	%31	%5	%27	
Dondurulmuş embriyo (51)	%19	%17	%3	%15	
Hipogonadotropik hipogonadizm:					-
Taze embriyo (32)	%21	%9	%3	%18	
Dondurulmuş embriyo (0)	NAN	NAN	NAN	NAN	
Ovaryan yetmezlik:					0.782
Taze embriyo (33)	%12	%12	%0	%12	
Dondurulmuş embriyo (2)	%0	%0	%0	%0	
PKOS:					0.274
Taze embriyo (94)	%44	%41	%8	%36	
Dondurulmuş embriyo (13)	%46	%30	%23	%23	

Tablo 9. Kalın endometriyumu ($13.1 \leq EK \leq 23$ mm) olan hastaların TET ve DET sikluslarında infertilite nedenine göre kese oluşumu mevcut olan gebelik, klinik gebelik, abortus ve canlı doğum ilişkisi:

$13.1 \leq EK \leq 23$ mm	Kese Oluşumu	Klinik Gebelik	Abortus	Canlı Doğum	
İleri yaş;					-
Taze embriyo (8)	%0	%0	%0	%0	
Dondurulmuş embriyo (0)	NAN	NAN	NAN	NAN	
Açıklanamayan:					-
Taze embriyo (58)	%46	%41	%12	%34	
Dondurulmuş embriyo (0)	NAN	NAN	NAN	NAN	
Tubal faktör:					-
Taze embriyo (10)	%20	%20	%20	%0	
Dondurulmuş embriyo (0)	NAN	NAN	NAN	NAN	
Erkek faktör:					0.285
Taze embriyo (112)	%41	%38	%6	%34	
Dondurulmuş embriyo (3)	%0	%0	%0	%0	
Hipogonadotropik hipogonadizm:					-
Taze embriyo (8)	%37	%37	%12	%25	
Dondurulmuş embriyo (0)	NAN	NAN	NAN	NAN	
Düşük over rezervi:					-
Taze Embriyo (2)	%100	%100	%50	%50	
Dondurulmuş embriyo (0)	NAN	NAN	NAN	NAN	
PKOS:					0.786
Taze embriyo (13)	%30	%23	%7	%23	
Dondurulmuş embriyo (1)	%0	%0	%0	%0	

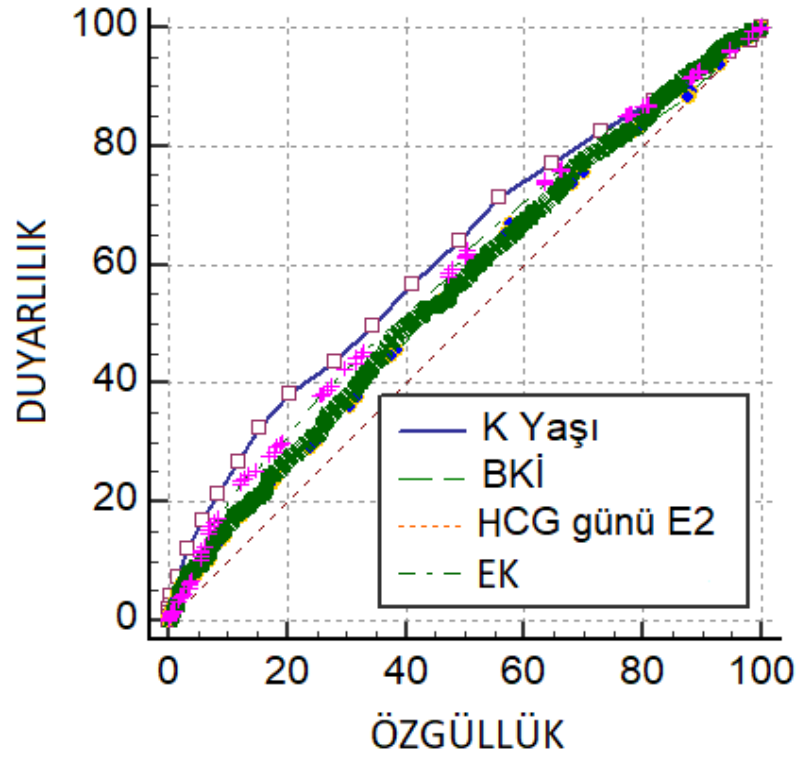
DET yapılan sikluslarda $EK 13.1 \leq EK \leq 23$ mm ölçülen hastalar arasında canlı doğum yapan izlenmemiştir. TET sikluslarda minimum EK 3 mm, maksimum EK 23 mm, DET sikluslarında minimum EK 5 mm, maksimum EK 16 mm olarak ölçülmüştür.



Şekil 1. DET ve TET yapılan olgularda nominal prognostik faktörler ve canlı doğum arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi

Kadın yaşı için AUC:0.391, BKİ için AUC:0.453, E2 için AUC:0.572, EK için AUC: 0.584

Canlı doğum için cutoff değerler bulunamadı.

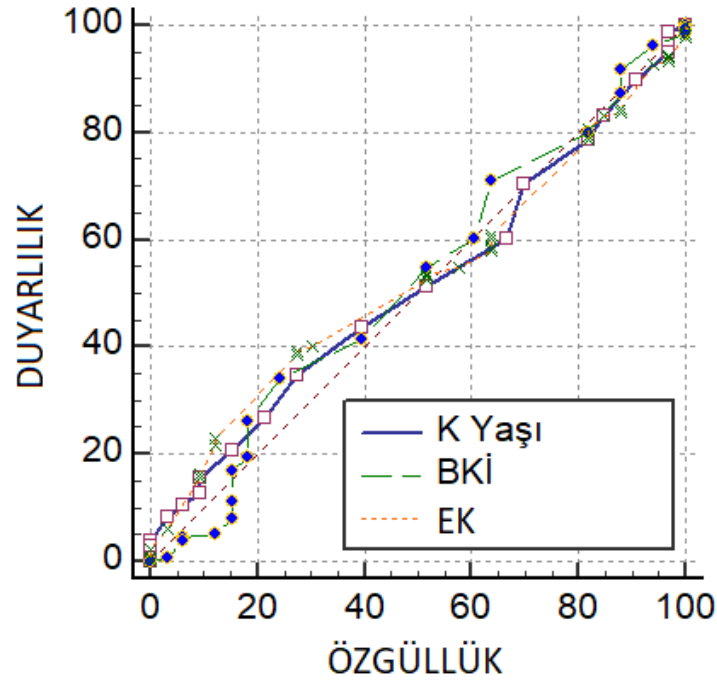


Şekil 2. TET yapılan olgularda nominal prognostik faktörler ve canlı doğum arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi

Canlı doğum için cutoff değerler bulunamadı.

Tablo 10. TET siklusları

Değişkenlik	AUC	SEa	95% Cİb
Kadın yaşı	0,615	0,0131	0,594 to 0,635
BKİ	0,550	0,0140	0,529 to 0,571
HCG günü E2	0,562	0,0140	0,541 to 0,583
EK	0,587	0,0137	0,566 to 0,607



Şekil 3. DET yapılan olgularda nominal prognostik faktörler ve canlı doğum arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi

Canlı doğum için cutoff değerler bulunamadı.

Tablo 11. DET siklusları

Değişkenlik	AUC	SEa	95% Cİb
Kadın yaşı	0,515	0,0515	0,446 to 0,584
BKİ	0,520	0,0558	0,451 to 0,589
EK	0,526	0,0495	0,456 to 0,594

Tüm hastalar içinde 534 (%23.7) hastanın endometriyumu ince ($EK \leq 8$ mm), 1696 (%75.5) hastanın endometriyumu orta (8.1-13 mm), 215 (%9.5) hastanın endometriyumu kalın ($EK > 13$ mm) olarak tespit edilmiştir. İnce endometriyumu olanların %14.6'sı, orta kalınlıkta endometriyumu olanların %25.6'sı ve kalın endometriyumu olanların %31.0 nin canlı doğum yaptığı gösterildi ($p < 0.001$).

TET siklusları içinde 452 (%20.2) hastanın endometriyumu ince (≤ 8 mm), 1571 (%70.3) hastanın orta kalınlıkta (8.1-13 mm), 211 (%9.4) hastanın endometriyumu

kalın (>13 mm) olarak görüldü. İnce endometriyumu olanların %14.6'sı, orta kalınlıkta endometriyumu olanların %26.4'sı ve kalın endometriyumu olanların %31.6'sının canlı doğum yaptığı gösterildi ($p<0.001$). TET yapılan siklusların 547'si (%24.4) canlı doğum yapmıştır. Bunların 414'nün $8.1 \leq EK \leq 13$ mm, 66'sı $EK \leq 8$ mm, 66'si $13.1 \leq EK \leq 23$ mm aralığı ölçülen hastalardır. DET yapılan siklusların 33'ü (%15.5) canlı doğum yapmıştır. Bunların 21'i $8.1 \leq EK \leq 13$ mm, 12'si $EK \leq 8$ mm aralığı ölçülen hastalardır.

DET siklusları içinde 82 (%38.7) hastanın endometriyumu ince (≤ 8 mm), 125 (%59.2) hastanın endometriyumu orta (8.1-13 mm), 4 (%1.9) hastanın endometriyumu kalın (>13 mm) olarak görüldü. İnce endometriyumu olanların %14.6'sı, orta kalınlıkta endometriyumu olanların %16.7'si ve kalın endometriyumu olanların % 0'ında canlı doğum gösterildi ($p:0.908$). Dondurulmuş sikluslar için endometriyumun daha kalın olmasını beklemeden transfer 8 mm üstü olunca progesteron başlayıp transfer yapıldığından dolayı $EK >13$ mm olan hasta sayısı azdır. Ayrıca DET yapılan hastan sayısı azdır.

Bu çalışmada canlı doğum ile EK arasında yapılan korelasyona göre TET sikluslarında EK arttıkça canlı doğum oranı artıyor. Kalın endometriyumu (≥ 13.1 mm) olanların %31.6'inin canlı doğum yaptığı gösterildi. DET sikluslarında yumurta toplama işlemi yapılmadığı için $EK \geq 13.1$ olması beklenilebilir. Çalışmanın sonucu olarak canlı doğum oranını artırmak için hem DET, hem de TET siklusları için $EK \geq 13.1$ mm transfer yapılabilir.

Tablo 12. Kese oluşumu mevcut olan gebeliklerin yaş gruplarına göre dağılımı:

Kese oluşumu	Yaş <35	Yaş ≥35	
	1	2	
0	1257 (%51.4)	447 (%18.0)	1704 (69,6%)
1	642 (%26.5)	99 (%4)	741 (30,4%)
p<0.001	1899 (77,6%)	546 (22,4%)	2445

Tablo 13. Klinik gebeliklerin yaş gruplarına göre dağılımı:

Klinik gebelik	Yaş <35	Yaş ≥35	
	1	2	
0	1312 (%53.6)	458 (%18.7)	1770 (72,3%)
1	587 (%24.0)	88 (%3.5)	675 (27,7%)
p<0.001	1899 (77,6%)	546 (22,4%)	2445

Tablo 14. Canlı doğum yapan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı:

Canlı doğum	Yaş <35	Yaş ≥35	
	1	2	
0	1386 (%56.6)	479 (%19.5)	1865 (76,2%)
1	513 (%20.9)	67 (%2.7)	580 (23,8%)
p<0.001	1899 (77,6%)	546 (22,4%)	2445

Tablo 15. Biyokimyasal gebeliklerin yaş gruplarına göre dağılımı:

Biyo. Gebelik	Yaş <35	Yaş ≥35	
	1	2	
0	1765 (%72.1)	514 (%21.0)	2279 (93,2%)
1	134 (%5.4)	32 (%1.3)	166 (6,8%)
p:0.330	1899 (77,6%)	546 (22,4%)	2445

Tablo 16. Biyokimyasal, kese oluşumu mevcut olan gebelik, klinik gebelik, canlı doğum yapan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı:

Gebelik	Yaş <35 (n:1899)	Yaş ≥35 (n:546)	p
Biyokimyasal	134 (%5.4)	32 (%1.3)	p:0.330
Kese oluşumu	642 (%26.5)	99 (%4)	p<0.001
Klinik gebelik	587 (%24.0)	88 (%3.5)	p<0.001
Canlı doğum	513 (%20.9)	67 (%2.7)	p<0.001

Genç hasta grubunda (<35 yaş ,n: 1899; %77.6) %27 canlı doğum ve ileri yaş hasta grubunda (≥35 yaş, n: 546 ; %22.3) %12.2 canlı doğum oranı tespit edilmiştir (p<0.001). EK ortalaması genç hastalarda 10.2±2.3, ileri yaş hastalarda 9.7±2.2 mm’dir (p<0.001). Genç hasta grubunda canlı doğum 513 (%20.9), klinik gebelik 587 (%24.0), kese oluşumu 642 (%26.5), biyokimyasal gebelik 134 (%5.4) olarak izlenmiştir. Genç hasta grubunda en yüksek gebelik oranı kese oluşumu mevcut olan gebelik (%26.5) ileri yaş hasta grubunda ise klinik gebelik (%22,4) görülmüştür. İleri yaş hasta grubunda canlı doğum yapan 67 (%2.7), klinik gebelik 88 (%3.5), kese mevcut olan gebelik 99 (%4), biyokimyasal 32 (%1.3) olarak izlenmiştir. Bütün hastalar için genç hasta grubunda canlı doğum oranı %20.9, ileri yaş hasta grubunda canlı doğum oranı %2.7 olarak görülmüştür.

TET yapılan hastalarda HCG enjeksiyonu yapıldığı gün E2 değeri ile EK arasında yapılan korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. E2 değeri arttıkça EK’ nın arttığı izlenmiştir (p<0.001). TET yapılan hastalarda BKİ ile EK arasında yapılan korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p:0.221). TET yapılan hastalarda kadın yaşı ile EK arasında yapılan korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. (p<0.001). Yaş arttıkça EK’nın azaldığı görülmüştür. DET yapılan sikluslarda EK ile BKİ indeksi arasında yapılan korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p:0.262), EK ile kadın yaşı arasında yapılan korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p:0.813). Bu da DET yapılan siklusların sayının az olması ile ilgili olabildiği düşünüldü.

5. TARTIŞMA

İnsan endometriyumunun implantasyon sürecinde anahtar etkisi vardır. EK ölçümü klinik uygulamada yaygın olarak kullanılır. İnce endometriyumlu hastaların yönetimi, klinisyenler için hala büyük bir zorluk teşkil etmektedir. Klinisyenler ve araştırmacıların amacı YÜT ile canlı doğum oranını artırmaktır (45).

EK endometrial reseptiviteyi temsil eder (5). Endometrial reseptivite, gebeliğe ulaşmak için önemli bir parametredir. ET'inden önce optimal endometriyumun nasıl karakterize edileceği açık bir soru olarak süre gelmektedir. Endometrial değerlendirme için çeşitli araçlar araştırılmıştır. Aralarında, endometriyumun ultrason değerlendirmesi yaygın olarak kullanılmaktadır. İnce endometriyum sadece daha düşük gebelik oranı ile değil aynı zamanda olumsuz perinatal sonuçlar, düşükler veya anormal plasentasyon ile ilişkilidir. Birçok çalışmada ince endometriyumu tanımlamak için cutoff <7 mm olarak bildirilmiştir (45).

Bu retrospektif çalışmaya toplam 2445 İVF/İCSİ yapılan kadın hasta dahil edilmiştir. TET yapılan hasta sayısı 2234, DET yapılan hasta sayısı 211'dir. İnfertilite nedenleri hem taze hem de dondurulmuş embriyo transfer sikluslarında; açıklanamayan infertilite, PKOS, tubal faktör, erkek faktörü, hipogonadotropik hipogonadizm, düşük over rezervi, ileri yaş olarak ayrıldı.

Bu merkezdeki hastalarda EK ölçümü TET yapılan sikluslarda HCG günü, DET yapılan sikluslarda progesteron tedavisinin başlanacağı gün dosyaya kayıt edilmektedir. Literatürdeki birçok çalışmada da EK ölçümü taze sikluslarda HCG enjeksiyonunun yapıldığı gün veya önceki gün, DET sikluslarında östrojen fazının sonunda

değerlendirilmiştir. Jigal Haas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada progesteron uygulamasının başlangıcı ile ET' nin yapıldığı gün arasındaki endometriyal büyümedeki farkın, gebelik oranı ile ters orantılı olduğu izlendi (60). Zhiqin Bu ve ark. yaptığı çalışmada ise progesteron uygulamasının başlangıcı ile embriyo transferinin yapıldığı gün arasındaki endometriyal kalınlığın birçok hastada artmış olduğu ve bunun daha iyi gebelik sonuçlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (5).

Bundan dolayı EK ölçümü DET siklusları için progesteron tedavisinin başlangıç günü TET siklusları için ise HCG günü yapılması daha uygun olabilir.

Bazı otörler İVF'de EK ile gebelik arasında ilişki olmadığını rapor etmelerine rağmen başka grup otörler optimal EK' ta daha yüksek gebelik olduğunu göstermişlerdi (27). EK canlı doğum ve gebelik kayıplarıyla şiddetli şekilde ilişkilidir. Ioannis Gallos ve ark. yaptığı çalışmaya göre TET sikluslarında maksimum canlı doğum ve minimum gebelik kayıpları için optimal EK 10 mm olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada EK HCG enjeksiyonu yapıldığı günün öncesi ölçülmüştür (3). K. E. Liu ve ark. yaptığı çalışmada klinik gebelik ve canlı doğum oranlarının, TET siklusları için <8 mm ve DET siklusları için <7 mm değerlerde anlamlı şekilde azaldığı izlenmiştir. Bununla birlikte, 4-6 mm arasında bir EK' a sahip hastalarda viable gebelik oranları makul olarak kabul edilebilir olmaya devam etmektedir (61). Ahlam Al-Ghamdi ve ark. yaptığı çalışmada diğer değişikliklerden bağımsız olarak HCG enjeksiyonu günü ölçülen EK ile gebelik arasında pozitif lineer ilişki olduğu görülmüştür (41).

Bu çalışmanın sonucu olarak bütün sikluslar EK arttıkça gebe kalma oranı artmaktadır. EK ≥ 13 mm olanlarda gebe kalma oranı daha yüksek olduğu izlenmiştir. Çalışma sonucunda literatürdeki çalışmalarda belirtilen 10 mm optimal EK veya EK <8 mm canlı doğum ve gebelik oranının azalması gibi sonuçlarla çelişkili olduğu izlendi.

KOH sırasında EK ölçümü ET gününde ya da yumurta hücresi toplandığı günde de yapılabilir, ancak HCG enjeksiyonunun yapıldığı gün klinik olarak en anlamlı gün olduğu düşünülüyor. Çünkü endometriyumun implantasyon için uygun olmadığı şartlarda HCG enjeksiyonu geciktirilip stimulusyona devam edilebilir ya da embriyo dondurulması yapılabilir (62; 42)

Jokubkiene ve arkadaşları gebe kalmayı denemeyen kadınlarda foliküler faz sırasında endometriyal hacmin hızla arttığını bulmuşlar ve luteal fazın ilk yarısında endometriyal hacmin biraz azaldığını gözlemlemişler (63).

Georg Griesinger ve ark. yaptığı çalışmada EK'nin ET' nin yapıldığı gün değerlendirilen verilerde, devam eden gebelik oranları EK cutt off değeri ≥ 9 mm olanlarda EK 3-8 mm'e olanlara oranla anlamlı derecede yüksekti. Bu çalışmada endometriyal patern ve subendometriyal doppler akımı değerlendirilmemişti (64).

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Ünitesi'nde de her hastada endometriyal patern ve subendometriyal doppler akımı değerlendirilmesi yapılmamış olması nedeniyle gebelik oranına etkileri değerlendirilemedi. Her iki gruptaki (TET ve DET siklusu) hastalar HCG yapıldığı gün ölçülen EK' na göre 3 gruba ayrıldı:

1. $EK \leq 8$ mm-ince endometriyum

2. $8.1 \leq EK \leq 13$ mm-orta kalın endometriyum

3. $13.1 \leq EK \leq 23$ mm-kalın endometriyum

TET ve DET yapılan hastalarda infertilite nedenine göre ince, orta kalın, kalın endometriyum ile canlı doğum ilişkisine göre korelasyon yapıldı. TET sikluslarında açıklanamayan, tubal faktör ve erkek faktörü tanısı olan hastalarda EK sırasıyla ince, orta kalın ve kalın olması ile canlı doğum arasındaki korelasyon anlamlı bulundu ($p:0.04$, $p:0.022$, $p:0.02$). Açıklanamayan infertilite nedeni ile TET yapılan hastaların EK'ları $13.1 \leq EK \leq 23$ mm arasında olan grupta canlı doğum oranı %34 olarak izlenmiştir. Erkek faktöre göre TET yapılan hastaların EK $13.1 \leq EK \leq 23$ mm arası %34 canlı doğum yapan olarak izlenmiştir. Tubal faktör nedenine göre TET yapılan hastaların EK $13.1 \leq EK \leq 23$ mm arasında olanlarda canlı doğum % 0 olarak izlenmiştir. Diğer nedenlere göre EK artışı ile canlı doğum oranları arttığı görülmekle beraber istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeni bu gruplardaki hasta sayılarının düşük olmasından kaynaklı olabilir.

DET yapılan sikluslarda infertilite nedenine göre ince, orta kalın, kalın endometriyum ile canlı doğum ilişkisi arasında yapılan korelasyon anlamlı bulunmadı. Bu da DET yapılan hasta sayısının az olması ile ilgili olabilir.

Tüm hastalar içinde 534 (%21.8) hastanın endometriyumu ince (≤ 8 mm), 1697 (%69.4) hastanın orta kalınlıkta (8.1-13 mm), 216 (%8.8) hastanın endometriyumu kalın (>13 mm) olduğu görüldü. İnce endometriyumu olanların %14.6'sı, orta kalınlıkta endometriyumu olanların %25.6'sı ve kalın endometriyumu olanların %31'inin canlı doğum dünyaya getirdiği gösterildi ($p<0.001$).

TET siklusları: içinde 452 (%20.2) hastanın endometriyumu ince (≤ 8 mm), 1571 (%70.3) hastanın orta kalınlıkta (8.1-13 mm), 212 (%9.5) hastanın endometriyumu kalın (>13 mm) olduğu görüldü. İnce endometriyumu olanların %14.6'sı, orta kalınlıkta endometriyumu olanların %26.4'sı ve kalın endometriyumu olanların %31.6'sının canlı doğum dünyaya getirdiği gösterildi ($p<0.001$). TET siklusları için HCG enjeksiyonu yapıldığı gün EK arttıkça canlı doğum oranının arttığı görüldü.

DET yapılan sikluslar içinde 82 (%38.7) hastanın endometriyumu ince (≤ 8 mm), 126 (%59.4) hastanın orta kalınlıkta (8.1-13 mm), 4 (%1,9) hastanın endometriyumu kalın (>13 mm) olduğu görüldü. İnce endometriyumu olanların %14.6'sı, orta kalınlıkta endometriyumu olanların %16.7'sı ve kalın endometriyumu olanların %0'ı canlı doğumla sonuçlandı ($p: 0.908$). Bu sikluslarda EK kalın olan grupta canlı doğum izlenmemiştir. Bu da bu gruptaki hasta sayısının az olmasına bağlanabilir.

DET sikluslarında EK'nin rolünü değerlendiren çalışmalar azdır. Aslında DET siklusları, IVF 'de EK' nin prediktif değerine bakan çalışmalarda en sık kullanılan dışlama kriterlerinden biriydi. Bildiğimiz kadarıyla, artifisial DET sikluslarında EK değerlendiren yalnızca 4 çalışma ve çelişkili sonuçlarla doğal DET sikluslarını değerlendiren bir çalışma vardır (27). Check ve ark. EK 9-14 mm olan kadınlarla karşılaştırıldığında, EK <8 mm olan kadınlarda siklus başına klinik gebelik oranında bir fark bulamamışlardır (65). El-Thouky ve ark. progesteron takviyesi gününde ölçülen 9-14 mm'lik bir endometriyal kalınlığın, 7-8mm'lik bir endometriyal kalınlığa kıyasla daha yüksek implantasyon ve gebelik oranları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (66). Bu

ve ark. embriyo transferinin yapıldığı gündeki EK'nın DET uygulanan hastalarda IVF sonuçlarını önemli ölçüde etkilediği sonucuna varmıştır (67). Ma ve ark. 9952 hastada yaptıkları çalışmada EK'in insan koryonik gonadotropin uygulama gününde gebelik sonuçları üzerindeki etkisini araştırdı. Canlı doğum ve klinik gebelik oranlarında ≤ 8 mm'ye kıyasla 9-14 mm ve ≥ 15 mm daha kalın EK ile istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulmuşlardır (68) Basir ve ark. EK'in doğal DET sikluslarında prediktif rolüne baktılar ve <7 mm EK olarak tanımladıkları suboptimal endometriyal gelişimi olan hastalarda gebelik oranlarının önemli ölçüde daha düşük olduğunu buldular (69).

Bizim çalışmamızda DET sikluslarının az olması ve bu sikluslarda EK >8 mm'e ulaşınca transfer yapılması nedeniyle EK ≥ 13 mm hasta sayısı azdır. Bundan dolayı gebelik oranı da düşük olduğu izlenmiştir. Bizim çalışmamızda DET sikluslarının az olması ve bu sikluslarda EK >8 mm ulaşınca transfer yapılması nedeniyle EK ≥ 13 mm hasta sayısı azdır. Bundan dolayı gebelik oranı da düşük olduğu izlenmiştir.

Rodopiano S.F. ve ark. midluteal fazda (transfer sonrası 7. gün) kimyasal, klinik ve devam eden gebelikler için E2'nin prognostik değerini β HCG seviyeleri ile orta derecede pozitif bir korelasyon olduğunu gösterdiler (70).

E. Babayev ve ark. yaptığı çalışmada EK ile bazal E2 değeri arasında anlamlı korelasyon tespit etmediler (27).

Bu çalışmada TET yapılan hastalarda HCG enjeksiyonu yapıldığı gün E2 değeri ile EK arasında yapılan korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). E2 değeri arttıkça EK artmaktadır.

Meredith P. Provost ve ark. yaptığı özellikle PKOS ve erkek faktörlü infertilite sonuçlarının da dahil edildiği çalışmada TET yapılan IVF sikluslarında başarı oranlarının, düşük ve normal BKİ olan hastalarda daha iyi olduğunu ve BKİ arttıkça istatistiksel ve progresif olarak sonuçların kötüleştiğini gördüler (71).

David Crosby ve ark.ise yaptığı çalışmada DET sikluslarında progesteron tedavisi öncesi ölçülen EK'nın artan BKİ ile artmasına rağmen siklus sonuçlarında hiçbir farklılık olmadığını tespit ettiler. EK <8 mm olması BKİ daha düşük olan kadınlarda

gebelik sonucunu tehlike altına atmayabilir. Ancak bu çalışmada hastalar BKİ <32 kg/m² olanlarla sınırlandırıldığı için bulgular kısıtlıdır (72).

E. Babayev ve ark. yaptığı çalışmada BKİ ile bazal EK arasında anlamlı zayıf pozitif lineer ilişki bulunmuştur. Çalışmada DET sikluslarında klinik gebelik oranları ile bazal EK veya EK değişikliği arasında herhangi bir anlamlı ilişki gösterilmemiştir. Olası bir açıklama obez hastalarda insulin direncine sekonder olarak artan insulin seviyeleridir. Endometriyumun daha kalın olmasının insulinin trofik etkisi olabilir. İnsulin direnci olan kadınlarda anlamlı şekilde daha kalın endometriyum mevcuttur. Bu etkinin daha önce endometriyumda eksprese edildiği gösterilen insulin reseptörleri aracılığıyla düzenlenmesi mümkündür. Ayrıca BKİ ile bazal EK arasında anlamlı pozitif lineer ilişki bulunması obez hastalarda östrojen maruziyetinin daha kalın endometriyuma neden olmasıyla açıklanabilir (27).

Tüp bebek başarısının en büyük belirleyicisi kadının yaşıdır. IVF, genç kadınlarda infertilitenin büyük ölçüde üstesinden gelse de, yaşlı kadınlarda, özellikle 40 yaşın üzerindekielerde yaşa bağlı düşüşü tersine çevirmez (73).

TET yapılan hastalarda kadın yaşı ile HCG enjeksiyonu yapıldığı gün ölçülen EK arasında yapılan korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Kadın yaşı arttıkça EK’ında azalma izlenmiştir. Genç (<35 yaş) hasta grubunda (n:1899; 77.6%) 27.0% gebelik oranı ve ileri yaş (≥ 35 yaş) hasta grubunda (n: 546; 22.3%) 12.2% gebelik oranı hesaplanmıştır ($p < 0.001$). EK’ları ortalaması genç hastalarda 10.2 ± 2.3 , ileri yaş hastalarda 9.7 ± 2.2 mm’dir ($p < 0.001$).

K. E. Liu ve ark. 40,000 ET ile yaptığı çalışmada ≥ 40 yaşındaki kadınların TET sikluslarında 8 mm ve üzeri bir EK’a ulaşma olasılığının daha düşük olduğunu gösterdi (61).

De Geyter C ve ark. yaptığı çalışmada gençlerde EK’ın gebe kalma oranlarını daha çok etkilediğini, ileri yaşlarda ise yaş faktörünün daha dominant katkıda bulunduğu gözlemlenmiştir (74).

Noyes ve ark. ilerleyen yaşı bağı implantasyon oranının azalmasının bir sebebinin de EK'ın ileri yaşlarda azalması olabileceğini öne sürmüştür (75).

Literatürdeki bu sonuçlar bu çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur.

6. SONUÇLAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Ünitesinde yapılan “Donmuş embriyo ve taze embriyo transferi yapılan olgulardaki EK ile gebelik ilişkisi” adlı çalışmanın sonuçları:

1. TET siklusları için HCG enjeksiyonu yapıldığı gün EK arttıkça gebe kalma oranının arttığı izlenmiştir. $EK \geq 13$ mm olanlarda gebe kalma oranı daha yüksek olduğu görülmüştür. DET sikluslarının sayının az olması ve bu sikluslarda $EK > 8$ mm ulaşınca transfer yapılması nedeniyle $EK \geq 13$ mm hasta sayısı azdır. Bundan dolayı gebelik oranı da düşük olduğu izlenmiştir.
2. TET yapılan hastalarda HCG enjeksiyonu yapıldığı gün E2 değeri ile EK arasında yapılan korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. E2 değeri arttıkça EK’ nın arttığı izlenmiştir ($p < 0.001$). TET yapılan hastalarda BKİ ile HCG enjeksiyonu yapıldığı gün ölçülen EK arasında yapılan korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p: 0.221$). TET yapılan hastalarda kadın yaşı ile EK arasında yapılan korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Yaş EK’nın azaldığı görülmüştür.
3. DET yapılan sikluslarda EK ile BKİ indeksi arasında yapılan korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p: 0.262$). EK ile kadın yaşı arasında yapılan korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p: 0.813$) Bu da DET yapılan siklusların sayının az olması ile ilgili olabildiği düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

1. *The International Glossary on Infertility and Fertility Care*. Fernando Zegers-Hochschild, G David Adamson, Silke Dye et al. basım yeri bilinmiyor : Hum Reprod ., 2017 108(3):393-406, Hum Reprod . 2017 Sep; Published online 2017 Jul 28.
2. *Maternal and Fetal risk Associated with assisted reproductive technology*. Jennifer F. Kawwas, MD,Martina L. Badell,MD. basım yeri bilinmiyor : Obatet.Gynecol., 2018 132(3):763-77.
3. *Optimal endometrial thickness to maximize live births and minimize pregnancy losses: Analysis of 25,767 fresh embryo transfers*. Ioannis D Gallos, Mohammed Khairy, Justin Chu1 et al. basım yeri bilinmiyor : Reproductive Healthcare Ltd. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved, 2018 37(5):542-548.
4. *Endometrial thickness as a predictor of the reproductive outcomes in fresh and frozen embryo transfer cycles A retrospective cohort study of 1512 IVF cycles with morphologically good-quality blastocyst*. Tao Zhang, MMed, Zhou Li, PhD, Xinling Ren, et al. basım yeri bilinmiyor : Medicine, 2017 97(4):e9689.
5. *The Impact of Endometrial Thickness Change After Progesterone Administration on Pregnancy Outcome in Patients Transferred With Single Frozen-Thawed Blastocyst*. Zhiqin Bu, Xinhong Yang, Lin Song, Beijia Kang, Yingpu Sun. basım yeri bilinmiyor : Reprod Biol Endocrinol., 2019 25;17(1):99.
6. *Temel infertilite araştırmaları nasıl olmalıdır?* Hasan Onur Topçu, Özlem Evliyaoğlu, Yılmaz Şahin. Ankara : Turkish Journal of Reproductive Medicine and Surgery, 2017.
7. *Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study*.. Wang X, Chen C, Guang W,French J. basım yeri bilinmiyor : Fertil Steril 79:577, 2003.
8. *Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility*. Gnoth, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. basım yeri bilinmiyor : Hum Reprod , 2003 18:1959.
9. Centers for disease Control and Prevention. Natural survey of family Growth. www.cdc.gov. [Çevrimiçi] January 16 2018.

10. Wendy Kuohung, MDMark D Hornstein, MD et al. Evaluation of female infertility. www.uptodate.com. [Çevrimiçi] This topic last updated, 05 Feb 2020.
11. *Incidence and main causes of infertility in a resident population of three French regions*. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, et al,. basım yeri bilinmiyor : Hum Reprod., 1991(6) ,811.
12. Hugh S.Taylor, Lubna Pal, Emre Selı. Kadınlarda infertilite. *Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 2020.
13. *Clinical manifestations of hormonal cnanges in the menstrual cyvle*., Bates GW, Garze DE, Garza MM. basım yeri bilinmiyor : Obstet Gynecol Clin North Am, 1990; 17,299.
14. *Pelvic inflammatory disease: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment*. *Infectious Disease Clinics*. Mitchell C, Prabhu M. basım yeri bilinmiyor : Infect Dis Clin North Am, 2013; 27(4):793-809.
15. *Fallopian tubes – literature review of anatomy and etiology infemale infertility*. I Briceag, A Costache, VL Purcarea et al. basım yeri bilinmiyor : J Med Life., 2015;8(2):129-31.
16. *Hydrosalpinx and infertility: what about conservative surgical management?* Olivier Chanelles a, Guillaume Ducarme a, Christophe Sifer b et al. basım yeri bilinmiyor : European Journal of Obstetrics & Gynecology and reproductive Biology, 2011; 159(1):122-6.
17. *Unexplained infertility: Is it over-diagnosed and over-treated?* Ben W. Mol a', Raissa Tjon-Kon-Fat b, Esmé Kamphuis c. basım yeri bilinmiyor : Best practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology, 2018 53:20-29.
18. *Effect of female age on the diagnostic categories of infertility*. Abha Maheshwari, Mark Hamilton and Siladitya Bhattacharya. basım yeri bilinmiyor : Hum Reprod., 2008 23(3):538-42.
19. *Hysterosalpingographic (HSG) pattern of infertility in women ofreproductive age*. Onwuchekwa CR, Oriji VK. basım yeri bilinmiyor : J Hum Reprod Sci, 2017 10:178-184.
20. *Hysterosalpingosonography for diagnosing tubalocclusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis*. Maheux-Lacroix S, Lemyre M, Dodin S, et al. basım yeri bilinmiyor : J Minim Invasive Gynecol, 2013 :20 S44-S45.

21. *Hysterosalpingography in the workup of female infertility: indications, technique and diagnostic findings.* Schankath AC, Fasching N, Urech-Ruh C, et al. 475-483, basım yeri bilinmiyor : Insights Imaging, 2012, Cilt 3.
22. *Ultrasound Evaluation in Female Infertility.* Stuart Campbell DSc(Lon), FRCPE, FROG. basım yeri bilinmiyor : Obstetrics and Gynecology Clinics, 2019, Cilt Volume 46, Issue 4, Pages.
23. *The role of laparoscopy in the management of infertility.* Aydin, H. Hassa &Y. basım yeri bilinmiyor : Journal of Obstetrics and Gynaecology , 2013 dec., Cilt Volume 34, 2014 - Issue 1.
24. *Hysteroscopy and why macroscopic uterine factors matter for fertility.* J. Preston Parry, M.D., M.P.H.a,b and Keith B. Isaacson, M.D.c,d. basım yeri bilinmiyor : Fertility and Sterility®, 2019, Cilt Vol. 112, No. 2,.
25. *Male infertility The other side of the equation.* Darren J Katz, Patrick Teloken, Ohad Shoshany. 2017.
26. *Psychological consequences of IVF fertilization– Review of research.* Alicja Malina, Julie Ann Pooley. no4, basım yeri bilinmiyor : Annals of Agricultural and Environmental Medicine, 2017, Cilt vol 24.
27. *Baseline Endometrial Thickness or Endometrial Thickness Change in Response to Estrogen Is Not Predictive of Frozen Embryo Transfer Success in Medicated.* Elnur Babayev, Karine Matevossian, Caroline Hensley, John X. Zhang & Serdar E. Bulun. basım yeri bilinmiyor : Reproductive Sciences volume 27, pages 2242–2246(2020).
28. *Reimolantasyon of a human embryo with subsequent tubal pregnancy,.* Stepoe PC, Edwards RG,., 880, basım yeri bilinmiyor : Lancet, 1976, Cilt 1.
29. *The impact of peak estradiol during controlled ovarian stimulation on the cumulative live birth rate of IVF/ICSI in non-PCOS patients.* Wanlin Zhang Ying Tian, Duo Xie 3, Ye Miao 1, Jin Liu, Xiaohong Wang 4. basım yeri bilinmiyor : J Assist Reprod Genet, 2019 nov .
30. *Assisted Reproductıve Technology National Summary Report .* Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductıve Technology. 2017.

31. *Revisiting gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols and management of poor ovarian responses to gonadotrophins.* Hugues JN, Cedrin Durnerin IC. basım yeri bilinmiyor : Hum Reprod Update., 1998, Cilt 4(1):83-101.).
32. *Detrimental effects of high dosose gonadotropin on outcome of IVF: making case for gentle ovarian stimulation strategies.* Kovacs P, Sajgo A, Kaali SG, Pal L. 718-724, basım yeri bilinmiyor : Reprod Sci., 2012, Cilt 19(7).
33. *Intra-uterine insemination for male subfertility.* Alexandra Bensdorp, Ben J Cohlen, Maas Jan Heineman, Patrick Vanderkerchove. basım yeri bilinmiyor : Cochrane Database Syst Rev, 2007 oct, Cilt ;(4):CD000360.
34. *IUI for unexplained infertility—a network meta-analysis.* N.A. Danhof¹, R.Wang², M. vanWely³, F. van der Veen., No.1, pp. 1–15, 2020, basım yeri bilinmiyor : Human Reproduction Update,, Cilt Vol.26, .
35. *IUI: review and systematic assessment of the evidence that supports global.* Ben Cohlen, Aartjan Bijkerk, Sheryl Van der Poel., Vol.24, No.3 pp. 300–319, 2018, basım yeri bilinmiyor : Human Reproduction Update, 2018.
36. Recai Pabuççu, Cem Fıçıcıoğlu, Bülent Baysal. Mikroenjeksiyon (İCSI) ve Mikromanipülyasyon Teknikleri. *Üreme Endokrinolojisi Teknikleri ve Cerrahisi.* 2018.
37. *Conventional IVF improves blastocyst rate and quality compared to ICSI when used in patients with mild or moderate teratozoospermia.* Martin Stimpfel, Nina Jancar, Eda Vrtacnik-Bokal, İrma Virant-Klun. basım yeri bilinmiyor : Systems Biology in Reproductive Medicine , 15 SEP 2019 .
38. *Recurrent implantation failure: definition and management.* C Coughlan, W Ledger, Q Wang et al. basım yeri bilinmiyor : Reproductive BioMedicine Online , 2014, Cilt 28 14-38.
39. *Transvaginal scanning of endometrium.* Fleicher AC, Gordon AN, Entman SS, Keple D. basım yeri bilinmiyor : Clin Ultrasound 18:337, 1990:.
40. *Endometrium kalınlığı ICSI sonrası gebeliğin belirlenmesinde prediktifmidir?_.* Seda YILMAZ, Kenan SOFUOĞLU, Nuri DELİKARA, Tansel ÇETİNKAYA, Mehtap Tülü AZİRET, Elif YILMAZ. İstanbul : Zeynep Kamil Tıp bülteni, 2008.

41. *The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome.* Ahlam Al-Ghamdi, Serdar Coskun, Saad Al-Hassan, Rafat Al-Rejjal and Khalid Awartani. Kingdom of Saudi Arabia : Reproductive Biology and Endocrinology, 2008 2 sep.
42. *Endometrial thickness is a valid monitoring parameter in cycles of ovulation induced with menotropins alone.* Isaac Jr JD, Wells CD, Williams DS. basım yeri bilinmiyor : Fertil Steril , 1996, Cilt 65:262.
43. *Autologous platelet-rich plasma infusion improves clinical pregnancy rate in frozen embryo transfer cycles for women with thin endometrium.* Yajie Chang, MM, Jingjie Li, MD, Li-na Wei, MD, Jiahui Pang, MM, Jianhui Chen, MM, Xiaoyan Liang, MD. basım yeri bilinmiyor : Medicine, 2018 98(3):e14062.
44. *Endometrial thickness is associated with incidence of small-for-gestational-age infants in fresh in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer cycles.* Zizhen Guo, Xinxin Xu , Lin Zhang , Liping Zhang , Lei Yan , Jinlong Ma. basım yeri bilinmiyor : Fertil Steril., 2020 Apr.
45. *Embryo transfer strategy and therapeutic options in infertile patients.* Noemie Ranisavljevic¹ & Jade Raad² & Tal Anahory¹ & Michaël Grynberg^{2, 3,4} & Charlotte Sonigo. 2019, Journal of Assisted Reproduction and Genetics.
46. *Textbook of Assisted Reproductive Techniques Laboratory and Clinical Perspectives Second Edition.* Gardner D K, Weissman A, Howles C M, Shoham Z. 171-180, 2004.
47. *Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology.* Demián Glujovsky, Cindy Farquhar, Andrea Marta Quinteiro Retamar, Cristian Roberto Alvarez Sedo, Deborah Blake. basım yeri bilinmiyor : Cochrane Library, 2016 June.
48. *Human pre-implantation embryo development.* Niakan, K. K., Han, J., Pedersen, R. A., Simon, C., & Pera, R. A. basım yeri bilinmiyor : Development,, 2012, Cilt 139(5):829-841.
49. *Fresh versus frozen embryo transfers for assisted reproduction.* Zaat T, Zagers M, Mol F, Goddijn M, van Wely M, Mastenbroek S. basım yeri bilinmiyor : Chochrane Library, 2021.

50. *Freezing of all embryos in in vitro fertilization is beneficial in high responders, but not intermediate and low responders: an analysis of 82,935 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology registry.* Kelly S. Acharya, Chaitanya R. Acharya, Katherine Bishop, Benjamin Harris, Douglas Raburn, Suheil J. Muasher. Duke : Fertility and Sterility , 2018.
51. Kutluk Oktay, MD, PhD, FACOG ,Murat Sonmezer, MD. Cryopreservation options for fertility preservation. www.uptodate.com. [Çevrimiçi] Apr. 2021 .
52. Gliozheni O, Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, Erb K, et al. *Assisted reproductive technology in Europe*,. basım yeri bilinmiyor : results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod 2017, 2017.
53. *Pregnancy results after fresh embryo transfer and selective frozen-thawed embryo transfer: Single-center experience.* Aytek Sik 1, Serkan Oral 2 , Yilda Arzu Aba 3 , Ozan Ozolcay 4 , Mehmet Koc 5 , Alper Sismanoglu. basım yeri bilinmiyor : J Gynecol Obstet Hum Reprod., 2020.
54. *Fresh versus frozen embryos for infertility in the polycystic ovary syndrome.* Chen ZJ, Shi Y, Sun Y, Zhang B, Liang X, Cao Y, et al. basım yeri bilinmiyor : N Engl J Med;375(6):523–33., 2016.
55. *Optimal euploid embryo transfer strategy, fresh versus frozen, after preimplantation genetic screening with next generation sequencing: a randomized controlled trial.* . Coates A, Kung A, Mounts E, Hesla J, Bankowski B, Barbieri E, et al. basım yeri bilinmiyor : Fertil Steril 2017;107(723–30):3.
56. *The individualized choice of embryo transfer timing for patients with elevated serum progesterone level on the HCG day in IVF/ICSI cycles: a prospective randomized clinical study.* . Yang S, Pang T, Li R, Yang R, Zhen X, Chen X, et al. basım yeri bilinmiyor : Gynecol Endocrinol 2015;31:355–8. Steril 2017;107(723–30):3.
57. *Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders.* Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. basım yeri bilinmiyor : Fertil Steril 2011;96:344–8.

58. *Higher probability of live-birth in high, but not normal, responders after first frozen-embryo transfer in a freeze-only cycle strategy compared to fresh-embryo transfer: a meta-analysis.* J.K. Bosdou, C.A. Venetis, B.C. Tarlatzis, G.F. Grimbizis, E.M. Kolibianakis. basım yeri bilinmiyor : Hum Reprod,34 (3), 2019, pp. 491-505.
59. *Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer.* Tarek Ghobara 1, Tarek A Gelbaya, Reuben Olugbenga Ayeleke. basım yeri bilinmiyor : Cochrane Database Syst Rev . 2017 Jul 5;7(7):CD003414.
60. *Endometrial compaction(decreased thickness) in response to progesterone results in optimal pregnancy outcome in frozen-thawed embryo transfers.* Jigal Haas, M.D., Ramsey Smith, B.Sc., Eran Zilberberg, M.D., et al. 2018 dec., Fertility and Sterility® Vol. 112, No. 3.
61. *The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen–thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers.* K. E. Liu, M Hartman, A Hartman, Z - C Luo, and N Mahutte. Oxford, England : Hum Reprod. 2018 Oct;; 2018.
62. *Sonographic assesment of endometrial pattern and thickness in patients treated with human menopausal gonadotropins.* Bohrer MK, Hock DL, Rhoads GG, Kemmann E. basım yeri bilinmiyor : Fertil steril, 1996, Cilt 66:244.
63. *Assessment of changes in endometrial and subendometrial volume and vascularity during the normal menstrual cycle using three-dimensional power Doppler ultrasound.* L., Jokubkiene L. Sladkevicius P. Rovas L. Valentin. basım yeri bilinmiyor : Ultrasound Obstet Gynecol., 2006; 27: 672-679.
64. *Endometrial thickness on the day of embryo transfer is a poor predictor of IVF treatment outcome.* Georg Griesinger, Silvia Trevisan, and Barbara Cometti. basım yeri bilinmiyor : Hum Reprod Open., 2018.
65. *Effect of maximal endometrial thickness on outcome after frozen embryo transfer.* . Check JH, Dietterich C, Graziano V, Lurie D, Choe JK. basım yeri bilinmiyor : Fertil Steril. , 2004;81(5):1399–400.
66. *The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles.* . El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khairy M, Sunkara K, Seed P, Khalaf Y, et al. basım yeri bilinmiyor : Fertil Steril., 2008;89:832–9.

67. *Endometrial thickness significantly affects clinical pregnancy and live birth rates in frozen-thawed embryo transfer cycles.* Bu Z, Wang K, Dai W, Sun Y. basım yeri bilinmiyor : *Gynecol Endocrinol.*, 2016;32(7):524–8.
68. *Influence of endometrial thickness on treatment outcomes following in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection.* Ma NZ, Chen L, Dai W, Bu ZQ, Hu LL, Sun YP. basım yeri bilinmiyor : *Reprod Biol Endocrinol.* , 2017;15:5.
69. *Evaluation of cycle-to-cycle variation of endometrial responsiveness using transvaginal sonography in women undergoing assisted reproduction.* . Basir GS, WS O, So WW, Ng EH, Ho PC. basım yeri bilinmiyor : *Ultrasound Obstet Gynecol.* , 2002;19(5):484–9.
70. *Plasmatic estradiol concentration in the mid-luteal phase is a good prognostic factor for clinical and ongoing pregnancies, during stimulated cycles of in vitro fertilization.* Rodopiano S.Florencio, Melaynne S.B. Meira, Marcos V. et al. basım yeri bilinmiyor : *JBRA Assist Reprod*, 2018 mar.
71. *Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: Analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008–2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry.* Provost, M.P., Acharya, K.S., Acharya, C.R., Yeh, J.S., Steward. basım yeri bilinmiyor : *Fertility and Sterility*, 2016, Cilt 105, 663–669.
72. *Influence of body mass index on the relationship between endometrial thickness and pregnancy outcome in single blastocyst frozen embryo transfer cycles.* David Crosby, Yvonne O'Brien, Louise Glover, Fiona Martyn & Mary Wingfield. basım yeri bilinmiyor : *Human Fertility.* ISSN: 1464-7273 (Print) 1742-8149 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ihuf20>.
73. Richard Paulson, MD. In vitro fertilization. www.uptodate.com. [Çevrimiçi] Feb 2021.
74. *Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1186 infertile women.* De Geyter C, Schmitter M, De Geyter M, Neischlag E, Holzgreve W, Shneider HPG. basım yeri bilinmiyor : *Fertil Steril*, 2000, Cilt 73:106.

75. *Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in vitro fertilization.* . Noyes N, Lui HC, Sultan K. basım yeri bilinmiyor : Hum Reprod , 1995, Cilt 10:919.



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Zulfiyya Gahramanova Balcı'ya ait Endometriyal Kalınlık İle Donmuş Embriyo Ve Taze Embriyo Transferi Yapılan Olgulardaki Gebelik İlişkisi adlı çalışma, jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

Başkan İmza

Üye İmza

Üye İmza