



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

**OPU GÜNÜ VE EMBRYO TRANSFER GÜNÜ TRANSVAGİNAL
ULTRASON İLE ÖLÇÜLEN ENDOMETRİAL PARAMETRELERİN
VE RENKLİ DOPPLER ULTRASON İLE ÖLÇÜLEN UTERİN
ARTER KAN AKIMI İNDEKSLERİNİN, ICSI YAPILAN
HASTALARDA GEBELİK SONUÇLARINI ÖNGÖRMEDEKİ
DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma Serçin KAYI

Antalya, 2014



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

**OPU GÜNÜ VE EMBRYO TRANSFER GÜNÜ TRANSVAGİNAL
ULTRASON İLE ÖLÇÜLEN ENDOMETRİAL PARAMETRELERİN
VE RENKLİ DOPPLER ULTRASON İLE ÖLÇÜLEN UTERİN
ARTER KAN AKIMI İNDEKSLERİNİN, ICSI YAPILAN
HASTALARDA GEBELİK SONUÇLARINI ÖNGÖRMEDEKİ
DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma Serçin KAYI

Tez Danışmanı: Yrd.Doç.Dr. Mehmet SAKINCI

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir ”

Antalya, 2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde ve tez çalışmalarımda değerli yardım ve katkılarını esirgemeyen başta Sayın Yrd.Doç.Dr. Mehmet SAKINCI olmak üzere, tecrübelerinden faydalandığım çok değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr. İ.Inanç MENDİLCİOĞLU, Sayın Prof.Dr. Münire ERMAN AKAR, Sayın Prof.Dr. Tayup ŞİMŞEK, Sayın Prof.Dr. Ömür TAŞKIN, Sayın Doç.Dr. Mehmet ŞİMŞEK, Sayın Doç.Dr. Abdullah BOZTOSUN, Sayın Yrd.Doç.Dr. N. Utku DOĞAN, Sayın Yrd.Doç.Dr Murat ÖZEKİNCİ, Uzm.Dr. Tayfun TOPTAŞ, Uzm.Dr. Cem Y. SANHAL ve Uzm .Dr.Selen DOĞAN ile birlikte, tüm tüp bebek bölümü çalışanlarına, tüm asistan arkadaşlarıma ve kliniğin diğer tüm çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, varlıklarıyla bana en büyük desteği veren aileme teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Tablolar Dizini	viii
Şekiller Dizini	ix
Grafikler Dizini	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi	2
2.1.1. Anamnez	2
2.1.2. Fizik muayene	4
2.1.3. Ultrasonografi	4
2.1.4. Laboratuvar incelemeleri	4
2.1.5. Endometrial biyopsi	5
2.1.6. Histerosalpingografi	5
2.1.7. Laparoskopi ve histeroskopi	5
2.2. Over Rezervinin Değerlendirilmesi	5
2.2.1. Hormon düzeyleri	6
2.2.2. Kломifen sitrat challenge testi	7
2.2.3. GnRH analogu stimulyasyon testi (GAST)	7
2.2.4. Ultrasonografik ölçümler	7
2.2.5. Önceki tedavilere verilen cevap	7
2.3. Erkek Faktörün İnfertilitesinde Değerlendirme	7
2.4. İnfertilite Nedenleri	11
2.4.1. Oosit üretimindeki anormallikler	11
2.4.2. Tubal peritoneal faktörler	14
2.4.2.1. Tubal faktör	14
2.4.2.2. Endometriozis	15
2.4.3. Servikal ve uterin nedenler	15
2.4.3.1. Myoma üteri	15
2.4.3.2. Asherman sendromu	15
2.4.3.3. Endometrial polip	15

2.4.3.4. Servikal faktör infertilitesi	15
2.4.3.5. Konjenital uterin nedenler	16
2.4.4. Erkek faktörü	17
2.4.5. Açıklanamayan İnfertilite	17
2.5. Yardımla üreme teknikleri	18
2.5.1. Doğal siklus	20
2.5.2. Kломifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu	20
2.5.3. Kломifen sitrat + eksojen gonadotropin tedavisi	21
2.5.4. GnRH agonist ve eksojen gonadotropinin ardışık uygulanması (kısa = flareprotokol	21
2.5.4.1. Ultra - kısa protokol	21
2.5.4.2. OKS+ mikrodoz GnRH agonist	21
2.5.5. Long protokol (uzun etkili GnRH agonisti ile down regülasyon sonrası eksojen gonadotropin uygulaması	21
2.5.6. Eksojen gonadotropin + antagonist	23
2.6. Uterin Reseptivite	26
2.6.1. Endometriyal doku	28
2.6.2. Kan ve uterin sıvı biyobelirteçleri	28
2.6.3. Servikal mukus	29
2.6.4. Endometriyal zamanlama (takvimleme) ve implantasyon penceresi	29
2.6.5. Endometriyal alıcılığın moleküler ve yapısal belirteçleri	30
2.6.6. Reseptivitenin morfolojik belirteçleri: Pinopodlar	31
2.6.7. Endometrial alıcılık ve USG	31
2.7. Doppler Prensipleri	32
2.7.1. Doppler teorisi	32
2.7.2. Doppler indeksleri	34
2.7.3. Enstrümantasyon	35
2.7.4. IVF’de doppler incelemelerinin yeri	37
3. GEREÇ ve YÖNTEM	39
3.1. Hastaların Değerlendirilmesi	40
3.2. Tedavi Protokolleri	40
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	42

4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR	61
7. ÖZET	62
8. ABSTRACT	63
9. KAYNAKLAR	64

KISALTMALAR DİZİNİ

AFS	Amerikan Fertilité Topluluğu
ASA	Anti Sperm Antikor
BBT	Bazal Vücut Sıcaklığı
CCCT	Klomifen sitrat challenge testi
COX	Siklooksijenaz
CW	Continuous Wave
E2	Estradiol
EGF	Epidermal Growth Faktör
ET	Embryo Transferi
FSH	Folikül Stimulan Hormon
GAST	GnRH analogu stimülasyon testi
GIFT	Gamet İntra Fallopian Transfer
GnRh	Gonadotropin relasing hormon
HB-EGF	Heparin Binding Epidermal Growth Faktör
HCG	Human Koryonik Gonadotropin
HMG	Human menapozal gonadotropin
HSG	Histerosalpingografi
ICSI	İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
IL-1	İnterlökin -1
IUA	İntra uterin araç
IUI	İntrauterin İnseminasyon
IVF	In Vitro Fertilizasyon
KOH	Kontrollü overyan hiperstimülasyon
LH	Luteinizan Hormon
LIF	Lösemi inhibitör faktör
MCSF	Makrofaj-koloni stimulan faktör
MESA	Mikroskopik epididimal sperm aspirasyonu
OHSS	Overyen Hiperstimülasyon Sendromu
OPU	Oosit Pick up

PCO	Polikistik over
PESA	Perkütan epididimal sperm aspirasyonu
PW	Pulsed Wave
SUZİ	Subzonal Sperm İnsemination
TESA	Testiküler sperm aspirasyonu
TESE	Testiküler sPerm ekstraksiyonu
TGF-β1	Tümör Growth Faktör beta 1
TRUSG	Transrektal ultrasonografi
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TVUSG	Transvaginal ultrason
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WOI	İmplantasyon penceresi
YÜT	Yardımcı Üreme Teknikleri
ZIFT	Zygote İntra fallopian Transfer

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Semen analizi normal referans değerleri	8
2.2. İnfertilite etiyolojilerinin relatif prevalansı	11
2.3. Müllerian anomalilerin sınıflandırılması	16
2.4. İzah edilemeyen infertilite olası etyolojileri	18
2.5. Ortalama siklus fekundabilitesi	20
3.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	39
3.2. Çalışmadan çıkartılma kriterleri	39
4.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri	44
4.2. Çalışmaya alınan hastalarda infertilite tipi ve süresi	44
4.3. Çalışmaya alınan hastaların hormonal parametreleri	45
4.4. İnfertilite sebepleri ve tedavi tipleri	46
4.5. Siklus verileri	47
4.6. Endometrial patern dağılımı	48
4.7. Ultrasonografik endometrial kalınlık ve uterin arter doppler index değerleri	49
4.8. Gebelik olan gruplarda (kimyasal+klınik) RI değerleri	50
4.9. Klınik gebelik olan grupta RI değerleri	50
4.10. OPU günü RI sınır değeri 0,78 seçilmesi durumunda gebelik olan (klınik gebelik+kimyasal gebelik) ve olmayan vakaları belirtmede anlamlılık	51
4.11. OPU günü RI sınır değeri 0,78 seçilmesi durumunda gebelik olan (klınik gebelik) ve olmayan vakaları belirtmede anlamlılık	52
4.12. ET günü RI sınır değeri 0,74 seçilmesi durumunda gebelik olan (klınik gebelik+kimyasal gebelik) ve olmayan vakaları belirtmede anlamlılık	53
4.13. ET günü RI sınır değeri 0,74 seçilmesi durumunda gebelik olan (klınik gebelik) ve olmayan vakaları belirtmede anlamlılık	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Menstrüel siklustaki hormonal değişiklikler	12
2.2. Normal ovulatuar bir siklusta bazal vücut ısısı grafiği	13
2.3. Müllerian anomalilerin sınıflandırılması	17
2.4. Vasküler ultrasonografide Doppler etkisinin şematik çizimi	33
2.5. Doppler indeksleri	34
2.6. Uterin arter	37
2.7. Uterin arterin dalları	38

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Çalışmaya alınan hastalarda infertilite tipleri	45
4.2. İnfertilite sebepleri	46
4.3. Tedavi tipleri	47
4.4. Oluşan embryo grade dağılımı	48
4.5. Transfer edilen embryo sayısı	48
4.6. Gebelik olan gruplarda (kimyasal+klirik) RI değerlerinin ROC eğrisi	50
4.7. Gebelik olan grupta (klirik) RI değerlerinin ROC eğrisi	51
4.8. OPU günü RI sınır değeri 0,78 seçilmesi durumunda gebelik olan (klirik gebelik+kimyasal gebelik) ve olmayan vakaları belirtmede anlamlılık	52
4.9. OPU günü RI sınır değeri 0,78 seçilmesi durumunda gebelik olan (klirik gebelik) ve olmayan vakaları belirtmede anlamlılık	52
4.10. ET günü RI sınır değeri 0,74 seçilmesi durumunda gebelik olan (klirik gebelik+kimyasal gebelik) ve olmayan vakaları belirtmede anlamlılık	53
4.11. ET günü RI sınır değeri 0,74 seçilmesi durumunda gebelik olan (klirik gebelik) ve olmayan vakaları belirtmede anlamlılık	54

1. GİRİŞ

Endometrium; her menstürel siklusta olası bir fertilizasyona uyum göstermek için; histolojik, morfolojik ve biyokimyasal açıdan değişik görünüm ve fonksiyon gösteren dinamik bir dokudur. Endometrium foliküler fazda yeterli proliferasyon ve diferansiasyona gider. Bunu luteal fazdaki sekretuar değişiklikler takip eder.

İnsanda implantasyon süreci; embriyonun maternal endometrial epitele yavaşması ve tutunması, epitelyal katmanı geçerek endometrial stromal matrikste yayılım ve gelişimini sürdürmesi basamaklarını içermektedir.

Endometrial hücreler, çeşitli faktörlerin etkisiyle embriyonun implantasyonunu kolaylaştırıcı özellikler kazanmaktadır. Embriyonun endometrium dokusuna implante olabilmesi için endometriumun reseptivite (alıcılık) döneminde bulunması gerekmektedir. Endometrial gelişim ve alıcılıkta anjiogenez ve endometrial kanlanma kritik rol oynar. Başarılı bir implantasyon blastosist ve alıcı endometrium arasındaki yakın ilişkiye bağlıdır.

Endometrial alıcılık; endometrial biyopsiyle histolojik olarak veya endometrial protein ve sıvıların incelenmesiyle ya da noninvaziv ultrasonografik (USG) incelemeyle değerlendirilebilir.

Endometrial kan akımı; menstürel siklus boyunca değişiklikler gösterir. Özellikle erken luteal fazda endometrial alıcılığın göstergesi olarak endometrial kan akımında belirgin artma olur.

ICSI tedavisi sırasında endometrial alıcılığı değerlendirmede değişik ultrason parametreleri kullanılır. Bunlar endometrial kalınlık, endometrial patern ve uterin arter kan akımı indekslerinin; transvajinal ultrason ve doppler ultrason ile incelenmesini içerir.

Bu çalışmanın amacı; ICSI yapılan hastalarda OPU günü ve embriyo transferi yapılan günlerde transvajinal ultrason ile ölçülen endometrial parametrelerin ve doppler ultrason ile ölçülen uterin arter kan akımı indekslerinin, gebelik sonuçlarını öngörmeye kullanılabilişliğini belirlemek ve böylece ICSI başarısını öngörmeye non invaziv yöntem gelişimine katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

İnfertilite, çiftlerin bir yıl süre ile korunmasız düzenli cinsel ilişkide (haftada iki gün) bulunmasına rağmen gebe kalamamasıdır. Sağlıklı genç çiftlerin yaklaşık %85-90'ında ilk bir yıl içerisinde gebelik gerçekleşmektedir. Dolayısıyla infertilite, genç çiftlerin %10-15'ini ilgilendiren bir sorundur (1).

Bir menstrüel siklusta, gebe kalabilme olasılığına fekundabilite, bir siklusta canlı doğum olma olasılığına ise fekundite denir. Genç sağlıklı çiftlerde fekundabilite %20-25 iken, kadın yaşı arttıkça fekundabilite düşer (2).

Gebelik şansı 3 ayda %57, 6 ayda %72, 12 ayda %85 ve 24 ayda %93 olarak kabul edilmektedir (2). Daha önce hiç gebelik oluşmamışsa primer infertilite, canlı doğumla sonuçlansın ya da sonuçlanmasın en az bir gebelik oluşmuşsa sekonder infertilite denir.

İnfertilitenin sıklığı ve nedenleri bir toplumdan diğerine farklılık gösterir. Çiftlerin %30-40'ında erkek, %40-50'sinde ise kadın infertiliteden sorumludur. Yüzde 10-15 çiftte ise günümüzdeki mevcut standart tanısal testler ile izah edilemeyen (açıklanamayan) infertilite mevcuttur (12).

Günümüzde yardımcı üreme tekniklerinin(YÜT) gelişmesiyle infertil çiftlerin tedavi şansları artmış, bu yönde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Doğru tedavi için infertiliteye neden olan sebepler iyi belirlenmeli ve nedene yönelik tedavi yapılmalıdır.

2.1. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

İnfertil çiftlere yaklaşımda ilk görüşme çok önemli olup, daha sonraki değerlendirme ve tedavinin temelini oluşturur. Çiftler beraber değerlendirilmeli, detaylı bir medikal, cerrahi ve jinekolojik öykü alınmalı, fizik muayene ve tetkiklerle değerlendirme tamamlanmalıdır.

2.1.1. Anamnez

- Yaş: Kadında ilerleyen yaşla beraber over rezervi, overin gonadotropinlere verdiği cevap ve tedavi başarısı olumsuz etkilenir ve aneuploidi oranı artar. Doğurganlık kapasitesi 20-24 yaşları arasında en yüksek seviyesindedir. 30-32 yaşına kadar hafifçe azalan doğurganlık kapasitesinde azalma 32 yaşından sonra ivme kazanır. 40 yaşından sonra bu azalma iyice hızlanmıştır.

- ✓ 25-29 yaşlarında, fertilitede azalma %4-8
- ✓ 30-34 yaşlarında, fertilitede azalma %15-19
- ✓ 35-39 yaşlarında, fertilitede azalma %26-46
- ✓ 40-45 yaşlarında, fertilitede azalma %95'dir.

Buna karşın erkekte ileri yaşla sperm parametreleri arasında böyle bir ilişki olmadığı görülmüştür (3).

Dikkat çeken diğer bir nokta ise yaş ilerledikçe gebelik kayıplarının da artmasıdır (23);

< 35 yaşta spontan abortus oranının < %20

40 yaşta spontan abortus oranının %30

> 44 yaşta spontan abortus oranının > %60 olduğu bildirilmiştir.

- İnfertilitenin süresi: Tedavi edilmemiş hastalarda spontan gebelik oluşumunda infertilite süresi majör bir faktördür. Bu hastalarda üreme sisteminde organik bir problem ya da germ hücrelerinde fonksiyonel bir sorun olabilir.
- Primer ya da sekonder infertil olup olmadığı ve varsa önceki gebeliklere yönelik anamnezin alınması: Daha önce termde gebelik olması genital organların intrauterin gelişim için yeterli olduğunu gösterir. Düşük, postpartum ve postoperatif komplikasyonlar, kadın fertilitelerini engelleyebilir.
- Menstrüasyon düzeni ve son adet tarihi: Hipotalamus, hipofiz, overler ve endometrium aksının düzeni hakkında bilgi verir.
- Sistemik hastalık varlığı ve galaktore, hirsutismus gibi şikayetlerin sorgulanması.
- Sigara ve alkol kullanımının sorgulanması: Kadın partnerin sigara içiciliği fekundabiliteyi olumsuz etkilemektedir (4).
- Geçirilmiş operasyon varlığı: Operasyon sonrası oluşabilecek adezyonlardan enfeksiyonlara kadar geniş bir yelpaze oluşturan problemler tedaviyi ve sonuçlarını etkileyebilir.
- Daha önce infertilite tedavisinin uygulanıp uygulanmadığı, eğer uygulandı ise kullanılan ilaçlar, bunlara alınan cevap ve sonuçlarının sorgulanması tedavi şeklinin belirlenmesinde yardımcıdır.

2.1.2. Fizik muayene

- _ Tiroid bezi muayenesi, galaktore ve hirsutismusun tespit edilmesi endokrin problemlerin açığa çıkarılmasına yardımcı olabilir.
- _ Rutin jinekolojik muayene organik ve anatomik bazı bozuklukların saptanmasını sağlar.
- _ Servikal kateterizasyon: Servikal osların açıklığının ve serviks-fundus mesafesinin belirlenmesini sağlar.
- _ Pap smear alınması
- _ Direkt yayma ve taze preparatlar, servikal kültür, mikoplazma kültürü, servikal klamidya antijeni bakılması
- _ Klamidya Ig G antikorları: Tubal hasarın varlığı hakkında bilgi veren non-invaziv, pahalı olmayan, kolay bir testtir. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada, Klamidya enfeksiyonlarının pelvik inflamatuvar hastalık olmaksızın da tubal hasara yol açarak infertiliteye neden olduğu düşünülmektedir (11).

2.1.3. Ultrasonografi

Uterus boyutu, kontur ve pozisyonu, myometriumun homojenitesi, myomatöz yapı varlığı ve bunların uterustaki yerleşimi, endometriumun kalınlığı, yapısı, siklus fazı ile uyumu, intrakaviter patoloji varlığı, overlerin ekojenitesi, stromal yapısı ve volümü, siklus dönemine göre dominant folikül veya korpus luteum varlığı, over içi ya da paraoveryan solid-kistik kitle varlığı hakkında bilgi verir.

2.1.4. Laboratuvar incelemeleri

- _ Hormonal testler: Folikül stimulan hormon (FSH), Luteinizan hormon(LH), östradiol (E2), prolaktin, inhibin-B, serbest testosteron, 17-OH- progesteron, DHEAS, androstenedion
- _ Serolojik testler: HBs Ag, Anti-HBs, Anti-HCV, Anti-HIV, Rubella IgG (ve/veya IgM), Toxoplasma IgG (ve/veya IgM)
- _ Hematolojik testler: Kan grubu ve tam kan sayımı

2.1.5. Endometrial biyopsi

Rutin olmamakla birlikte, luteal faz yetmezliği düşünülen olgularda kullanılabilir (10).

2.1.6. Histerosalpingografi(HSG)

Tubal açıklığı değerlendirmede ilk testtir. Kontrast maddenin tubal geçişi ve fimbrial çıkış sonrası pelvik dağılımı hakkında bilgi verirken aynı zamanda uterin kavitenin konjenital anomalilerini ve organik patolojilerini (polip, myom, intrauterin adezyon) tanımlar.

2.1.7. Laparoscopi ve Histeroscopi

Diagnostik ve operatif amaçlı yapılabilir. İnfertilitenin değerlendirilmesinde laparoskopinin rolü tartışmalıdır. Pahalı ve invaziv bir tetkiktir. Endometrioizisten şüphelenildiğinde (dismenore, pelvik ağrı, derin dispareni), pelvik adezyon ve tubal hastalık hikayesi varlığında (pelvik ağrı hikayesi, komplike apandisit, pelvik enfeksiyon, pelvik cerrahi, geçirilmiş ektopik gebelik ameliyatı), anormal fizik muayene ve HSG varlığında laparoscopi yapılabilir. Açıklanamayan veya erkek nedenli infertilite tanısı alan hastalarda tedavi planını değiştirmeden laparoscopiye gerek olmadığı görüşü hakimdir.

Erkek hastaların değerlendirilmesi primer olarak infertilite kliniklerindeki ekibin bir bireyi olması gereken Ürologlar tarafından yapılmalıdır. Erkek faktörünün varlığını belirlemek için gerekli değerlendirme öykü, fizik muayene, laboratuvar inceleme (kan grubu, HBs Ag, Anti-HIV, Anti-HCV, total testosteron; gerekli görüldüğünde FSH, LH, prolaktin, periferik karyotip, Y delesyonu ve kistik fibroz varlığının araştırılması) ve diğer invaziv girişimleri içerir (3,5).

2.2. Over Rezervinin Değerlendirilmesi

Over rezervinin önceden değerlendirip tespit edilmesi infertilite tedavisinde izlenecek yol ve başarı şansı için önemlidir. Bu değerlendirme tedavi seçimini ve sonuçlarını direkt olarak etkileyecektir.

Over rezervini belirleme endikasyonları:

- _ 35 yaş üzeri kadınlar
- _ Sigara kullanımı

- _ Geçirilmiş over cerrahisi, tek overe sahip olmak
- _ Açıklanamayan infertilite, daha önceki infertilite tedavilerinde başarısızlık
- _ Ailede erken menopo  z   yk  s  
- _ Evre 3-4 endometriozis
- _ Kemoterapi, radyoterapi   yk  s  

2.2.1. Hormon düzeyleri

Adet kanamasının 2. ya da 3. gününde alınan bazal değerler kullanılmaktadır.

- _ **FSH:** Over cevabı azaldıkça FSH'un kan düzeyi artar. FSH'un 10 mIU/ml üzerinde olduğu olgularda konvansiyonel over stimülasyonuna overin verdiği cevap azalmaktadır.
- _ **E2:** *Erken foliküler faz E2 seviyesi*, overyan rezervi değerlendirmede ek bir bilgi sağlar. Adetin     nc   günü E2 > 80 pg/ml olarak ölçülmesi, fekundabilitenin azaldığını ifade eder. Serum E2 seviyesindeki erken artışlar, folikülün erken gelişimini ve dominant folikülün erken seçimini gösterir. Erken E2 artışının yanıltıcı tarafı, FSH artışını maskeleyerek aslında düşük olan overyan cevabı yüksek olarak göstermesidir. Dolayısıyla E2 ve FSH'un beraber değerlendirilmesi yalancı negatifliği azaltır. Hem FSH, hem E2'nin arttığı durumlarda, overin stimülasyona verdiği cevap çok zayıftır (12)
- _ **Anti-Müllerian Hormon (AMH):** AMH, preantral ve erken antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salınan TGF-beta ailesinin bir üyesidir. Erken folikül gelişiminde görev alır. Serum düzeyleri primordial folikül havuzu hakkında bilgi verir. Artan yaşla birlikte primordial folikül rezervinde azalmaya bağlı olarak serum düzeyleri düşer ve menopo  zla birlikte serumda tesbit edilemez duruma gelir. Uygun eşik değerle ilgili bir konsensus olmamakla birlikte, 0.5 ng/mL'nin üzerindeki değerlerde overyen rezervin iyi olduğu, altındaki değerlerde ise ovaryen folikül havuzunun azaldığı düşünülür. 0.15 ng/mL'nin altındaki değerler IVF tedavisinde zayıf cevapla birlikteedir. AMH, over rezervinin belirlenmesi dışında yüksek riskli grupta (ailevi erken menopo  z, geçirilmiş over cerrahisi, ağır endometriozis, uzun ve yüksek doz sigara kullanımı) tarama testi olarak kullanılabilir.

2.2.2. Klomifen sitrat challenge testi

Siklusun 5 -9. günleri arasında 100 mg Klomifen sitrat verilir. Siklusun 3. ve 10.günlerinde FSH ölçülür. Bu ölçümlerde laboratuvar sınırlarını aşan bir değer bulunmuşsa test pozitif olarak değerlendirilir. Bu sınır genellikle 10-12 mIU/mL'dir (6).

2.2.3. GnRH analogu stimulasyon testi (GAST)

Siklusun 2. ya da 3. günü verilen GnRH analoguna cevaben E2'deki değişim paternleri değerlendirilir. Diğer testlere göre üstünlüğü olmadığı belirlenmiştir (6).

2.2.4. Ultrasonografik ölçümler

Seri ultrasonografik takip ile dominant follikül gelişimi ve ovulasyondan sonra follikülün gerilemesi izlenerek ovulasyon olup olmadığı saptanabilir. Öncelikle menstruasyonun 3.gününde bazal transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile overler değerlendirilmelidir. Spontan sikluslarda, siklusun 5-7. günlerinde dominant follikül seçilir. Ovulasyona kadar 1-4 mm/gün büyüme gösterir. Ovulasyon genellikle follikül çapı 21-23 mm olduğunda gerçekleşir (9,46,47).

Ovulasyonun sonografik bulguları:

- Folikül kollabe olur, kenarları belirsizleşir.
- Cul-de-sac da serbest sıvı gözlenir.
- Folikülün internal ekojenitesinde artma izlenir.

Antral folikül sayısı ile kadın yaşı, stimülasyon için kullanılan toplam ilaç miktarı, hCG günü toplam E2 değeri, elde edilen toplam ve metafaz II oosit sayısı ve gebelik oranları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Antral folikül sayısına göre yapılan derecelendirme, tedavi şeması ve ilaç dozları belirlemede yardımcıdır (7).

2.2.5. Önceki tedavilere verilen cevap

2.3. Erkek Faktörün İnfertilitesinde Değerlendirme

Öykü ve fizik muayeneye ek olarak semen analizi etiyoloji ve yeterlilik konusunda bilgi verir. Semen örneği 2-3 günlük cinsel perhiz süresi sonunda tercihen mastürbasyon yöntemi ile alınır. İlk sperm örneği normal sınırlarda ise test tekrarlanmaz; aksi takdirde 6-12 hafta sonra ikinci bir örnek alınmalıdır. (5)

Semen değerlendirmesinde Dünya Sağlık rgt (WHO-2010)'nn önerdiği referans değerleri Tablo 2.1'deki gibidir (8).

Tablo 2.1. Semen analizi normal referans değerleri.

- Hacim: $\geq 1,5$ ml
- PH: $> 7,2$
- Sperm konsantrasyonu: ≥ 15 milyon/ml
- Total sperm sayısı: ≥ 39 milyon/ml/ejakulat
- Hareketlilik: ejakülasyondan sonra 60 dakika içinde %40 veya daha fazlası hareketli (Grade a+b) veya %32 veya daha fazlası ilerleyici hareketliliğe sahip (grade a) ise normal
- Morfoloji: kruger kriterlerine göre $> \%4$ normal morfoloji
- Vitalite: $> \%58$ canlı
- Lökosit sayısı: < 1 milyon

Bu referans değerlerinden farkları tanımlamak için kullanılan terminoloji herhangi bir nedensel ilişkiyi belirlemez:

- *Normozoospermi*: Referans değerlerle tanımlanan normal ejakülat
- *Oligozoospermi*: Konsantrasyon için referans değerden daha düşük değer
- *Asthenozoospermi*: Hareketlilik için referans değerden daha düşük değer
- *Teratozoospermi*: Morfoloji için referans değerden daha düşük değer
- *Oligoasthenoteratozoospermi*: Her üç değişkende olan bozukluğa işaret eder
- *Azoospermi*: Ejaklatta hiç spermatozoa olmaması

Normal semen analizi olan kişilerde genelde hipotalamus-hipofiz-testis aksında bir bozukluk yoktur. Her erkeğe rutin endokrin değerlendirme gerekli değildir. Minimum hormonal değerlendirme için, serum FSH ve testosteron düzeylerinin ölçülmesi yeterlidir. Hormonal düzey ile altta yatan patolojiyi öngörmek mümkün olabilir. Endokrin değerlendirme şu erkeklerde yapılmalıdır:

Sperm konsantrasyonu 5-10 milyon/ml'nin altında ise, bozulmuş cinsel fonksiyon mevcutsa, özel endokrin bozukluğunu düşündüren bulgular mevcutsa (kılınma azlığı, jinekomasti, galaktore, koku alma bozukluğu).

Belirgin FSH yüksekliği ve 5 milyon/ml altında sperm sayısı varlığı testiküler yetmezliğin bir göstergesidir. FSH, LH ve testosteron düzeylerinde düşüklük olması kazanılmış hipogonadotropik hipogonadizmi düşündürür. Bu, prolaktinomaya veya nonfonksiyone bir hipofiz tümörüne bağlı olabilir.

Post-ejakulatuar idrar analizi

Ejakulat volümü, 1 ml'nin altında veya hiç ejakulat yok ise retrograd ejakulasyon, ejakulatuar kanal obstrüksiyonu, hipogonadizm veya bilateral konjenital vaz agenezisi ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Hipogonadizm ve bilateral konjenital vaz agenezisi tanısı ekarte ediliyorsa retrograd ejakulasyon tanısını koymak için postejakulatuar idrar analizi yapılmalıdır. Ancak ejakulatın uygun şekilde ve uygun sürede alınmış olmasından emin olunmalıdır. Post-ejakulatuar idrar, 10 dakika 300 devirde santrifüje edildikten sonra alınan pellet 400 büyütmede mikroskopik olarak incelenmelidir. Post ejakulatuar idrar analizinde sperm görölmesi aspermili veya azoospermili bir hastada retrograd ejakulasyon tanısını koydurur. Ancak henüz idrarda en az kaç sperm görölmesi gerektiği konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Genel kabul her sahada 5-10 sperm görölmesi yeterlidir.

Transrektal USG

Post-ejakulatuar idrar analizinde sperm görölmeyen, serum testosteronu normal olan, fizik muayenesinde palpe edilebilen iki taraflı vaz deferensleri bulunan düşük ejakulat volumlü bir hastada TRUSG yapılmalıdır. Normal seminal keselerin ön arka çapları 1,5 cm'den azdır. Seminal veziküllerde ve ejakulatuar kanallarda dilatasyon komplet veya parsiyel obstrüksiyonu düşündürür.

Skrotal USG

Varikosel, spermatosel, vaz yokluğu, epididimal endurasyon ve testiküler kitle gibi çeşitli skrotal patolojiler palpasyon ile saptanabilir. Palpasyonun çok kesin bilgi vermediği testiküler kitle veya subklinik varikosel varlığını ortaya koymak için skrotal ultrasonografi yapılmalıdır.

Özel semen ve sperm testleri

Bu testler, infertil erkeğin rutin değerlendirilmesi esnasında kullanılmazlar. Ancak küçük bir hasta grubunda açıklanamayan infertiliteyi katkıda bulunan erkek faktörünün

araştırılmasında ve YÜT teknolojisi gibi bir tedavi yönteminin seçilmesinde yardımcı yöntemlerdir.

Semende lökosit miktarı

Semende lökosit artışı sperm fonksiyonları ve motilitesinde bozucu etkiye sahiptir. Direkt mikroskopide hem lökositler hem de immatür germ hücreleri yuvarlak hücre olarak görülürler. Bazı laboratuvarlarda tüm yuvarlak hücreler yanlış olarak lökosit olarak adlandırılırlar. Klinisyen bu iki hücre tipinin iyi ayrılmış olmasından emin olmalıdır. Ayırım için sitolojik boyamalar ve immünohistokimyasal yöntemler kullanılır. Gerçek piyospermili (1 milyon/ml'den fazla lökosit varlığı) hastalar genital enfeksiyon veya enflamasyon açısından değerlendirilmelidirler.

Anti-sperm antikor testleri(ASA)

Normalde testis ile kan arasında bir bariyer vardır ve bu bariyer spermlerin immün sisteme maruz kalmasını önler. Sperm üretimi puberte sonrası başladığı için daha önce oluşmuş olan immün sistem spermleri tanımaz ve yabancı olarak değerlendirir. ASA oluşumu için risk faktörleri; duktal obstrüksiyon, önceki genital enfeksiyonlar, testiküler travma, önceden yapılmış vazo-vazostomi veya vazoepididimostomidir.

ASA testleri; sperm sayısı normal, sperm aglütinasyonu veya bozuk post-koital testi olan izole astenospermili kişilerde yapılmalıdır. Direk testler ile sperm yüzeyinde bulunan ASA indirek testler ile serum ve seminal plazmada bulunan ASA'dan daha fazla anlamlıdır. Eğer kişiye ICSI planlanıyorsa ASA ölçümü gerekli değildir.

Genetik

Erkek infertilitesinin %40'ının nedeni bilinmemekle birlikte, genetik faktörler bu nedenler arasında önemli bir yer tutmaktadır (31). Sayısal ve yapısal kromozomal düzensizliklere, sebebi bilinmeyen oligozoospermik ve azoospermik olgularda sık rastlandığı bilinmektedir (32). Yapılan çok sayıda çalışmada oligozoospermik ve azoospermik olgularda kromozomal düzensizlik oranı %2,1-10,3 arasında verilmektedir (33,34). 94.465 yenidoğan erkek çocukta yapılan sitogenetik analiz sonucunda kromozomal düzensizlik oranı %0,38 (%0,14 gonozomal, %0,25 otozomal) olarak bildirilmiştir (34). Bir başka çalışmada ise oligozoospermik olgularda kromozomal düzensizlik oranı %6 verilirken, azoospermik olgularda bu oran %19,6 olarak bildirilmiştir (35).

2.4. İnfertilite Nedenleri

İnfertiliteye neden olan belli başlı sebepleri Tablo 2.2'deki gibi sıralayabiliriz (24).

Tablo 2.2. İnfertilite etiyolojilerinin relatif prevalansı.

<i>Kadına ait nedenler</i> (%40-55)
- Tubal/Peritoneal Faktörler (%25-30)
- Ovulatuvar Bozukluklar (%15-20)
- Servikal ve Uterin Faktörler (%5-10)
- Diğer
<i>Erkeğe ait nedenler</i> (%30-40)
<i>Açıklanamayan</i> (%10-15)

2.4.1. Oosit üretimindeki anormallikler

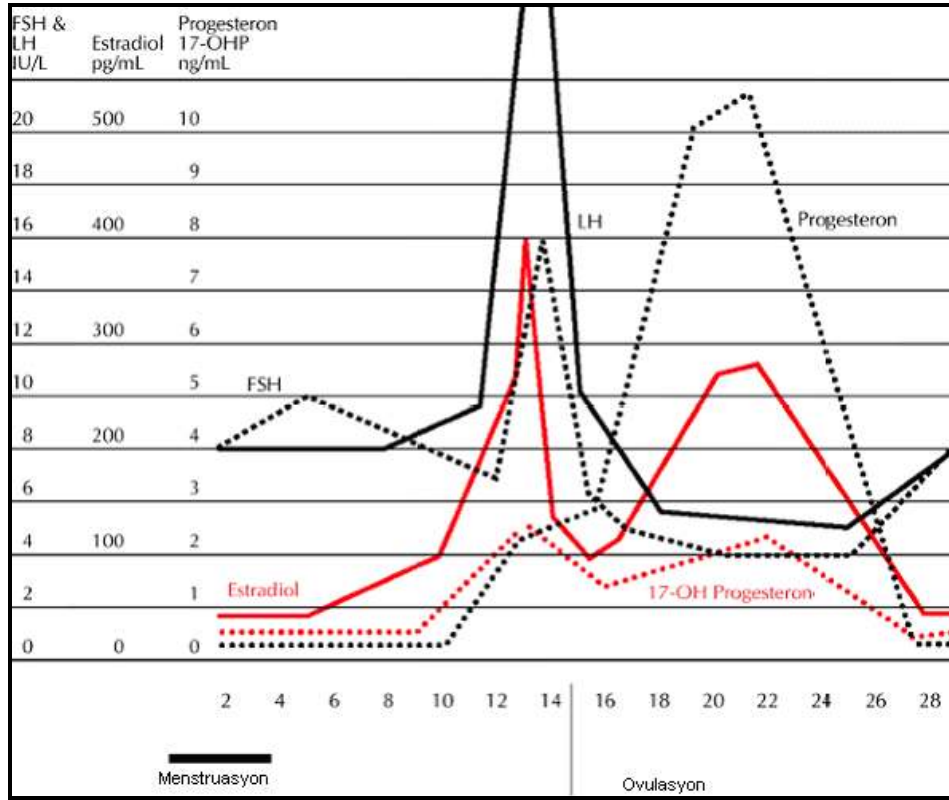
Kadına bağlı infertilitenin %30-40'ını oluşturur. Anovulasyon, amenore ve adet düzensizlikleriyle kendini gösterir. İnfertil hastalarda ovulasyonun olup olmadığı mutlaka tesbit edilmelidir.

Ovulasyon, hipotalamus, hipofiz ve over aksının düzenli çalışmasıyla sağlanır. Bu aksın herhangi bir aşamasındaki bozukluk sonucu, anovulasyon oluşabilir.

Anovulasyon tanısı koyulur ise, ayırıcı tanıda hipotalamo-hipofizer bozukluklar, PKOS, anoreksiya nevroza, prematüre over yetmezliği, hipotiroidizm gibi hastalıklar düşünülmelidir. Anovulasyonun tipine göre, tedavi protokolleri değişmektedir.

Ovulasyonun tesbitinde çeşitli yöntemler kullanılabilir.

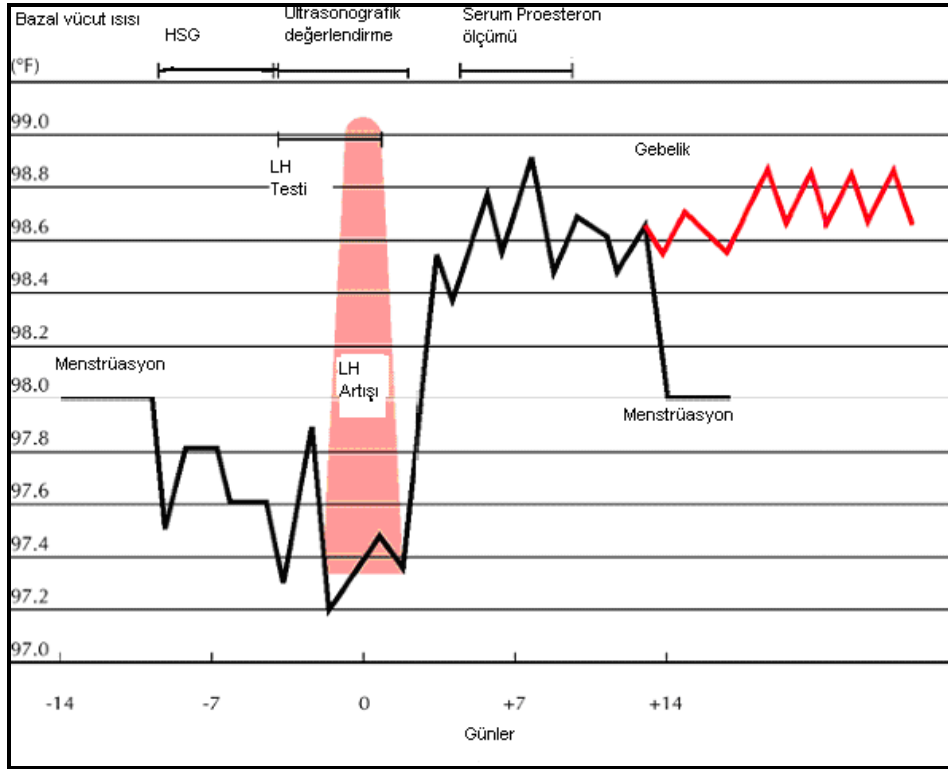
- Hikaye:*** 21-35 günde bir düzenli adet görmek ve adet öncesi göğüslerde şişkinlik, hassasiyet, dismenore gibi premenstrüel ve menstrüel semptomların varlığı muhtemel ovulasyonun belirtileridir.
- LH Monitorizasyonu:*** Ovulasyon LH yükselmeye başladıktan 34-36, LH pikinden 10-12 saat sonra gerçekleşir. Bu nedenle LH yükselmesinin tesbiti ile ovulasyonun varlığı ortaya konabilir (13,14) Menstrüel siklustaki hormonal değişiklikler Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Menstrüel siklustaki hormonal değişiklikler (15).

- c) **BBT:** Bazal vücut sıcaklığı foliküler fazda düşüktür, ovulasyondan sonra luteal fazda 0,4-0,8 derece artar ve menstrüasyondan hemen önce tekrar bazal seviyelerine düşer. Şekil 2.2’de normal ovulatuar bir siklustaki bazal vücut ısısı grafiği görülmektedir. Ovulatuar kadında bazal vücut sıcaklığında izlenen bu bifazik patern, sabah yapılan ölçümlerle kolaylıkla tespit edilebilir. Bazal vücut sıcaklığının en düşük seviyesi, ovulasyondan bir gün önce ya da ovulasyon günü izlenir. Termojenik kayma yani bazal vücut ısısının yükselmeye başlaması, progesteron konsantrasyonu >5 ng/ml olduğunda gerçekleşir. Bu dönem LH yükselişinden 1-5 gün sonra başlar ve ovulasyondan sonraki dördüncü güne kadar sürer. BBT en yüksek dereceye ulaştığında fertil period bitmiştir. Dolayısıyla en fertil period bazal vücut sıcaklığının midsiklus pikinden 7 gün önceki dönemdir. Siklusları düzenli olan kadınlarda, bu bifazik paternin şeması çıkartılırsa -bunun için birkaç siklus takibi gerekebilir- o zaman en erken ve en geç BBT kaymasının başladığı intervali içeren zaman diliminde gūnaşırı ilişki önerilerek en fertil periodun atlanması engellenmiş olur.

BBT'nin diğer ovulasyon testlerine üstünlüğü maliyetinin düşük olmasıdır. Ancak bazı kadınlarda, düzenli ovulasyon olmasına rağmen bifazik patern gözlenmediği de unutulmamalıdır. Eğer siklusta monofazik düzen varsa bu anovulasyonu, ısı artışında 10 günden daha kısa bir yükselme olduysa kesin tanı olmamakla beraber luteal faz yetersizliğini düşündürür (10).



Şekil 2.2. Normal ovulatuvar bir siklusta bazal vücut ısısı grafiği (15).

- d) **Midluteal serum progesteron ölçümü:** Foliküler fazda genelde <1 ng/ml olur. Ovulasyon sonrası korpus luteumun oluşmasıyla birlikte luteinize olan granuloza hücrelerinden progesteron salgılanır. Bu nedenle serum progesteron düzeyinin yükselmesi ovulasyonun indirek bir bulgusudur.

Progesteron ölçümü sekresyonun pik yaptığı midluteal dönemde yapılmalıdır (16). Serum progesteronunun 3 ng/ml'nin üstünde olması ovulasyonun göstergesidir. Luteal faz yetmezliği tanısında ise ovulasyondan sonraki 5-9. günler arasında 3 kez progesteron ölçümü yapılır. 3 ölçümün toplamı 30 ng/ml ya da tek ölçümde 10 ng/ml ise luteal faz yetmezliği yoktur (17).

- e) **Üriner LH sekresyonu:** LH tırmanışı, 48-50 saat süren kısa süreli bir olaydır. Saat 16 ve 22 arasında yapılması önerilir çünkü LH tipik olarak sabah saatlerinde salınır ve ancak birkaç saat sonra idrarda tespit edilebilir. En fertil dönem LH tırmanışının (surge) olduğu gün ya da bir sonraki gündür. LH tırmanışından sonraki gün, planlanmış ilişki ve inseminasyon için en uygun gündür (18, 19, 20).
- f) **Endometrial biyopsi:** Geç luteal dönemde, genellikle beklenen menstruasyondan 2-3 gün önce alınır. Proliferatif endometriumun tesbit edilmesi, anovulasyonu gösterir. Siklus gününe göre 2 gün veya daha fazla gecikme, luteal faz yetmezliğini düşündürür (17).
- g) **Ultrasonografik Monitörizasyon:** Seri ultrasonografik takip ile dominant folikül gelişimi ve ovulasyondan sonra follikülün gerilemesi izlenerek ovulasyon olup olmadığı saptanabilir. Menstruasyonun 3. günü TVUSG ile overler ve overlerde antral foliküller değerlendirilmelidir. Siklusun 5-7. günü seçilen dominant folikül ovulasyona kadar 1-4 mm/ gün büyüme gösterir. Ovulasyon genellikle folikül çapı 21-23 mm olduğunda gerçekleşir (21, 22).

2.4.2. Tubal peritoneal faktörler

2.4.2.1. Tubal faktör: İnfertil çiftlerin yaklaşık %20'sinde tubal ya da peritoneal faktör sorumludur. Pelvik inflamatuvar hastalıklar, apendisit, septik abortus, önceki tubal cerrahi, pelvik enfeksiyona neden olan intrauterin araç kullanımı, C.trahomatis ile subklinik pelvik enfeksiyonlar tubal hastalığa katkıda bulunurlar. Tubal durumu değerlendirmek için en çok kullanılan testler HSG ve laparoskopidir. HSG'nin avantajı uterin kavite ile ilgili bilgi sağlaması ve peritoneal ortamı değiştirmek suretiyle fekundabiliteyi arttırabilmesidir. Dezavantajı ise prosedürün ağırlı olması ve adezyonlar ya da endometriozis gibi peritoneal hastalıklar hakkında fikir vermemesidir. HSG'de proksimal tubal oklüzyon görüldüğünde doğrulayıcı testler (selektif tubal kataterizasyon ya da laparoskopi) yapılma gereği vardır. Laparoskopinin HSG'ye üstünlüğü tubal hastalıkları tespit etmede daha sensitif ve spesifik olmasıdır. Laparoskopi ayrıca endometriozisi tespit edebilir ve saptanan anormalliklerin tedavisini sağlar. Cerrahi ile tedavi edilen hastaların kümülatif gebelik oranı %20 olup, bunların %20'si ektopik gebeliktir (25). Buna karşın IVF, ICSI uygulanmış hastaların ilk tedavi siklusundaki gebelik oranı %21 bulunmuştur (26).

2.4.2.2. Endometriozis: İnfertil kadınlarda laparoskopi ile saptanan endometriozis prevalansı fertil kadınlardan fazladır (%21-47 ye karşı %5). Tubal adezyona neden olmamış minimal endometriozisin infertilite nedeni olup olmadığı netlik kazanmamıştır. Endometriozisin ablasyonunun gebelik hızını arttırdığı belirtilmektedir. Buna karşın ovülasyonu baskılamamanın beklentisel tedavi ya da YÜT (yardımla üreme teknikleri) tedavisine göre sadece potansiyel konsepsiyonu geciktirdiği yolunda veriler mevcuttur (4). İleri evre endometriozis ise cerrahi tedavi endikasyonudur.

2.4.3. Servikal ve uterin nedenler

2.4.3.1. Myoma uteri: Yerleşim yerine göre myomlar infertiliteye neden olabilirler. Kornual myom tüpün interstisyel segmentine yerleşip, uterin kontraktile ve ovum-sperm transportunu bozar. Submüköz myomlar da implantasyonu bozarak infertiliteyi etkiler. Subseröz ve intramural myomlarda ise, endometrial kavite bozulmuyorsa fertilite etkilenmez. Posterior duvarda yerleşimli myomlar, adezyon kuvvet riskini arttırdığı için infertilite açısından risklidir.

2.4.3.2. Asherman sendromu: Daha çok uterin kaviteye yapılan küretaj işleminden sonra görülür. Hipomenore, amenore veya dismenore ile kendini gösterir. Mukozal, fibromusküler ya da konnektif dokudan meydana gelen bantlar vardır. Histeroskopik adezyolizis sonrası, normal menstruasyon düzeni %70-90 oranında, gebelik ise %25-70 oranında sağlanır.

2.4.3.3. Endometrial polip: Prevelansı %3-5'dir. İnfertilite üzerine etkisi belirsizdir.

2.4.3.4. Servikal faktör infertilitesi: Çiftlerin %3-5'inde infertilite nedeni olarak görülür. Servikal mukusun yapısı sperm geçişini etkiler. Östrojen mukus üretimini artırırken, progesteronu baskılar.

Ovulasyona yakın servikal mukus miktarı artar, sulu, alkali yapıda ve hücreden fakir olur. Bu dönemde servikal mukusun, elastikiyeti, uzama özelliği artmıştır. Bu özellik Spinnbarkeit testi ile değerlendirilir. Ayrıca mukusun kalitesini gösteren ve östrojen etkisini yansıtan Fern testi pozitiftir.

Konjenital malformasyon ve servikal travma normal mukus üretimini engeller. Servikal mukus yeterliliğini ve sperm-mukus etkileşimini değerlendirmek için postkoital test kullanılmaktadır. Mukusun incelenmesinde motil spermatozoa görüldüğünde postkoital test pozitif kabul edilmeli ve servikal faktör düşünülmemelidir.

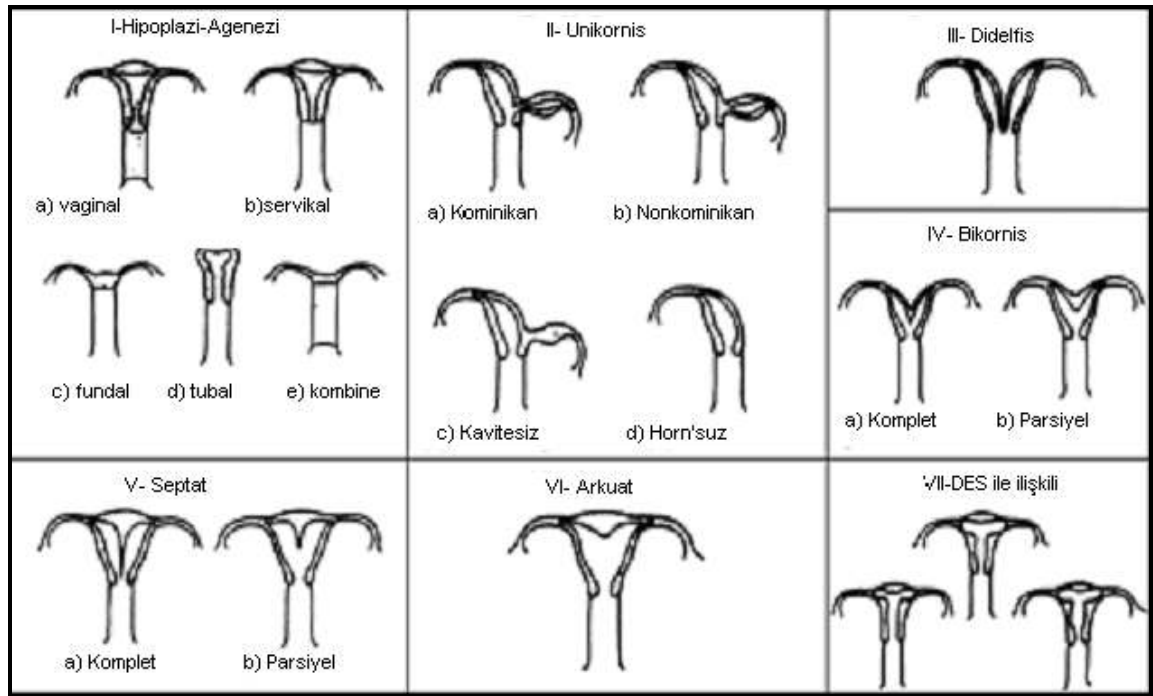
Fakat postkoital test oldukça tartışmalı bir yöntemdir. Kronik bir enfeksiyon, deforme olmuş ve periovulatuvar dönemde başarılı bir mukus üretemeyen bir serviks görüldüğünde postkoital test uygulanması düşünülmeli, pozitif olabilmesi için inceleme alanında bir spermatozoa olması yeterlidir (27). Başarılı bir mukus üretimi durumunda ise postkoital testin erkek infertilitesini ayırt etmek için kullanılması son derece tartışmalıdır.

2.4.3.5. Konjenital uterin nedenler: Uterin konjenital anomalilerinde, genellikle ilk ve ikinci trimesterde gebelik kaybı meydana gelmekle birlikte, blastokistin implante olduğu bölgede anomali mevcutsa implantasyonu da etkileyebilir.

Uterin anomaliler AFS'nin 1988 sınıflandırmasına göre şu şekildedir ve Tablo 2.3 ve Şekil 2.3'de belirtilmiştir (28).

Tablo 2.3. Müllerian anomalilerin sınıflandırılması.

Klas I (agenezis/hipoplazi)
A Vaginal
B Servikal
C Fundal
D Tubal
E Kombine
Klas II (unikornuat)
A Kominikan
B Nonkominikan
C Kavitesiz
D Horn'suz
Klas III (didelphys)
Klas IV (bikornuat)
A Komplet
B Parsiyel
Klas V (septat)
A Komplet
B Parsiyel
Klas VI (arkuat)
Klas VII (DES ilişkili)



Şekil 2.3. Müllerian anomalilerin sınıflandırılması (28).

2.4.4. Erkek faktörü

Bir yıl içerisinde korunma olmaksızın yapılan normal cinsel ilişkiye rağmen gebe kalmayan çiftlerin oranı yaklaşık %10-15 kadardır. Erkeğin bu durumdaki oranı saf olarak yaklaşık %20 iken, kadın eş ile beraber ve açıklanamayan grup da içine alındığında bu oran %50'lere varmaktadır. Reprodüktif yaştaki erkeklerin %6'sında infertilite problemi ortaya çıkmaktadır. Bu olguların yaklaşık %90'ında da bozulmuş spermatogenez vardır. Normalde fertil bir erkekte günde 120 milyon adet sperm yapılmaktadır.

2.4.5. Açıklanamayan infertilite

İnfertil çiftlerin %10-30'unda infertilite nedeni açıklanamaz. Bu hastalar, normal semen ve normal ovulatuvar fonksiyona sahip, normal uterus yapısı ve bilateral tubal açıklığı olan hastalardır. Bu hastalarda siklus fekunditesi %2-4'tür. (Ortalama siklus fekondabilitesi normalde %20-25). Tedavi siklus fekunditesini arttırmaya yöneliktir (29) Tablo 2.4'te izah edilemeyen infertilite olası etyolojiler yer almaktadır.

Tablo 2.4. İzah edilemeyen infertilite olası etyolojileri (30).

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

2.5. Yardımla üreme teknikleri

YÜT, infertilite sorununu çözmeye yönelik olarak geliştirilen birçok tekniği içerir. Hastanın yaşı, infertilitenin etyolojisi, süresi gibi birçok faktör göz önüne alınarak çifte çözüm olabilecek ve ekonomik olarak da çift ve uygulamayı yapacak olan ekip için en avantajlı tekniğin seçilerek uygulanmasında yarar vardır. Bu yöntemlerden ilk geliştirilen ve en yaygın olarak kullanılanı *in vitro* fertilizasyondur (36).

IVF-ET: Çeşitli ajanlarla ovulasyon indüksiyonunu takiben oositlerin alınması, laboratuarda fertilizasyonunu takiben oluşan embriyonun uterusu transservikal yerleştirilmesi işlemidir (38).

GIFT: 1984 yılında ilk olarak tanımlanan bu yöntem, başlangıçta tubal patolojinin olmadığı, açıklanamayan ve erkek infertilitesinde tercih edilmiştir. Bu yöntemde toplanan oositler ve spermeler biraraya getirilip laparoskopik olarak tuba uterinanın ampuller bölgesine transfer edilir. Uygulama esnasında genel anestezi verilmesi, fertilizasyon ve embriyo gelişiminin *in vitro* izlenmemesi ve ektopik gebelik riski fazla olmasından dolayı bu yöntem fazla kullanılmamıştır (39,40,41).

ZIFT: Chen tarafından 1986 yılında önerilmiş bir tekniktir. Bu teknikte zigot tuba uterinalara transfer edilir (38)

Şiddetli erkek infertilitesinde yukarıda sayılan yöntemler yetersiz kalmıştır. Şiddetli erkek infertilitesinde ve konvansiyonel IVF uygulamalarında sonuç alınamayan durumlarda kullanılmak üzere mikromanüplasyon teknikleri şunlardır:

PDZ: Spermin oosite ulaşabilmesi için zona pellicudada spermin geçebileceği bir açıklık oluşturulduktan sonra oositin insemine edilmesidir (37,42).

SUZI: Spermilerin zona pellicuda bariyerini aşarak direk olarak perivitellin aralığa bırakılmasıdır (37,42).

ICSI: Tek bir spermin çok ince bir pipet yardımıyla oosit sitoplazmasına enjekte edilmesidir (40, 43,44,45).

ICSI'de kullanılan spermier ejakulattan elde edilebileceği gibi azospermik bireylerde epididimisten (MESA, PESA) ya da testisten (TESE) elde edilebilir.

In vitro fertilizasyon (IVF) endikasyonları:

- * Tubal faktör
- * Erkek faktör
- * Endometriozis
- * İdiopatik infertilite
- * Ovulatuaz bozukluklara bağı infertilite
- * İmmunolojik infertilite
- * Multiple faktörlü infertilite
- * Kansarli hastalarda infertilite

ICSI endikasyonları:

- o Ejakülattaki spermatozoa: Sperm konsantrasyonu $<2 \times 10^6$ spermatozoa/ml, astenozoospermi ($<5\%$ motil spermatozoa), teratozoospermi (strict kriterlerle $<4\%$ normal morfoloji), yüksek titrede antisperm antikorlar, konvansiyonel IVF - ET ile tekrarlayan başarısızlık, remisyondaki kanser hastalarında korunmuş otolog sperm kullanılması gerektiğinde, ejakülatuar hastalıklar (elektroejakülasyon, retrograd ejakülasyon)
- o Epididimal spermatozoa
- o Testiküler spermatozoa

Tedavi protokolleri

Normal çiftlerde siklus fekundabilitesi %20-25 oranındadır. İnfertil çiftlerde (açıklanamayan infertilite) ise bu oran daha düşüktür. Tedavi siklus fekundabilitesini arttırmaya yöneliktir.

Tablo 2.5. Ortalama siklus fekundabilitesi.

Tedavi yok ise	%1.3-4.1
IUI	%3.8
Klomifen sitrat kullanımı	%5.6
Klomifen sitrat kullanımı+ IUI	%8.3
Gonadotropins	%7.7
Gonadotropins+ IUI	%17.1
IVF	%20.7

YÜT’de başarıyı etkileyen en önemli faktör, hasta seçimidir. Başlangıçta tubal faktör için kullanılan IVF, zamanla yaygınlaşarak günümüzde geleneksel tedavi yöntemleriyle başarı sağlanamamış tüm infertil çiftlerde kullanılır hale gelmiştir. YUT nin uygulanmasında, temel kısıtlayıcı etken kadın yaşı ve buna bağlı azalan over rezervidir. Over rezervini azaltan diğer nedenler ise; geçirilmiş over cerrahisi, şiddetli endometriozis, obezite, pelvisde anatomik bozukluklara yol açan adhezyonlar ve prematür ovaryen yetmezliktir. Over rezervinin değerlendirilmesi amacıyla birçok test tanımlanmıştır. Tanı kriterleri açısından ise fikir birliği sağlanamamıştır. Yapılan çalışmalarda; bazal FSH değeri ve bazal USG ile değerlendirilen antral follikül sayısı ile elde edilen toplam oosit sayısı ve metafaz II oosit sayısı ve de gebelik oranları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (48,49). Bu nedenle infertilite tedavisi için başvuran çiftlerde over rezervini değerlendirmek için rutin olarak adet 3. gününde bazal FSH ölçümü ve TVUSG ile overlerin içerdiği antral follikül sayılarına göre ovaryen derecelendirme yapılmaktadır.

Üçüncü gün FSH değeri yüksekliği yaştan bağımsız olarak IVF prognozunu kötü yönde etkiler.

2.5.1. Doğal siklus: Doğal sıklusa bırakılan IVF’lerde siklus iptal oranları yüksektir (50), ayrıca doğal sikluslarda 1 oosit ve 1 embryo elde edilir. Doğal sikluslar, ovaryan stimulasiona zayıf cevap veren hastalarda (1-2 folikül ile) ya da her çeşit gonadotropin kullanılmasının sakıncalı olabileceği hasta gruplarında (kanseri hastaları) kullanılır. Tedaviye GnRH antagonistinin eklenmesi, prematur LH yükselmesini önleyerek IVF sonuçlarını iyileştirir.

2.5.2. Klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu: Siklusun 3. günü 100 mg/gün dozunda başlanır, 5-8 gün devam edilir. Doğal sikluslara oranla siklus iptali oranları

daha düşüktür. Toplanan oosit, transfer edilen embryo ve gebelik oranları daha yüksektir. %20'lere varan prematür LH artışının oluşması bu rejimin etkinliğini gölgelemiştir. Bu problemin çözümünde 1980'lerin ortalarından itibaren GnRH agonistleri ve yakın zamanda ise endojen LH salınımını anında suprese eden GnRH antagonistleri tedavi protokollerine girmiştir.

2.5.3. Kломifen sitrat + eksojen gonadotropin tedavisi: Multifoliküler gelişim sağlanır. Beş gün 100 mg/gün dozunda kломifen sitrat tedavisine ek olarak, düşük doz eksojen gonadotropin tedavisi başlanır. Transfer ve kriyoprezervasyon için long protokole oranla daha az oosit ve embryo elde edilir, ancak gebelik oranları daha az değildir ve OHSS riski daha düşüktür. Çok kullanılmamasının nedeni total reproduktif potansiyelinin az olmasıdır. Erken LH yükselmesini engellemek için GnRH antagonisti de tedaviye eklenebilir (51).

2.5.4. GnRH agonist ve eksojen gonadotropinin ardışık uygulanması (kısa = flare protokol): Bu protokole leuprolid asetat 1 mg/gün dozunda, siklusun 2-4.günlerinde uygulanır. Daha sonra doz 0.5 mg/gün dozuna düşürülür. Siklusun 3.günü ise 150-450 IU gün dozunda gonadotropin stimülasyonuna başlanır.

Kısa protokol varyasyonları

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

2.5.4.2. OKS+ mikrodaz GnRH agonist: 14-21 günlük OKS supresyonunu takiben mikrodaz olarak hazırlanmış leuprolid asetat, siklusun 1. günü, 40 µgr günde 2 kez olacak şekilde başlanır. Siklusun 1. gününden HCG gününe kadar uygulanır. Leuprolid tedavisinin 3.günü yüksek doz (300-450 IU/ gün) gonadotropin başlanır.

2.5.5. Long protokol (uzun etkili GnRH agonisti ile down regülasyon sonrası eksojen gonadotropin uygulaması): Uzun etkili GnRH agonistleri, endojen hipofizer gonadotropin sekresyonunu suprese eder. Böylece eksojen gonadotropin stimülasyonu sırasında gelişebilecek prematur LH yükselişi engellenmiş olur. Alışlagelmiş tedavi protokolünde GnRH agonist tedavisine, midluteal fazda (ovulasyondan 1 hafta sonra)

başlanır. Bu dönemde endojen gonadotropinler en düşük seviyelerindedir. GnRH agonist tedavisi (örneğin 1 mg/gün dozunda leuprolid asetat) adet dönemine ya da gonadotropin stimülasyonuna kadar uygulanır. Daha sonra HCG uygulama gününe kadar yarı dozda devam edilir. GnRH agonist uygulaması ile depolanmış hipofizer gonadotropinler birden salınır (flare etki). Ancak bu hafif artışın, foliküler gelişimi sağlayabilecek bir etkisi yoktur. GnRH agonist tedavisine erken foliküler fazda da başlanabilir ancak down regülasyonu sağlamak için gereken süre uzar ve bu uygulamayla kistik folikül gelişimi daha fazladır. Agonist tedavisine luteal fazda başlandığında, gonadotropinlerle daha çok folikül ve oosit elde edilebilmektedir. Yine bu şekilde uygulandığında oosit ve embriyo sayısı artar. GnRH agonist tedavisine ideal başlama zamanı 28 günlük siklusu olan kadınlarda siklusun 21. günüdür.

Kullanımdaki GnRH agonistleri

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

Bütün agonistlerin etkilerinin eşit olduğu bildirilmiştir. Leuprolid ve goserelin'in depo formları da vardır ancak gonadotropin total doz ve süresini uzatmak gerekebilir.

Gonadotropin başlangıç dozları belirlemek için bakılması gereken faktörler; hastanın yaşı, vücut kitle indeksi (VKİ), daha önce geçirilmiş overlere yönelik operasyonlar, daha önce yapılan tedavilere cevap, bazal FSH, LH ve İnhibin B düzeyleri ve USG ile adetin 2. veya 3. günü belirlenen over rezervidir. Bu faktörlerin hepsi gözönüne alınarak dozlar belirlenir. Over cevabının iyi olacağı düşünülen ve VKİ normal olan hastalarda gonadotropinlerin başlangıç dozu, 225-300 IU/gün'dür. VKİ 18'in altında olan hastalarda over rezervi ve yaşa göre planlanan doz azaltılırken, VKİ 28'in üzerinde olan olgularda ise planlanan doz artırılabilir. Overyen cevabın kötü olacağı düşünülen hastalarda doz, 600 IU/gün'e kadar yükseltilebilir. Kullanımda olan gonadotropinler üriner FSH, rekombinant FSH, üriner hMG (menotropin)'dir. Hepsi subkutan uygulanır.

Kullanılan gonadotropinler

1. Üriner FSH(ürofollitropin)

-Saflaştırılmış ürofollitropin (pFSH) (Metrodin R)

Ampul başına 75 IU FSH, 1 IU'den az LH içerirler

-İleri derecede saflaştırılmış ürofollitropin (hpFSH) (Fertinex R)

Ampul başına 75 IU FSH, 0.1 IU'den az LH içerirler

2. Rekombinant FSH

-Follitropin alfa (Gonal-F)

Ampul başına 75 IU FSH içerirler. LH içermezler.

-Follitropin beta (Puregon)

Ampul başına 75 IU FSH içerirler. LH içermezler.

3. Rekombinant LH

-Lutropin alfa (Luveris^R)

Flakon başına 75 IU LH içerirler. FSH içermezler.

4.Ekstrakte uriner HMG

-Menotropin (Humegon, menogon, pergonal, menopur)

Ampul başına 75 IU FSH, 75IU LH içerirler.

Stimulasyona cevap, E2 ve TvUSG ile takip edilir. İlk E2 ölçümü gonadotropin uygulamasından 3-5 gün sonra yapılır ve 1-3 gün arayla tekrarlanır. Birçok kadına 7-12 gün stimulasyon gerekir. Amaç, 17-18 mm çapında, en az iki ve 14-16 mm çapında birkaç tane folikül sağlamak ve kohortun büyüklüğüne ve matüritesine uygun E2 seviyelerine ulaşmaktır (Örn: 14 mm'lik folikül için yaklaşık 200 pg/ml E2). Foliküller hazırlandığında, hCG 5.000- 10.000 mIU dozunda uygulanır (Rekombinant formu 250 microgram).

2.5.6. Eksojen gonadotropin+antagonist: GnRH agonistleri reseptör down regulasyonu ile gonadotropların GnRH'a karşı desensitize olmasını sağlar böylece gonadotropin sekresyonu önce stimule sonra inhibe olur. Antagonistler ise GnRH reseptörlerini doza bağlı kompetitif şekilde bloke eder, flare etki yaratmaz ve gonadotropinleri suprese eder (52).

Ganirelix (Antagon, Orgalutron-Organon) ve cetrorelix (Cetrotide-Serono) klinik kullanımda olan GnRH antagonistleridir. Prematür LH yükselmesini önleyen minimum

doz 0.25 mg/gün'dür. Subkutan olarak uygulanır. Tedavi, gonadotropin stimülasyonunun 5-6. gününden sonra başlar (sabit=fixed protokol- bu protokolle agonistler kadar kuvvetli şekilde LH yükselmesi önlenabilir) ya da hastanın cevabına göre düzenlenir (esnek=flexible protokol-önde giden folikül 13-14 mm olduğunda tedaviye başlanır- bu protokol ovaryan stimülasyonu kolaylaştırır) (53,54).

Tedavi kişiselleştirildiğinde kullanılan total gonadotropin dozu daha az olup, sonuçlar daha başarılı izlenmiştir.

Multiple-doz antagonist uygulamasına diğer bir alternatif ise tek ve yüksek doz cetrorelix uygulamasıdır (3 mg). Bu, LH pikini 96 saat süresince engeller. Stimülasyonun 6-7. gününde verildiğinde HCG uygulama günü kurtarılmış olur (%75-90 hastada). Geriye kalan hastalarda, günlük antagonist (0.25 mg/gün) uygulanması gerekir. HCG uygulandığı gün tedavi sona erdirilir (55). Tek doz uygulaması da önde giden folikül 13-14 mm'e varınca yapılır. Antagonist tedavisi ile standard uzun protokolün karşılaştırıldığı yeni çalışmalarda benzer gebelik oranları izlenmiştir (56,57).

Tedavi takiplerde serum östradiol düzeyinde düşme olması, spontan ovulasyonu düşündürür.

HCG günü östradiol düzeyinin 3000 pg/ml nin üstünde olması, OHSS yönünden uyarıcıdır. KOH'un en ciddi komplikasyonu OHSS (Ovaryen Hiperstimülasyon Sendromu)'dir. OHSS infertilite tedavisine özgü, iyatrojenik, hayati tehlikesi olan bir komplikasyondur. Ciddi OHSS'nin dünya genelindeki insidansı tüm YÜT siklusları için %0.2-1 arasındadır (58). OHSS, follikul sayısı ve elde edilen oosit sayısı, PCOS olması ve yüksek serum E2 düzeyleriyle ilişkilidir (59,60).

Vücutta yaygın olarak, kapiller geçirgenlikte artış meydana gelir. Fiziopatolojisinde, hiperöstrojenemi ve vasküler endotelial growth faktor üzerinde durulmaktadır (61,62).

Tedavide amaç, en az bir 18 mm'lik ve 3-4 adet 14 mm'nin üstünde follikül elde etmek ve 14 mm'den büyük her follikul başına 200 pg/ml östradiol düzeyini sağlamaktır (63).

Bu aşamaya gelindiğinde, oosit maturasyonu için 5.000-10.000 IU hCG (Pregnyl^R, Profasi^R, Choragon^R) ya da 250 mcg rekombinant hCG (Ovitrelle^R) uygulanır. HCG uygulamasından 34-36 saat sonra oosit toplama (oocyte pick up-OPU) işlemi yapılır. OPU, genellikle lokal anestezi ve IV sedasyon altında, TVUSG rehberliğinde yapılmaktadır. İşlemi tolere edemeyen hastalarda ve anatomik yapıdan dolayı

aspirasyon sırasında güçlükle karşılaşılacağı düşünülen olgularda spinal ya da genel anestezi gerekli olabilir (64,65).

Yeterli sayıda olgun oosit bulunduğu halde oosit elde edilemezse, boş follikul sendromu meydana gelmiş demektir. Bu sendromun en sık nedeni, hCG'nin yanlış zamanda ve dozda verilmesidir (66,67). Bir overde oosit elde edilemediyse, diğer overe geçmeden işlemi sonlandırarak, tekrar hCG enjeksiyonu yaptıktan 24-36 saat sonra, diğer overden oosit toplama işlemi yapılmalıdır. Bu hastalarda fertilize olabilir oosit elde etmek için en uygun yaklaşım budur (68).

Transvaginal proba monte edilen bir kılavuz içerisinde, 16 numaralı bir iğne ile vagen geçilerek follikül içerisine girilir. Follikül sıvısı yaklaşık 100-150 mmHg basınçla steril bir tüp içine aspire edilir. Daha yüksek basınçlar, oositlerde zedelenmeye neden olabilir. İşleme bütün folliküller aspire edilene kadar devam edilir. Nadiren, iğnenin geçtiği çevre dokularda yaralanma ve kanama gibi komplikasyonlar meydana gelebilir.

OPU sırasında aspire edilen follikül içeriği, embryolog tarafından disseksiyon veya invert mikroskopta incelenerek oositler ayrıştırılır. Ayrılan oositler kültür sıvısına konularak inkubatöre kaldırılır. Yapılan retrospektif bir analizde, KOH sonrası 18-22 mm çapındaki folliküllerin yaklaşık %80'inde matür metafaz II oosit elde edildiği gösterilmiştir (69). Genellikle matür oositler 4-6 saat sonra fertilizasyon için hazır hale gelir. OPU işlemi yapılmadan önce erkekten sperm örneği alınır. Sperm masturbasyon yoluyla alınır. Eğer ejakulatta sperm yoksa, MESA, TESA, PESA, TESE gibi cerrahi yöntemler kullanılır. TESE, biyopsi ile testisten alınan parçaların petri kabında ayrıştırılarak, sperm elde edilmesine dayanan bir yöntemdir. İyi kalitede bir semen hazırlanması için, spermatozoaların seminal plazmadan ayrılması gerekir. Bu işlem için çok farklı yöntemler olmakla birlikte, başlıca olanlar; swim-up ve yoğunluk gradientlerinin kullanıldığı yöntemlerdir.

Oositler ve spermeler hazırlandıktan sonra fertilizasyon işlemine geçilir. IVF yapılacaksa, oosit başına 50.000-100.000 sperm ile inseminasyon yapılır. ICSI uygulanacak ise mikroskop altında bulunan hareketli ve normal morfolojik yapıdaki spermeler oosit stoplazmasına enjekte edilir. Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, 16-18 saat sonra fertilizasyonun olup olmadığı kontrol edilir. İki pronükleus görüldüğünde fertilizasyon gerçekleşmiş demektir.

Embryolar pronukleer fazdan, blastokist oluşumuna kadar herhangi bir dönemde transfer edilebilir. Genel tercih OPU'dan 72-80 saat sonra 8-10 hücreli aşamada transferdir.

Transfer gününün, implantasyon ve gebelik oranlarına etkisi halen tartışmalı bir konudur. Anlamlı bir farklılık olmadığını bildiren yayınlar olduğu gibi, blastokist transferinin implantasyon ve klinik gebelik oranlarını anlamlı şekilde arttırdığını iddia eden yayınlar da vardır (70,71). Geç dönemde transferin en önemli avantajı, daha iyi gelişme gösteren embryoların seçilmesidir. Bu durum, daha az sayıda embryonun transferine olanak sağlayarak, çoğul gebeliklerin önlenmesine neden olmaktadır (72,73).

Çoğul gebelikler, infertilite tedavisinin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Amerika'daki 1980-97 yılları arasındaki çoğul gebeliklerin incelendiği bir istatistik raporunda, üçüz ve üstü çoğul gebeliklerin sadece %20'sinin spontan olduğu, %80'inin ise YÜT ve ovulasyon indüksiyonu nedeniyle olduğu tespit edilmiştir (74). Üç veya üstü bebeğin olduğu çoğul gebeliklerde, akut hepatosteatoz, preeklamps, HELLP sendromu gibi hayatı tehdit eden obstetrik komplikasyonların görülme olasılığı artar (75,76). Üçüz gebeliklerde preterm doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek oranı tekiz ve ikiz gebeliklere göre daha yüksektir (77,78). Aynı gebelik haftasında doğum olsa bile üçüz gebeliklerde prematüriteye bağlı retinopati, tekiz ve ikiz gebeliklerden siktir (79). Üç veya üstü bebeğin olduğu çoğul gebeliklerde, anne ve bebeğin hastanede kalış süreleri ve hastane bakım maliyetleri önemli ölçüde artmaktadır (80). Bu nedenle birçok ülkede transfer edilen embryo sayılarına kısıtlama getirilmektedir.

Yardımcı üreme tekniklerinde yaygınlaşmaya ve laboratuvar koşullarındaki teknolojik gelişmelere rağmen, implantasyon oranları en iyi serilerde bile %30'ları geçememektedir.

2.6. Uterin Reseptivite

İnsan gelişimi oositin fertilize olmasıyla başlar. Fertilizasyon birbirleriyle ilişkili karmaşık moleküler olaylar dizisi olup, tek hücreli embryo olan zigotun birinci mitoz bölünmesinin metafaz plağında anne baba kromozomlarının bir araya gelmesiyle son bulur. Fertilizasyon sonrası yaklaşık 6. günde blastokist sıklıkla iç hücre kitlesine yakın bölgeden (embryonik kutup) endometrial epitelyuma tutunur. Östrojen ve progesteronun stromal hücreler üzerine bir dizi etkisi ile şekillenen desidüal hücreler blastokistin

implantasyonunda çok önem taşır. Dönüşüm sonucunda geniş soluk ve glikojenden zengin olan bu hücrelerin hala kesin fonksiyonları bilinmemesine rağmen, embryonun beslenmesi için elverişli uygun bir çevre sağladığı açıktır.

Üreme tıbbındaki son ilerlemelere rağmen insan infertilitesine katkıda bulunan uterin reseptivitenin oynadığı rol açık değildir. İmplantasyon başarısızlığı IVF gebelik oranlarında başarıyı etkileyen en önemli etmenlerden biridir (81,82). Endometriyumun ultrason ile, endometriyal biyopsi ve uterin sekresyonların analizi gibi diğer tekniklerle klinik değerlendirmesi üzerine yoğun çalışmalar yapılmıştır. Endometriyal fonksiyonların gelişmesi için sağaltıcı seçenekler önerilmiş ve test edilmiştir. Çok sayıda protein ve moleküller endometriyal gelişmeyi etkileyebilir, ancak onların implantasyon sürecine katkısı ve klinik kullanıma geçişi, yeterince anlaşılamamıştır. İnsan endometriyumu fertilite belirleyici bir faktör olarak düşünülebilir (83). İnsan embriyosunun implantasyon süreci, endometriyum ve embriyo arasında uygun bir diyaloga ihtiyaç duyar. Anne açısından, reseptif endometriyum bir önkoşul gibidir. İmplantasyon; blastosist ve endometriyal tabakalar arasında kendiliğinden gelişen dinamik bir süreç olmasına rağmen, implantasyon penceresi boyunca endometriyumun hazırlanması tamamen maternal kaynaklıdır. Aksine sağlıklı kadınların infertilitesinin en büyük sebebi, üreme tıbbının henüz çözümlenememiş olan implantasyon başarısızlığıdır. Gerçekte, IVF’de implantasyon oranı %25 civarındadır. Yetersiz uterin reseptivite, implantasyon başarısızlığının yaklaşık üçte ikisinden sorumludur (83). IVF’de tekrarlayan implantasyon başarısızlığı kompleks bir konudur ve tamamen anlaşılamamıştır (84). Embriyonik anöploidi, uterin kavite anomalileri ve değişmiş endometriyal reseptivite potansiyel sebepler olarak rapor edilmiştir (85). Embriyo transfer öncesi morfolojik olarak bazı kriterlere uygun olmalıdır. Ancak buna rağmen anöploidi olabilir ve implantasyonu etkileyebilir.

Transformasyon ve stroma desidualizasyonu ile oluşan sekretuar faz endometriyumunda belirleyici hormon progesteron iken, proliferatif fazın dominant hormonu östrojendir. İmplantasyonda; overyan steroidlere yanıt olarak oluşan uterin duyarlılık; preresepitif, reseptif ve nonresepif şeklinde üç fazda programlanır. Bilindiği gibi blastosist, endometriyuma benzer morfolojik ve moleküller değişimi ile karakterize reseptif fazda implante olur.

Endometriyum, implante olacak blastokist yokluğunda bile, zamansal ve şekilsel olarak sınırlı pencere dönemi boyunca blastokist implantasyonu için alıcı

pozisyonundadır (86,87). Mid-sekretuar fazdaki bu dönem, yaklaşık 48 saat ile sınırlıdır ve pek çok endometriyal büyüme faktörünün, sitokin ve adezyon moleküllerinin up-regülasyonu ile karakterizedir. Bu süreç endometriyum epitelyal hücrelerinin apikal membranları üzerinde gelişen geniş ve düz uzantıların olduğu bir dönemi kapsayıp “implantasyon penceresi” olarak adlandırılır (85).

Etik ve uygulamaya ilişkin nedenlerden dolayı, insan implantasyonu konusunda in vivo çalışmalar yapmak oldukça zordur. İmplantasyon olayı, türler arasında değişiklik göstermektedir ve hayvan çalışmalarının sonuçları, her zaman insanlara uygulanamaz. Bu nedenle, insan implantasyon süreci hakkındaki araştırmalar, gebe olmayan siklularda insan endometriyumunun değerlendirilmesi ya da endometriyal sellüler komponentlerin plasenta ve/veya embriyo tarafından sekrete edilmiş ürünlere yanıtının değerlendirilmesi ile sınırlıdır.

2.6.1. Endometriyal doku

İnsan implantasyonu konusunda çalışmak için sıklıkla kullanılan yollardan birisi, insan endometriyumunun in vivo çalışılmasıdır. Bunun için genellikle, biyopsiler yada histerektomi sonrası çıkarılan uterus dokuları kullanılır. İmplantasyon penceresinde yapılan biopsinin dezavantajı, devam eden bir implantasyonun muhtemel zarar görmesidir. Prosedürün, gebelik oranları üzerine olan etkisi hakkında sınırlı, bu yüzden de tartışmalı yayınlar vardır (88).

2.6.2. Kan ve uterin sıvı biyobelirteçleri

Endometriyal fertilite değerlendirmesindeki en az invaziv metod, kan örneğinin alınması ve bir biyobelirteç ya da optimal endometriyal alıcılık hakkında prediktif olan bir biyobelirteç panelinin analizi olacaktır. Lösemi inhibitör faktör (LIF) “implantasyon penceresi” için böyle bir biyobelirtece örnektir (89,90). Serumda LIF ölçümleri fertilite durumunu yansıtmazken, uterin flushing sırasındaki düşük konsantrasyonları başarısız implantasyon için prediktiftir (91). Benzer veriler, luter al faz endometriyal epitelinin ana sekretuar ürünü olan ve alıcı endometriyumun belirteçlerinden birisi olan glikodelin için de yayınlanmıştır. Glikodelinin serum ve uterus sıvısı içindeki konsantrasyonu ovulatuar siklularda artar (92). Infertil kadınların uterus sıvısı içindeki konsantrasyonu azalırken, serum düzeylerinde değişiklik olmaz (93). Dahası, endometriyal alıcılık için en çok önerilen belirteçler, uterusu spesifik değildir ve bu nedenle, bu belirteçlerin

serum konsantrasyonlarının başarılı implantasyonun belirlenmesinde bir rol oynayıp oynamadığını belirlemek zor olacaktır. Periferik kan tetkikine bir alternatif, uterin flushing olabilir. Ancak, bu tekniğin bir standardı yoktur ve prosedürdeki farklılıklara bağlı olarak, buradaki komponentlerin konsantrasyonları değişebilir (85).

2.6.3. Servikal mukus

Servikal mukusun incelenmesi, alıcı endometriyum tarafından üretilen (ve servikal mukusa taşınan) sitokin ve büyüme faktörleri konusunda çalışmak için kullanılan başka bir non-invaziv metoddur. Bilindiği kadarıyla, sitokinlerin endometrial alıcılıkla ilişkili endometrial ekspresyonu ile servikojenital sekresyondaki seviyelerinin korelasyonunu amaçlayan iki çalışma vardır. Bu konudaki ilk çalışma, LIF üzerine yoğunlaşmış ve servikal mukusta LIF'in varlığını göstermiştir. Bu analizde, servikal mukustaki LIF seviyeleri, periovulatuvar periyoda endometrial doku tarafından üretilen ürünlerle yüksek oranda korele bulunmuştur. Ancak, başka bir çalışmada, mens dönemleri haricinde tüm menstrüel siklus boyunca servikal sekresyonlarda LIF belirlenememiştir (94). Servikojenital sekresyonlarda, makrofaj-koloni stimulan faktör (M-CSF), epidermal büyüme faktörü (EGF), interleukin-1 beta (IL-1beta), transforming growth factor beta-1 (TGF-beta1) ve transforming growth factor (TGF-beta 2) tesbit edilmiştir (95). Ancak, servikojenital sekresyonlardaki ve serumdaki sitokin seviyesi arasında, sekretuar endometriyumdaki sitokin gen ekspresyonu seviyeleri ve biyopsi gününde alınan serum örneğindeki sitokin konsantrasyonları arasında korelasyon bulunmamıştır. Sadece EGF'de, sekretuar endometriyumdaki gen ekspresyon seviyesi ve EGF'nin endometrial biopsinin yapıldığı gün alınan servikojenital sekresyonlardaki konsantrasyonu arasında, anlamlı olarak pozitif bir korelasyon gösterilmiştir. Bu durum, EGF'nin, uterin alıcının belirlenmesinde, minimal invaziv bir belirteç olarak değerli olabileceğini düşündürmektedir.

2.6.4. Endometrial zamanlama (takvimleme) ve implantasyon penceresi

Normal, ovulatuvar bir menstrüel siklus (doğal, spontan siklus), her bir siklusda yaklaşık aynı uzunluğa sahiptir ancak siklus uzunluğu, kadınlar arasında değişkenlik gösterebilir. Endometriyumun histolojik matürasyonu, menstrüel siklus progresyonunu takip eden farklı ve belirgin bir patern içinde gelişir. Yakın zamanda, çok sayıda kadında, endometriyumun histolojik olarak zamanlanması, luteal faz defektlerinin

tanısı için yada üreme bozukluğu olan kadınlarda klinik tedaviye kılavuzluk etmek için gerekli doğrulukta ya da yeterli hassasiyette olmadığı gösterilmiştir (96). Endometriyum zamanlamasının, ideal 28 günlük siklus yerine, daha çok ovulasyonla uyuşan serum LH dalgalanması ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Şu anda, endometriyum zamanlamasının, LH pikinden sonraki günlere göre yapılması, yaygın bir uygulamadır (97). Ayrıca, siklus boyunca insan endometriyumundaki ultrasitrikürel değişiklikler de, endometriyum zamanlamasına olanak sağlar (98) ve implantasyon penceresinin belirlenmesine yardımcı olur. İmplantasyon penceresi, endometriyumun blastokist implantasyonu için en fazla alıcı olduğu dönemdir ve mid-sekretuar faz boyunca izlenen kısa bir zaman aralığıdır. İdeal bir menstrüel siklusun 20-24. günlerinde ya da LH dalgalanmasından 6-10 gün sonra başlar ve 48 saattten daha az sürdüğüne inanılmaktadır (99). Endometriyum, embriyo implantasyonunun zaman sınırlı olduğu tek doku gibi gözükmemektedir. Örneğin; embriyo, endometriyuma sadece spesifik bir zaman periyodu-implantasyonpencersi- içinde implante olabilirken, peritoneal kavitedeki değişik dokulara embriyo implantasyonunun olduğu ekstrauterin gebelik, her hangi bir zamanda oluşabilir (100).

2.6.5. Endometriyal alıcılığın moleküler ve yapısal belirteçleri

Memeli implantasyonunun temel olayı, alıcı endometriyum gelişimi ve ardından bu yapının desiduaya farklılaşmasıdır. İntegrinler, IL-1, kalsitonin, amfipregulin, EGF, HB (heparinbinding)-EGF, koloni stimulan faktor-1, musin, leptin, selektin-L ligand ve COX (siklooksijenaz) gibi pek çok moleküler belirteç, alıcılığın bu periyodunun tanımlanması için önerilmiştir (101). İmplantasyonun değişik belirteçlerinin, her biriyle nasıl korele olduğunun bilinmesi önemlidir. Pek çok çalışmada, aynı endometriyal doku örnekleri içinde pinopod görünümü ile integrin avb3 (101), osteopontin (103), LIF ve LIF reseptörü (104), HB-EGF (105), glikodelin (106), progesteron reseptörleri (107), antioksidan enzim olan glutaredoksin (108) ve siklooksijenaz 1 ve 2 (109) arasında bir korelasyon gösterilmiştir. Bu gözlemler, sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve diğer moleküllerin implantasyon sürecindeki önemli rolleri ile uyumludur ve bunlardan bazılarının ekspresyonuyla ilgili zamansal-mekansal ilginç bir bakış açısını açığa çıkarır.

2.6.6. Reseptivitenin morfolojik belirteçleri: Pinopodlar

İmplantasyon döneminde uterus boşluğuna uzanan epitelyal hücrelerin apikal membranları mikrovillüslerini kaybeder, geniş ve düz membran uzantıları gelişir. Pinositotik fonksiyonları olduğu düşünülerek bu uzantılara, 1973'te Enders ve Nelson 'pinopod' adını vermişlerdir (110). Daha sonraları genel bir terim olarak "uterine-dome" denilen pinopodların birçok moleküllerin ekspresyonunu yaptığı tesbit edilmiştir (111). İnsanlarda implantasyon penceresinin en değerli işaretleyicisi progesterondur. Gerçekten, başlangıçta östrojenin etkisinde olan endometriyum, progesteronun etkisiyle penceresini açar. Bazı araştırmacılar, uterin reseptivite gelişimi ve pinopod ekspresyonunun kesinlikle progesteron bağımlı olduğu, bunun yanısıra, östrojenin yüksek dozunun hem pinopod formasyonunu, hem de blastosist implantasyonunu inhibe edeceğini rapor etmişlerdir. İmplantasyon penceresi, 28 günlük tipik menstrüel siklusun 20-23. günleri ile sınırlıdır (112). İlk olarak kemirgenlerde bulunan bu pinopod denilen oluşumların, insanlarda implantasyon zamanında uterin salgıyı azalttığı düşünülmüş ama kesin bağlantı bulunamamıştır. Maksimum pinopod formasyonu olduğunda, endometriyum lümen epitelyal hücrelerinde heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörünün yoğun bulunduğu ve pinopodlarla birlikte, implantasyonda önemli bir rol oynadıkları düşünülmüştür (113). Dahası, pinopod ekspresyonu, implantasyon penceresini lokalize etmede ve endometriyal reseptivitenin değerlendirilmesinde faydalı bir biyolojik belirteç olabilir (114). Aslında epitelyal yüzeydeki bu silya benzeri uzantılar şeklinde görülen pinopodlar, ışık mikroskobu ile de görülebilir (115). Ancak tarayıcı elektron mikroskobu ile kesin varlığı ve evresi tesbit edilebilir (107). Endometriyal pinopodlar spesifik bir implantasyon belirteci olabilir. Ayrıca pinopodların sayısı, hastalar arasında farklıdır ve embriyo transferinden sonra pinopod sayısı ve implantasyon arasında güçlü bir bağlantı olduğu bulunmuştur (114). Son yıllarda bazı araştırmacılar tarafından, pinopodlara her canlı türünde pinositoz yapmadığından dolayı, uterustaki kubbeler anlamında 'uterine-dome' tanımının kullanımı tercih edilmektedir.

2.6.7. Endometrial alıcılık ve USG

Embryo implantasyonunun anlaşılabilmesi ART tedavilerinde önemli ve karmaşık bir problemdir. Konu ile ilgili araştırmalar, embriyo kalitesini arttırıcı yöntemler ve endometrial reseptivitenin iyileştirilmesi bu problemlere karşı yaklaşımımızı bir

basamak ileri götürmüştür. Özellikle USG ve Doppler endometriumdaki sıklık değişimlere yeni bir bakış açısı getirerek naturel ve ART sikluslarındaki embryo implantasyon şansının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Non invasive ve kolay ulaşılabilir olması da kullanılabilirliğini arttırmaktadır. Günümüzde USG en basit haliyle endometrial ekojenite, kalınlık, uterin perfuzyon ve kontraktilitenin değerlendirilmesinde pratik bir yaklaşım getirmektedir. Yapılan çalışmalarda bu parametrelerin reseptivitenin değerlendirilmesinde yeri olduğunu göstermektedir (116).

Teknolojik gelişme ile birlikte, Gri-skala USG, color-flow, power-flow ve spectral Doppler uterin damar sistemi ile reseptivite arasındaki ilişkiyi incelemek için kullanılmaya başlanmıştır. Bunun yanında komputere görüntü analizi, 3-D USG ve magnetic rezonans gibi yeni teknikler uterin arterleri incelemek için kullanılmıştır. Fakat yayımlanmış datalar birbirinden farklı ve çelişen analiz sonuçlara sahiptir.

Birçok çalışmada uterin akımın endometrial akımı yansıttığı düşünülerek çalışmalar yürütülmüş indirekt olarak uterin reseptiviteyi gösterdiği kabul edilmiştir. Uterin arterde yüksek resistanslı akımı gösteren Doppler dalga formlarında düşük ART başarısı rapor edilmiştir ve bu sonuçlar tekrar tekrar tüm çalışmalarda benzer rapor edilmiştir (117,118).

Çalışmaların hemen hepsi HCG günü, OPU günü ve embryo transfer günlerinde yapılmış olup, benzer prediktivite ile sonuçlanmıştır. Bununla birlikte bazı çalışmalar aynı net ilişkiyi gösterememişlerdir (119).

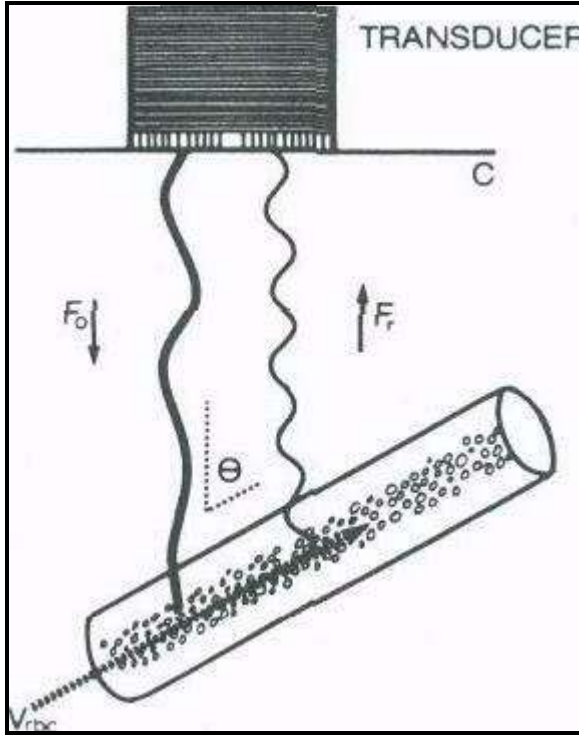
2.7. Doppler Prensipleri

1842 yılında Avusturyalı fizikçi Johan Cristian Doppler tarafından tanımlanan Doppler Kayması'nın tıp alanında kullanımı 1957 yılında başlamış olup, son on yılda belirgin olarak artmıştır. B Mod ve Doppler kombinasyonundan oluşan dupleks sistemlerin gelişmesiyle ve özellikle de tekrarlanabilir ve noninvasiv olması doppleri vazgeçilmez bir tanı aracı haline getirmiştir. Renkli kodlama ile inceleme zamanı kısalmış ve çok küçük boyutlardaki damarları değerlendirmek mümkün olmuştur.

2.7.1. Doppler teorisi

Dalga bir objeden yansıdığından, ekoların birçok belirleyicisi olacaktır. İletilen dalgaların karakteri, dalganın hareket ettiği ortam, dalganın yansıtıcısı ya da yansıtıcıdan uzaklaştığı mesafe, yansıtıcının özellikleri, geri dönen ekoyu

belirlemektedir. Teorik olarak bütün elemanlar (iletici, yansıtıcı ya da alıcı) hareket edebilir. Klinik senaryodaki kan akımının ultrason ile tanımlanmasında, iletici ve alıcı (aynı transdüserde farklı kristaller) sabit, yansıtıcılar (çalışılan kan damarlarındaki eritrositler) hareket halinde olup yolun uzunluğunu değiştirmektedir. Doppler etkisi, akustik ya da ultrason dalgasının frekansının değişmesidir, bu da iletici ve alıcı kaynaklar arasındaki toplam yol uzunluğu değiştiğinde ortaya çıkar (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Vasküler ultrasonografide Doppler etkisinin şematik çizimi.

Θ = Akımın yönü ile ultrason ışını arasındaki açı, V_{rbc} = Kan akım hızı, F_0 = İletilen ultrason frekansı, C = Sesin ortamdaki hızı, F_r = Geri dönen ultrason frekansı, FD = Frekansdaki Doppler kayması
 $FD = F_0 - F_r = F_0 2 V_{rbc} \cos\Theta$

$$\text{Kan akım hızı} = \frac{FD}{F_0} \times \frac{C}{2 \cos\Theta}$$

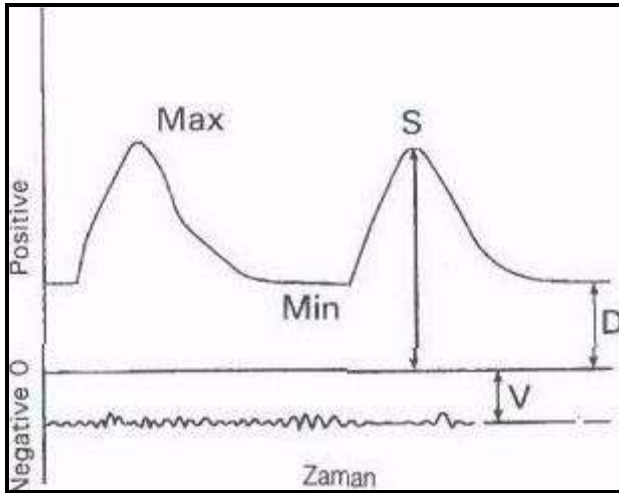
Eğer akım transdüserine doğru ise, yol uzunluğu kısadır ve geri dönen frekans yüksektir. Eğer akım transdüserden uzaklaşıyorsa, yol uzar ve geri dönen frekans azalır. Frekanstaki bu değişme, Doppler kayması kan akım hızı, iletilen ultrason frekansı, ultrason ışınları ile damarın kesiştiği açı (Doppler açısı) ile doğru orantılı ve dalgaının doku içinde ilerlemesi ile ters orantılıdır. Doppler kan akımı çalışmalarında aralıklı (pulsed) ses dalgasının yolu üzerindeki kırmızı kan hücreleri ultrason ışını üzerine farklı etkiler oluşturur. Işınlar transdüserine doğru ya da ondan uzaklaşan tarzda yani her yöne

doğru dağılmaktadır. Transdüser geri dönen ultrason ışınlarının bir kısmı eko oluşturur. Transdüser geri dönen ultrason ışınlarının oranı Doppler kaymasının hesaplandığı ve parçacık hızının ölçüldüğü bir eko oluşturur. Aletin gönderdiği frekans ayarlanabilmektedir. Doku içinde ilerleme hızını da sabit kabul edersek ve Doppler açısı da biliniyorsa, kan akım hızı ölçülen Doppler kaymasından hesaplanabilir. Eğer bu işlem saniyede birçok kez tekrarlanırsa, zamana göre hızdaki değişimler kan akım hızının dalga formu olarak gösterilebilir.

2.7.2. Doppler indeksleri

Kan akımı belirlenmesindeki var olan zorluklardan dolayı, kan akım hızı dalga formu genellikle distal vasküler dallarda yüksek ve düşük rezistansla alakalı paternlerin ayrılmasında kullanılmaktadır. Yaygın kullanımdaki üç indeks, sistolik/diyastolik oran (S/D oranı), pulsatil indeks (PI, aynı zamanda impedans indeks de denir) ve rezistans indeksidir (RI, aynı zamanda Pourcelot oranı da denir) (120) (Şekil 2.5).

S/D oranı basittir ve elle hesaplanabilir fakat diyastolik hızlar yoksa oran anlamsız olur. Yaygın pratikte 8.0'ın üzerindeki değerler tek bir kategoriye alınarak "aşırı yüksek" olarak değerlendirilir. PI için ortalama hızın bilgisayar yardımlı hesabı gerekir ki bu da çok büyük deneysel hatalara yol açabilir. RI biraz komplikedir fakat diyastolik hız anormal bir şekilde düşük olduğunda yani 1.00 değerine yaklaştığı zaman relatif olarak yüksek dirençli akımı işaret eder.



Şekil 2.5. Doppler indeksleri.

Max = Sistolde maksimum hızın tepe değeri (S),
V = Venöz hız ("sabit"),

Min = Diyastolde minimum hızın tepe değeri (D)
S/D = Sistolik diyastolik oran

$$\frac{S}{(S/D)} = \text{Rezistans indeksi}$$

$$\frac{(S/D)}{\text{Mean}} = \text{Pulsatilité indeksi}$$

Bu indeksler aslında orandılar ve ultrason dalgasının geliş açısı ile damar arasındaki açıdan bağımsızdır ve gerçek hızın mutlak ölçüsüne bağımlı değildirler. Bu indeksler başlangıçta kötü sonuçlu klinik bulgular ile istatistikî ilişkilerinden dolayı türetilmişlerdir. Bunlar genellikle "resistans işareti" olarak kabul edilir ve akım yönündeki resistansı gösterirler. Şimdi bu teoriyi kanıtlayacak değerli bulgular vardır (121). Umbilikal arterde yüksek resistans paterni elde edilebilir. Bunun için koyun plasentasının damarları embolize edilmiş ve böylece akım yönündeki resistans gösteren damarların sayısı ve çapı azaltmıştır. Umbilikal damar ağının bilgisayarda oluşturulması ile geliştirilen matematiksel model bu teoriyi desteklemektedir (122). Ancak bu arada, RI'nın kalp hızı, kalp kontraksiyonu, kan basıncı gibi fizyolojik etkenlerle değişmediği de düşünülmemelidir.

Üç indeksin de (katsayısı 0,9'u aşan) birbiriyle sıkı ilişkisi vardır (123). Bu yakın ilişki nedeniyle biri diğerine önemli avantaj sağlamaz. Hepsinde %10 ile %20 arasında intrinsek hata payı vardır. Diyastol sonu hızın normal olarak çok düşük olduğu erken gebelikte ya da akımın anormal bulgu olarak düşük bulunduğu dönemlerde RI ya da PI avantaj sağlayabilir. Literatürde önerilen modifikasyonlar ve uyarlamalar sonuçta belirli bir indeksin kişisel seçimine dayanmaktadır. Birçok Doppler cihazı ile yapılan araştırmalarda kan akım hızına ait dalga formu, araştırılan damarların içindeki hücrelerin hızına ait bilgiler vermektedir. Eğimin altındaki verinin çoğu gözardı edilir, dalga şeklinin "zarfı" ya da sistolde maksimum hızın tepe değeri çalışılır. Hızlı Fourier transform analizi ile elde edilen dalga şeklinin içerdiği hız bulguları göz ardı edilir. Maksimum akım hızı için kullanılan metod ile ortalama ve ilk andaki hızlar da hesaplanabilir, birbirine yakın sonuçlar elde edilebilir, fakat bunlarda daha fazla hata payı vardır (124). Bu dalga şekilleri üzerinde daha detaylı hesaplama çalışmaları yapmak için vakit harcamak gereksiz görülmektedir.

2.7.3. Enstrümantasyon

Akım hızını anlatmak için dört farklı Doppler formatı kullanılır. Sürekli dalga (Continuous Wave = CW) Doppler, Değişken dalgalı (Pulsed Wave = PW) Doppler (eş zamanlı gri skala görüntüleme kullanıldığında dupleks Doppler adı verilir), renkli akım Doppler ve renkli Doppler güç (power) ya da enerji analizi. Bir beşinci, time-domain renkli ultrasonografi, bir renk formatındaki akımı görüntülemek için farklı dalga özellikleri kullanılır.

Sürekli Dalga Doppleri (Continuous Wave Doppler)

CW, sürekli çalışan iki ultrason kristal seti kullanır. Ultrason demeti sürekli iletilir ve diğer kristal seti sürekli dinler. Hareket eden objelerin işaretleri ultrason demetinin her noktasından alınsın diye transdüserler yanyana yerleştirilir. Bu tip sistemler ucuzdur ve kullanımları kolaydır. Damarlar görüntülenmeden lokalize edilmektedir (yani ne oldukları ya da nerede oldukları bilinmemektedir). Transdüserin yönünün tespit edilmesi umut edilen akım dalga şekli görüntüleninceye kadar ayarlanır. Tekrar edilebilme şansı, işlemi yapan uygulayıcının paternleri tanıma yeteneğine bağlıdır.

Değişken Dalga Doppleri (Pulsed Wave Doppler = PW)

PW, aynı ultrason kristali ile farklı aktivite siklusları gerçekleştirir. Artık çoğunlukla gri ultrason görüntüsü ile birlikte satılmaktadır. Genellikle araştırılan damarlar tam tespit edilerek istenenin üzerinde örnekleme yapılır. Bu sistemde kısa süreli ultrason iletimini takiben uzun süreli yansıyan ekoların dinlenmesi mevcuttur. Değişken Doppler sinyalleri eş zamanlı gerçek-zaman görüntülerinin de alınmasına olanak verir. PW sistemi Doppler'in gösterdiği alan ile sınırlı kalır. Frekans örnek alma sıklığıdır. Eğer Doppler'in kayması, akımın tekrar eden frekanslarının %50'sinden fazla ise başka tür görüntüler (aliasing) oluşur. Bu hem akımın yönü, hem de Doppler bilgisinin yanlışlığına sebep olan ve en sık karşılaşılan Doppler artefaktıdır. Matematik olarak komplikedir ancak temel kavram olarak örnekleme frekansı, aşırı yüksek hızdaki Doppler kaymasına eşlik edecek değişiklikleri belirlemekte geç kalmakta ve sinema filmlerinde görülen tekerleklerin tersine dönüyor gibi görülmesine benzer algı kusuru oluşturmaktadır (125).

Renkli Doppler Sonografi

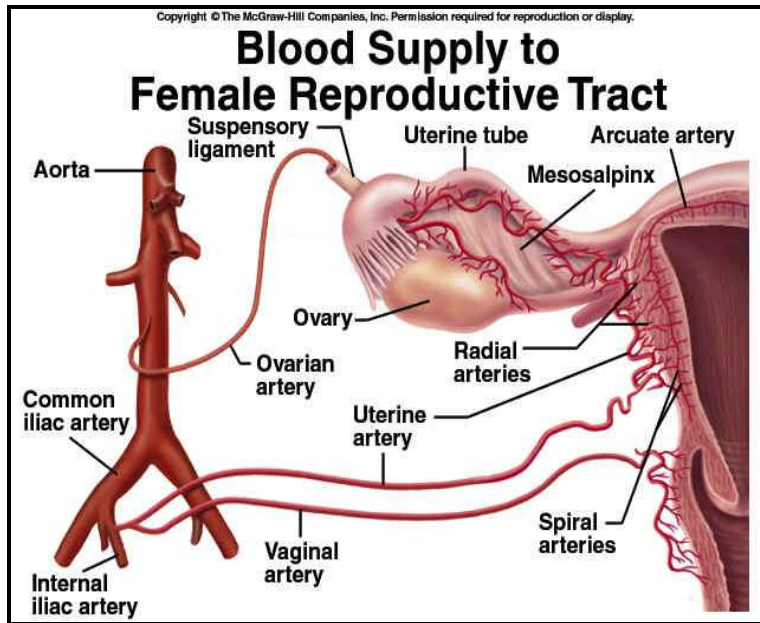
Bu alandaki son buluşlar kan damarlarını saptamada büyük bir özgünlüğe sahiptirler. Artık renkli akım görüntülemesinin üç formatı mevcuttur. Bunların literatürdeki kısaltmaları cihazların sürekli gelişmelerine bağlı olarak güç anlaşılır haldedir. Şimdilik şunları bilmemizde fayda vardır; Renkli Doppler Sonografisi genel başlığı altında (CDS): Renkli Doppler akım hızı haritalaması (CDV, daha önceleri CDF, sadece bir tane renkli akım metodu olduğu döneme ait), time-domain ultrasonografi (TDU) ve renkli Doppler güç=power spektrumu/enerji analizi (CDE) vardır.

Power Doppler

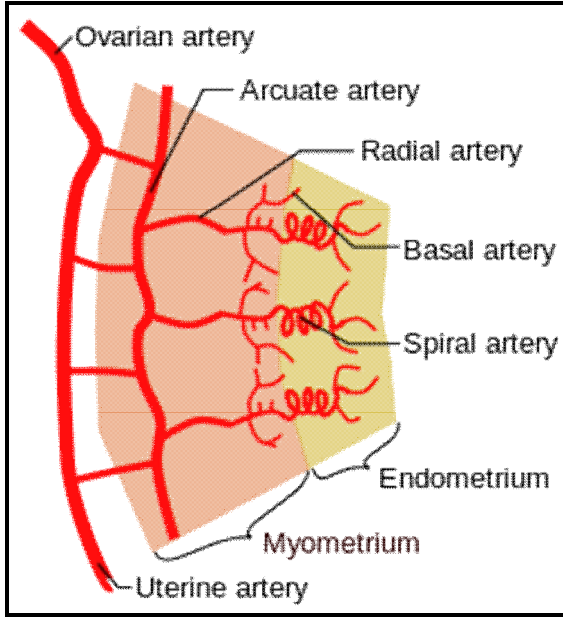
Akım sinyalinin frekansından çok amplitüdünü göstermek için kullanılır. Amplitüd akım hızı ve yönüyle çok az değişir. Böylece damar ağı belirgin olarak izlenebilir, ancak akımın yönü ve hızı anlaşılamaz. Alınan sinyalin yoğun oluşu, power doppler'i düşük akımların ve yavaş hareketlerin görüntülenmesinde kullanışlı hale getirir.

2.7.4. IVF'de doppler incelemelerinin yeri

- Overin damarsal yapısı: Over arteriel damarlarının iki ana kaynağı vardır. Over arteri ve uterin arterin tuba ovaryan dalı. Ana over damarlarının yanında over hilusu ve kortekse doğru yayılan arteriel sistem ve buna eşlik eden venöz toplayıcı sistem bulunmaktadır. Folikülogenez de ana damarlardan çok ilgili alanın ince damarlarının incelenmesi bilgi verici olmaktadır. Folikülü besleyen arterdeki değişim, folikülün metabolik hızı ile paralellik gösterir. Hızlı büyüyen foliküllerde damar direncini oluşturacak yapının olmaması nedeniyle damar direnci düşük olacaktır.
- Uterusun damarsal yapısı: Uterusun ana damarı olan uterin arter; internal iliak arterden kaynaklanır (Şekil 2.6), arkuat artere ve oda radial artere, daha sonra bazal artere ve o da spiral artere dallanarak endometrial alanı besleyen uç damarlara dönüşür (Şekil 2.7).



Şekil 2.6. Uterin arter.



Şekil 2.7. Uterin arterin dalları.

Endometriumun kan gereksiniminin fazla olduğu gebelik gibi durumlarda uterin artere yansıyan direnç azalması ile plasental perfüzyon sağlanabilir. Buna benzer değişim menstürel siklus içinde subendometrial alanda da gözlenmekte ve gebeliğe hazırlanan sekretuar endometriumda hızla oluşan neovaskülarizasyon ile damarsal direnç azalmaktadır. Doppler uygulamaları, teknolojik gelişmelerle bu alandaki çalışmalar artmaktadır. Yapılan çalışmalarla aşağıdaki bilgi birikimi oluşmuştur:

- _ Anovulatuvar siklusu olanlarda uterin arterde RI'nin artan direnç gösterdiği ve end diastolik akım kaybı olduğu (126),
- _ Overlerde ovulasyona uğrayacak foliküllerde RI'inde düşüş izlendiği (127) görülmüştür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma ICSI tedavisi uygulanan hastalarda; OPU yapılan gün ve embriyo transferi yapılan günde TVUSG ile değerlendirilen endometrial parametrelerin ve doppler indekslerinin; ICSI başarısını öngörmedeki değerini ortaya koymak amacıyla yapılmıştır. Endometrial kalınlık, endometrial patern, uterin arter pulsatilite indeksi ve rezistans indeksi bu çalışmada kullanılan başlıca parametrelerdir.

Ocak 2013- Ekim 2013 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Merkezi'ne başvuran ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 122 hasta bu çalışmaya katılmıştır. Tablo 3.1'de çalışmaya katılma ve Tablo 3.2'de çalışmadan çıkartılma kriterleri özetlenmiştir.

Çalışmamız Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış olup; çalışmaya katılan tüm hastalara çalışma öncesi bilgilendirme /onam formu okutulup, gerekli bilgiler verildikten sonra imzaları alınmıştır.

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.

- 1) IVF ile tedavi endikasyonu olması
- 2) 18 ile 40 yaşlar arası olması
- 3) Primer ya da sekonder infertilite,
- 4) Bazal FSH'nın 12 IU/L'den düşük olması
- 5) TSH ve prolaktin değerlerinin normal olması
- 6) Uterus ve overlerin normal olması

Tablo 3.2. Çalışmadan çıkartılma kriterleri.

1. 40 yaş üstü hastalar
2. Klinik olarak anlamlı sistemik veya endokrin hastalığın olması
3. 4 cm'den büyük myomu olanlar veya uterin kavite konturunu bozan daha küçük myomlu hastalar
4. Uterin cerrahi öyküsü ve uterin anomali tespiti
5. FSH'nın 12 IU/L üzeri olması

3.1. Hastaların Değerlendirilmesi

Seçilen hastaların ilk muayenelerinde kimlik ve yaş tespiti yapıldı, obstetrik ve jinekolojik özgeçmişleri, menstruel özgeçmişleri ve siklus düzenleri sorgulandı.

Fizik muayenelerinde kan basıncı, boy, ağırlık ve vücut - kitle indeksleri (ağırlık/boy²) hesaplandı. Sekonder seks karakter gelişimi değerlendirildi. Rutin pelvik muayeneleri yapıldı. Tedavi öncesinde aşağıdaki laboratuvar değerlerine bakıldı:

Açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, SGOT, SGPT, tiroid fonksiyon testleri, Bazal (3. gün) FSH, LH, E2, prolaktin değerleri.

Menstrüel siklusun 2-3. günleri hastalar bazal hormonal tetkikleri takiben bazal TVUSG'a alındılar. Transvajinal ultrasonografi ile uterus boyutları, endometrium kalınlığı, over boyutları, antral folikül sayısı ve çapları ölçüldü. Bunun için General Electric Medical Systems Logiq 9 Ultrasonun 4-8 mhz'lik vajinal probu kullanıldı.

3.2. Tedavi Protokolleri

Çalışmaya dahil edilen 19 hastaya GNRH agonist, 25 hastaya long protokol, 75 hastaya GNRH antagonist ve 3 hastaya mikrod doz tedavi protokolü uygulandı.

Long protokolde hastalara önceki sikluslerinin 21. günü Lucrin (leuprolide asetat-ABBOTT) 0,5mg/gün dozunda başlandı.

Agonist tedavi ile yeterli down regülasyon sağlandıktan sonra, menstruel siklusun 3. gününde over stimülasyonuna başlandı. Lucrin dozu yarıya düşüldü. Pitiüter down regülasyon kriteri olarak tvusg de 15 mm'den büyük folikül olmaması, E2 değerinin 50 pg/ml'nin altında olması, endometrial kalınlığın 5 mm'den küçük olması ve LH'nın 10 mIU/ml'den az olması kabul edildi.

Stimulasyonda r-FSH (Gonal-F; Serono, İtalya) ve gereğinde hMG (Menopur, Ferring, İsveç) kullanıldı. Başlangıç dozu belirlenirken her bir olgu için yaş, over rezervi, daha önce tedavi aldı ve başarılı oldu ise o tedavideki ilaç dozları göz önüne alındı. Sabah ve/veya akşam subkutan enjeksiyonlar karın bölgesine hastanın kendisi tarafından uygulandı. Stimulasyonun 5.-6. gününden itibaren TVUSG ile folikül sayı, boyutu ve serum östradiol ölçümleri ile değerlendirilen hastalar over cevabına göre yeni doz ayarlaması yapıldı ve stimulasyon hCG gününe dek devam etti.

GNRH antagonist protokolde siklusun 2 ya da 3. günü r-FSH ile stimulasyona başlandı. Stimülasyonun 5.-6. günü dominant folikül 13 mm büyüklüğüne ulaştığında

antagonist olarak Ganirelix (Orgalutran, Organon) veya cetrorelix (Cetrotide-Serono) 0.25 mg/gün dozunda başlandı. Seri tvusg ve serum E2 değerleri bakılarak tedavi hCG gününe kadar devam ettirildi.

Mikrodoz protokolde; 1 cc Lucrin (leuprolide asetat-ABBOTT) 19 cc serum fizyolojik ile karıştırılıp adetın üçüncü günü başlandı, tedavi boyu sabah akşam 12 ünite olarak uygulandı. Yine adetın 3. günü uygun dozda Fsh ile stimulasýona başlandı.

Agonist-antagonist protokolde 1 cc Lucrin 9 cc serum fizyolojik ile karıştırıldı. Tedavinin ilk günü (adetın 2./3. günü) 2*8'ü başlandı. Tedavinin 2. günü itibariyle 2*4'üne düşüldü. Stimulasýona; uygun doz Fsh ile tedavinin ilk günü başlandı. Takipte ortalama 6. gün civarı foliküller 12 mm civarına gelince Lucrin kesildi, antagonist olarak Ganirelix (Orgalutran, Organon) veya cetrorelix (Cetrotide-Serono) 0.25 mg/gün dozunda başlandı.

Tüm protokollerde oosit matürasyonu için hCG uygulama kriteri aynıydı. Önde giden folikül 18 mm olduğunda veya foliküllerden ikisi 17 mm olduğunda r-hCG 250 µgr (Ovitrelle, Serono, İtalya) ile ovülasyon tetiklemesi yapıldı. HCG uygulama günü serum E2 değerlerine bakıldı. Oosit toplama işlemi hCG uygulamasından 35-36 saat sonra gerçekleştirildi.

Bütün ultrasonografik ölçümler aynı kişi tarafından; oosit toplama günü saat 08:00- 10:00 arasında ve embryo transferinden iki saat önce General Electric Medical Systems Logiq 9 ultrason pulsed wave Doppler cihazı kullanılarak yapıldı. Ultrasonun 4-8 mhz'lik vajinal probu kullanılarak longtidüal düzlemde endometrial kalınlık ve patern tesbit edildi. Ultrasonun iki boyutlu modunda renkli doppler kullanılarak serviksin sağ ve sol yanındaki çıkan ana uterin arter dalının uterusu girmeden akım hızlarının dalga formları elde edildi.

Ekranda damarların düzgün kaliteli sinyalleri alındığında uterin arterin rezistans indeksi (Rİ) ve pulsatilite indeksleri (Pİ) otomatik olarak ölçüldü. Sağ ve sol uterin arterin PI ve RI degerleri arasında belirgin fark olmadığından ortalama PI ve RI değerleri alındı.

ICSI standart prosedürü uygulanarak elde edilen embriyolardan 1-2 adeti oosit toplanmasından 3 veya 5 gün sonra uterin kaviteye transfer edildi.

Tüm hastalara luteal destek oosit toplanmasından sonraki sabah intravajinal progesteron 1x1 (crinone %8 jel, Serono, İtalya) ve 2 günde bir progesteron

intramusküler olarak (Progynex 50 mg/ml, Farmako İlaç, Türkiye) ile sağlandı. Gebelik olduğu takdirde progesteron desteğine 8-12. gestasyonel haftaya dek devam edildi.

Embriyo transferinden 12-14 gün sonra serum BHCG bakıldı. İlk testten 2 gün sonra BHCG artışı kontrol edildi. Pozitif olup yeterli artış saptananlarda 15 gün sonra intrauterin gebeliği doğrulamak ve mevcut gestasyonel sac sayısını saptamak için tvusg yapıldı. Klinik gebelikler 1 ya da daha fazla gestasyonel sac ve kalp atımı izlenen embriyo olmasıyla tanımlandı. Takipleri sırasında embriyo oluşmayan veya kalp atışı alınamayan gebelikler biyokimyasal gebelik kategorisinde değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Hastaların gerekli bilgileri kaydedilerek mevcut veriler SPSS 21.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) programına girildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, min-mak., oran ve frekans değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov testi ile kontrol edildi. Niceliksel verilerin analizinde ANOVA (Tukey test), Kruskal-Wallis (Mann-Whitney u test) kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya; Ocak 2013-Ekim 2013 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Merkezi'ne başvuran ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan OPU ve ET yapılabilen 122 hasta alındı.

Tüm hastalara İCSI uygulandı. Gebelik sınıflandırılması İCSI uygulamasını takiben; gebelik elde edilemeyen hastalar, klinik gebelik elde edilen hastalar ve biyokimyasal gebelik elde edilen hastalar şeklinde 3 grup olarak yapıldı. Toplam 29 gebelik elde edildi; gebelikler sonuçlarına göre 9 biyokimyasal (tüm gebeliklere oranı %31) ve 20 klinik gebelik (%69) olarak ayrıldı. Biyokimyasal gebelikler kategorisine; serum bhcg değeriyle gebeliği gösterilmiş fakat daha sonraki takiplerinde serum bhcg değeri negatif olan 7 hasta (tüm gebeliklere oranı %24.1) ve transvajinal ultrasonda embriyo oluşan, ancak kalp atışı izlenemeyen 2 hasta (%6,9) dahil edildi. Klinik gebelik kategorisine ultrasonografide fetal kalp atımları gösterilebilen en az 1 embriyo içeren gebelikler (%68.9) dahil edildi. Ultrasonografide fetal kalp atımı gösterilebilen 20 klinik gebelikten 18 tanesi (klinik gebeliklere oranı %90) tek embriyo içerirken, 2 tanesi ikiz (%10) gebelik içermekteydi.

Çalışmamızda klinik gebelik oranlarını etkileyen kadın yaşı, vücut kitle indeksi, infertilite tipi, infertilite süresi, ilk değerlendirmedeki bazal FSH, LH, E2, hcg verildiği gündeki E2 konsantrasyonları, infertilite sebepleri, tedavi tipleri, tedavi süresi, tedavide kullanılan ilaç dozları, oluşan ve transfer edilen embriyo sayıları, OPU ve ET günleri endometrial kalınlık, endometrial patern, uterin arter RI, PI değerleri gibi faktörler klinik gebelik elde edilen, biyokimyasal gebelik elde edilen ve gebelik elde edilemeyen gruplarda karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri Tablo 4.1'de özetlendi. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 31.8 ± 3.7 yıldır (23-40 yıl). Klinik gebelik elde edilen gruptaki hastaların yaş ortalaması 31.0 ± 4.6 yıldır (24-39). Biyokimyasal gebelik elde edilen grupta yaş ortalaması 30.1 ± 3.0 yıldır (26-34). Gebelik elde edilemeyen grupta yaş ortalaması 32.5 ± 4.5 yıldır (23-40). Gebelik olmayan, klinik gebelik ve biyokimyasal gebelik saptanan gruplarda hastaların yaşı anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.1).

Çalışmaya dahil edilen hastalardan klinik gebelik elde edilenlerde vücut kitle indeksi (BMI) ortalaması 26.3 ± 6.2 kg/m² idi (18 kg/m² - 39 kg/m²). Biyokimyasal

gebelik grubunda ortalama BMI 23.3 ± 2.9 kg/m² (20 kg/m²-28 kg/m²), gebelik elde edilemeyen grupta ortalama BMI 24.6 ± 4.7 kg/m² idi (16 kg/m²-40 kg/m²). Gebelik olmayan, klinik gebelik ve biyokimyasal gebelik saptanan gruplarda hastaların boy, ağırlık ve BMI (VKİ) değerleri anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri.

		Gebelik Yok		Gebelik Var		Biyokimyasal Gebelik		p
Yaş	Ort.±s.s.	32,5 ± 4,5		31,0 ± 4,6		30,1 ± 3,0		0,162
	Med(Min-Mak)	33	23 - 40	31	24 - 39	30	26 - 34	
Boy	Ort.±s.s.	162,2 ± 5,8		162,0 ± 7,3		161,8 ± 6,2		0,974
	Med(Min-Mak)	162	150 - 175	164	150 - 180	164	150 - 168	
Ağırlık (kg)	Ort.±s.s.	64,6 ± 11,9		69,2 ± 18,3		61,3 ± 9,9		0,345
	Med(Min-Mak)	63	45 - 114	65	49 - 110	60	47 - 80	
VKİ	Ort.±s.s.	24,6 ± 4,7		26,3 ± 6,2		23,3 ± 2,9		0,300
	Med(Min-Mak)	24	16 - 40	25	18 - 39	22	20 - 28	

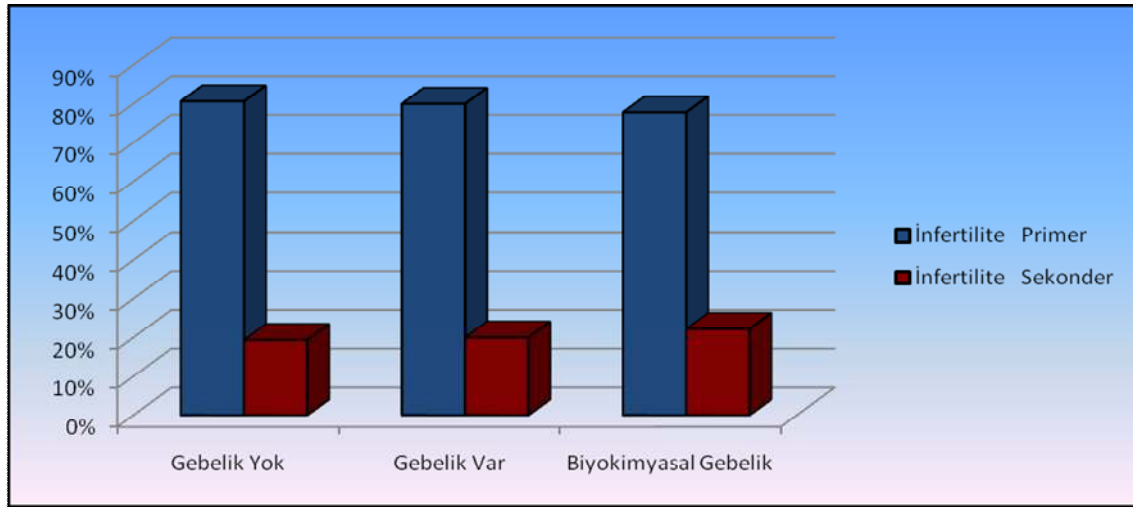
ANOVA / Kruskal-Wallis / Ki-kare test

Çalışmaya katılan hastaların %80.3'ü primer, %19.6'sı ise sekonder infertil olup, gebelik grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). (Grafik 4.1) (Tablo 4.2). Ortalama infertilite süresi 4.9 ± 2.4 yıl olup, gebelik grupları dikkate alındığında aralarında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık bulunmadı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışmaya alınan hastalarda infertilite tipi ve süresi.

			Gebelik Yok		Gebelik Var		Biyokimyasal Gebelik		p
İnfertilite	Primer	n-%	75	81%	16	80%	7	78%	p>0,05
	Sekonder	n-%	18	19%	4	20%	2	22%	
İnfertilite Süresi (Yıl)	Ort.±s.s.		5,5 ± 3,4		4,2 ± 2,2		4,2 ± 2,3		0,962
	Med(Min-Mak)	5	1 - 17		1 - 9		2 - 8		

Kruskal-Wallis / Ki-kare test



Grafik 4.1. Çalışmaya alınan hastalarda infertilite tipleri.

Tablo 4.3'te çalışmaya alınan hastaların hormonal parametreleri gebelik gruplarına göre sınıflandırılarak gösterildi. Klinik gebelik elde edilen gruptaki hastaların HCG yapıldığı gün E2 değeri ortalaması 2695 ± 1146 idi. Biyokimyasal gebelik elde edilen grupta HCG yapıldığı gün E2 değeri ortalaması 2370 ± 895 idi. Gebelik elde edilemeyen grupta HCG yapıldığı gün E2 değeri ortalaması 2465 ± 1362 idi. Gebelik gruplarında, FSH, tedavi öncesi LH, tedavi öncesi E2, HCG yapıldığı gün E2 değeri arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık bulunmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çalışmaya alınan hastaların hormonal parametreleri.

			Gebelik Yok		Gebelik Var		Biyokimyasal Gebelik	p
FSH	Ort.±s.s.		$7,8 \pm 6,8$		$7,4 \pm 2,2$		$6,7 \pm 1,9$	0,333
	Med(Min-Mak)	7	3 - 69	7	4 - 12	6	5 - 11	
Tedavi Öncesi LH	Ort.±s.s.		$5,9 \pm 2,5$		$6,3 \pm 1,9$		$6,8 \pm 3,6$	0,551
	Med(Min-Mak)	6	1 - 13	6	2 - 9	6	2 - 13	
Tedavi Öncesi E2	Ort.±s.s.		$47,0 \pm 20,0$		$42,7 \pm 17,8$		$42,7 \pm 26,2$	0,606
	Med(Min-Mak)	45	14 - 115	38	20 - 88	32	22 - 101	
HCG Yapıldığı Gün E2	Ort.±s.s.		2465 ± 1362		2695 ± 1146		2370 ± 895	0,740
	Med(Min-Mak)	2270	114 - 8280	2890	857 - 4287	2373	1316 - 3768	

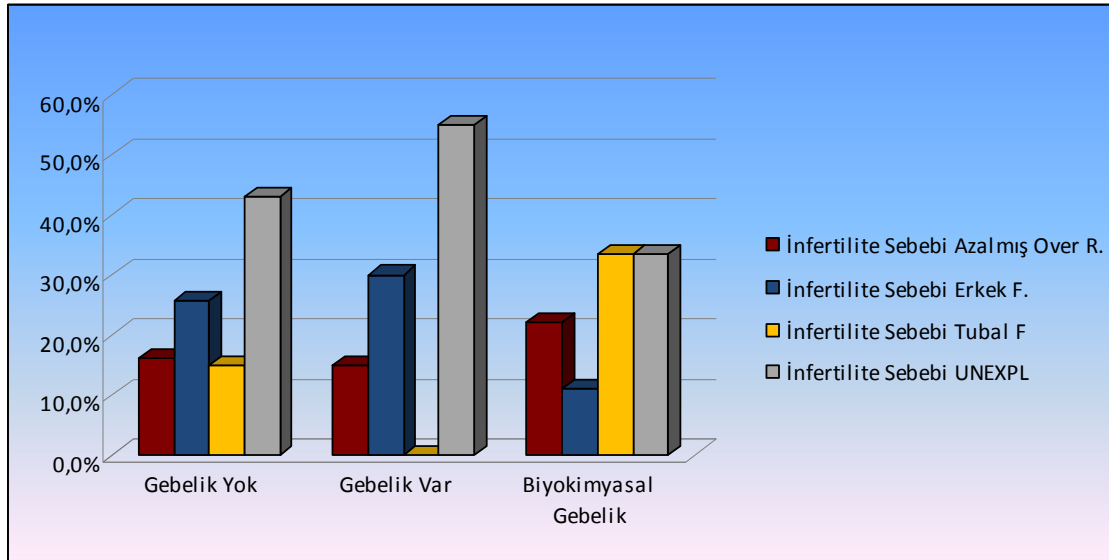
ANOVA / Kruskal-Wallis

Çalışmaya dahil edilen 19 hastaya GNRH agonist, 25 hastaya long protokol, 75 hastaya GNRH antagonist ve 3 hastaya mikrod doz tedavi protokolü uygulandı. Tüm gruplarda infertilite sebeplerine bakıldığında 20 hastada azalmış over rezervi, 31 hastada

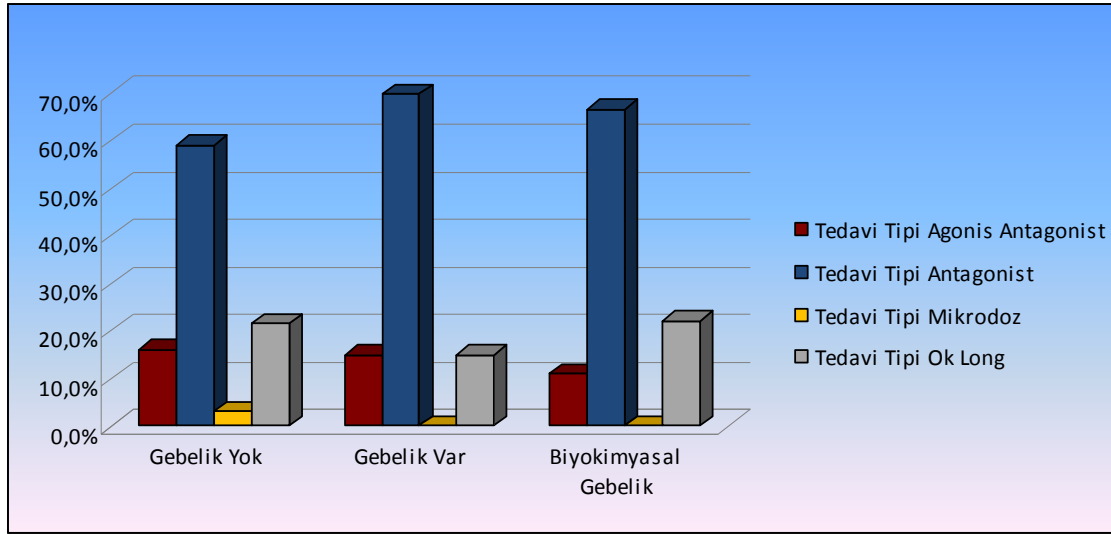
erkek faktör,17 hastada tubal faktör ve 54 hastada açıklanamayan infertilite mevcuttu.Çalışmaya alınan hastalarda infertilite sebepleri ve tedavi tipleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.4) (Grafik 4.2 ve Grafik 4.3).

Tablo 4.4. İnfertilite sebepleri ve tedavi tipleri.

		Gebelik Yok		Gebelik Var		Biyokimyasal Gebelik	
		n	%	n	%	n	%
İnfertilite Sebebi	Azalmış Over R.	15	16,1%	3	15,0%	2	22,2%
	Erkek F.	24	25,8%	6	30,0%	1	11,1%
	Tubal F	14	15,1%	0	0,0%	3	33,3%
	UNEXPL	40	43,0%	11	55,0%	3	33,3%
Tedavi Tipi	Agonis Antagonist	15	16,1%	3	15,0%	1	11,1%
	Antagonist	55	59,1%	14	70,0%	6	66,7%
	Mikrodoz	3	3,2%	0	0,0%	0	0,0%
	Ok Long	20	21,5%	3	15,0%	2	22,2%



Grafik 4.2. İnfertilite sebepleri.



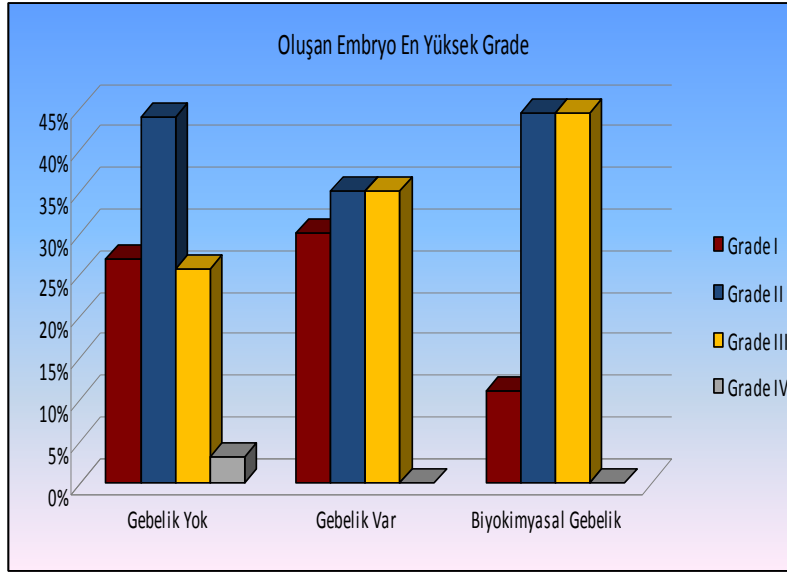
Grafik 4.3. Tedavi tipleri.

Gebelik gruplarında kullanılan ilaç dozu, tedavi süresi, oluşan oosit sayısı, embryoda grade dağılımı, transfer edilen embryo sayısı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermedi (Tablo 4.5) (Grafik 4.4 ve Grafik 4.5).

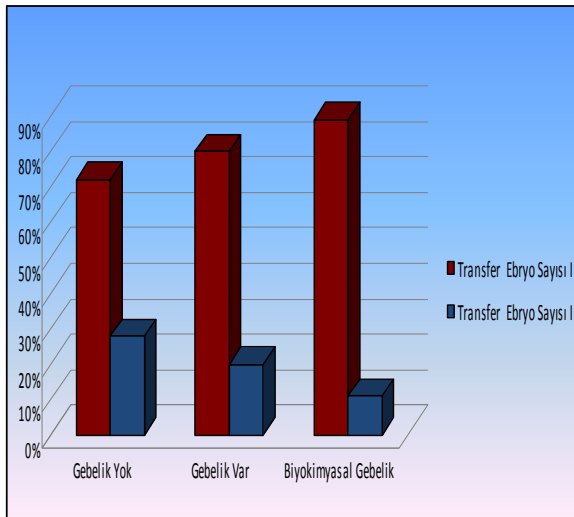
Tablo 4.5. Siklus verileri.

			Gebelik Yok		Gebelik Var		Biyokimyasal Gebelik		p
Kullanılan İlaç Dozu	Ort.±s.s.		2115 ± 1507		1783 ± 507		2158 ± 1059		0,447
	Med(Min-Mak)	1800	1050 - 14700	1650	1000 - 3000	2025	1050 - 4500		
Çatlatma İğnesi	Ort.±s.s.		10,6 ± 1,8		11,1 ± 1,5		10,9 ± 2,3		0,591
Kaçıncı Gün	Med(Min-Mak)	10	7 - 15	11	9 - 15	11	8 - 16		
Yumurta Sayısı	Ort.±s.s.		4,4 ± 2,9		5,9 ± 3,0		5,3 ± 3,9		0,447
	Med(Min-Mak)	4	1 - 15	6	1 - 14	5	2 - 14		
Oluşan Embryo	Grade I	n-%	25	27%	6	30%	1	11%	0,584
	Grade II	n-%	41	44%	7	35%	4	44%	
En Yüksek	Grade III	n-%	24	26%	7	35%	4	44%	
	Grade IV	n-%	3	3%	0	0%	0	0%	
Transfer Ebryo Sayısı	I	n-%	67	72%	16	80%	8	89%	0,450
	II	n-%	26	28%	4	20%	1	11%	

Kruskal-Wallis / Ki-kare test



Grafik 4.4. Oluşan embryo grade dağılımı.



Grafik 4.5. Transfer edilen embryo sayısı.

Tablo 4.6. Endometrial patern dağılımı.

		Gebelik Yok		Gebelik Var		Biyokimyasal Gebelik	
		n	%	n	%	n	%
OPU Günü Endometrial Patern	Non T	52	55,9%	4	20,0%	3	33,3%
	Triple	41	44,1%	16	80,0%	6	66,7%
Transfer Günü Endometrial Patern	Non T	57	61,3%	5	25,0%	4	44,4%
	Triple	36	38,7%	15	75,0%	5	55,6%

Tablo 4.7. Ultrasonografik endometrial kalınlık ve uterin arter doppler index değerleri.

			Gebelik Yok		Gebelik Var		Biyokimyasal Gebelik	p
OPU Günü End. Kalınlık	Ort.±s.s. Med(Min-Mak)	10	10,0 ± 1,9 6 - 15	11	10,8 ± 1,9 7 - 13	10	10,5 ± 2,2 8 - 13	0,205
OPU Günü PI	Ort.±s.s. Med(Min-Mak)	2	2,0 ± 1,1 1 - 11	2	1,6 ± 0,2 1 - 2	2	1,6 ± 0,3 1 - 2	0,130
OPU Günü RI	Ort.±s.s. Med(Min-Mak)	1	0,80 ± 0,13 1 - 1	1	0,72 ± 0,06 1 - 1	1	0,71 ± 0,11 1 - 1	0,005
Transfer Günü End. Kalınlık	Ort.±s.s. Med(Min-Mak)	10	9,9 ± 1,8 6 - 15	11	10,8 ± 1,6 8 - 13	10	10,4 ± 1,4 9 - 12	0,093
Transfer Günü PI	Ort.±s.s. Med(Min-Mak)	2	2,02 ± 1,13 1 - 11,1	1,6	1,59 ± 0,29 1,2 - 2,3	1,4	1,52 ± 0,31 1,2 - 1,9	0,688
Transfer Günü RI	Ort.±s.s. Med(Min-Mak)	0,8	0,81 ± 0,16 0,5 - 1,7	0,7	0,7 ± 0,9 0,5 - 0,9	0,8	0,8 ± 0,9 0,6 - 0,9	0,365
OPU /Transfer Arası Süre (gün)	Ort.±s.s. Med(Min-Mak)	3	3,0 ± 0,6 1 - 5	3	3,3 ± 0,7 2 - 5	3	3,2 ± 0,7 3 - 5	0,842

ANOVA (Tukey test) / Kruskal-Wallis

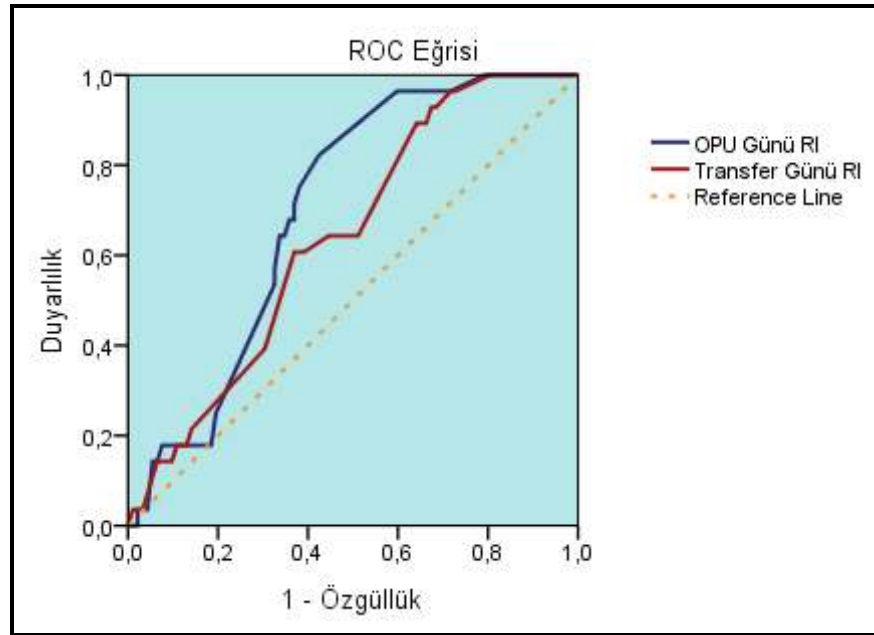
Tablo 4.6 ve Tablo 4.7’de siklus içinde gebelik grupları arasındaki endometrial ultrasonografik ve doppler index değerleri belirtildi. Klinik gebelik elde edilen gruptaki hastaların OPU günü endometrial kalınlık ortalaması 10,8 ±1,9 mm; ET günü endometrial kalınlık ortalaması 10,8±1,6 mm idi.Biyokimyasal gebelik elde edilen grupta OPU günü endometrial kalınlığı ortalaması 10,5±2,2 mm; ET günü endometrial kalınlığı ortalaması 10,4±1,4 mm idi.Gebelik elde edilemeyen grupta OPU günü endometrial kalınlığı ortalaması 10±1,9 mm;ET günü 9,9±1,8 mm idi. Klinik gebelik elde edilen gruptaki hastaların OPU günü uterin arter PI değeri ortalaması 1,6±0,2; ET günü 1,59±0,29 idi. Biyokimyasal gebelik elde edilen grupta OPU günü uterin arter PI değeri ortalaması 1,6±0,3; ET günü 1,52±0,31 idi. Gebelik elde edilemeyen grupta OPU günü uterin arter PI değeri ortalaması 2±1,1; ET günü 2,02±1,13 idi. Bu gruplar arasında OPU günü endometrial patern, endometrium kalınlığı, uterin arter PI, transfer günü endometrial patern, endometrium kalınlığı, uterin arter PI, RI değerleri ve OPU/Transfer arası süre anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermedi. OPU günü RI değeri dikkate alındığında klinik ve biyokimyasal gebelik gruplarında RI değeri gebelik olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşük ($p < 0,05$) bulundu.

OPU günü RI değeri ve transfer günü RI değerlerinin gebe (klinik gebelik+kimyasal gebelik) olan ve olmayan hastaları öngörmede anlamlı ($p < 0,05$) etkisi görülmektedir (Tablo 4.8) (Grafik 4.6).

Tablo 4.8. Gebelik olan gruplarda (kimyasal+kllinik) RI değerleri.

Gebelik + K.Gebelik	Eğri Altı Alan	% 95 Güven Aralığı		p
		En Düşük	En Yüksek	
OPU Günü RI	0,700	0,606	0,794	0,001
Transfer Günü RI	0,639	0,533	0,744	0,027

ROC Eğrisi

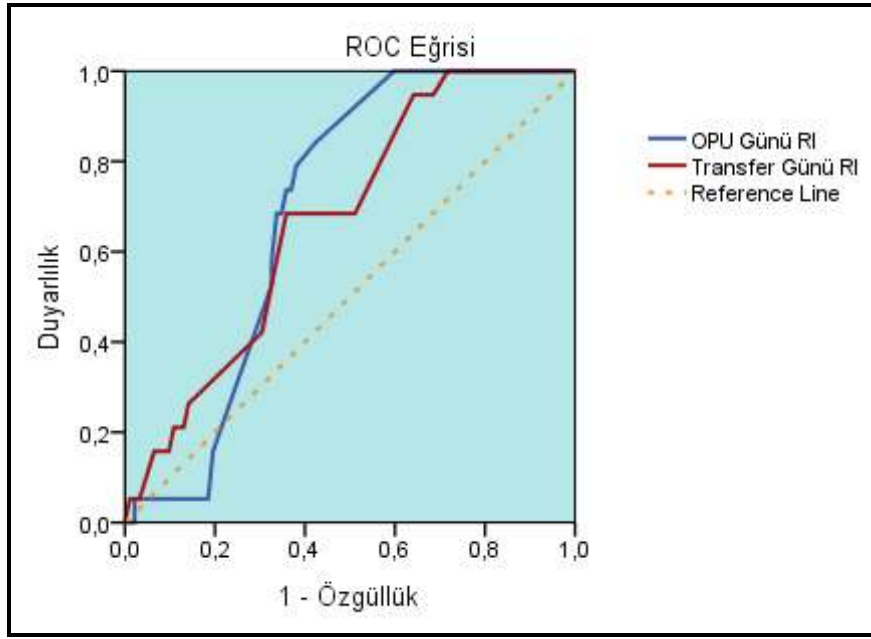
**Grafik 4.6.** Gebelik olan gruplarda (kimyasal+kllinik) RI değerlerinin ROC eğrisi.

OPU günü RI değeri ve transfer günü RI değerlerinin gebe olan ve olmayan hastaları öngörmekte anlamlı ($p > 0,05$) etkisi görülmektedir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Klinik gebelik olan grupta RI değerleri.

Gebelik Var	Eğri Altı Alan	% 95 Güven Aralığı		p
		En Düşük	En Yüksek	
OPU Günü RI	0,691	0,594	0,787	0,009
Transfer Günü RI	0,671	0,556	0,787	0,019

ROC Eğrisi



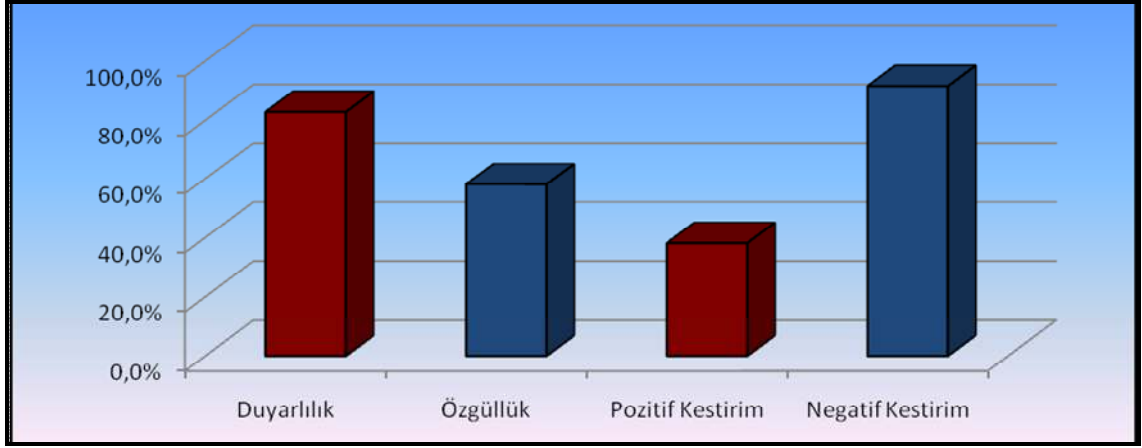
Grafik 4.7. Gebelik olan grupta (klinik) RI değerlerinin ROC eğrisi.

OPU günü RI değeri 0,78 sınır değeri ile gebelik olan (klinik gebelik+kimyasal gebelik) ve olmayan vakaları belirtmede anlamlı ($p < 0,05$) uyumluluk göstermiştir. Duyarlılık %82,8, pozitif öngörme %38,1, özgüllük %58,1, negatif öngörme değeri %91,5'di (Tablo 4.10) (Grafik 4.8).

Tablo 4.10. OPU günü RI sınır değeri 0,78 seçilmesi durumunda gebelik olan (klinik gebelik+kimyasal gebelik) ve olmayan vakaları belirtmede anlamlılık.

		Sonuç		p
		Gebelik Yok	Gebelik Var	
OPU Günü RI	n	39	24	0,000
	< 0,78			
	OPU Günü RI içinde %	61,9%	38,1%	
	Sonuç içinde %	41,9%	82,8%	
	n	54	5	
	0,78 ≤			
	OPU Günü RI içinde %	91,5%	8,5%	
		Sonuç içinde %	58,1%	17,2%

Kappa Uyum Analizi



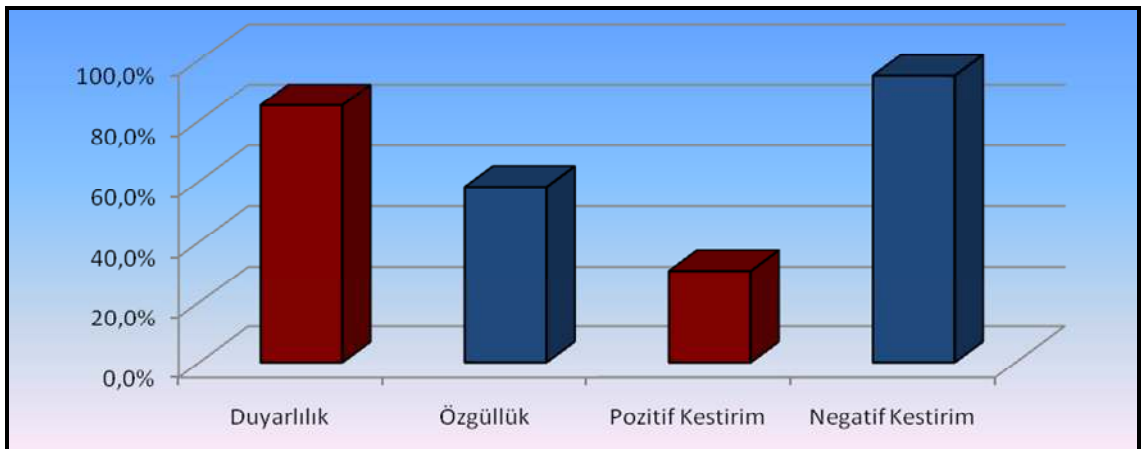
Grafik 4.8. OPU günü RI sınır değeri 0,78 seçilmesi durumunda gebelik olan (klinik gebelik+kimyasal gebelik) ve olmayan vakaları belirtmede anlamlılık.

OPU günü RI değeri 0,78 sınır değeri ile gebelik olan (sadece klinik) ve olmayan vakaları belirtmede anlamlı ($p < 0,05$) uyumluluk göstermiştir. Duyarlilik %85,0, pozitif öngörü %30,4, özgüllük %94,7, negatif öngörü değeri %94,7'di (Tablo 4.11) (Grafik 4.9).

Tablo 4.11. OPU günü RI sınır değeri 0,78 seçilmesi durumunda gebelik olan (klinik gebelik) ve olmayan vakaları belirtmede anlamlılık.

		Sonuç		p
		Gebelik Yok	Gebelik Var	
OPU Günü RI	< 0,78	n	39	0,000
		OPU Günü RI içinde %	69,6%	
		Sonuç içinde %	41,9%	
			30,4%	
0,78 ≤	n	54	3	
		OPU Günü RI içinde %	94,7%	
		Sonuç içinde %	58,1%	
			15,0%	

Kappa Uyum Analizi

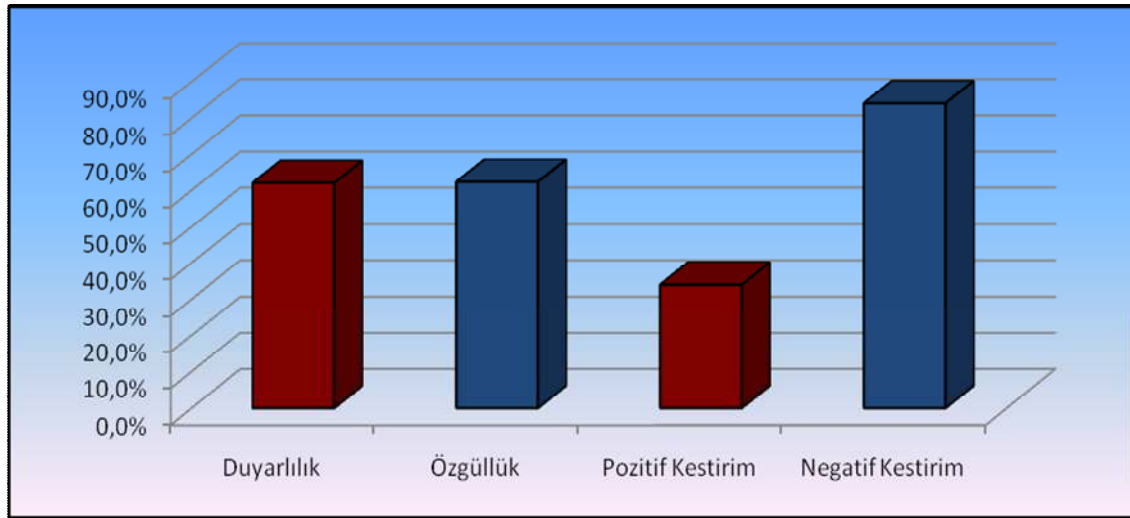


Grafik 4.9. OPU günü RI sınır değeri 0,78 seçilmesi durumunda gebelik olan (klinik gebelik) ve olmayan vakaları belirtmede anlamlılık.

Transfer günü RI 0,74 sınır değeri ile gebelik (klinik+kimyasal gebelik)olan ve olmayan vakaları belirtmede anlamlı ($p < 0,05$) uyumluluk göstermiştir. Duyarlılık %62,1, pozitif kestirim %34, özgüllük %62,4, negatif kestirim değeri %84'dü (Tablo 4.12) (Grafik 4.10).

Tablo 4.12. ET günü RI sınır değeri 0,74 seçilmesi durumunda gebelik olan (klinik gebelik+kimyasal gebelik) ve olmayan vakaları belirtmede anlamlılık.

			Sonuç		p
			Gebelik Yok	Gebelik Var	
Transfer Günü RI	< 0,74	n	35	18	0,020
		Transfer Günü RI içinde %	66,0%	34,0%	
		Sonuç içinde %	37,6%	62,1%	
	0,74 ≤	n	58	11	
		Transfer Günü RI içinde %	84,1%	15,9%	
		Sonuç içinde %	62,4%	37,9%	
Kappa Uyum Analizi					



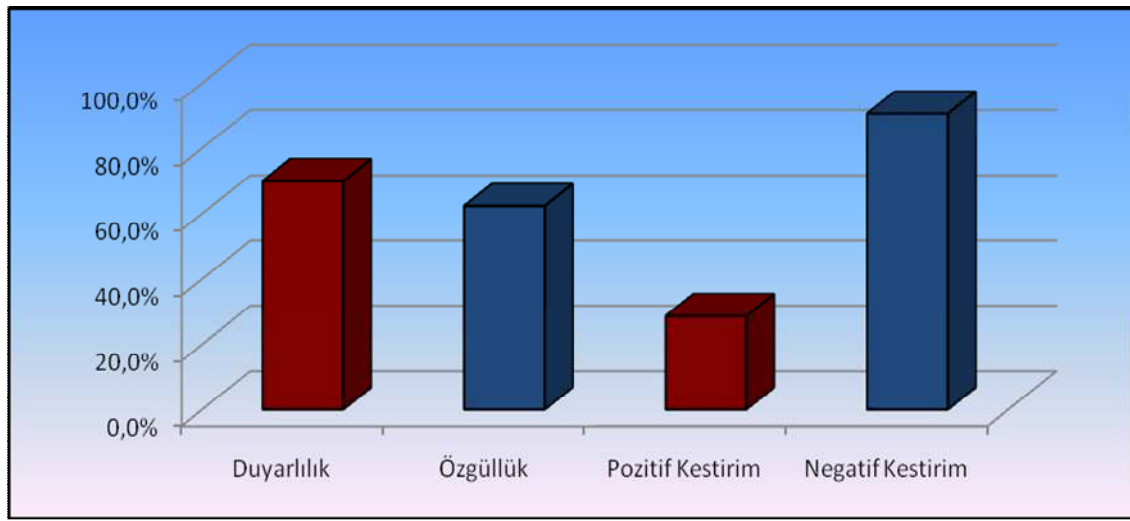
Grafik 4.10. ET günü RI sınır değeri 0,74 seçilmesi durumunda gebelik olan (klinik gebelik+kimyasal gebelik) ve olmayan vakaları belirtmede anlamlılık.

Transfer günü RI değeri 0,74 sınır değeri ile klinik gebelik olan ve olmayan vakaları belirtmede anlamlı ($p < 0,05$) uyumluluk göstermiştir. Duyarlılık %70, pozitif kestirim %28,6, özgüllük %62,4, negatif kestirim değeri %90,6 idi (Tablo 4.13) (Grafik 4.11).

Tablo 4.13. ET günü RI sınır değeri 0,74 seçilmesi durumunda gebelik olan (klinik gebelik) ve olmayan vakaları belirtmede anlamlılık.

			Sonuç		p
			Gebelik Yok	Gebelik Var	
Transfer Günü RI	< 0,74	n	35	14	0,010
		Transfer Günü RI içinde %	71,4%	28,6%	
		Sonuç içinde %	37,6%	70,0%	
	0,74 ≤	n	58	6	
		Transfer Günü RI içinde %	90,6%	9,4%	
		Sonuç içinde %	62,4%	30,0%	

Kappa Uyum Analizi



Grafik 4.11. ET günü RI sınır değeri 0,74 seçilmesi durumunda gebelik olan (klinik gebelik) ve olmayan vakaları belirtmede anlamlılık.

İki grup arası RI fark 0,08 standart sapmanı 0,1 olduğu varsayımı ile standart etki büyüklüğü 0,8 olmaktadır. Her bir gruba %80 güç ile 24'er vaka yeterli olmaktadır.

5. TARTIŞMA

İnfertilite, çocuk istemi olan çiftlerin %10-15'ini ilgilendiren bir sorundur (1). 1976'da ilk canlı tüp bebek doğumunu takiben yıllar içinde yardımcı üreme tedavi (YÜT) yöntemlerinde oldukça köklü değişiklikler olmuştur. Zaman içinde oosit, embriyo gelişim dinamikleri ve endometrium ile ilişkileri daha detaylı incelenmiş ve bu dinamikte etkili genetik ve biyokimyasal faktörler daha iyi anlaşılmıştır. Tedavi protokollerinin gelişmesi, intrasitoplasmik sperm enjeksiyonu (ICSI), oosit/embriyo gelişimi için optimize edilen mediumlar ve laboratuvar ekipmanları YÜT etkinliğini ve yaygınlığını olumlu yönde arttırmıştır.

YÜT alanında gelişen bu klinik ve laboratuvar ilerlemelere rağmen transfer edilen embriyo başına implantasyon başarısının doğal siklusa göre daha düşük olması büyük bir problemdir. İmplantasyon oranı %15 civarında seyretmektedir (128).

İmplantasyon, embriyo ve endometriumu ilgilendiren seri etkileşimlerin orkestrasyonunu içeren oldukça karmaşık bir olaydır. Bu dinamik işlemler dizisi; embriyonun endometrium ile karşı karşıya gelmesini, ona yapışmasını ve endometrial stromaya invazyonunu içerir (129) ve YÜT çiftlerinin gebelik başarısındaki en önemli kısıtlayıcı faktördür ve halen tam olarak anlaşılamamıştır (130). Blastosist, endometrial yüzeye bağlanarak fetüs ve maternal kan dolaşımı arasında bağ kuran plasentayı oluşturarak eşsiz bir biyolojik fenomeni yaratır. Sonuçta başarılı bir implantasyon için reseptif endometrium, blastosit fazında fonksiyonel embriyo ve de maternal ve embriyonik dokular arası senkronizasyon gereklidir. İmplantasyon başarısızlığının 1/3'ünden embriyo kalanından ise yetersiz endometrial gelişim sorumludur (131). Daha önemlisi YÜT sonuçlarının optimizasyonunda asıl amaç tek embriyo transferinde implantasyon başarısını arttırarak çoğul gebeliklerin önlenmesidir.

İnfertilite alanındaki en büyük problem reseptif olmayan endometriumun tanı ve tedavisindeki yetersizliktir. İmplantasyon progressif ve sürekli değişen bir süreçtir. Uterus "implantasyon penceresi" olarak adlandırılan kısa bir süre için embriyonun implantasyonuna uygundur. Bu dönemin dışında implantasyon olanaksızdır (112). Bu nedenle endometriumun reseptif fazının bir başka deyişle implantasyon penceresinin (WOİ) evaluasyonu veya zamanının saptanması YÜT tedavi başarısını arttırması açısından son derece önemlidir. Çünkü bu endometrial faz; YÜT'de aşırı ilaç kullanımı,

artmış hormonal düzeyler ve bunlarla aşırı uyarılan intrinsik sitokinler/ faktörlerden etkilenebilmekte ve başarıyı azaltmaktadır (89,90).

Başarılı implantasyon, trofoblast etrafındaki lokal immünosüpresyona bağlıdır. İmplantasyonu etkileyen ve WOİ fazında ortaya çıkan başlıca markerlar sitokinler, büyüme faktörleri (LİF, interlökin -1, Heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü, koloni sitümile edici faktör-1, IGFBP-1, keratinosit büyüme faktörü), hücre adezyon molekülleri (Musin, integrin), matriks metalloproteinazlar, kalsitonin ve Homebox (HOX) genleridir. Bunlar doku biopsilerinde veya uterin sıvılarda omiks (transkriptomiks, proteomiks, sekretomiks) yöntemleriyle çalışabilmektedir (102,103,104).

İdeal bir biyolojik belirteç endometriumda bulunmalı, implantasyon noktasına yakın olmalı, implantasyon penceresinde ortaya çıkmalı ve takiben ortadan kaybolmalıdır. Bunun yanında endometrium veya transfer edilen embriyoya zarar vermeden elde edilen spesmenlerde çalışılabilmelidirler. Bu da ciddi bir engel teşkil etmektedir. Uygun bir belirteç saptanması için yapılan yoğun çalışmalara rağmen, şu ana kadar noninvaziv düşük maliyetli ve siklus içinde transfer dinamiklerini etkileyecek gebeliği belirgin şekilde öngören (prediktif değeri olan) bir belirteç/yöntem rutin kullanıma girmemiştir.

YÜT alanındaki gelişmelerin çoğunun temelinde ultrasonografi (USG) alanındaki yenilikler yer almaktadır. USG modern fertilité yönetiminde önemli rolü olan, folliküler/endometrial gelişimi, uterin, ovaryen ve endometrial morfolojinin izlenmesini ve oosit toplanmasında overlere kolaylıkla ulaşmayı sağlayan bir ekipmandır. Ve klinisyenler tarafından YÜT merkezinde her an ulaşılabilir durumdadır. USG endometrial reseptivitenin değerlendirilmesinde KOH sikluslarında implantasyonu arttırma amacı ile kullanılabilmektedir. İn vivo tekrar tekrar uygulanabilmesi, non invaziv kolay ulaşılabilir olması, uterus ve endometrium yapısı yanında vaskülarizasyonu göstermesi USG ölçümlerini uterin reseptivite saptamada kullanılabılır kılmaktadır (132). USG ile; optimal overyen stimulasyonun belirlenmesi, transfer zamanı saptanması ve kullanılan ilaçların reseptivite üzerindeki etkisini ortaya çıkarmak için yapılan çalışmalar literatürde yaygın olarak yer almakla birlikte veriler sabit bir sonuca ulaşamamıştır. Yine de bu haliyle reseptivitenin değerlendirilmesinde yardımcı ve yönlendirici bir yöntemdir (133).

Transvajinal renkli ve power dopplerin kullanıma girmesi bu alana değişik bir boyut katmış ve organların kan dolaşımının noninvaziv bir şekilde incelenmesine olanak sağlamıştır. Kan dolaşım paternlerinin menstrual siklus içinde değişiklik gösterdiği ve over ile endometriumda yeni damarlanmanın olduğu net bir şekilde belirlenmiştir. Kupesic ve Kurjak, uterin reseptivite tayini için uterin, spiral ve ovaryen arterlerdeki kan akım ölçümlerinin kullanılabileceğini öne sürmüştür (134).

Anormal uterin arter akım hızları ile infertilite ilişkisi dolayısıyla doppler USG, uterin arter kan akımını belirlemek için kullanılabilir. Kontrollü ovaryen hiperstimulasyon (KOH) yapılmış sikluslarda uterin reseptivite tayini için uterin arter pulsatilite indeksi (PI) kullanılabilir. YÜT hastalarında gebe kalan ve kalmayanlar arasında uterin arter PI değerleri arasında farklılıklar bildirilmiştir. Aradaki bu fark uterin reseptivite ve gebelik sonucu üzerinde bazı çalışmalarda etkin gibi görülmektedir. Coulam CB ve ark. embryo transferinin hemen öncesinde bakılan uterin arter doppler indeks ölçümünde, PI değeri ≥ 3.3 olanların gebelik oranında anlamlı düşüş izlenmiştir (135). Adakan ve ark. da (136) YÜT tedavisi olanlarda yaptıkları çalışmada, gebe grubunda ortalama uterin arter PI değerlerinin gebe olmayanlardan daha düşük olduğunu saptamıştır. Tohma ve ark. da benzer olarak gebe kalanların kalmayanlara göre daha düşük uterin PI değerine sahip olduklarını göstermiştir (137). Değişik yayınlarda (138,139) bu yönde olumlu ilişki bildirilse de, birçok araştırmacı (140,141,142) çalışmalarında uterin arter PI değerlerinin gebe kalan ve kalmayan gruplar arasında farklı olmadığını göstermiştir.

Bizim çalışmamızda gebe olan ve olmayan gruplar arasında PI; OPU yapıldığı gün ve embryo transfer günü bakılmış olup, anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P>0.05$). Bu literatürdeki çalışmalarla benzerdir.

Çalışmamızdaki denek sayısı ve ölçümlerin siklus boyunca seri olarak alınması bu sonucu desteklemiş olabilmekle beraber, Hoozemans ve ark. (85) çalışmalarında seri PI ölçümlerinin gebelik öngörüsünde farklı olmadığını benzer şekilde bildirmişler ve seçilmiş bir alt grupta, kafa karıştırıcı etkenlerin düzeltilmesinden sonra kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Özellikle hastanın yaşı önemli bir faktördür fakat bizim çalışmamızda gruplar arası yaş açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P>0.05$). Yinede literatürde kesin olan yüksek PI değerlerinin (>3.00) gebelik açısından yüksek negatif prediktif değer ve sensitiviteye sahip olduğudur (143). Bunun yanında her ne kadar modern USG problemlerinde yapılan renkli ölçümlerde ölçüm sırasında ve

arasında dalgalanmalar minimal ise de, bizim çalışmamızda doppler parametreleri hep aynı kişi tarafından incelenmiş ve bu muhtemel etki daha da azaltılmıştır.

Daha önemlisi yapılan çalışmalarda doppler ölçümlerinin zamanlaması konusunda bir konsensus yoktur. Bir önceki siklus, HCG günü veya embriyo transferi öncesi yapıldığı literatürde bildirilmiştir ki bu; yayımlanan sonuçların karşılaştırılabilirliğini etkilemektedir (144,145). Biz çalışmamızda oosit toplama işlemi günü ve embriyo transfer günü doppler çalışmasını gerçekleştirdik ve oosit toplama günündeki değerlerin daha anlamlı olduğunu saptadık ($p>0.05$).

İmplantasyon penceresindeki maksimal reseptif fazda endometriumdaki siklik vasküler değişimlerle birlikte angiogenesis ve vazodilatasyon oluşur ki, bu da implantasyon için elzemdir (146). WOİ artmış vasküler geçirgenlik, yoğun endometrial angiogenesis ve azalmış vasküler direnç ile karakterizedir. Uterus perfüzyonu östradiol ve progesteron tarafından modüle edilmektedir. Vasküler rezistansın minimal ve perfüzyonun maksimal olduğu midluteal fazda progesterone implantasyona uygun bir ortam sağlar (147).

Arteriyel empedansı gösteren diğer doppler parametresi rezistans indeksi dir(RI). Ivanovski M ve ark.'nın çalışmalarında, HCG günü bakılan uterin arter PI ve RI değerleri gebe olan grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur (148). Goswamy ve ark.'nın çalışmasında düşük PI ve RI değerleri IVF sikluslarındaki olumlu gebelik sonuçları ile ilişkili bulunmuştur (149).

Bizim çalışmamızda; hem oosit toplama günü, hem de transfer öncesi ölçüm yapılmış olup; gebelik oluşarlarda oosit toplama günü RI istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur ($P<0.05$). Bu sonuç WOİ sırasında maksimal reseptiviteyi destekler nitelikte olup, endometriumdaki azalmış vasküler direnç ve artmış kan akımı ile korelasyon göstermektedir (146,147).

Hem endometriyal kalınlık, hem de endometriyal paternlerin, IVF/ICSI-ET programlarında başarılı gebelik için kullanışlı prognostik parametreler olduğu konusunda fikir birliği vardır. Endometriumun yeterli perfüzyonu, implantasyon için gereklidir. Başarılı gebelik için gerekli minimum endometriyal kalınlık hakkında bir fikir birliği yoktur. Endometriyal kalınlığın 7 mm'den az olduğu durumlarda çoğu çalışmada gebelik oluşmamakla birlikte (141), diğer başka çalışmalar, minimum 6 mm'lik bir kalınlığın implantasyon için kabul edilebilir olduğunu bulmuştur (135,142). İlginç olarak, Sundström 4 mm'lik bir endometriyal kalınlıkta, başarılı gebelik

bildirmiştir (149). Bizim çalışmamızda, başarılı devam eden gebelik için en ince endometriyal kalınlık 8 mm bulunmuştur. Weissman, artan endometriyal kalınlıkla birlikte (>14 mm), yüksek düşük oranları bildirmiştir (150), ancak bu durum bizim çalışmamızda gözlenmemiştir.

Batool Hosseini Rashidi ve ark. HCG günü bakılan endometrial kalınlığın daha değerli olduğunu; kalınlığın ideal olmaması durumunda, HCG yapımının ertelenebileceğini, overyen stimülasyonun devam edebileceğini ya da endometrial koşullar düzeltildikten sonra transfer yapılmak üzere embriyo freezing yapılabileceğini belirtmişlerdir (151).

Endometrial kalınlık incelendiğinde bizim çalışmamızda da gebelik oluşan ve oluşmayan gruplar arasında bir fark saptanmamıştır ($P>0.05$).

Daha önce yapılan pek çok çalışmayla tutarlı şekilde, bu çalışmada da endometriyal eko paternlerinin gebelik için prognostik değeri olmadığı bulunmuştur (151,152).

Sonuçta YÜT de optimal reseptivitenin saptanması, implantasyon başarısı yanında, maliyet etkin tedavi ve çoğul gebelik gibi yüksek riskli gebelikleri önleme açısından önemlidir ve önemli tıbbi /ekonomik etkilere sahiptir. Bu zamana kadar tek, kolay ulaşılabilir, etkinliği yüksek ve uygulanabilir bir yöntem geliştirilememiştir. Doku biyopsileri, uterin yıkama sıvıları biyolojik belirteç belirlemek amacı ile kullanılmış ve çeşitli yöntemlerle elde edilen belirteçler gebelik öngörüsünde kullanılmıştır. Fakat literatürde bir konsensus elde edilememiştir.

USG ve renkli doppler çalışmaları; kolay ulaşılabilir, noninvaziv ve reseptif fazda endometriyumda oluşan vasküler değişikliklerle korelasyon gösteren yöntemlerdir. Literatürde yapılma zamanı hakkında bir konsensus olmamasına rağmen ekipmanların sürekli olarak gelişmesi nedeni ile oldukça sık kullanılmaktadırlar. Çalışma metotlarının ve gruplarının heterojen özelliği nedeni ile çalışma sonuçlarında farklılıklar dikkat çekicidir. Her ne kadar tek parametre yerine birçok USG parametresinin analize edilmesi gebelik öngörüsünü arttırsa da hastaların seçimi, yaşı ve diğer bağımsız faktörler sonuçlardaki farklılığı artırabilmektedir. Bizim çalışmamızda ve diğer çalışmalarda doppler indekslerinin gebelik öngörüsünde kullanılabilecek maliyet etkin noninvaziv bir yöntem olduğu desteklenmektedir Fakat uygun ve yeterli sayıda hasta grubunda, endometrial ve uterin arter kan akım değişikliklerinin geç folliküler fazdan erken luteal faza kadar WOİ'i kapsayacak şekilde inceleyen çalışmalara ihtiyaç

vardır. Bunun yanında başka USG parametreleriyle diğer biomarker veya gen profil değişikliklerini inceleyen kombine çalışmalar da yapılmalıdır. Bu tip kombinasyonlar reseptif fazın değerlendirilmesinde ve saptanmasında daha net ortaya konulabilen ve tekrarlanabilir veriler ortaya koyacak ve sonuçların daha iyi irdelenmesine yol açacaktır. Bu çalışmalar YÜT başarısı yanında, tek embriyo transferini destekleyerek, toplum sağlığı yönünden oldukça önemli medikal ve ekonomik riskleri en aza indirmesi açısından gereklidir.

6. SONUÇLAR

YÜT alanında gelişen klinik ve laboratuvar ilerlemelere rağmen transfer edilen embriyo başına implantasyon başarısının doğal sıklusa göre daha düşük olması önemli bir problemdir. Uygun bir belirteç saptanması için yapılan yoğun çalışmalara rağmen, şu ana kadar noninvaziv, düşük maliyetli ve siklus içinde transfer dinamiklerini etkileyecek, gebeliği belirgin şekilde öngören (prediktif değeri olan) bir belirteç rutin kullanıma girmemiştir.

Çalışmamızda klinik gebelik oranlarını etkileyen kadın yaşı, vücut kitle indeksi, infertilite tipi, infertilite süresi, ilk değerlendirmedeki bazal FSH, LH, E2, HCG verildiği gündeki E2 konsantrasyonları, infertilite sebepleri, tedavi tipleri, tedavi süresi, tedavide kullanılan ilaç dozları, oluşan ve transfer edilen embriyo sayıları, OPU ve ET günleri endometrial kalınlık, endometrial patern, uterin arter RI, PI değerleri gibi faktörler klinik gebelik elde edilen, biyokimyasal gebelik elde edilen ve gebelik elde edilemeyen gruplarda karşılaştırıldı. Değerlendirdiğimiz tüm faktörleri irdeleyerek ICSI tedavisinde başarıyı öngörmeye hangi faktörlerin kullanılabilir olduğunu araştırdık.

Sonuç olarak YÜT alanındaki gelişmelerin çoğunun temelinde ultrasonografi (USG) alanındaki yenilikler yer almaktadır. İn vivo tekrar tekrar uygulanabilmesi, noninvaziv kolay ulaşılabilir olması, uterus endometrium yapısı yanında vaskülarizasyonu göstermesi, USG ölçümlerini uterin reseptivite saptamada kullanılabilir kılmaktadır. OPU günü bakılan uterin arter RI değerleri ICSI sonucu gebelik oluşan hastalarda anlamlı düşük bulunmuş olup; tedavi başarısını öngörmeye kullanılabilir.

7. ÖZET

OPU Günü Ve Embryo Transfer Günü Transvaginal Ultrason İle Ölçülen Endometrial Parametrelerin Ve Renkli Doppler Ultrason İle Ölçülen Uterin Arter Kan Akımı İndekslerinin, ICSI Yapılan Hastalarda Gebelik Sonuçlarını Öngörmedeki Değeri

Amaç: ICSI yapılan hastalarda ultrason belirteçlerinin uterin reseptiviteyi öngörmedeki değerini saptamak.

Materyal Metod: Ocak 2013-Ekim 2013 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Merkezi'ne başvuran ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 122 hasta bu çalışmaya katılmıştır. Toplam 29 gebelik elde edildi; gebelikler sonuçlarına göre 9 biyokimyasal (tüm gebeliklere oranı %31) ve 20 klinik gebelik (%69) olarak ayrıldı. Çalışmamızda klinik gebelik oranlarını etkileyen kadın yaşı, vücut kitle indeksi, infertilite tipi, infertilite süresi, ilk değerlendirmedeki bazal FSH, LH, E2, hcg verildiği gündeki E2 konsantrasyonları, infertilite sebepleri, tedavi tipleri, tedavi süresi, tedavide kullanılan ilaç dozları, oluşan ve transfer edilen embryo sayıları, OPU ve ET günleri endometrial kalınlık, endometria patern, uterin arter RI, PI değerleri gibi faktörler klinik gebelik elde edilen, biyokimyasal gebelik elde edilen ve gebelik elde edilemeyen gruplarda karşılaştırıldı.

Bulgular: Gebelik olmayan, gebelik olan ve biyokimyasal gebelik olan grupta hastaların yaşı, boyları, ağırlıkları, VKi değerleri, primer ve seconder infertilite oranı, infertilite süresi, tedavi öncesi FSH, LH, tedavi öncesi E2, HCG yapıldığı gün E2 değeri kullanılan ilaç dozu, çatlatma iğne günü, yumurta sayısı, oluşan embryoda en yüksek grade dağılımı, transfer edilen embryo sayısı, OPU günü endometrium kalınlığı, paterni, OPU günü PI, Transfer günü endometrium kalınlığı, paterni, transfer günü PI, RI, OPU/Transfer arası süre anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Gebe olan grupta OPU günü RI değeri gebelik olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. ($p < 0,05$)

Sonuç: OPU günü yapılan uterin arter doppler ölçümleri ICSI tedavisinde gebelik sonuçlarını öngörmede kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Endometrial reseptivite, doppler ultrason, endometrial patern, ICSI sonucu

8. ABSTRACT

The Role of Endometrial Transvaginal Ultrasonographic And Uterine Artery Doppler Parameters in Predicting Pregnancy of Patients Undergoing ICSI. Ultrasound Markers of Endometrial Receptivity May Discriminate Implantation Success

Objective: To evaluate the role of ultrasound markers of endometrial receptivity in predicting the outcome of in intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycles.

Design: This prospective observational study was conducted at Akdeniz University Medical Faculty IVF unit. 122 consecutive patients whose stimulation cycle resulted in embryo transfer were included in the study.

Materials and Methods: Clinical pregnancy occurred in 20 patients, biochemical pregnancy occurred in 9 patients whereas 93 women could not conceive. Demographic and cycle characteristics, sonographic markers of endometrial receptivity (uterine artery [UA] doppler pulsatility [PI] and resistance indices [RI], endometrial thickness and pattern) on oocyte pickup (OPU) and embryo transfer (ET) day were compared between women who conceived clinically, biochemically and did not conceive.

Results: There was no statistically significant difference between patient demographics such as age, body mass index, cycle characteristics and quality and number of transferred embryos between conception cycles and non-conception cycles. Endometrial pattern, thickness and UA doppler PI on OPU and ET day, and UA RI on ET day, did not differ between the groups. UA doppler RI was significantly lower on OPU day in women who conceived.

Conclusions: Uterine artery doppler examination measurement on OPU day may successfully identify patients who would conceive with ICSI treatment.

Key words: Endometrial receptivity, doppler ultrasound, endometrial pattern, ICSI outcomes.

9. KAYNAKLAR

- 1- Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and Infertility in the United States: Incidence and trends. *Fertil Steril* 1998; 56(2): 192-3.
- 2- Demirtürk F, Çalışkan AC. Kadın İnfertilitesi. Güneş Kitabevi, Ankara 2007; 1013-56.
- 3- Kişnişi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Öneroğlu LS. Erkeğe bağlı infertilite, Androloji. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ed. Ankara: Güneş Kitabevi 1996; 1025-30.
- 4- The ASHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Human Reproduction* 2000; 15(3): 723-32.
- 5- Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83(129): 4177-88.
- 6- Carmina E, Lobo RA. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), *Reproductive Endocrinology*. Pennsylvania: Elsevier Inc., 5th ed 2004; 939-61.
- 7- Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A. A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standart' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. *Human Reproduction* 2003; 18(4): 781-7.
- 8- Sandro C. Esteves, Armand Zini, Nabil Aziz, Juan G. Alvarez, Edmund S. Sabanegh, Jr., and Ashok Agarwal. Critical Appraisal of World Health Organization's New Reference Values for Human Semen Characteristics and Effect on Diagnosis and Treatment of Subfertile Men. *Urology* 2012; 16-22
- 9- Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Postovulatory ageing of the human oocyte and embryo failure. *Human Reproduction* 1998; 13(394).
- 10- Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect: the sensitivity and spesificity of dignostic methods in common clinical use. *Fertil Steril* 1994; 62: 54.
- 11- Mol BW, Dijkman B, Werthwim P, Lijmer J, van der Veen F, Bossuyt PM. The accuracy of serum chlamydial antibodies in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1997; 67: 1031.
- 12- Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. Leon Speroff ve Marc A. Fritz. 8. baskı 2008; 27: 1156-7.
- 13- World Health Organization. Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol 17b luteinizing hormone, follicle stimulating hormon and progesteron. *Am J Obstetrics and Gynecology* 1980; 138: 383-90.

- 14- Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57(4): 792-6.
- 15- Speroff L, Glass NH, Kase RG. *Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility*. 7nd edition 2007; 84: 171, 213, 236.
- 16- Berek JS. Infertilite (In), Berek JS: Infertilite, Adashi EY, Hillard PA. Novak Jinekoloji, Nobel Kitabevi 12.Baskı 1998; 918-925, İstanbul.
- 17 - Muñoz E, Taboas E, Portela S, Aguilar J, Fernandez I, Muñoz L, Bosch E. Treatment of luteal phase defects in assisted reproduction. *Curr Drug Targets* 2013; 14(8): 832-42.
- 18- Miller PB, Soules MR. The usefulness of urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 13.
- 19- Martinez AR, Bernardus RE, Vermeiden JP, Schoemaker J. Time schedules of intrauterine insemination after urinary luteinizing hormone surge detection and pregnancy results. *Gynecol Endocrinol* 1994; 8: 1.
- 20- Meyer WR, Smith PM, Clark MR, Cusmano LL, Fritz MA. Therapeutic cup insemination with cryopreserved donor sperm: prognostic value of cervical mucus score at insemination and the number of motile sperm in mucus at 24 hours. *Fertil Steril* 2003; 66: 435.
- 21- Preovulatory follicular size: a comparison of ultrasound and laparoscopic measurements. *Fertil Steril* 1980; 34(1): 24-26.
- 22- Morphological and functional relations of Graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88(2): 81-90.
- 23- Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. Leon Speroff ve Marc A. Fritz.8. baskı 2008; 27: 1141.
- 24- Hassa H, Tıraş B, Yaralı H. Jinekoloji-Üreme Endokrinolojisi&İnfertilite Jinekolojik Onkoloji 2006; 926.
- 25- Barbieri RL. Female infertility. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), *Reproductive Endocrinology*, Pennsylvania: Elsevier Inc., 5th ed 2004; 633-68.
- 26- Evers JLH, Hoons HW, Lond JA. Treatment independent pregnancy rate in patients with severe reproductive disorders. *Human Reproduction* 1998; 13(5): 1206-9.
- 27- Eimers JM, te Velde ER, Gerritse R, van Kooy RJ, Kremer J, Habbema JD. The validity of the postcoital test for estimating the probability of conceiving. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 65-70.

- 28- Amerikan Fertility Society classification of adnexal adhesions, distal tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, mullerin anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 1988; 49: 944-55
- 29- Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Stenkampf MP, Efficacy of treatment of unexplained infertility, *Fertil Steril* 1998; 70: 207.
- 30- Tıraş MB, Aybar F. İnvitro Fertilizasyon (ivf)-intrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu (icsi) Endikasyonları. *TÜrkiye Klinikleri, J Surg Med Sci* 2006; 2(5): 37-41.
- 31- De Kretser DM. Male infertility. *Lancet* 1997; 349: 787-90
- 32- Chandley A. Chromosome anomalies and Y chromosome microdeletions as casual factors in male infertility. *Hum. Reprod* 1998; 13, 45-50
- 33- Koulischer L, Schoysman R. Chromosomes and human infertility. I. Mitotic and meiotic chromosome studies in 202 consecutive male patients. *Clin Genet* 1974; 5: 116-26.
- 34- Vannn Assche E, Bonduelle M, Tournaye H. Cytogenetics of infertile men. Steirteghem AV, Devroey P, and Liebaers I, editors. *Genetics and Assisted Human Conception. Hum Reprod* 1996; 11(4): 1-24.
- 35- Chandley AC. Chromosomal basis of human infertility. *Br Med Bull* 1979; 35(18): 1-186.
- 36- Speroff L, Glass N. H. Kase R.G. *Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility*. 7nd edition. 2007; 1013, 1026, 1142, 1143, 1075, 1097, 1133.
- 37- Sigman M. Assisted Reproductive tecincs and Male infertility. *The Urologic Clinics of North America* 1994; 21(3): 505-15.
- 38- Van Steirtegham A, Lice J, Nagy Z. Use of assisted fertilization. *Hum Reproc* 1993; 8: 1784-8.
- 39- Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. *Fertil Steril* 1957; 8: 89.
- 40- Letoon J, Parazzini F. A controlled study between the use of gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization and embriyo transfer in the management of idiopathic and male infertility. *Fertil Steril* 1987; 48: 3: 605-9.
- 41- Testart J, Plachot M. World Colloborative report on IVF-ET and GIFT: 1989 results *Hum Reprod* 1992; 72: 2, 362-7.
- 42- Gürbüz R. İnfertilite ile ilgili kavramlar ve infertilite sebepleri. Bölüm: 2. Erkek infertilitesi (Yaklaşım ve tedavi) *Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul* 1994, 23-5.
- 43- Kruger TF. Predictive value of abnormal sperm morphology in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988; 49: 112-116

- 44- Oehninger S, Weeck L, Lazdendorf S. Intracytoplasmic sperm injection: achievement of high pregnancy rates in couples with severe male factor infertility in dependent primarily upon female and not male factors. *Fertil Steril* 1995; 64(2): 977-81.
- 45- Geyter CD, Geyter MD, Meschede D, Behre HM. Assisted fertilization. In: Nieschlag E, Behre HM, eds. *Andrology: Male reproductive health and dysfunction*. New York: Springer –Verlag, 2001; 337-65.
- 46- O’Herlihy C, de Crespigny LC, Lopata A. Preovulatory follicle size: comparison of ultrasound and laparoscopic measurements. *Fertil Steril* 1980; 34: 24-6.
- 47- Kerin JF, Edmonds DK, Warner GM. Morphological and functional relations of graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements. *Br J Obstetrics & Gynaecology* 1981; 88: 81.
- 48- Muasher SJ, Oehninger S, Simonetti S, Matta J, Ellis LM, Liu HC, Jones GS, Rosenwaks Z. The value of basal and /or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1988; 50: 298
- 49- Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989; 51: 651.
- 50- Ng EH, Chui DK, Tang OS, Lau EY, Yeung WS, Chung HP. In vitro fertilization and embryo transfer during natural cycles. *J Reprod Med* 2001; 46: 95.
- 51- Dor J, Ben Shlomo, Levran D, Rudak E, Yunish M, Mashiach S. The relative success of gonadotropin-releasing hormone analogue, clomiphene citrate, and gonadotropin in 1099 cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992; 58: 986.
- 52- Matikainen T, Ding YQ, Vergara M, Huhtaniemi I, Cuuzinet B, Schaison G. Differing responses of plasma bioactive and immunoreactive follicle-stimulating hormone antagonist and agonist treatments in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 820.
- 53- Ludwig M, Katalinic A, Banz C, Schroder AK, Loning M, Weiss JM, Diedrich K. Tailoring the GnRH antagonist cetrorelix acetate to individual patients’ needs in ovarian stimulation for IVF: results of a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2002; 17: 2842.
- 54- Olivennes F, Alvarez S, Bouchard P, Fanchin R, Salat-Baroux J, Frydman R. The use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist (cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg. *Hum Reprod* 1998; 13: 2411.
- 55- Olivennes F, Diedrich K, Frydman R, Felberbaum RE, Howles CM. Safety and efficacy of a 3 mg dose of the GnRH antagonist cetrorelix in preventing LH

surges: report of two large multicentre, multinational, phase IIIb clinical experiences. *Reprod Biomed Online* 2003; 6: 432.

- 56- Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, Riethmüller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, Devroey P. Ovarian stimulation with hMG: results of a Prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing-hormone releasing hormone (LH-RH) – antagonist cetrorelix and the LH-RH-agonist buserelin. European Cetrorelix Study Group, *Hum Reprod* 2000; 15: 526.
- 57- Fluker M, Grifo J, Leader A, Levy M, Meldrum D, Muasher SJ, et al. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolid acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2001; 75: 38.
- 58- Smitz J, Camus M, Devroey P, Erard P, Wisanto A, Van Steirteghem AC. Incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome after GnRH agonist/HMG superovulation for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1990; 5(8): 933-7.
- 59- Delvigne A, Demoulin A, Smitz J, Donnez J, Koninckx P, Dhont M, et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. I. Clinical and biological features. *Hum Reprod* 1993; 8(9): 1353-60.
- 60- Navot D, Relou A, Birkenfeld A, Rabinowitz R, Brzezinski A, Margalioth EJ. Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159(1): 210-5.
- 61- Haning RV Jr, Austin CW, Carlson IH, Kuzma DL, Shapiro SS, Zweibel WJ. Plasma estradiol is superior to ultrasound and urinary estriol glucuronide as a predictor of ovarian hyperstimulation during induction of ovulation with menotropins. *Fertil Steril* 1983; 40(1): 31-6.
- 62- Agrawal R, Tan SL, Wild S, Sladkevicius P, Engmann L, Payne N, et al. Serum vascular endothelial growth factor concentrations in in vitro fertilization cycles predict the risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1999; 71(2): 287.
- 63- Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* 6th ed: 1999. Chapter 31 Lippincott Williams & Wilkins.
- 64- Hammadeh ME, Wilhelm W, Huppert A, Rosenbaum P, Schmidt W. Effects of general anaesthesia vs. sedation on fertilization, cleavage and pregnancy rates in an IVF program. *Arch Gynecol Obstet* 1999; 263(1-2): 56-9.
- 65- Martin R, Tsen LC, Tzeng G, Hornstein MD, Datta S. Anesthesia for in vitro fertilization: the addition of fentanyl to 1.5% lidocaine. *Anesth Analg* 1999; 88(3): 523-6.
- 66- Quintans CJ, Donaldson MJ, Blanco LA, Pasqualini RS. Empty follicle syndrome due to human errors: its occurrence in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 1998;13(10): 2703-5.

- 67- Isik AZ, Vicdan K. Borderline form of empty follicle syndrome: is it really an entity? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88(2): 213-5.
- 68- Hassan HA, Saleh HA, Khalil O, Baghdady I, Ismaiel I. Double oocyte aspiration may be a solution for empty follicle syndrome: case report. *Fertil Steril* 1998; 69(1): 138-9.
- 69- Smitz J, Janssenswillen C, Liu J. Retrospective analysis of superovulated cycles for ICSI yielding an increased number of immature oocytes Proceedings of the Twenty sixth annual conference of the Australian Society for Reproductive Biology, September 26-28 Brisbane, Australia. Abstract Book, Abstract no 23. 1994.
- 70- Marek D, Langley M, Gardner DK, Confer N, Doody KM, Doody KJ. Introduction of blastocyst culture and transfer for all patients in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1999; 72(6): 1035-40.
- 71- Bungum M, Bungum L, Humaidan P, Yding Andersen C. Day 3 versus day 5 embryo transfer: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2003; 7(1): 98-104.
- 72- Wilson M, Hartke K, Kiehl M, Rodgers J, Brabec C, Lyles R. Transfer of blastocysts and morulae on day 5. *Fertil Steril* 2004; 82(2): 327-33.
- 73- Toledo AA, Wright G, Jones AE, Smith SS, Johnson-Ward J, Brockman WW, et al. Blastocyst transfer: a useful tool for reduction of highorder multiple gestations in a human assisted reproduction program. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(2): 377-9.
- 74- Martin JA, Park MM. Trends in twin and triplet births: 1980-97. *Natl Vital Stat Rep* 1999; 14; 47(24): 1-16.
- 75- Davidson KM, Simpson LL, Knox TA, D'Alton ME. Acute fatty liver of pregnancy in triplet gestation. *Obstet Gynecol* 1998; 91(5 PT2): 806-8.
- 76- Hardardottir H, Kelly K, Bork MD, Cusick W, Campbell WA, Rodis JF. Atypical presentation of preeclampsia in high-order multifetal gestations. *Obstet Gynecol* 1996; 87(3): 370-4.
- 77- Sassoon DA, Castro LC, Davis JL, Hobel CJ. Perinatal outcome in triplet versus twin gestations. *Obstet Gynecol* 1990; 75(5): 817-20.
- 78- Santema JG, Bourdrez P, Wallenburg HC. Maternal and perinatal complications in triplet compared with twin pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 60(2): 143-7.
- 79- Kaufman GE, Malone FD, Harvey-Wilkes KB, Chelmow D, Penzias AS, D'Alton ME. Neonatal morbidity and mortality associated with triplet pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 91(3): 342-8.

- 80- Callahan TL, Hall JE, Ettner SL, Christiansen CL, Greene MF, Crowley WF Jr. The economic impact of multiple-gestation pregnancies and the contribution of assisted-reproduction techniques to their incidence. *N Engl J Med* 1994; 28; 331(4): 244-9.
- 81- Strowitzki T, Germeyer A, Popovici R, Wolff M. The human endometrium as a fertility-determining factor. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 617-30.
- 82- Giudice LC. Potential biochemical markers of uterine receptivity. *Hum Reprod* 1999; 14: 3-16.
- 83- Urman B, Yakin K, Balaban B. Recurrent implantation failure in assisted reproduction: how to counsel and manage. A. General considerations and treatment options that may benefit the couple. *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 371-81.
- 84- Haddad-Filho J, Cedenho AP, Katz SG. Endometrial expression of IL-1Rt1 in patients undergoing miscarriage or unsuccessful IVF cycles. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 117-24.
- 85- Hoozemans DA, Schats R, Lambalk CB, Homburg R, Hompes PGA. Human embryo implantation: current knowledge and clinical implications in assisted reproductive technology. *Reprod Biomed Online* 2004; 9: 692-715.
- 86- Paria BC, Lim H, Das SK, Reese J, Dey SK. Molecular signaling in uterine receptivity for implantation. *Semin Cell Dev Biol* 2000; 11: 67-76.
- 87- Harper MJ. The implantation window. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1992; 6: 351-71.
- 88- Abate V, De Corato R, Cali A, Stinchi A. Endometrial biopsy at the time of embryo transfer: correlation of histological diagnosis with therapy and pregnancy rate. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1987; 4: 173-6.
- 89- Lass A, Weiser W, Munafo A, Loumaye E. Leukemia inhibitory factor in human reproduction. *Fertil Steril* 2001; 76: 1091-6.
- 90- Stewart CL, Kaspar P, Brunet LJ, Bhatt H, Gadi I, Kontgen F, et al. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukaemia inhibitory factor. *Nature* 1992; 359: 76-9.
- 91- Mikolajczyk M, Skrzypczak J, Szymanowski K, Wirstlein P. The assessment of LIF in uterine flushing—a possible new diagnostic tool in states of impaired fertility. *Reprod Biol* 2003; 3: 259-70.
- 92- Li TC, Ling E, Dalton C, Bolton AE, Cooke ID. Concentration of endometrial protein PP14 in uterine flushings throughout the menstrual cycle in normal, fertile women. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 460-4.

- 93- Mackenna A, Li TC, Dalton C, Bolton A, Cooke I. Placental protein 14 levels in uterine flushing and plasma of women with unexplained infertility. *Fertil Steril* 1993; 59: 577–82.
- 94- Hambartsoumian E. Leukemia inhibitory factor (LIF) in cervical mucus of infertile women. Relationship with endometrial LIF secretion. *Fertil Steril* 1997; O-035.
- 95- Gargiulo AR, Fichorova RN, Politch JA, Hill JA, Anderson DJ. Detection of implantation-related cytokines in cervico-vaginal secretions and peripheral blood of fertile women during ovulatory menstrual cycles. *Fertil Steril* 2004; 82(Suppl. 3): 1226–34.
- 96- Coutifaris C, Myers ER, Guzick DS, Diamond MP, Carson SA, Legro RS, et al. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil Steril* 2004; 82: 1264–72.
- 97- Martin J, Dominguez F, Avila S, Castrillo JL, Remohi J, Pellicer A, et al. Human endometrial receptivity: gene regulation. *J Reprod Immunol* 2002; 55: 131–9.
- 98- Nikas G, Develioglou OH, Toner JP, Jones Jr HW. Endometrial pinopodes indicate a shift in the window of receptivity in IVF cycles. *Hum Reprod* 1999; 14: 787–92.
- 99- Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 1796–9.
- 100- Kalof AN, Fuller B, Harmon M. Splenic pregnancy: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: e146–8.
- 101- Giudice LC. Potential biochemical markers of uterine receptivity. *Hum Reprod* 1999; 14(Suppl. 2): 3–16.
- 102- Nardo LG, Nikas G, Makrigiannakis A, Sinatra F, Nardo F. Synchronous expression of pinopodes and alpha v beta 3 and alpha 4 beta 1 integrins in the endometrial surface epithelium of normally menstruating women during the implantation window. *J Reprod Med* 2003; 48: 355–61.
- 103- Lessey BA. Two pathways of progesterone action in the human endometrium: implications for implantation and contraception. *Steroids* 2003; 68: 809–15.
- 104- Aghajanova L, Stavreus-Evers A, Nikas Y, Hovatta O, Landgren BM. Coexpression of pinopodes and leukemia inhibitory factor, as well as its receptor, in human endometrium. *Fertil Steril* 2003; 79(Suppl. 1): 808–14.
- 105- Stavreus-Evers A, Aghajanova L, Brismar H, Eriksson H, Landgren BM, Hovatta O. Co-existence of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and pinopodes in human endometrium at the time of implantation. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 765–9.

- 106- Stavreus-Evers A, Mandelin E, Koistinen R, Aghajanova L, Hovatta O, Seppälä M. Glycodelin is present in pinopodes of receptive phase human endometrium, and its presence is associated with down regulation of progesterone receptor B. *Fertil Steril* 2006; 85(6): 1803–11.
- 107- Stavreus-Evers A, Nikas G, Sahlin L, Eriksson H, Landgren BM. Formation of pinopodes in human endometrium is associated with the concentrations of progesterone and progesterone receptors. *Fertil Steril* 2001; 76: 782–91.
- 108- Stavreus-Evers A, Masironi B, Landgren BM, Holmgren A, Eriksson H, Sahlin L. Immunohistochemical localization of glutaredoxin and thioredoxin in human endometrium: a possible association with pinopodes. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 546–51.
- 109- Stavreus-Evers A, Koraen L, Scott JE, Zhang P, Westlund P. Distribution of cyclooxygenase-1, cyclooxygenase-2, and cytosolic phospholipase A2 in the luteal phase human endometrium and ovary. *Fertil Steril* 2005; 83: 156–62.
- 110- Enders AC, Nelson DM. Pinocytotic activity of the uterus of the rat. *Am J Anat* 1973; 138:277-99.
- 111- Nardo LG, Sabatini L, Rai R and Nardo F. Pinopode expression during human implantation *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* 2002; 101: 104-8.
- 112- Makrigiannakis A, Minas V. Mechanism of implantation. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 102-9.
- 113- Leach RE, Khalifa R, Armant R, Brudley A, Das SK, Dey SK, Fazleabas AT. Heparin-binding EGF-like growth factor modulation by antiprostin an CG in baboon *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4520-8.
- 114- Nikas G, Aghajanova L. Endometrial pinopodes: some more understanding on human implantation? *Reprod Biomed Online* 2002; 4: 18-23.
- 115- Develioğlu OH, Nikas G, Hsiu JG, Toner JP, Jones HW. Detection of endometrial pinopodes by light microscopy. *Fertil&Steril* 2000; 74: 767-70.
- 116- Assessing uterine receptivity in 2001: ultrasonographic glances at the new millennium. Fanchin R. *Ann NY Acad Sci* 2001; 943: 185-202.
- 117- Sterzik K, Grab D, Sasse V, Hutter W, Rosenbusch B, Terinde R. Doppler sonographic findings and their correlation with implantation in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1989; 52: 825–8.
- 118- Levi-Setti PE, Rognoni G, Bozzo M, Ragusa G, Sulpizio P, Ferrazzi E, Pardi G. Color-Doppler velocimetry of uterine arteries in pregnant and nonpregnant patients during multiovulation induction for IVF. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 413–7.

- 119- Yang JH, Wu MY, Chen CD, Jiang MC, Ho HN, Yang YS. Association of endometrial blood flow as determined by a modified colour Doppler technique with subsequent outcome of in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999; 14: 1606–10.
- 120- Macpherson PC, Meldrum SJ, Tunstall-Pedoe DS. Angioscan: A spectrum analyzer for use with ultrasonic Doppler velocimeters. *J Med Eng Technol* 1981; 5: 84.
- 121- Trudinger BJ, Stevens D, Conneliy A. Umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance. The effects of embolization of the umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1443-9.
- 122- Guiot C, Pianta PG, Todros T. Modelling the feto-placental circulation. I: A distributed network predicting umbilical haemodynamics throughout pregnancy. *Ultrasound Med Biol* 1992; 18: 535-44.
- 123- Thompson RS, Trudinger BJ, Cook CM. A comparison of Doppler ultrasound waveform indices in the umbilical artery. I: indices derived from the maximum velocity waveform. *Ultrasound Med Biol* 1986; 12: 835-44.
- 124- Thompson RS, Trudinger BJ, Cook CM. A comparison of Doppler ultrasound waveform indices in the umbilical artery. II: indices derived from the mean velocity and first moment waveforms. *Ultrasound Med Biol* 1986; 12: 845-54.
- 125- Kremkau FW. *Diagnostic Ultrasound Principles and Instruments*, 4th ed. Philadelphia: Saunders 1993; 240-9.
- 126- Goswamy RK and Steptoe PC. Doppler ultrasound studies of the uterine artery in spontaneous ovarian cycles. *Hum Reprod* 1988; 3: 721-6.
- 127- Bourn TH, Jourcovich D, Waterstone J, Campbell S, Collins WP. Intrafolikullar blood flow during human ovulation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1: 53-93.
- 128- Assisted reproductive technology in the United States: 1997 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 2000; 74: 641–53.
- 129- Loke YW, King A, Burrows TD. Decidua in human implantation. *Hum Reprod* 1995; 10(Suppl. 2): 14–21.
- 130- Valbuena D, Jasper M, Remohi J, Pellicer A, Simon C. Ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1999; 14(Suppl. 2): 107–11.
- 131- Levi Setti PE, Colombo GV, Savasi V, Bulletti C, Albani E, Ferrazzi E. Implantation failure in assisted reproduction technology and a critical approach to treatment. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1034: 184–99.
- 132- Killick SR. Ultrasound and the receptivity of the Endometrium, *Reproductive Biomedicine* 2007; 15(1): 63-7.

- 133- Dickey RP. Doppler ultrasound investigation of uterine and ovarian blood flow in infertility and early pregnancy. 1997; 3(5): 467-503.
- 134- Kupesic S, Kurjak A. Uterine and ovarian perfusion during the periovulatory period assessed by transvaginal color Doppler. *Fertil Steril* 1993; 60: 439-43.
- 135- Coulam CB, Bustillo M, Soenksen DM, Britten S. Ultrasonographic predictors of implantation after assisted reproduction. *Fertil Steril* 1994; 62: 1004-10.
- 136- Adakan S, Yoldemir T, Tavmergen E, Goker E, Killi R. Predictivity of uterine artery, arcuate artery, and intraovarian artery Doppler indices measured on the day of human chorionic gonadotropin injection on pregnancy outcomes. *Fertil Steril* 2005; 84(2): 529-32.
- 137- Tohma H, Hasegawa I, Sekizuka N, Tanaka K. Uterine blood flow: assessment in an intrauterine insemination program for unexplained infertility. *J Reprod Med* 1997; 42: 463-6.
- 138- Levi-Setti PE, Rognoni G, Bozzo M. Color-Doppler velocimetry of uterine arteries in pregnant and nonpregnant patients during multiovulation induction for IVF. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 413-7.
- 139- Sterzik K, Grab D, Sasse V. Doppler sonographic findings and their correlation with implantation in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1989; 52: 825-8.
- 140- Favre R, Bettahar K, Grange G. Predictive value of transvaginal uterine Doppler assessment in an in vitro fertilization program. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 1993; 3: 350-3.
- 141- Oliveira JB, Baruffi RL, Mauri AL, Petersen CG, Borges MC, Franco JG Jr. Endometrial ultrasonography as a predictor of pregnancy in an in vitro fertilization programme after ovarian stimulation and gonadotropin releasing hormone and gonadotropins. *Hum Reprod* 1997; 12(25): 15-8.
- 142- Gonen Y, Casper RF. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization[IVF]. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1990; 7: 146-52.
- 143- Cacciatore B, Simberg N, Fusaro P, Tiitinen A. Transvaginal Doppler study of uterine artery blood flow in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 1996; 66: 130-4.
- 144- Salle B, Bied-Damon V, Benchaib M. Preliminary report of an ultrasonography and colour Doppler uterine score to predict uterine receptivity in an in-vitro fertilization programme. *Human Reproduction* 1998; 13: 1669-73.
- 145- Schild RL, Knobloch C, Dorn C. Endometrial receptivity in an in vitro fertilization program as assessed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume, and uterine artery blood flow. *Fertility and Sterility* 2001; 75: 361-6.

- 146- Fanchin R. Assessing uterine receptivity in 2001: ultrasonographic glances at the new millennium. *Ann NY Acad Sci* 2001; 943: 185–202.
- 147- Smith SK. Angiogenesis and implantation. *Hum Reprod* 2000; 15 (Suppl 6): 59–66.
- 148- Ivanovski M, Damcevski N, Radevska B, Doicev G. Assessment of uterine artery and arcuate artery blood flow by transvaginal color Doppler ultrasound on the day of human chorionic gonadotropin administration as predictors of pregnancy in an in vitro fertilization program. *Akush Ginekol (Sofia)* 2012; 51(2): 55-60.
- 149- Sundström P. Establishment of a successful pregnancy following in-vitro fertilization with an endometrial thickness of on more than 4 mm. *Hum Reprod* 1998; 13: 1550-2.
- 150- Weissman A, Gotlieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1999; 71: 147-9.
- 151- Rashidi BH, Sadeghi M, Jafarabadi M, Nejad EST. Relationships between pregnancy rates following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection and endometrial thickness and pattern. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 120: 179-84.
- 152- Merce LT, Barco MJ, Bau S, Troyano J. Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome? *Fertil Steril* 2008; 89: 111-7.