35 YAŞ ALTI İLE 35 YAŞ VE ÜSTÜ GEBE ICSI HASTALARININ İLK ß-hCG VE İKİNCİ ß-hCG DEĞERLERİ ARASINDAKİ ARTIŞ ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Özge Uzunhasanoğlu
171503102

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı
Klinik Embriyoloji Yüksek Lisans Programı
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Yaprak Dönmez Çakıl

İstanbul
T.C. Maltepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Haziran, 2019

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

ÖZGE UZUNHASANOĞLU'ın "35 Yaş Altı ve 35 Yaş Üstü Gebe IVF Hastalarının İlk B-hCG ve İkinci B-hCG Değerleri Arasındaki Artış Oranlarının Karşılaştırılması" başlıklı tezi 02.08.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Maltepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği" nin ilgili maddeleri uyarınca Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans/Doktora tezi oy birliğiyle/oy çokluğuyla, başarılı/başarısız olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı. Adı ve Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	Dr. Öğr. Üyesi Yaprak DÖNMEZ ÇAKIL	.....
Üye	Prof. Dr. Mehmet CINCIK	.....
Üye	Prof. Dr. Özgür DUNDAR	.....

Prof. Dr. Zeliha ÖZER
Enstitü Müdürü

Revizyon Takip Tablosu

REVİZYON NO	TARİH	AÇIKLAMA
00	01.03.2018	İlk yayın.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYUM BEYANI

02../08./2019

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarından bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilmeyen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; çalışmanın Maltepe Üniversitesinde kullanılan "bilimsel intihal tespit programı" ile tarandığını ve öngörülen standartları karşıladığını beyan ederim.

Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm.

(Islak İmza)
Özge Uzunhasanoğlu

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarımın yürütülmesi sırasında desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, her konuda bana destek olan tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Yaprak Dönmez Çakıl hocama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez ile ilgili verileri toplamamda bana yardımcı olan Maltepe Üniversitesi Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet Cıncık hocama teşekkürü bir borç bilirim.

Özge Uzunhasanoğlu

Haziran, 2019

ÖZ

35 YAŞ ALTI İLE 35 YAŞ VE ÜSTÜ GEBE ICSI HASTALARININ İLK ß-hCG VE İKİNCİ ß-hCG DEĞERLERİ ARASINDAKİ ARTIŞ ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Özge Uzunhasanoğlu
Yüksek Lisans Tezi
Klinik Embiriyoloji Anabilim Dalı
Klinik Embiriyoloji Yüksek Lisans Programı
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Yaprak Dönmez Çakıl
Maltepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2019

Çalışmamızda gebelik prognozunu öngörmede çok önemli bir biyolojik belirteç olan insan koryonik gonadotropin (ß-hCG) hormonunun ilk ve ikinci ölçüm değerleri oranınındaki artış 35 yaş altı ile 35 yaş ve üstü ICSI tedavisi görmüş gebe hastalarda istatistiksel olarak değerlendirildi. 2010-2018 yılları arasında Acıbadem Altunizade Hastanesi Tüp Bebek Merkezi'ne infertilite nedeniyle başvuran 1977 gebe ICSI hastasının ilk ß-hCG değeri transferden 10 gün sonra; ikinci ß-hCG değeri transferden 12 gün sonra ölçülmüş olup; 35 yaş altı ile 35 yaş ve üstü olmak üzere iki grupta retrospektif olarak incelendi. Veriler NCSS programında değerlendirilerek ß-hCG artış oranları ile yaş ve gebelik sonucu arasındaki ilişki istatistiksel olarak analiz edildi. 35 yaş altı hastalarda ilk ve ikinci ß-hCG ölçümlerinin oranı 2,76±1,87 iken; 35 yaş ve üstü hastalarda bu oran 2,54±1,48 bulundu. Yaşı 35 altında olan gruptaki ß-hCG artışı, 35 yaş ve üzerinde olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Gebelik sonuçları değerlendirildiğinde ise, 35 yaş altında olan ve gebelikleri doğumla sonuçlanan hastaların ß-hCG artış oranı 2,97±1,84; kimyasal gebelikle sonuçlanan hastaların ß-hCG artış oranı 1,67±2,20; klinik gebeliklerde ß-hCG artış oranı 3,12±1,87; ongoing gebeliklerde ß-hCG artış oranı 2,97±1,15; ektopik gebeliklerde ß-hCG artış oranı 4,05±2,49; ve abortusla sonuçlanan gebeliklerde ß-hCG artış oranı ise 2,72±0,95'dir. 35 yaş ve üzeri hastalarda ise, ß-hCG artış oranı doğumla sonuçlanan gebeliklerde 2,92±1,30; kimyasal gebeliklerde 1,38±1,26; klinik gebeliklerde 2,96±1,41; ongoing gebeliklerde 2,99±0,62; ektopik gebeliklerde 2,82±1,04; abortusla sonuçlanan gebeliklerde ise 2,88±1,47 olarak bulundu. Her iki grupta da, kimyasal gebelik ile sonuçlanan gebeliklerdeki ß-hCG artış oranı, canlı doğum, klinik gebelik, ongoing gebelik, ektopik gebelik ve abortusla sonuçlanan gebeliklerdeki artış oranından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür. 35 yaş altı grup ile 35 yaş ve üzeri olan grubun gebelik sonuçları karşılaştırmalarında istatistiksel olarak yaşa bağlı anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu verilerin ICSI işlemini takip eden stresli dönemde kimyasal gebeliği öngörebilmekte yardımcı olabileceği ve gerekli kontrollerin zamanında başlatılmasına faydalı olacağı, ayrıca literatüre katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: İnsan; Gebelik; ICSI; İlk ß-hCG; İkinci ß-hCG, Anne yaşı.

ABSTRACT

COMPARISON OF INCREASE RATES BETWEEN FİRST ß-hCG AND SECOND ß- hCG VALUES OF PREGNANT ICSI PATİENTS UNDER 35 YEARS OLD AND 35 YEARS OLD AND OLDER

Özge Uzunhasanoğlu
Master Thesis
Department of Clinical Embryology
Clinical Embryology Programme
Advisor: Asst. Prof. Yaprak Dönmez Çakıl
Maltepe University Health Sciences Graduate School, 2019

Human chorionic gonadotropin (ß-hCG) is a very important biomarker for prediction of prognosis of pregnancy. In this study, the increase rate of first and second ß-hCG measurements was statistically evaluated in pregnant ICSI patients under 35 years old and 35 years old and older. The first ß-hCG value of 1977 pregnant ICSI patient who applied to Acıbadem Altunizade Hospital IVF Center between 2010 and 2018 due to infertility was 10 days after the transfer; the second ß-hCG value was measured 12 days after the transfer; Retrospective analysis was performed in two groups; Data were evaluated by NCSS program and the relationship between ß-hCG increase rates and age and pregnancy outcome was statistically analyzed. The ratio of first and second ß-hCG measurements in patients under 35 years of age was 2.76 ± 1.87; This ratio was found to be 2.54 ± 1.48 in patients 35 years and older. The increase in ß-hCG in the group under 35 years of age was found to be statistically significantly higher than the age group 35 and over. When the pregnancy results were evaluated, the increase rate of ß-hCG was 2.97 ± 1.84 in the patients who were under 35 years of age and whose pregnancies resulted in birth; the rate of increase of ß-hCG in patients who resulted in chemical pregnancy was 1.67 ± 2.20; the rate of increase of ß-hCG in clinical pregnancies was 3,12 ± 1,87; ß-hCG increase rate in current pregnancies was 2.97 ± 1.15; ß-hCG increase rate in ectopic pregnancies was 4.05 ± 2.49; and ß-hCG increase rate in pregnancies resulting in abortion is 2.72 ± 0.95. In patients 35 years and older, the rate of increase in ß-hCG was 2.92 ± 1.30; 1.38 ± 1.26 in chemical pregnancies; 2.96 ± 1.41 in clinical pregnancies; 2.99 ± 0.62 in ongoing pregnancies; 2.82 ± 1.04 in ectopic pregnancies; and 2.88 ± 1.47 in pregnancies resulting in abortion. In both groups, the rate of increase of ß-hCG in pregnancies resulting in chemical pregnancy was statistically significantly lower than the increase in pregnancies resulting in live birth, clinical pregnancy, ongoing pregnancy, ectopic pregnancy and abortion. There was no statistically significant difference in age-related differences between the 35-year-old and the 35-year-old group. It is thought that these data may help to predict chemical pregnancy in the stressful period following ICSI procedure and will be useful for timely initiation of necessary controls and may contribute to the literature.

Keywords: Human, Pregnancy, ICSI, First ß-hCG, Second ß-hCG, Maternal age.

İÇİNDEKİLER

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI ..ii
ETİK İLKE VE KURALLARA UYUM BEYANI ..iii
TEŞEKKÜR ..iv
ÖZ ..v
ABSTRACT ..vi
İÇİNDEKİLER ..vii
TABLOLAR LİSTESİ ..viii
ŞEKİLLER LİSTESİ ..ix
KISALTMALAR ..x
ÖZGEÇMİŞ ..xi
BÖLÜM 1. GİRİŞ ..1

1.1. İnfertilite ..2
1.1.2. İnfertilite Nedenleri ..2
1.1.1. İnfertilite Tedavisi ..3
1.1.2. Anne Yaşı ve İnfertilite İlişkisi ..3
1.2. İntrasitoplazmik Sperm İnjeksiyonu (ICSI) ..5
1.3 Erken Dönem Hamilelikte Kullanılan Biyolojik Belirteçler ..5
1.3.1. İnsan Koryonik Gonadotropin Hormonu ..5
1.3.2. hCG Yapısal Özellikleri ..7
1.3.3. hCG Hormonu Görevleri ..9
1.3.4. Gebelikte ß-hCG Değerlerinin Önemi ..9
1.3.5. Gebelikte ß-hCG Değerleri ..9
1.3.6. ß-hCG'nin İkili Ölçümü ..11
1.3.7.ß-hCG Hamilelik Dışında Hangi Durumlarda Artar ..12
1.3.8. ICSI'de ß-hCG ölçümü ..12
1.4 Yaş ile ß-hCG İlişkisi ..13
1.5. Çalışmanın Amacı ..14
1.6. Çalışmanın Önemi ..14
1.7. Varsayımlar ..14

BÖLÜM 2. YÖNTEM ..15

2.1. Araştırma Modeli ..15
2.2. Evren ve Örneklem ..15
2.3.Veriler ve Toplanması ..15
2.4.Verilerin Çözümlenmesi ve Yorumlanması ..15

BÖLÜM 3. BULGULAR ..17
BÖLÜM 4. TARTIŞMA ..26
BÖLÜM 5. SONUÇ ve öneriler ..30
KAYNAKÇA ..32

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Son Adet Tarihi (SAT) Esas Alınarak Tahmini Gebelik Günü ve ß-hCG Değerleri: 13
Tablo 2: Yaş ve Gebelik Sonucuna İlişkin Dağılımlar..... 17
Tablo 3: ß-hCG Ölçümlerindeki Değişimlerin Değerlendirmesi 19
Tablo 4: Yaş Düzeylerine Göre Gebelik Sonucu Değerlendirmesi 20
Tablo 5: Yaş Düzeylerine Göre ß-hCG Ölçümlerindeki Değişimlerin Değerlendirmesi 21
Tablo 6: Yaş Düzeylerine Göre Gebelik Gruplarında ß-hCG Ölçümlerindeki Değişimlerin Değerlendirmesi 23
Tablo 7: Gebelik Sonucuna Göre Yaş Düzeylerinde ß-hCG Ölçümlerindeki Değişimlerin Değerlendirmesi 24
Tablo 8: ET gününe Göre ß-hCG Ölçümlerindeki Değişimlerin Değerlendirmesi ... 25

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Anne yaşı ve infertilite 4
Şekil 2: Anne yaşının yumurtalara etkisi 7
Şekil 3: Sinsityotrofoblast Hücreleri 8
Şekil 4: hCG Alt Üniteleri 8
Şekil 5: hCG Yapısı 11
Şekil 6: Embriyo Transferinden Sonra ß-hCG Değerleri 18
Şekil 7: Yaş Düzeylerinin Dağılımı 18
Şekil 8: Gebelik Sonucu Dağılımı 18
Şekil 9: Tüm Olgularda ß-hCG Ölçümlerinin Dağılımı 19
Şekil 10: Yaşa Göre Gebelik Sonuçlarının Dağılımı 20
Şekil 11: Yaş Düzeylerine Göre ß-hCG Ölçümlerinin Dağılımı 22
Şekil 12: Yaş Düzeylerine Göre ß-hCG Değişim Oranlarının Dağılımı 22

KISALTMALAR

hCG	: İnsan Koryonik Gonadotropin
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
ICSI	: İntrasitoplazmik Sperm İnjeksiyonu
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri
TVUSG	: Transvajinal Ultrasonografi
LH	: Lüteinleştirici Hormon
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
ET	: Embriyo Transferi

ÖZGEÇMİŞ

Özge Uzunhasanoğlu

Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı

Eğitim

Derece	***Yıl***	***Eğitim Kurumu***
Yüksek Lisans	2017 - Halen	Maltepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans	2015- 2017	Marmara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Öğretmenliği Bilim dalı
Lisans	2008-2012	Kocaeli Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi – Biyoloji Bölümü
Lise	2003-2007	Özel Marmara Koleji

Kişisel Bilgiler

Doğum Yeri - Yılı: İstanbul – 1989

Cinsiyet: Kadın

Medeni Durum: Evli

Yabancı Dil: İngilizce

e-mail: ozgeceylan08@gmail.com

BÖLÜM 1. GİRİŞ

İnfertilite, asırlardır var olmasına rağmen, infertilite tedavisine yönelik çalışmalar 1970'lerde başlamış olup, 1980'lerden günümüze büyük bir ivme kazanarak gelişmektedir (Partovi Meran & Kızılkaya Beji, 2016). Türkiye'de infertilite, evli çiftlerin %10-20'sini etkilemektedir (Taşçı, Bolsoy, & Kavlak, 2008). Türkiye'de evli her 6 kadından biri bu sorunu yaşamaktadır (Koçyiğit,2012). İntrasitoplazmik Sperm İnjeksiyonu (ICSI) günümüzde infertilite tedavisinde kullanılan başlıca yöntemlerden biridir (Palermo, O'Neill, Chow, Cheung, & Pereira, 2017). İnfertil çiftlerin yaklaşık %40'ında problem kadında, %40'ında erkekte, %20'sinde çiftin her ikisinde bulunmaktadır (Boivin, 2003). Tüp bebek tedavisi sonrası erken belirteçler; gebeliğin sağlıklı bir şekilde devam edip edemeyeceğini öngörebilir. Birçok erken dönem belirteçleri arasında ß-hCG gebeliğin öngörüsü bakımından en güvenilir olduğunu kanıtlamıştır (Kartha, Putra, Mandini, & Dwipayana, 2017). İmplantasyondan sonra ß-hCG konsantrasyonun gebeliğin sonucuyla direkt olarak bağlantılı olduğun gösterilmiştir. (Kumbak, Oral, & Karlıkaya, 2006). Seri şekilde yapılan ß-hCG ölçümleri tekli yapılan ß-hCG ölçümüne göre anormal bir durumu saptamada daha hassastır (Liu, Krenier, & Muasher, 1988). Birinci ß-hCG ölçüm günü merkezden merkeze değişmekle birlikte, Acıbadem Hastanesi Tüp Bebek Merkezi'nde ICSI işleminden 10 gün sonra yapılmakta olup; ikinci ölçüm ise ICSI işleminden 12 gün sonra yapılmaktadır. Bazı merkezlerde ß-hCG ilk ölçümü ICSI işleminden 12 gün sonra; ikinci ölçüm ICSI işleminden 14 gün sonra yapılmaktadır (Kahyaoğlu, Demir, Aksakal, Kaplanoğlu, Mollamahmutoğlu,2017) (Poikkeus, Hiilesmaa, & Tiitinen,2012). Bu çalışmada, verilerin alındığı merkezde ilk ölçümün 10.günde yapılmış olması kimyasal gebelik olma olasılığına karşı lüteal faz desteği için önlem alınması içindir. Ardından 48 saat sonra ß-hCG'ye tekrar bakılır (Puget, ve diğerleri, 2018). Bu şekilde erken gebelikte ß-hCG artış oranıyla gebeliğin sağlıklı devam edip edemeyeceği tahmin edilebilir (Beata, Seeber, & diğerleri, 2012).

Canlı doğum olasılığı 35 yaşından sonra azalmaya başlar (Broekmans, Soules, & Fauser, 2009). . Dolayısıyla 35 yaş altı ve 35 yaş üzeri hastaların incelenmesi bu anlamda önemlidir. Çalışmamızda; ß-hCG hormonunun ilk ve ikinci ölçüm değerlerinin

oranın yaşa bağlı olarak anlamlı bir değişim gösterip göstermediği araştırılmaktadır. Çalışmamızda yaşa bağlı olarak 35 yaş altında ve 35 yaş ve üzerinde hastalarda ektopik gebelik (gebeliğin uterus dışında olması) , abortus (Fetüs yaşama etkinliği sağlayamadan gebeliğin sonlanması (Altınparmak, Çiçekoğlu, & Yıldırım, 2009)), kimyasal gebelik (5 haftadan önceki düşükler), ongoing gebelik (20. Gebelik haftasını tamamlayan gebelikler) (Ubaldi, ve diğerleri, 2010)), klinik gebelik (gebelik kesesinin gözlenmesi) ve canlı doğum yapmış olan gebeliklerle ß-hCG hormonun ilk ve ikinci artış oranları karşılaştıralacaktır.

1.1. İnfertilite

İnfertilitenin birçok tanımı vardır, kısaca 12 ay boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiden sonra gebelik oluşmamasıyla karakterize edilen bir hastalıktır (Vander Borght & Wyns, 2018). Dünya Sağlık Örgütü, infertiliteyi küresel bir sağlık sorunu olarak sınıflandırır (Vayena, Rowe, Griffin, 2002). Kadınların doğurganlığının yaşla birlikte azalma göstermesinden ötürü, 35 yaş ve üzeri kadınlar için infertilite, 6 ay süreli korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamama durumu olarak kabul edilir (Nordqvist, 2018). Tüm dünyada çeşitli faktörlere bağlı olarak artan infertilite, bireylerde ve evlilik ilişkilerinde yarattığı duygusal sorunlar nedeniyle medikal bir durum olmakla birlikte bireysel ve eş ilişkilerini de içine alan gelişimsel bir kriz olarak görülmektedir (Aslan, 2016). Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre infertilite, tüm dünyada 50-80 milyon kadını etkilemektedir (Bayer, Alper, & Penzias, 2008). Türkiye Cumhuriyeti'nde yaşayan 1.5-2 milyon insanın infertilite problemi yaşadığı tahmin edilmektedir (Oğuz & Tosun, 2004).

1.1.2. İnfertilite Nedenleri

Fertiliteyi etkileyen temel faktörler kadın ve erkeğin yaşı, koitus sıklığı ve zamanlamadır (Kırca & Pasinlioğlu, 2013). Kadında veya erkekte geçirilmiş pelvik ameliyatlar, alkol ve sigara kullanımı, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, ilaçlar, toksinler, kimyasallar, radyasyona maruz kalma ve stres infertiliteye neden olan faktörlerdendir (Akyüz, 2003). Erkek kaynaklı infertilite nedenleri; anormal sperm üretimi ve özellikleri, spermin taşınma problemleri, çevresel faktörler, bazı geçirilmiş hastalıklar ve kullanılan ilaçlar olarak genellenebilir. Kadın kaynaklı infertilite nedenleri ise; ovulasyonda düzensizlik, rahim ve servikal anomaliler, fallop tüpü hasarı ya da

tıkanıklığı, erken menopoz veya pelvik adezyonu olarak genellenebilir (Clinic, 2018). Kadınların yaşı arttıkça, doğurganlık oranı azalır (Broekmans, Soules, & Fauser, 2009). 1980'den bu yana yapılan çalışmalarda; 30'lu yaşlarındaki erkeklerin fertilite oranı %21 artmış iken, 40'lı yaşlarındaki erkeklerin fertilite oranı %30 oranında artış göstermiştir. Buna rağmen kronolojik yaşı artan erkeklerin, kronolojik yaşı büyük kadınları seçme eğilimleri olduğundan dolayı; yapılan çalışmada erkek yaşı arttıkça, gebeliğin oluşma süresi artar ve hamilelik oranı azalır (Harris, Fronczak, Roth, & Meacham, 2011).

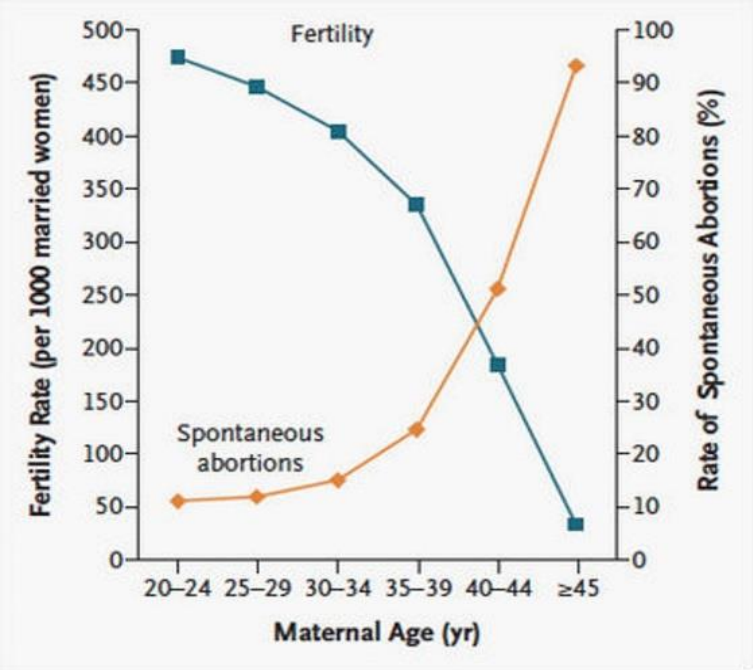
1.1.1. İnfertilite Tedavisi

Günümüzde infertilite bir çiftin sorunundan çok, bir toplum sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yardımcı üreme teknolojileri (YÜT) çeşitli manipülasyonlarla, normal yollarla gebelik elde edemeyen çiftlerin, gebelik elde edebilmeleri için yapılan tüm tekniklerdir (Özkan & Baysal, 2006). İn vitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) başvurulan tekniklerdendir. Yardımcı üreme teknikleri ilk aşamada sadece tubal faktör hastalıklarında uygulanmıştır. Zamanla açıklanamayan infertilite, polikistik over sendromu, endometriyozis, ileri anne yaşları gibi infertiliteye neden olan birçok durumda da uygulanmaya başlanmıştır (Lebovic, Gordon, & Taylor, 2005).

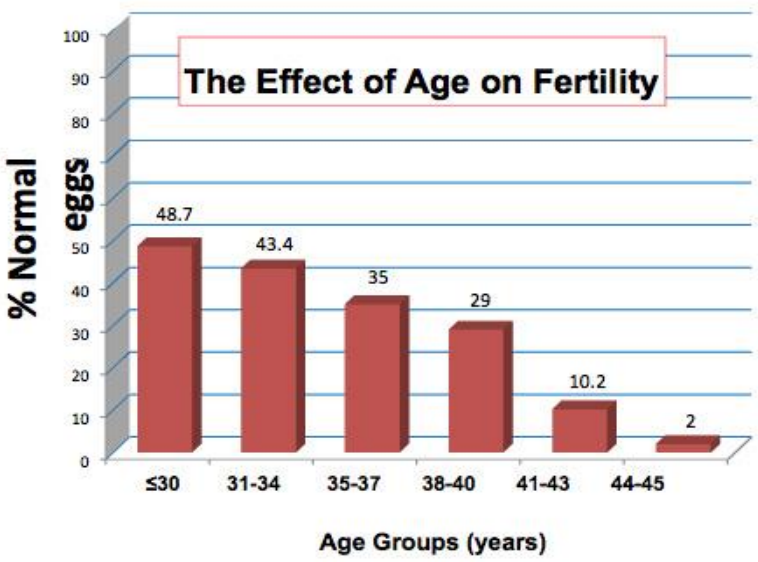
1.1.2. Anne Yaşı ve İnfertilite İlişkisi

Bir over rezervinin değerlendirilmesinde yaş en önemli faktörlerden biridir. Yaşa bağlı olarak oositlerin hem miktarı hem de kalitesi değişiklik gösterir; ayrıca artan yaşa bağlı olarak doğurganlık azalır ve gebeliğin düşükle sonuçlanma olasılığı artar (Şekil 1). 35 yaş ve üstü olan kadınlar daha az sayıda normal oosit üretme eğilimindedir (Şekil 2). Elde edilen embriyolar daha düşük implantasyon potansiyeline sahiptir (George & Kamath, 2010). 35 yaşından itibaren ovarian folliküllerin sayısında, kalitesinde, verimliliğinde önemli düzeyde azalmalar görülmeye başlamaktadır (Bjercke, 1999). Oosit kalitesindeki paralel bozulma, doğurganlığın kademeli olarak düşmesine ve menapoz oluşumuna katkıda bulunur (Broekmans, 2007). İnfertilite tedavisine başvuran kadınların oranı 20'li yaşlardaki kadınlarda %4 iken; 35 yaş üzeri kadınlarda %10-20 oranındadır (Evers, 2002). 35 yaş ve üzeri kadınlarda daha önce çok defa infertilite tedavisine başvuran fakat buna rağmen gebe kalamayan kadınların oranı ise; %30-50 oranına ulaşmıştır (Menken, Trussell, & Larsen, 1986). Yaş gruplarına

göre hastaların canlı doğumla sonuçlanan gebelik oranları incelendiğinde; (21-34) yaş aralığında hastaların; (35-39,40-44) yaş aralığındaki gruplara kıyasla gebeliklerinin daha yüksek oranda canlı doğumla sonuçlandığı belirtilmiştir (Ueno, ve diğerleri, 2014).



Şekil 1: Anne yaşı ve infertilite (Linda & Heffner, 2004)



Şekil 2: Anne yaşının yumurtalara etkisi (Lahl, 2012)

1.2. İntrasitoplazmik Sperm İnjeksiyonu (ICSI)

ICSI, normal yolla gebelik elde edemeyen çiftler için bugün günümüzde kullanılan en başarılı yardımcı üreme tekniklerinden biridir. Kişiye özel protokoller uygulanarak, yumurtalıklar stimule edilir. Daha sonra transvajinal ultrasonografi (TVUSG) rehberliğinde foliküller aspire edilir ve toplanır, laboratuvarda belirli işlemlerle etrafındaki hücrelerden arındırılarak, oositler fertilizasyona hazır hale getirilir. Tek bir sperm hücresi olgun yumurtaya mikroenjeksiyon yöntemiyle enjekte edilir (Mohammad, Halvaei, Ghazali, & Razı, 2017). Embriyo kalitesi, gelişim özellikleri, anne yaşı transfer işlemi için önemli kriterlerdir. Ve daha sonra 3. gün klivaj evresinde veya 5.gün blastosist evresinde embriyolar bir kateter yardımıyla uterusa yerleştirilir (Emeka, 2013). 12 gün sonra da kanda ß-hCG bakılarak gebelik testinin pozitif veya negatif olduğu görülür (Amorim, 2012).

1.3 Erken Dönem Hamilelikte Kullanılan Biyolojik Belirteçler

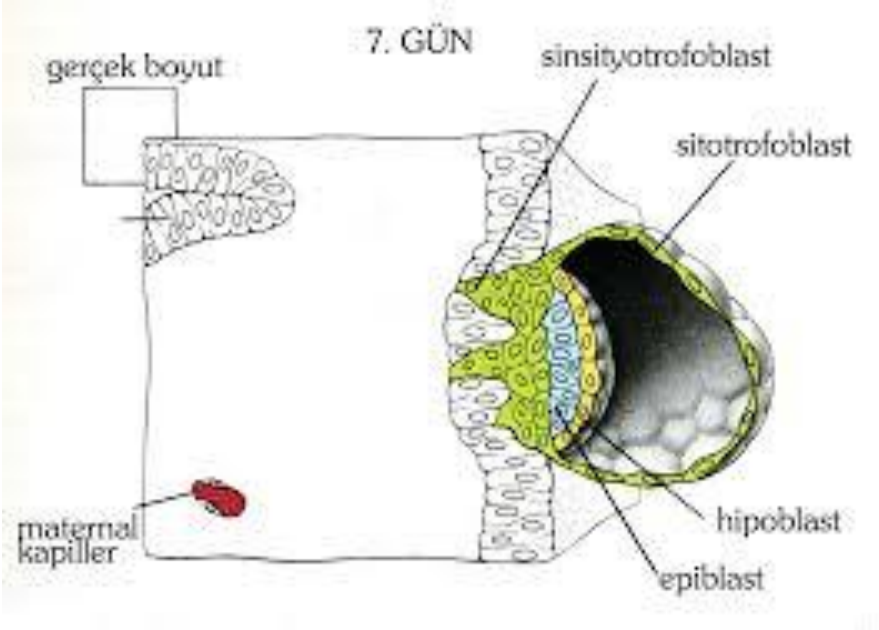
Erken dönem gebelikte gebeliğin gidişatını tayin etmede görevli bazı biyolojik belirteçler kullanılmaktadır. Progesteron, estradiol, relaksin, gebeliğe özgü beta-1 glikoprotein, inhibin gibi hormonlarla gebeliğin olumlu ya da olumsuz sonuçlanacağına dair tahminler yapılabilir (Witt, Wolf, & Wainwright, 1990). Aksini iddia eden çalışmalar mevcut olsa da, gebeliğin sonucunu tahmin etmeye olanak tanıyan en önemli ve en yaygın biyolojik belirteç insan koryonik gonadotropin hormonudur (Urbancsek, Hauzman, Fedorcsak, Halmos, & D´ev´enyi, 2002). Embriyo transferinden sonra 12 gün gibi kısa bir süre içinde ß-hCG'nin farklı gebelik günlerinde aldığı değerler gebeliğin gününün tahmin edilebilmesini sağlayarak onu diğer tüm belirteçlerden daha kullanışlı ve daha önemli bir belirteç yapmaktadır (Carmona, ve diğerleri, 2003).

1.3.1. İnsan Koryonik Gonadotropin Hormonu

Bu hormon, gebelik hormonu olarak bilinen, gebeliğin oluşmasında ve sürdürülmesinde çok önemli rolü olan bir hormondur (Theofanakis, Drakakis, & Besharat, 2017). Eşey bezleri üzerine uyarıcı etki gösteren hormonlara gonadotropin hormonlar adı verilmektedir (Tek, Kılıçarslan, & Sabuncu, 2015). Koryon, doğum sonrası anlamında latince kökenli bir sözcüktür. Ayrıca overlere etki ederek, steroid oluşumunu desteklemesinden dolayı bu ismi almıştır (Cole, 2010). Gonadotropinlerin

bir kısmı plasentadan salgılanırken, bir kısmı hipofiz bezinden salgılanır. İnsan koryonik gonodotropin hormonu, gonatlar üzerinde etkili olan ve koryondan salgılanan bir hormondur (Tek, Kılıçarslan, & Sabuncu, 2015).

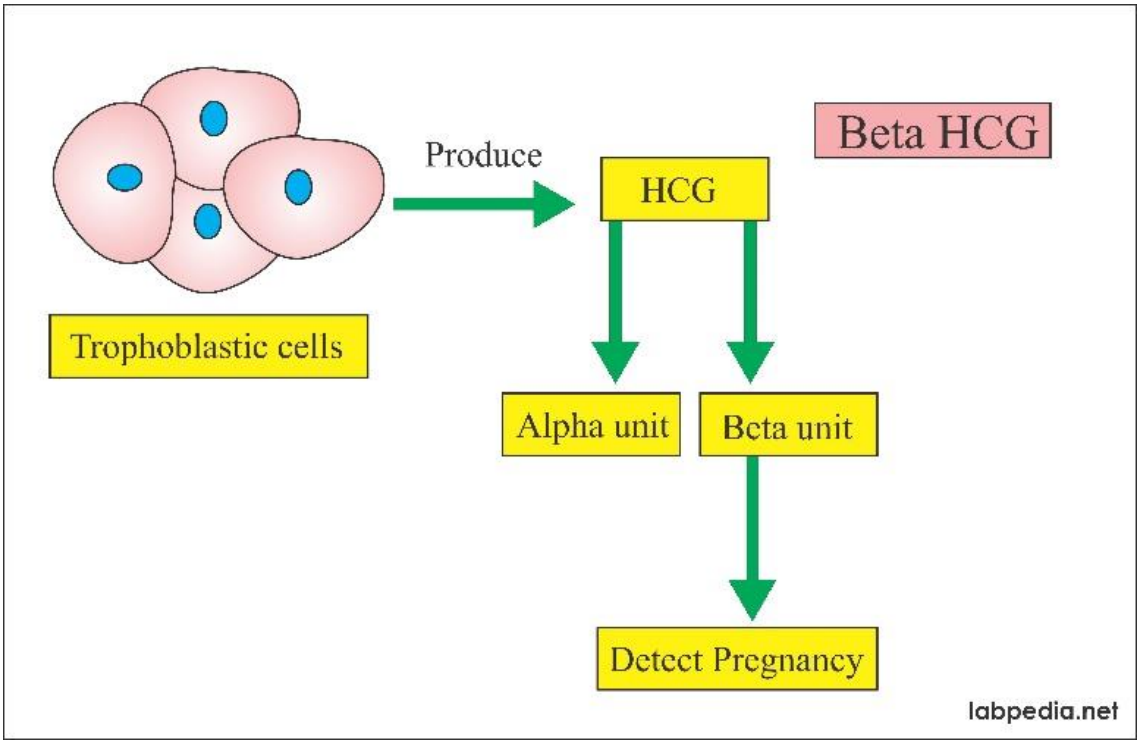
Başarılı bir implantasyon moleküler ve hücresel bir seri olayın senkronizasyonuyla meydana gelir. Embriyolar klivaj evresi boyunca implantasyona hazırlanır. Blastosist, iç hücre kütlesi ve trofoektoderm yapısının doğru ve düzenli şekilde oluşabilmesi için ardışık bölünme evreleri geçirir (Ram & Shalev, 2005). İmplantasyon sırasında, blastosistin implante olmuş olan embriyonik kutubundaki trofoblast hücreleri, proliferasyonun artmasıyla çift tabakalı bir trofoblast dizisi oluştururlar. İç tabakadakiler tek çekirdekli hücre yapısında olan sitotrofoblastlardır (Şekil 3). Maternal doku ile direkt olarak yüzleşen, çok çekirdekli olan yapılar ise sinsityotrofoblast adını alıp sinsisyal dış tabakayı oluştururlar (Harem, 2013). Normal konsepsiyon siklusunda, LH peak'inden 7-9 gün sonra sinsityotrofoblastlar tarafından ß-hCG salgılanır ve maternal kanda tespit edilebilir (Necefaliyeva & Erdem, 2015). hCG insanlarda plasentayı oluşturan keselerden biri olan koryon kesesindeki villuslarda bulunan sinsityotrofoblast hücrelerinden salgılanır (Tek, Kılıçarslan, & Sabuncu, 2015). Yapılan immunohistrokimyasal çalışmalar hCG'nin protein ve lipit sentezinin olduğu maternofetal transferin gerçekleştiği sinsisyal alanda sentezlendiğini belirlemiştir (Beck, 1986).



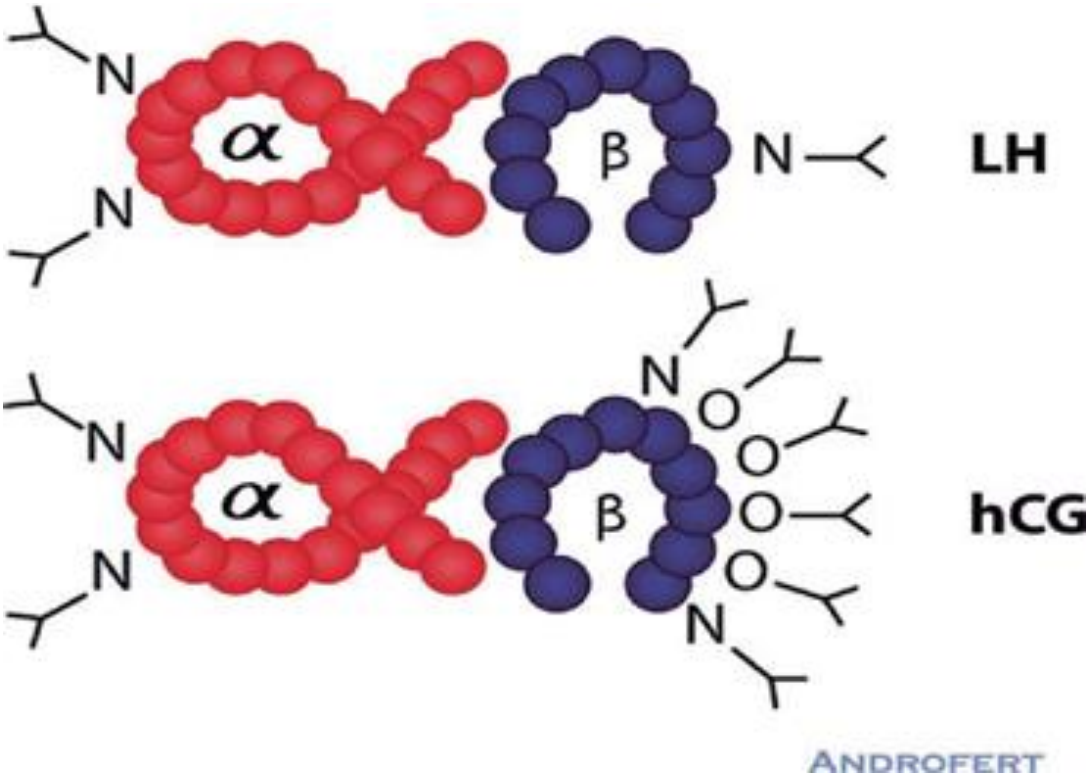
Şekil 3: Sinsityotrofoblast hücreleri (Can,2015)

1.3.2. hCG Yapısal Özellikleri

hCG; birbirlerine non-kovalent hidrofobik ve iyonik bağlarlarla bağlı α ve β sub-ünitelerden oluşur (Şekil 3). hCG molekül ağırlığı yaklaşık olarak 36.000 dalton'dur. Moleküler ağırlığın % 25-41'inin şeker yan zincirinden türetildiği sıradışı bir moleküldür (Cole,2010). 92 aminoasitten oluşan, ağırlığı 14.000 dalton olan alfa ünitesi, LH, FSH, TSH hormonlarının alfa üniteleriyle benzer özellikler taşır (Şekil 4). Beta ünitesi ise; hCG hormonunu diğer glikoprotein yapılı hormonlardan ayıran 14 aminoasitten oluşan 22.000 dalton ağırlığında olan ünitesidir (Güven Tıp). ß-hCG erken dönem gebeliği tayin etmede görevli olan ünitedir (Cole, 2010).



Şekil 4: hCG Alt Üniteleri (Bhutta & Syed, 2018)



Şekil 5: hCG Yapısı (Esteves, 2015)

1.3.3. hCG Hormonu Görevleri

hCG'nin en önemli görevi; erken gebelikte korpus luteum'un fonksiyonunu devam ettirmesini sağlayarak progestron salınımı devam ettirmektir (Cole, 2010). LH hormonunun görevini devralır ve mensturasyon döneminin oluşmasını önler. Endometriyumu destekler ve stromal fibroblast fonksiyonunu arttırarak uterusa destek olur. Uterus vaskülatöründe, anjiyogenezin teşvik edilmesinde rol oynarak gebeliğin sağlıklı devam etmesini sağlar. Sitotrofoblast hücrelerinin büyümesini ve farklılaşmasını teşvik eder. Fetal gonad gelişimini ve androjen sentezini teşvik eder (Broekmans, 2007). Gebelikte, uterus miyometrumunun kasılmamasını sağlayarak gebeliğin sağlıklı devam etmesine yardımcı olur ayrıca fetal organların büyümesinde, gelişmesinde ve farklılaşmasında rol oynar. Plasental dokunun, uterus dokusu tarafından reddedilmesini önleyerek uterus büyümesini teşvik eder (Cole, 2010).

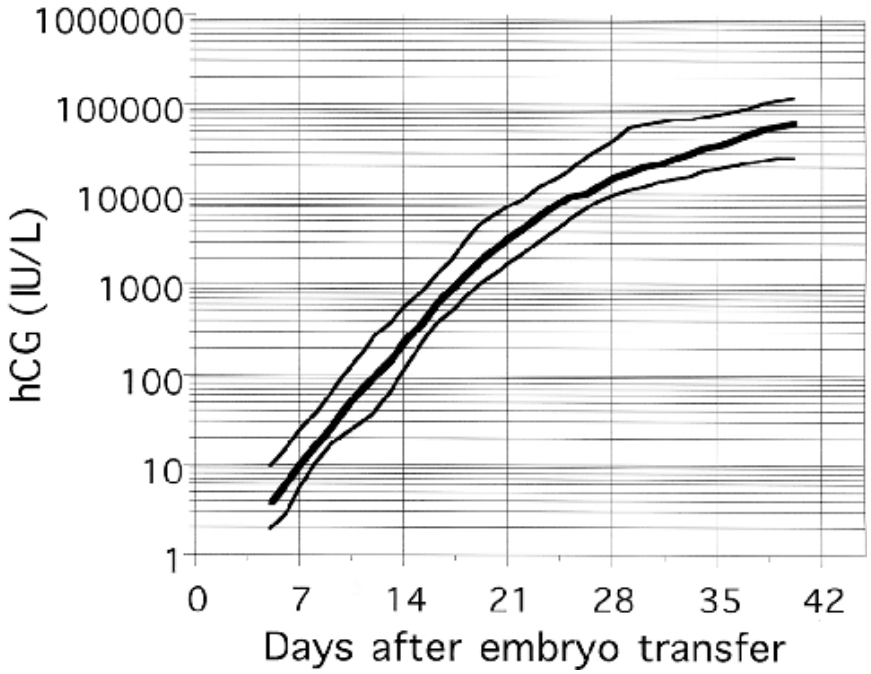
1.3.4. Gebelikte ß-hCG Değerlerinin Önemi

Michell,1966'ın yaptığı çalışmada; erken dönem gebelikte, ölçülen ß- hCG değerleri ile gebeliğin nasıl sonuçlanacağı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu belirlemiştir. Yaptıkları çalışmalarda anne yaşı ve ß-hCG'nin aldığı değerleri birlikte değerlendirerek gebeliğin prognozuna yönelik tahminler yapılabileceğini bildirmişlerdir. ß-hCG'nin erken dönem gebelik tahminlerinde kullanılması ayrıca; gebeliğin tekil veya çoğulolma olasılığının önceden tahmin edilmesinde de fayda sağlamaktadır. Hastalar uygun şekilde bilgilendirilerek hem duygusal hem zihinsel olarak kendilerini hazırlarlar (Zayed, Ghazawi, Francis, & Alchalabi, 2001). Guth, ve arkadaşları, 1995'te yaptıkları çalışmada 14.günde bakılan ß-hCG seviyesinin 200 mIU/ml daha fazla olması durumunda devam eden sağlıklı hamilelik oranının %91 olduğunu; 600 mIU/ml'den fazla olduğunda ikiz gebelik olma olasılığının %100 olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca ß-hCG seviyelerine bakılarak gebeliğin ektopik olup olmadığının da tahmin edilebildiğini belirtmişlerdir.

1.3.5. Gebelikte ß-hCG Değerleri

ß-hCG'nin anne kanında görülmesi fertilizasyondan 6-8 gün sonra gerçekleşir (Şekil 6) 7.-10. haftalarda ß-hCG'nin kandaki seviyesi maksimum miktarına ulaşır. In vivo ve in vitro şartlarda fertilizasyondan ortalama 6-14 gün sonra idrarda yükselmeye

başlar (Nepomnascny, Weinberg, & Baird, 2008). hCG ilk olarak karaciğer tarafından katabolize edilir. %20'si idrarla dışarı atılır. ß alt ünitesi böbreklerde çekirdek parçalarına ayrılır böylelikle idrarda ß-hCG ölçümü yapılır (Betz & Fane, 2019). Gebe olmayan bir kadının kanındaki ß-hCG değeri 5 mIU/ml'den azdır. Literatürde gebeliğin olabilmesi için ß-hCG değerinin kesinlikle 5 mIU/ml'den yüksek olması gerektiği belirtilmiştir. Pinheiro'nun 2018'de yaptığı çalışmaya göre 12.günde bakılan ß-hCG 5-25 mIU/ml arasında olduğu durumlarda gebeliğin sonucunun tam olarak pozitif olduğunu düşündüremez; fakat çok erken dönem gebelik olması ihtimali düşünülebilir, ß-hCG değerinin yükselme ihtimali değerlendirilerek 3 gün sonra tekrardan test uygulanır. 25 mIU/ml'nin üstünde olan değerlerde bir gebelikten söz edilebilir. Huang, Zhang, & Yu 2007'de yaptıkları çalışmada; embryo transferi sonrası 11. günde ß-hCG 100 mIU/ml, özellikle 50 mIU/ml'den düşük olduğu değerlerde, seri şekilde ß-hCG ölçümleri yapılması ve ultrasonografiden destek alınması; erken dönem ilk trimester kayıplarını önleme ve ektopik gebeliklerin önlenmesi açısından önemli olduğunu belirtmişlerdir.



Şekil 6: Embriyo transferinden sonra ß-hCG değerleri (Stenman, Tiitinen, Alfthan, & Valmu, 2006)

1.3.6. ß-hCG'nin İkili Ölçümü

ß-hCG ölçümü iki kere yapılmaktadır. Bu şekilde erken gebelik tahminlerindeki ß-hCG artış oranıyla gebeliğin sağlıklı devam edip edemeyeceği tahmin edilebilir. İlk yapılan ölçümde ß-hCG'de ki bir yükseliş ne kadar güven verici olarak düşünülse de tek başına gebelik hakkında bilgi veremez. Bu takip ultrasonografi ile kesin gebelik tanısı konulana kadar seri şekilde devam etmelidir. Daha önce yapılan çalışmalarda ß-hCG'nin seri şekilde yapılan ölçümlerinde 2 katına çıkma durumu (doubling) beklenmekteyken günümüzde yapılan çalışmalarda minimum oran değişiklik göstermiştir. İlk ß-hCG değerinin yüksek saptandığı hastalarda, ikinci ß-hCG ölçümünde en az %53 oranında artış göstermesi beklenmektedir. İkinci ölçüm değerinin en az %53 oranında artmadığı bir durumda bu gebeliğin düşük ya da ektopik gebelik olabileceği bilinmelidir. (Beata, Seeber, & diğerleri, 2012). Seri şekilde yapılan ß-hCG ölçümleri tekli yapılan ß-hCG ölçümüne göre anormal bir durumu saptamada daha hassastır (Liu, Krenier, & Muasher, 1988). Erken gebeliğin ilk tanısında, gebeliğin gidişatına dair tahminlerde bu ikili ölçümün rolü bu anlamda çok önemlidir. ß-hCG'nin ikili ölçümü dış gebelik gibi ciddi sağlık sorunlarının önceden öngörülebilmesini sağlaması dolayısıyla da önem taşır (Chen, Ho, & Wu, 1997).

1.3.7.ß-hCG Hamilelik Dışında Hangi Durumlarda Artar

İnsan koryonik hormonu gebelik haricinde de artış gösterebilir. Gestasyonel trofoblastik rahatsızlılar sonucu hCG yükselebilir (Schmid, Reilly, & Oehler, 2013). Ayrıca ß-hCG ektopik gebelik, hipofizel hCG üretimi, fantom ß-hCG sonucunda da yükselebilir (Wagner, Winn, Newtson, Bender, & McDonald, 2018). Yumurtalık ve periferal germ hücreli kanser çeşitlerinde de hCG artış gösterebilir. ß-hCG öncelikli olarak gebelik sırasında plasental sinsityotrofoblastlarda üretilse de; testis, karaciğer, akciğer, kolon ve midede az miktar da olsa bulunur. Bu organlardaki malignetelerde hCG seviyesinde artış meydana gelebilir. (Demirtas, Krishnamurthy, & Tulandi, 2007).

1.3.8. ICSI'de ß-hCG ölçümü

Yardımla üreme teknikleri 1978'den günümüze dikkat çekici ölçüde gelişmiş olup, günümüzde infertilite sorununa karşı bir umut olmuştur. ICSI işleminden sonra hasta için bekleme süresi çok kritik olabilir. YÜT sonra hastanın karşılaşacabileceği durumlar düşük, ektopik gebelik, kimyasal gebelik veya sağlıklı bir şekilde devam eden bir gebelik olabilir (Annan, Gudi, Bhide, Shah, & Homburg, 2013). ß-hCG ölçümü en erken; en güvenilir ve tahmin edebilirliği yüksek olacak şekilde, hem hastalara hem hem de klinisyenlerin erken dönemde meydana gelebilecek sorunlara karşı tedbir alabilmelerine büyük avantaj sağlamaktadır. ICSI laboratuvarlarında fertilizasyondan 2 ya da 3 gün veya 5 ya da 6 gün sonra embriyolar uterusa yerleştirilir. 3.gün (klivaj evresi)' nde ve 5.gün (blastosist evresi)'nde olan embriyoların transferleri sonrası ß-hCG değerleri farklılık gösterebilir (Kathiresan ve arkadaşları, 2011). Oosit toplama işleminden 12 gün sonra; 3.gün embriyo transferinden 9 gün sonra; 5.gün blastosist transferinden 7 gün sonra ß-hCG kanda miktar olarak artmaya başlar. ß-hCG'nin 48 saatteki değerlerindeki artış ve ultrasonografi yardımıyla görüntüleme işlemi sonrası gebeliğin varlığından bahsedilebilir. ß-hCG'deki geçici bir artış veya ani düşüş gebeliğin kimyasal gebelik olduğunu gösterebilir (Annan, Gudi, Bhide, Shah, & Homburg, 2013).

Tablo 1: Son Adet Tarihi (SAT) Esas Alınarak Tahmini Gebelik Günü ve ß-hCG Değerleri:

	En Düşük ß-hCG,	En Yüksek ß-hCG,	Ortalama ß-hCG
12.gün:	17	119	48
13.gün	17	147	59
14.gün	33	223	95
15.gün	17	429	132
16.gün	70	758	292
17.gün	111	514	303
18.gün	135	1690	464
19.gün	324	4310	1061
20.gün	185	3279	1287

http://jinekoloji.com/beta-jcg-degeri-kac-olmali-ornek-sonuclar

1.4 Yaş ile ß-hCG İlişkisi

Anne yaşı arttıkça ß-hCG hormunu belirgin şekilde azalmaktadır (Haavaldsen, Fedorcsak, Tanbo, & Eskild, 2014). Aynı şekilde Abdulrida'nın 2010'da yaptığı çalışmada ilerleyen yaşa bağlı olarak ß-hCG hormonunun büyük düzeyde azalma gösterdiği açıklanmıştır. Bu çalışmalarının aksine Ueno ve arkadaşları 2014'te ki çalışmalarında; anne yaşı ve ß-hCG seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı saptamıştır. Fakat, anne yaşı arttıkça canlı doğumla sonuçlanan gebelik oranın azaldığını belirtmişlerdir. Ayrıca 35 yaş ve üzeri ektopik gebelik tanısı koyulmuş hastaların ß-hCG değerlerinin, 34 yaş ve altı ektopik gebelik tanısı koyulmuş hastaların ß-hCG değerlerden daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bu sonucun nedenini henüz açıklayamadıklarını belirtmişlerdir. ß-hCG trofoblast hücrelerinde sentezlendiğinden, ileri yaştaki kadınlardaki düşük ß-hCG konsantrasyonları erken gebelikte bu hücrelerdeki fonksiyonel bozulmayı veya bu hücrelerin gecikmiş proliferasyonunu yansıtabilir (Haavaldsen , Fedorcsak, Tanbo, & Eskild, 2014). 35 yaş civarında doğurganlık belirgin şekilde azalır (Ieveld, Scheler, Dorland, & Broekman, 1998). 35 yaşından itibaren ovarian folliküllerin sayısında, kalitesinde ve verimliliğinde önemli düzeyde azalmalar görülmeye başlamaktadır (Broekmans , 2007). Bu çalışma ilk ve

ikinci ß-hCG ölçüm değerleri arasındaki artış oranlarını 35 yaş altı ile 35 yaş ve üzeri olmak üzere 2 gebe ICSI hasta grubunda değerlendirmiştir.

1.5. Çalışmanın Amacı

Araştırmanın amacı, gebeliğin erken teşhis edilmesinde çok önemli bir biyolojik belirteç olan ß-hCG hormonunun ilk ve ikinci ölçüm oranlarının 35 yaş altı ile 35 yaş ve üzeri gebe ICSI tedavisi görmüş olan hastalarda anlamlı bir değişiklik gösterip göstermediğini saptamak ve ß-hCG'nin artış oranlarıyla gebeliğin sonucu arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını saptamaktır.

1.6. Çalışmanın Önemi

ß-hCG artış oranları ile anne yaşı arasındaki ilişkinin bilinmesi ve bu artış oranlarının gebeliğin sonucuyla ilişkisinin bilinmesi hem hastalar hem klinisyenler için 35 yaş altı ile 35 yaş ve üzeri gruplarda referans değerlerinin oluşmasına katkı sağlayacağı değerlendirilmektedir.

1.7. Varsayımlar

Bu araştırmada yaşa bağlı olarak ß-hCG artış oranlarında farklılıklar olabileceği ve artış oranları ile gebelik sonucunun bağlantılı olabileceği varsayılmıştır. Buna göre bu çalışmada aşağıdaki sorulara cevaplar aranmaktadır:

i. ß-hCG hormonunun ilk ve ikinci ölçüm değerlerinin oranı yaşa bağlı olarak anlamlı bir değişim göstermekte midir?

ii. ß-hCG artış oranları ile gebelik sonucu arasında anlamlı bir ilişki var mıdır?

BÖLÜM 2. YÖNTEM

2.1. Araştırma Modeli

Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır. Retrospektif çalışmalar; kohort (ortak özelliklere sahip hastaların oluşturdukları grup) deneklerinin araştırmacı tarafından belirli bir zamandan geçmiş zamana doğru incelenmesidir (Çaparlar , 2016)

2.2. Evren ve Örneklem

Bu araştırmanın örneklemini 2010-2018 yılları arasında Acıbadem Altunizade Hastanesi Tüp Bebek Merkezi Kliniği'ne başvuran 1977 gebe ICSI hastası oluşturmaktadır. Araştırmayı oluşturulan hastalar yaş gruplarına göre ayrılmıştır. 35 yaşın altında olan hastaların sayısı 1212; 35 yaş ve üstünde olan hastaların sayısı 765'tir.

2.3.Veriler ve Toplanması

2010-2018 arasında Acıbadem Altunizade Hastanesi Tüp Bebek Merkezi Kliniği'ne infertilite tedavisi nedeniyle başvuran 1977 gebe hastanın, hasta bilgilerine ulaşıldı. Bu hastalar anne yaşına göre 35 yaş altında olan hastalar ile 35 yaş ve 35 yaş üstü olan hastalar olarak iki grup altında toplandı. Bu hastaların ilk ß-hCG ölçümleri 10.günde, 2. ß-hCG ölçümleri ise 12.günde yapılmıştır.

2.4.Verilerin Çözümlenmesi ve Yorumlanması

Anne yaşına göre iki grup altında toplanan (35 yaş altı ile 35 yaş ve 35 yaş üstü) ilk ve ikinci ß-hCG ölçüm değerleri olan hastaların istatistiksel analizleri için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Bu programda ß-hCG değerleri arasındaki oran ve anne yaşı ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirmelerinde Kolmogorov Smirnov test Box plot grafikler kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin üç ve üzeri grup karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni-Dunn Test kullanıldı. Normal

dağılım göstermeyen değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

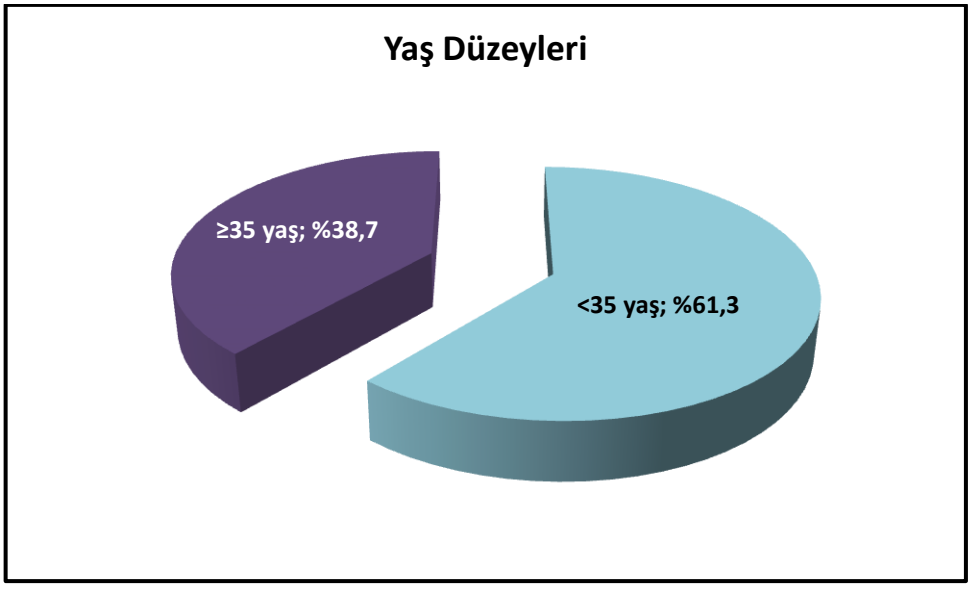
BÖLÜM 3. BULGULAR

Çalışma 2010-2018 tarihlerinde, Acıbadem Altunizade Hastanesi Tüp Bebek Kliniği'nde 1977 kadın hasta ile gerçekleştirilmiştir.

Tablo 2: Yaş ve Gebelik Sonucuna İlişkin Dağılımlar

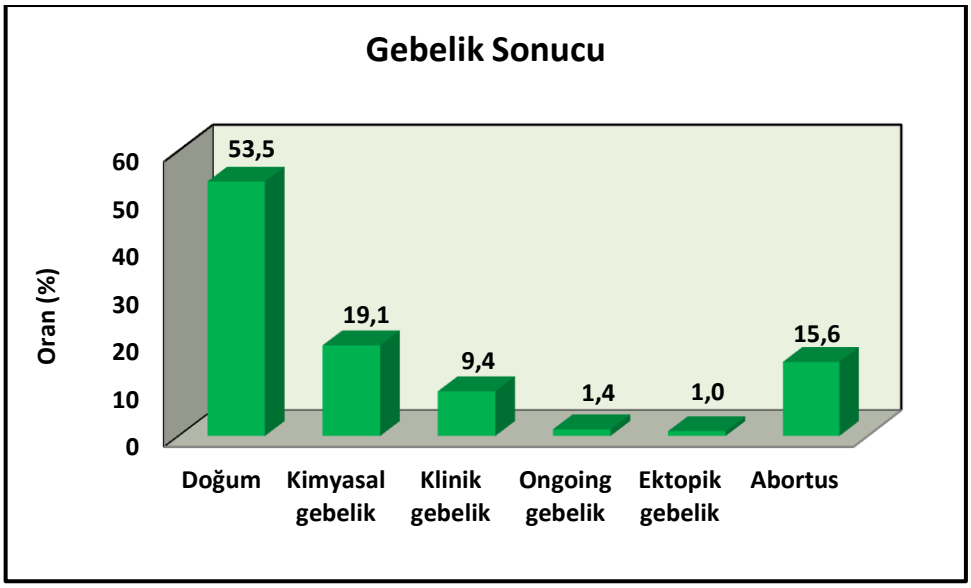
		n (%)
Yaş (yıl)	*Min-Mak (Medyan)*	18-46 (33)
	Ort±Ss	32,91±4,97
	<35 yaş	1212 (61,3)
	≥35 yaş	765 (38,7)
Gebelik sonucu	**Doğum**	1058 (53,5)
	Kimyasal gebelik	377 (19,1)
	Klinik gebelik	187 (9,4)
	Ongoing gebelik	27 (1,4)
	Ektopik gebelik	20 (1,0)
	Abortus	308 (15,6)

Olguların yaşları 18 ile 46 arasında değişmekte olup, ortalama 32,91±4,97 yıldır; %61,3'ü (n=1212) 35 yaşın altında iken, %38,7'si (n=765) 35 yaş ve üzerindedir (Tablo 2 Şekil 7).



Şekil 7: Yaş düzeylerinin dağılımı

Gebelik sonuçları incelendiğinde; %53,5 (n=1058) doğum, %19,1 (n=377) kimyasal gebelik, %9,4 (n=187) klinik gebelik, %1,4 (n=27) ongoing gebelik, %1,0 (n=20) ektopik gebelik ve %15,6 (n=308) abortus saptandı (Şekil 8).



Şekil 8: Gebelik sonucu dağılımı

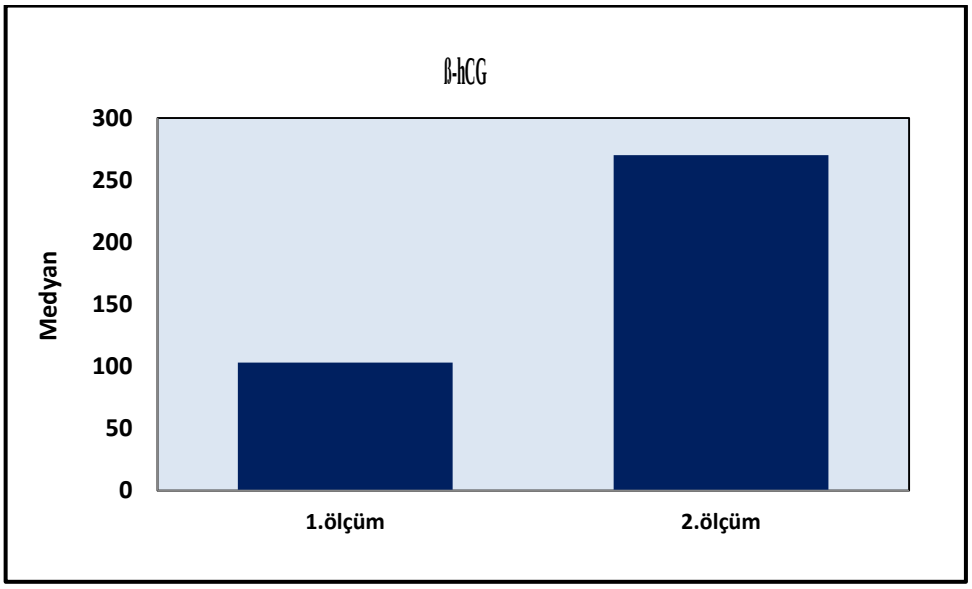
Tablo 3: ß-hCG Ölçümlerindeki Değişimlerin Değerlendirmesi

		ß-hCG (mIU/ml)
1.ölçüm	*Min-Mak (Medyan)*	5-1952 (103)
	Ort±Ss	166,33±189,60
2.ölçüm	*Min-Mak (Medyan)*	0,01-7902 (270)
	Ort±Ss	465,89±614,80
	[a]p	***0,001****
Oran (2.ölçüm/1.ölçüm)	*Min-Mak (Medyan)*	0-36,5 (2,5)
	Ort±Ss	2,67±1,73

[a]Wilcoxon Signed Ranks Test ***p<0,01*

İlk ß-hCG ölçümleri 5 ile 1952 mIU/ml arasında değişmekte olup, ortalama 166,33±189,60; ikinci ß-hCG ölçümleri 0,01 ile 7902 mIU/ml arasında değişmekte olup, ortalama 465,89±614,80 saptandı (Tablo 3).

İlk ß-hCG ölçümlerine göre ikinci ölçümlerdeki ortalama 2,67±1,73 kat artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001; p<0,01) (Tablo 3, Şekil 9).



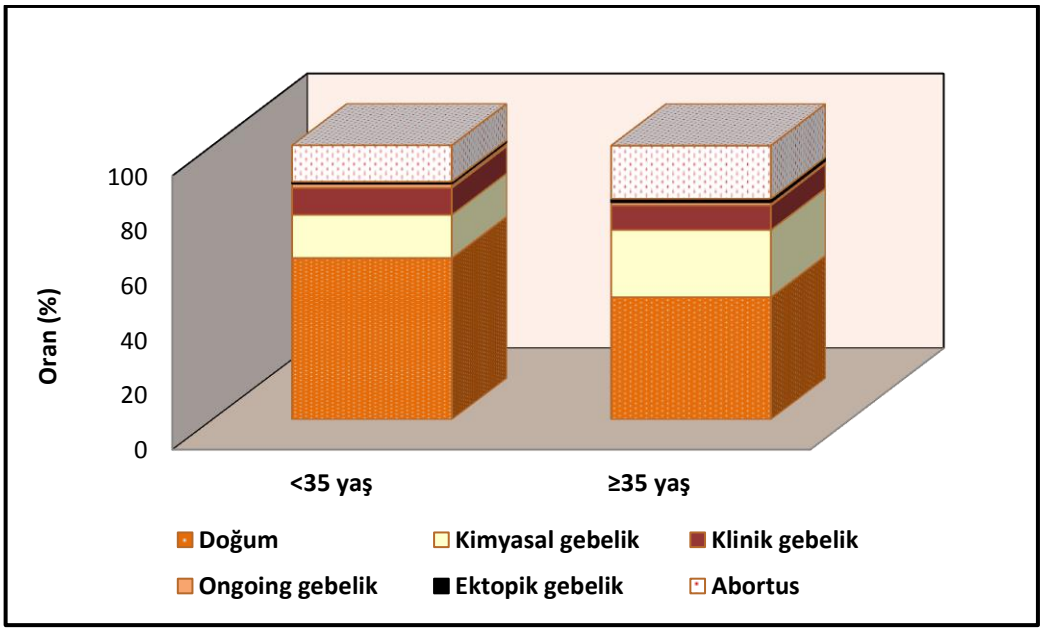
Şekil 9: Tüm olgularda ß-hCG ölçümlerinin dağılımı

Tablo 4: Yaş Düzeylerine Göre Gebelik Sonucu Değerlendirmesi

ß-hCG		<35 yaş (n=1212)	≥35 yaş (n=765)	[b]p
Gebelik sonucu	**Doğum**	715 (59,0)	343 (44,8)	***0,001*** **
	Kimyasal gebelik	190 (15,7)	187 (24,4)	
	Klinik gebelik	119 (9,8)	68 (8,9)	
	Ongoing gebelik	18 (1,5)	9 (1,2)	
	Ektopik gebelik	10 (0,8)	10 (1,3)	
	Abortus	160 (13,2)	148 (19,3)	

[b]*Pearson Chi-Square Test* ***p<0,01*

Yaşa göre gebelik sonucu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001; p<0,01). Yaşı 35 altında olan grupta doğum oranı, 35 yaş ve üzeri olan gruptan yüksektir. Yaşı 35 ve üzeri olan grupta kimyasal gebelik ve abortus oranı 35 yaş altı gruptan yüksektir. Klinik gebelik, ongoing gebelik ve ektopik gebelik oranları yaş gruplarına göre farklılık göstermemektedir (Tablo 4, Şekil 10).



Şekil 10: Yaşa göre gebelik sonuçlarının dağılımı

Tablo 5: Yaş Düzeylerine Göre ß-hCG Ölçümlerindeki Değişimlerin Değerlendirmesi

ß-hCG (mIU/ml)		<35 yaş (n=1212)	≥35 yaş (n=765)	[c]p
1.ölçüm	*Min-Mak (Medyan)*	5-1952 (112)	5-1886 (87)	***0,001****
	Ort±Ss	177,22±193,45	149,08±182,12	
2.ölçüm	*Min-Mak (Medyan)*	0-7902 (301)	0-5200 (229)	***0,001****
	Ort±Ss	502,77±653,86	407,45±542,56	
	[a]p	***0,001****	***0,001****	
Oran	*Min-Mak (Medyan)*	0-36,5 (2,5)	0-14,4 (2,4)	***0,006****
(2.ölçüm/1.ölçüm)	*Ort±Ss*	2,76±1,87	2,54±1,48	

[a]*Wilcoxon Signed Ranks Test* [c]*Mann Whitney U Test* **p<0,01*

Yaş düzeylerine göre ilk ß-hCG ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. 35 yaş altında olan olguların ölçümleri, 35 yaş ve üzerinde olanlardan yüksek bulundu (p=0,001; p<0,01) (Tablo 5).

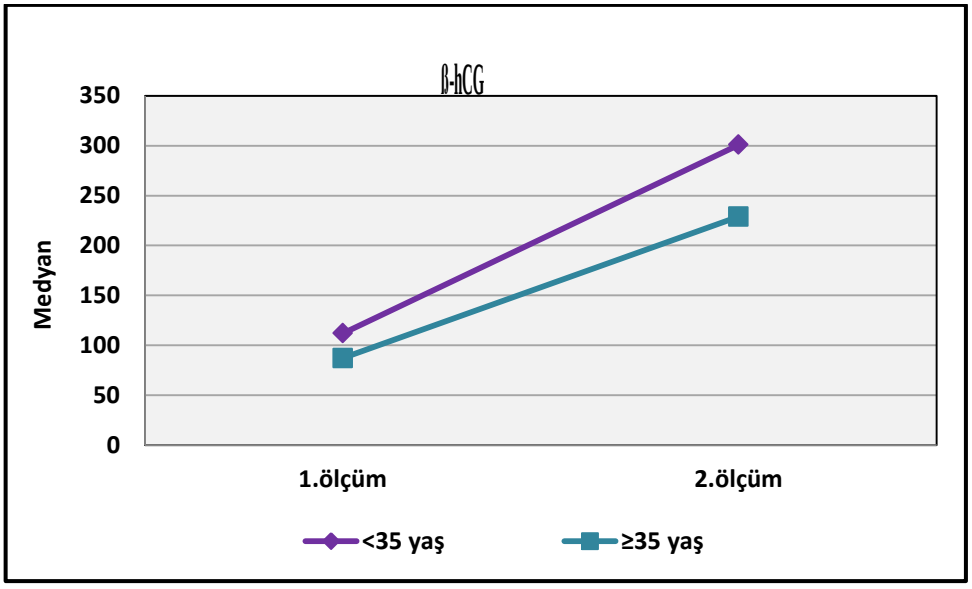
Yaş düzeylerine göre ikinci ß-hCG ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. 35 yaş altında olan olguların ölçümleri, 35 yaş ve üzerinde olanlardan yüksek bulundu (p=0,001; p<0,01) (Tablo 5).

Yaşı 35 altında olan grupta; ilk ß-hCG ölçümlerine göre ikinci ölçümlerdeki ortalama 2,76±1,87 kat artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001; p<0,01) (Tablo 5, Şekil 12)

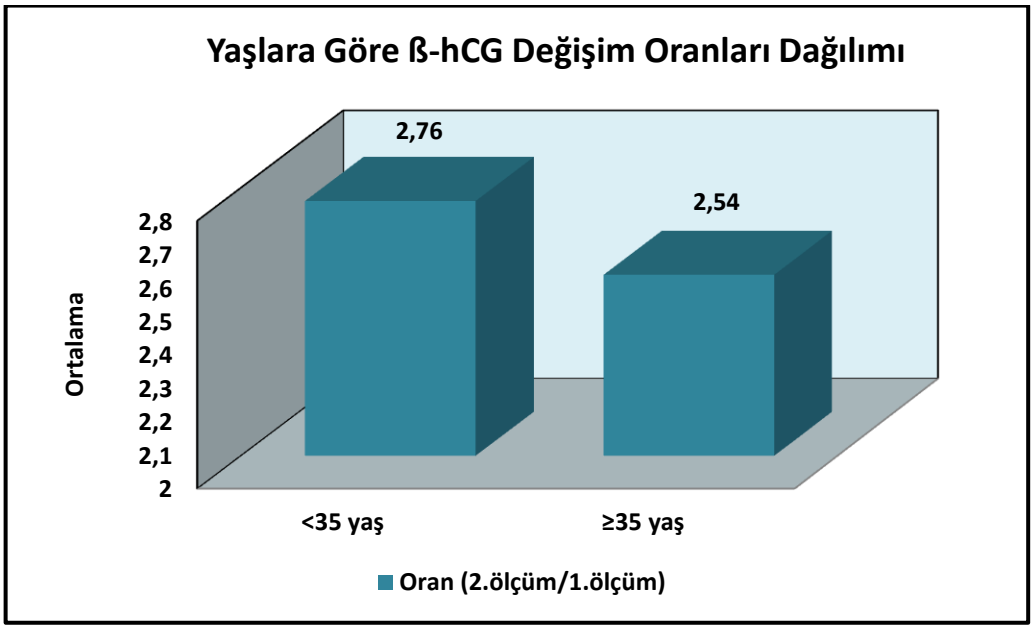
Yaşı 35 ve üzerinde olan grupta; ilk ß-hCG ölçümlerine göre ikinci ölçümlerdeki ortalama 2,54±1,48 kat artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001; p<0,01) (Tablo 5, Şekil 12).

Yaşı 35 altında olan gruptaki ß-hCG artışı, 35 yaş ve üzerinde olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,006; p<0,01) (Tablo 5)

ß-hCG değişimlerinin gruplara göre değerlendirmelerinde elde ettiğimiz farklılık için hesaplanan effect size 0,1304 olup çalışmanın postop gücü (power) %80,6 olarak elde edildi.



Şekil 11: Yaş düzeylerine göre ß-hCG ölçümlerinin dağılımı



Şekil 12: Yaş düzeylerine göre ß-hCG değişim oranlarının dağılımı

Tablo 6: Yaş Düzeylerine Göre Gebelik Gruplarında ß-hCG Ölçümlerindeki Değişimlerin Değerlendirmesi

			ß-hCG Oran (2.ölçüm/1.ölçüm)		
		n	**Min-Mak (Medyan)**	**Ort±Ss**	^{d}p
<35 yaş	[1]**Doğum**	715	0,6-36,5 (2,6)	2,97±1,84	***0,001****
	[2]**Kimyasal gebelik**	190	0-24 (1,1)	1,67±2,20	*2<1, 3, 4, 5, 6*
	[3]**Klinik gebelik**	119	1-15,3 (2,6)	3,12±1,87	
	[4]**Ongoing gebelik**	18	2-6,9 (2,6)	2,97±1,15	
	[5]**Ektopik gebelik**	10	1,8-10,1 (3)	4,05±2,49	
	[6]**Abortus**	160	1,2-8,3 (2,5)	2,72±0,95	
≥35 yaş	[1]**Doğum**	343	1,4-14,4 (2,6)	2,92±1,30	***0,001****
	[2]**Kimyasal gebelik**	187	0-8,3 (1)	1,38±1,26	*2<1, 3, 4, 5, 6*
	[3]**Klinik gebelik**	68	1,1-11,3 (2,8)	2,96±1,41	
	[4]**Ongoing gebelik**	9	2,3-4,1 (2,8)	2,99±0,62	
	[5]**Ektopik gebelik**	10	1,4-4,4 (3,1)	2,82±1,04	
	[6]**Abortus**	148	1,1-12,7 (2,5)	2,88±1,47	

[d]Kruskal Wallis Test ***p<0,01*

Yaşı 35'in altında olan grupta; gebelik sonucuna göre ß-hCG ölçümlerindeki değişim oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001; p<0,01). Kimyasal gebelik yaşayan olgulardaki değişim oranı doğum yapan (p=0,001), klinik gebelik yaşayan (p=0,001), ongoing gebelik yaşayan (p=0,001), ektopik gebelik yaşayan (p=0,001) ve abortus yaşayan (p=0,001) olgulardan düşük bulunmuştur (p<0,01). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 6)

Yaşı 35 ve üzeri olan grupta; gebelik sonucuna göre ß-hCG ölçümlerindeki değişim oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001; p<0,01). Kimyasal gebelik yaşayan olgulardaki değişim oranı doğum yapan (p=0,001), klinik gebelik yaşayan (p=0,001), ongoing gebelik yaşayan (p=0,001), ektopik gebelik yaşayan (p=0,001) ve abortus yaşayan (p=0,001) olgulardan düşük bulundu (p<0,01). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 6).

Tablo 7: Gebelik Sonucuna Göre Yaş Düzeylerinde ß-hCG Ölçümlerindeki Değişimlerin Değerlendirmesi

			ß-hCG Oran (2.ölçüm/1.ölçüm)		[c]p
		n	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	
Doğum	**<35 yaş**	715	0,6-36,5 (2,6)	2,97±1,84	***0,993***
	≥35 yaş	343	1,4-14,4 (2,6)	2,92±1,30	
Kimyasal gebelik	**<35 yaş**	190	0-24 (1,1)	1,67±2,20	***0,343***
	≥35 yaş	187	0-8,3 (1)	1,38±1,26	
Klinik gebelik	**<35 yaş**	119	1-15,3 (2,6)	3,12±1,87	***0,899***
	≥35 yaş	68	1,1-11,3 (2,8)	2,96±1,41	
Ongoing gebelik	**<35 yaş**	18	2-6,9 (2,6)	2,97±1,15	***0,411***
	≥35 yaş	9	2,3-4,1 (2,8)	2,99±0,62	
Ektopik gebelik	**<35 yaş**	10	1,8-10,1 (3)	4,05±2,49	***0,290***
	≥35 yaş	10	1,4-4,4 (3,1)	2,82±1,04	
Abortus	**<35 yaş**	160	1,2-8,3 (2,5)	2,72±0,95	***0,862***
	≥35 yaş	148	1,1-12,7 (2,5)	2,88±1,47	

[c]*Mann Whitney U Test*

Doğum yapan grupta; yaş düzeylerine göre ß-hCG ölçümlerindeki değişim oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05) (Tablo 7).

Kimyasal gebelik yaşayan grupta; yaş düzeylerine göre ß-hCG ölçümlerindeki değişim oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05) (Tablo 7).

Klinik gebelik yaşayan grupta; yaş düzeylerine göre ß-hCG ölçümlerindeki değişim oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05) (Tablo 7).

Ongoing gebelik yaşayan grupta; yaş düzeylerine göre ß-hCG ölçümlerindeki değişim oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05) (Tablo 7).

Ektopik gebelik yaşayan grupta; yaş düzeylerine göre ß-hCG ölçümlerindeki değişim oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05) (Tablo 7).

Abortus yaşayan grupta; yaş düzeylerine göre ß-hCG ölçümlerindeki değişim oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 8: Embriyo Transfer (ET) gününe Göre ß-hCG Ölçümlerindeki Değişimlerin Değerlendirmesi

ß-hCG (mIU/ml)		**ET günü 3**	**ET günü 5**	[c]*p*
1.ölçüm	*Min-Mak (Medyan)*	5-628 (75)	5-1952 (193)	***0,001****
	Ort±Ss	99,59±88,93	255,35±238,46	
2.ölçüm	*Min-Mak (Medyan)*	0-3700 (200)	0-7902 (488)	***0,001****
	Ort±Ss	273,81±299,90	718,79±793,09	
	[a]*p*	***0,001****	***0,001****	
Oran (2.ölçüm/1.ölçüm)	*Min-Mak (Medyan)*	0-36,5 (2,5)	0-14,4 (2,4)	***0,251***
	Ort±Ss	2,70±1,96	2,62±1,48	

[a]*Wilcoxon Signed Ranks Test* [c]*Mann Whitney U Test* **p<0,01*

ET düzeylerine göre ilk ß-hCG ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ET günü 5 olan olguların ölçümleri, ET 3 olanlardan yüksek bulunmuştur (p=0,001; p<0,01) (Tablo 8).

ET düzeylerine göre ikinci ß-hCG ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ET günü 5 olan olguların ölçümleri, ET 3 olanlardan yüksek bulunmuştur (p=0,001; p<0,01) (Tablo 8).

ET günü 3 olan grupta; ilk ß-hCG ölçümlerine göre ikinci ölçümlerdeki ortalama 2,70±1,96 kat artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001; p<0,01) (Tablo 8).

ET günü 5 olan grupta; ilk ß-hCG ölçümlerine göre ikinci ölçümlerdeki ortalama 2,62±1,48 kat artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001; p<0,01).

ß-hCG artışları ET günü 3 ve 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05) (Tablo 8).

BÖLÜM 4. TARTIŞMA

Yaptığımız bu çalışma ile ß-hCG artış oranında (ICSI işleminden sonra 12.günde ölçülen ß-hCG konsantrasyonu / 10.günde ölçülen ß-hCG konsantrasyonu) yaşa bağlı olarak anlamlı bir fark olup olmadığı belirlendi. 1977 gebe ICSI hastasına ait ilk ve ikinci ß-hCG ölçüm değerleri ve bu değerler arasındaki artış oranları gebelik sonuçları ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

35 yaş altında olan 1212 hasta 35 yaş ve üzeri 765 hasta iki grup altında toplanmış ve verilerle kıyaslama yapıldı.

Gebelik ihtimali olan kadınlarda gebelikten söz edebilmek için 5mIU/ml ve üzerinde ß-hCG saptanması gerekli olduğundan, ilk ß-hCG ölçümü için 5mIU/ml eşik değeri kabul edildi. Yaptığımız bu çalışmada bulgularımız şöyle özetlenebilir:

İlk aşamada yaş gruplarını ayırt etmeksizin ilk ß-hCG ve ikinci ß-hCG seviyelerine bakıldı. Tüm hastaların ß-hCG ortalama artış oranı 2,67±1,73 olmuştur. Gebeliğin sağlıklı bir şekilde devam etmesi için ß-hCG seviyesinin 2 gün içinde en az %66 oranında bir artış göstermiş olması gerektiği gösterilmiştir (Kadar, Caldwell, & Romero 1990). Klinisyenler bu bulguları klinik uygulamalarında kullanmış, bu değerin altında birartış oranı saptanan gebelikler klinisyenler tarafından daha dikkatli takip edilmiştir. Barnhart ve arkadaşlarının, 2004'te yaptığı çalışmayla 2 gün içinde beklenen ß-hCG minimum artış oranı değişiklik göstermiştir. 2 gün içinde en az %53 oranında bir artış olması bile gebeliğin normal seyrinin devamı için yeterli olarak belirtilmiştir. ß-hCG'nin ilk ölçümü ve seri ölçüm değerlerinin takibiyle hem klinisyenler hem de hastalar için gebeliğin gidişatının doğru tahmin edilebilirliği artar (Shamonki, Frattarelli, Bergh, & Scott, 2009) .

Yaş grupları ayrı ayrı incelendiğinde; 35 yaş altı hastalarda ilk ß-hCG ölçüm değeri ortalama 177,22±193,45 mIU/ml iken 35 yaş ve üzeri hastalarda ilk ß-hCG ölçüm değeri ortalama 149,08±182,12 mIU/ml'dir. 35 yaş altı hastalarının ICSI sonrası 10. günde ölçülmüş ß-hCG konsantrasyonu, 35 yaş ve üstü hastalarınınkine göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,001$; $p<0,01$). Aynı şekilde, 35 yaş altı

hastalarının ICSI sonrası 12. günde ölçülmüş ß-hCG değeri (502,77±653,86 mIU/ml); 35 yaş ve üstü hastalarının ß-hCG değerine (407,45±542,56 mIU/ml) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. ß-hCG konsantrasyonu yaşa bağlı olarak azalır (Haavaldsen, Fedorcsak, Tanbo, & Eskild'in 2014). Bizim yaptığımız çalışmada da benzer bir şekilde ß-hCG konsatrasyonu yaşa bağlı olarak azaldı.

35 yaş altı hastaların ß-hCG ortalama artış oranı 2,76±1,87 iken; 35 yaş ve üzerihastaların ß-hCG ortalama artış oranı 2,54±1,48 olarak hesaplandı. 35 yaşın altında olan hastaların ß-hCG ortalama artış oranı, 35 yaş ve üzerinde olan hastalardaki artış oranına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p: 0.006). ß-hCG artış oranı yaşa bağlı azalır (Sung, Kim, Koo, & Yang 2016). Bizim yaptığımız çalışmada da benzer bir şekilde ß-hCG artış oranı yaşa bağlı olarak azaldı.

Yaş grupları, ß-hCG artış oranları ve gebelik sonuçları ile değerlendirildi. 35 yaş altında olan hastalar incelenediğinde gebelikleri doğumla sonuçlanan hastaların ß-hCG ortalama artış oranı 2,97±1,84; kimyasal gebelikle sonuçlanan hastaların ß-hCG ortalama artış oranı 1,67±2,20; klinik gebeliklerde ß-hCG ortalama artış oranı 3,12±1,87; ongoing gebeliklerde ß-hCG ortalama artış oranı 2,97±1,15; ektopik gebeliklerde ß-hCG ortalama artış oranı 4,05±2,49; abortusla sonuçlanan gebeliklerde ß-hCG ortalama artış oranı ise 2,72±0,95 olarak bulundu.

35 yaş ve üzeri hastalarda ise; ß-hCG ortalama artış oranı doğumla sonuçlanan gebeliklerde 2,92±1,30; kimyasal gebeliklerde 1,38±1,26; klinik gebeliklerde 2,96±1,41; ongoing gebeliklerde 2,99±0,62; ektopik gebeliklerde 2,82±1,04; abortusla sonuçlanan gebeliklerde ise 2,88±1,47 olarak bulundu. Her iki grupta da, kimyasal gebelik ile sonuçlanan gebeliklerde ß-hCG artış oranı diğerlerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Sonuçlarımıza göre her iki yaş grubu için de, ß-hCG artış oranının kimyasal gebelikleri öngörmek ve diğer durumlardan ayırmak için faydalı olabileceği düşünülebilir.

35 yaş altı grup ile 35 yaş ve üzeri olan grubun gebelik sonuçları karşılaştırmalarında istatistiksel olarak yaşa bağlı anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05). ß-hCG artış oranları her iki grupta da kimyasal gebelik için en düşük olup yaşa bağlı anlamlı fark göstermemiştir.

Yapılan bir çalışmada ß-hCG artış oranlarının gebelik sonuçları ve anne yaşı ile ilişkisi analiz edildiğinde şu bulgulara ulaşılmıştır: Kimyasal gebeliklerde anne yaşı ortalama 35,4±3,9 ve ß-hCG artış oranı 2.0± 1,3; abortusla sonuçlanan gebeliklerde anne yaşı ortalama 36.7± 4,3 ve ß-hCG artış oranı 3,0±1,0; canlı doğum ile sonuçlanan gebeliklerde anne yaşı ortalama 34,4± 3,5 ve ß-hCG artış oranı 3,1± 0,8 olarak bulunmuştur. Bu çalışmaya göre anne yaşı, canlı doğum ile sonuçlanan gebeliklerde diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. ß-hCG artış oranları; kimyasal gebelik, erken dönem düşük ve canlı doğum grupları arasında anlamlı derecede farklıdır (Sung, Kim, Koo, & Yang 2016). Çalışmamızda ilk ß-hCG ve ikinci ß-hCG ölçüm değerlerine 10. ve 12. günlerde bakılmış olması; Sung, Kim, Koo, & Yang'un yaptığı çalışmada ise ilk ve ikinci ß-hCG ölçüm değerine 12. ve 14.günlerde bakılmış olması sonuçların farklı değerlerde çıkmasına neden olmuş olabilir. Ayrıca; her iki çalışmada çalışmanın popülasyonu oluşturan hastaların embriyolarının, dondurulmuş ya da taze embriyo olmaları; 3.günde veya 5.günde transferi yapılan embriyoların sayısındaki farklılıklar ß-hCG artış oranını etkilemiş olabilir. Dolayısıyla farklı sonuçların bulunması farklı popülasyonlardan; ß-hCG ölçüm günlerinden kaynaklanıyor olabilir.

Kimyasal gebeliklerde ß-hCG artış oranlarının, sağlıklı devam eden gebeliklere göre daha düşük oranda olduğu ortadadır.

Sağlıklı şekilde devam eden gebeliklerin %99'unda 14.günde bakılan ilk ß-hCG seviyeleri 23 mIU/ml'den yüksek olmalıdır. Sağlıklı devam etmeyen gebeliklerde 14.günde bakılan ilk ß-hCG değeri 12 mIU/ml'nin altındadır. Bu değerin altında olan hastalara ikinci bir ölçüm yapmayarak laboratuvar masraflarını azaltmalarına katkıda bulunulabilir (McCoy, Nakajima, & Bohler, 2009)

Kathiresan, Cruz Almeida, Barrionuevo ve arkadaşlarının 2011'de yaptığı çalışmaya göre; 5. gün blastosist evresinde olan bir embriyonun; 3.gün'de klivaj evresinde transferi yapılan embriyoya göre ß-hCG konsantrasyonu daha fazladır. Yaptığımız çalışmada ise 3.günde transferi yapılan embriyonun ß-hCG artış oranı 2,70±1,96 iken 5.günde transferi yapılan embriyoların ß-hCG artış oranı 2,62±1,48'dir. ß-hCG artış oranında anlamlı bir fark saptanmamıştır. ß-hCG artış oranı seviyelerini etkileyen birçok faktör vardır. Embriyoların transfer edildiği zaman ß-hCG seviyelerini etkileyen faktörlerden biridir.

ß-hCG erken dönem gebelikte artan yaş ile azalma gösterir (Haavaldsen , Fedorcsak, Tanbo, & Eskild, 2014) (Abdulida, 2010). 30 yaş itibariyle ovarian steroid sekresyon kapasitesinde azalmalar başlar (Piltonen, Koivunen, & Rerheentupa, 2004). Yaşa bağlı olarak ß-hCG artış oranında meydana gelen düşüş, erken gebelikte trofoblast hücrelerindeki fonksiyonel bozulmadan veya bu hücrelerin gecikmiş proliferasyonundan kaynaklabilir (Haavaldsen , Fedorcsak, Tanbo, & Eskild, 2014).

BÖLÜM 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda ß-hCG artış oranında yaşa bağlı olarak anlamlı fark bulundu: 35 yaş ve 35 yaş üzeri hastaların ß-hCG artış oranı 35 yaş altı hastalardaki orana göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. ß-hCG seviyelerinin erken dönem gebelikte artan yaş ile azalması birçok çalışmada gösterilmekle birlikte (Haavaldsen , Fedorcsak, Tanbo, & Eskild, 2014; Abdulida, 2010), artış oranı ile yaş ve gebelik sonucu ilişkisi çalışmaları son zamanlarda yapılmaktadır ve gebelikte karşılaşılabilecek komplikasyonları önleyebilmek ve riskli gebeliklerin takibini başlatabilmek için önemli olduğu düşünülmektedir.

ß-hCG artış oranlarının gebelik sonuçlarıyla olan ilişkisi incelendiğinde, her iki yaş grubu için de, kimyasal gebeliklerde ölçülen ß-hCG artış oranı; canlı doğum, ongoing gebelik, klinik gebelik, abortus ve ektopik gebelikle sonuçlanan gebeliklere göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Canlı doğum, kimyasal gebelik, klinik gebelik, ongoing gebelik, ektopik gebelik ve abortus grupları ayrı ayrı incelendiğinde, ß-hCG ölçümlerindeki değişim oranının yaşa bağlı anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır.

Bu verilerin ICSI işlemini takip eden stresli dönemde kimyasal gebeliği öngörebilmekte yardımcı olabileceği ve gerekli kontrollerin zamanında başlatılmasına faydalı olacağı düşünülmektedir. Ayrıca ß-hCG artış oranı değerleri ve bu değerlerin yaş ve gebelik sonucu ilişkisinin literatüre katkı sağlayabileceği değerlendirilmektedir.

İkinci ß-hCG'nin yavaş artması ya da azalması durumunda gebeliğin anormal olduğunu söylenebilir (Ueno, ve diğerleri, 2014). Belirteçlerin anormal seviyelerde seyretmesi, ani düşüş ve yükselişleri klinisyenlerin anormal durumu takip edilmelerine olanak sağlar (Shamonki, Frattarelli, Bergh, & Scott, 2009).

Çalışmamız, erken dönem gebelik belirteçlerinin en önemlisi olan ß-hCG artış oranının gebelik yaşı ile ilişkisini ortaya koymakta ve gebelik sonucuyla artış oranları arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak incelemektedir. 35 yaş ve üzeri gebe ICSI hastalarında ß-hCG artış oranında meydana gelen düşüşü dikkate almak ve 35 yaş altı

ile 35 yaş ve üstü kimyasal gebelik yapmış olan hastalarda saptanan; ongoing gebelik, abortus, ektopik gebelik, klinik gebelik ve canlı doğumla sonuçlanan gebeliklere göre daha düşük ß-hCG artış oranı gebelik prognozu hakkında öngörüde bulunmak için yararlı olabilecektir

KAYNAKÇA

Abdulrida A.S, A. (2010). Study the effect of age on HCG test in pregnant women. *Medical Sciences*, 1:1.

Akyüz, A. (2003). *İnfertil çift için tedavi seçenekleri.* Ankara: 3. Uluslararası Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Kongresi.

Akyüz, A. (2009). *İnfertilitede danışmanlık. kış.* Bursa: 9. Uludağ jinekoloji ve obstetri Kış kongresi.

Amorim, D. (2012). Vitrification and xenografting of human ovarian tissue. *Fertil Steril*: 98.

Annan, K., Gudi, A., Bhide, P., Shah, A., & Homburg, R. (2013). Biochemical Pregnancy During Assisted Conception: A little bit pregnancy. *J Clin Med Res*, 269.

Arbay, E., & Aluş Tokat, M. (2018). İn Vitro Fertilizasyon Tedavisi Sırasında Kadınların Fiziksel Aktivite Durumları ve Etkileyen Faktörler. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*.11(4), 306-314.

Aslan, M. (2016). Üniversite Hastanesine Başvuran Fertil Ve İnfertil Kadınların Yumurta Donasyonu. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,6.*

Baerwald, A. A. (2012). Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. *Hum Reprod Update*, 73-91.

Barnhart, K., Sammel, M., Rinaudo, P., Zhou, L., Hummel, A., & Guo, W. (2004). Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves re-defined. *Obstet Gynecol,* 104:50–5.

Bayer, S., Alper, M., & Penzias, A. (2008). *Boston IVF İnfertilite El Kitabı. Işık Ahmet.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi,6.

Beata, E., Seeber, M., & M.S.C.E. (2012). *What serial hCG can tell you and can not tell you about an early pregnancy.* Austria: Innsbruck Medical Univercity, 98(5): 1074-1077

Beck T, S. G. (1986). lmmunohistochemical location of HPL, SPI, ß-hCG in normal placental location of varying gestational age. *Arch Gynecol*, 239.

Betz, D., & Fane, K. (2019). Human Chorionic Gonadotropin (HCG). *StatPearls*.

Bhutta, R., & Syed, N. K. (2018). *Beta-HCG Level, β-HCG, Human chorionic gonadotropin, β-HCG).*

Bjercke, S. T. (1999). *Human chorionic gonadotrophin concentrations in early pregnancy after in-vitro fertilization.* Oslo/Norway: Department of Obstetrics and Gynecology and Department of Clinical Chemistry.

Boivin, J. (2003). A review of psychosocial interventions in infertility. *Soc Sci Med,* 57:2325-2341.

Broekmans, F., Knauff, E., & TeVeld, E. a, Macklon NS, Fauser BC. (2007). Female reproductive ageing current knowledge & future trends. *T. Endocriol. Metab. Mar.*, 58-65.

Broekmans, F., Soules, M. R., & Fauser, B. C. (2009). Ovarian aging: Mechanisms and clinical consequences. *Endocrine Reviews*, 465-493.

Can, A. (2015). Açıkders Arşiv,Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi.

Carmona, F., Balasch, J., Creus, M., Fabregues, F., Casamitjana, R., Civico, S.,Vanrell, J. (2003). Early Hormonal Markers of Pregnancy Outcome After In Vitro Fertilization and Embryo Transfer. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 12(20): 521-526.

Chen, C., Ho, N., & Wu, M. (1997). Paired human chorionic gonadotrophin determinations for the prediction of pregnancy outcome in assisted. *Department of Obstetrics and Gynecology, National Taiwan*, 2538-2543.

Clinic, M. (2018). *Infertility*. Mayo Clinic.

Cole, L. (2005). Background" human chorionic gonadotropin in healthy, nonpregnant women. *Clin. Chem*, 51, 1765–1766.

Cole, L. (2010). Biological Functions of hCG and hCG related molecules. *Reproductive Biology and Endocronogy*, 8:102.

Cole, L. (2010). Human Chorionic Gonadotrophin. *Endocronology*, 150.

Çaparlar C., Dönmez. A. (2016). *Bilimsel Araştırma Nedir, Nasıl Yapılır?* Ankara, Turk J Anaesthesiol Reanim, 44: 212-8.

Demirtas, E., Krishnamurthy, S., & Tulandi, T. (2007). Elevated serum beta-human chorionic gonadotropin in nonpregnant conditions. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 62, 675–679.

Denson, V. (2006). Diagnosis and management of infertility. *J Nurse Pract*, 1:380-386.

Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention (2006). *American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology*. Atlanta,ABD: Assisted Reproductive Technology Success Rates.

Dor, J., Rudak, E., Rotmench, S., Levran, D., Blankstein, J., & Lusky, A. (1988). The role of early post-implantation beta-HCG levels in the outcome of pregnancies following in-vitro fertilization. *Hum Reprod*, 663-7.

Emeka, L. (2013). In-vitro Fertilisation. *Universal Academic Services, Beijing*, 180-195.

Esteves, S. (2015). The Role of LH in Controlled Ovarian Stimulation. *Principles and Practice of Controlled Ovarian Stimulation in ART*, 171-196.

Evers, J. (2002). Female subfertility. *Lancet*, 360:151–159.

Filicori, M. F., Rao, C., & Tesarik, J. (2005). Novel concepts of human chorionic gonadotropin:reproductive system interactions and potential in the management of infertility. *Fertil Steril*, 275.

George, K., & Kamath, M. (2010). Fertility and age. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 121-123.

Goldstein, J., Pendey, P., Fleming, N., Weston, S., & Piho-Poul, S. (2016). A non-pregnant woman with elevated beta-HCG: A case of para-neoplastic syndrome in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology Reports*, 49-52.

Guth, B., Hudelson, J., Higbie, J., Solomon, B., Polley, S., Thomas, S., & Gentry, W. (1995). Predictive value of hCG level 14 days after embryo transfer. *J Assist Reprod Genet.*, 12(1):3-4.

Güven Tıp, Klinik Laboratuvar Testleri.

Haavaldsen, C., Fedorcsak, P., Tanbo, T., & Eskild, A. (2014). *Maternal age and serum concentration of human chorionic gonadotropin in early pregnancy.* Oslo: Gynecologica Scandinavica,12(93): 1290-1294.

Harem, İ. (2013). Trofoblastların Yapısal Özellikleri. *Harran Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*,1(2):48-53.

Harris, I., Fronczak, C., Roth, L., & Meacham, R. (2011). Fertility and the Aging Male. *Reviews in Urology*, 184-190:13:4.

Huang, X., Zhang, Y., & Yu, H. (2007). Serum Beta-hCG of 11 Days after Embryo Transfer to Predict Pregnancy Outcome. *Journal of Reproduction and Contraception*, 213-219.

Ieveld, E., Scheler, G., Dorland, M., & Broekman, F. a. (1998). Development & endocrine aspect of normal ovarian aging. *Mol. Cell Endocrinol*, 67-73.

Kadar, N., Caldwell, B., & Romero, R. O. (1981). Method of screening for ectopic preg- nancy and its indications. *Am J Obstet Gynecol.* , 58:162–6. .

Kahyaoğlu, İ., Demir, B., Aksakal, S., Kaplanoğlu, İ., & Mollamahmutoğlu, L. (2017). Value of post-transfer day-12 beta human chorionic gonadotropin levels for pregnancy outcome prediction of intracytoplasmic sperm injection cycles. *Balkan Medical Journal*, 450-457.

Kartha, B., Putra, M., Mandini, A., & Dwipayana, M. (2017). Maternal Beta Hcg Levels Day 12 After Embryo Transfer to Predict Pregnancy Outcome in In-Vitro Fertilization Clinic Prima Medika, Denpasar Bali Indonesia, *Biomedical and Pharmacology Journal*,1831-1835.

Kathiresan,A.S.Q.; Cruz-Almeida,Y.; M.S.P.H.; Barrionuevo, M.J.; Maxson, W.S.; Hoffman, D.I.; Weitzman, V.N.; Christie,D.R.; Manko,G.F.; Ory,S.J. M.D.c (2011). Prognostic value of beta-human chorionic gonadotropin is dependent on day of embryo transfer during in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 96:1362.

Kırca, N., & Pasinlioğlu, T. (2013). İnfertilite Tedavisinde Karşılaşılan Psikososyal Sorunlar. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar Current Approaches in Psychiatry*, 162-168.

Koçyiğit, T. (2012). İnfertilite ve sosyo-kültürel etkileri. *İnsanbil Dergisi*, 27-38.

Kumbak, B., Oral, E., & Karlikaya, G. (2006). Serum oestrodiol and beta hCG measurements after day 3 or 5 embriyo transfers in pregnancy outcome. *Reproductive Biomedicine Online*, 459-464.

Lahl, J. (2012). Protect Your Fertility. *Center for Bioethics and Culture*.

Lawler, C., NM, B., Rodgers, A., Holden, A., R., B., & S. R. (2001). Serum beta human chorionic gonadotropin levels can inform outcome counseling after in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 501:9.

Lebovic, D., Gordon, J., & Taylor, R. (2005). *Reproductive Endocrinology and Infertility: Handbook for Clinicians.*

Lenton, E., Hooper, M., King, H., Kumar, A., Monks, N., Verma, S., & Osborn, J. (2004). Normal and abnormal implantation in spontaneous in-vivo and in-vitro human pregnancies. *Reproduction*, 92(2):555-565.

Linda, J., & Heffner, M. (2004). Advanced Maternal Age- How Old is Too Old? *N Engl J Med*, 351:1927-1929.

Liu, H., Krenier, D., & Muasher, S. J. (1988). ß-human choriogonadotrophin as a monitor of pregnancy outcome in-vitro fertilization embriyo transfer patients. *Fertil Steril*, 89-94.

Manley, S., Kelaita, G., Joseph, N.J., Salem, M.R., Heyman, H.J. (1995). Preoperative Pregnancy Testing in Ambulatory Surgery. *Incidence and Impact of Positive Result Anesthesiology*, 690.

McCoy, T., Nakajima, S.T., & Bohler, H. (2009). Age and a single day-14 β-HCG can predict ongoing pregnancy following IVF. *Reproductive BioMedicine Online*, 114-120:1.

Menken, J., Trussell, J., & Larsen, U. (1986). Age and infertility. *Science*, 233:1389–1394.

Mishell, D. (1966). Quantitive immunologic Assay of Human Chorionic Gonadotrophin in Normal and Abnormal Pregnancy. *Amj Obstet Gynecol*, 231-239.

Mohamed, A.; Halvaeii,I.;Ghazali,S.; Razı, M. (2017). Performing ICSI with commercial microinjection pipetes enhanced.*Tübitak,* 47(3): 1512-69.t

Nepomnascny, P., Weinberg, C., & Baird, D. (2008). Urinary hCG patterns during the week following implantation. *Epidemiology Branch, National Institute of Environmental Health Sciences. Department of Health*, 271-277.

Nordqvist, C. (2018). *Infertility in men and women.* Medicalnewstoday.

Oğuz, H., & Tosun, M. (2004). *İnfertilite tedavisi gören kadınlarda infertilitenin ruh sağlığına, evlilik ilişkilerine, cinsel yaşama etkileri.* İstanbul: Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları,4.

Özkan, M., & Baysal, B. (2006). Emotional distress of infertilite women in Turkey. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 33:44-46.

Palermo, G.D.; O'Neill, C.L.; Chow, S.; Cheung, S.; Parrella, A.; Pereira, N.; Rosenwaks,Z.(2017). Intracytoplasmic sperm injection: state of the art in humans. *Reproduction*, 154(6):93-110.

Partovi Meran, H., & Kızılkaya Beji, N. (2016). İnfertilite hemşireliğinin tarihçesi. *İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği*, 60-64.

Peitzman, A., Rhodes, M., Schwab, C., Yealy, D., & Fabian, T. (2013). *The Trauma Manual: Trauma and Acute Care Surgery.* A.B.D: Wolter Kluwer.

Piltonen, T., Koivunen, R., & Rerheentupa, A. a.–P. (2004). Overian age – related responsiveness to HCG in women with (PCOS). *J. Clin. Endocrinol, Metab. Aug*, 89 (8): 3769-75,004-077.

Pinheiro, P. (2018). *What is beta hcg- the pregnant test.* MD. Saude.

Puget, C., Joueidi, Y., Bauville, E., Laviolle, B., Bendavid, C., Lavoué, V., & Le Lous, M. (2018). Serial hCG and progesterone levels to predict early pregnancy outcomes in pregnancies of uncertain viability: A prospective study. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 100-105.

Raine Fenning, N. (2014). *Hard Evidence: does fertility really 'drop off a cliff' at 35?* Nottingdam: Nurture Fertility.

Ram, E., & Shalev, E. (2005). Human trophoblast function during the implantation process. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 1-12.

Schmid, B., Reilly, A., & Oehler, M. (2013). *Management of Nonpregnant Women with Elevated Human Chorionic Gonadotropin.* Avustralya: Case Reports in Obstetrics and Gynecology.

Shamonki, M., Frattarelli, J., Bergh, P., & Scott, R. (2009). Logarithmic curves depicting initial level and rise of serum beta human chorionic and live delivery outcomes with in vitro fertilization:. *Fertil Steril*, 1760-4.

Silva, C., Sammel, M., Zhou, L., Gracia, C., Hummel, A., & Barnhart, K. (2006). *Human Chorionic Gonadotropin profile for women with ectopic pregnancy.* 107:605: Obstet Gynecol.

Stenman, U., Tiitinen, A., Alfthan, H., & Valmu, L. (2006). The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Human Reproduction Update/ Finland*, 769-784.

Straus, J., & Barbieri, R. (2006). *İnsan Gebelik Endokrinolojisi ve Fetal Plasental Nöroendokrin Gelişim.* Güneş Kitapevi.

Sung, Z., Sung, N., Kim, J., Koo, H., & Yang, K. (2016). *Serum hCG-β levels of postovulatory day 12 and 14 with the sequential application of hCG-β fold change significantly increased predictability of pregnancy outcome after IVF-ET cycle.* Amerika: J Assist Reprod Genet,9(33): 1185-1194.

Şirin, A. (2001). *Tüp Bebek Uygulaması ve Bu Uygulamalardan Yararlanan Çiftlere Yaklaşım.* İzmir: Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Yayınları,1.

Taşçı, E., Bolsoy, N., & Kavlak, O. Y. (2008). İnfertil kadınlarda evlilik uyumu. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi,*, 5:105.

Tek, Ç., Kılıçarslan, M., & Sabuncu, A. (2015). İnsan Koryonik Gonodotropin. *Doğum ve Jinekoloji*, 55:9.

Theofanakis, C., Drakakis,P., & Besharat, A. L. (2017). Human chorionic gonadotropin: The pregnancy hormone and more. *International Journal of Molecular Sciences*, 18:5.

Ueno, S., Ezoe, K., Abe, T., Yabuuchi, A., Uchiyama, K., Okuno, T., . . . Kato, K. (2014). Maternal age and initial β-hCG levels predict pregnancy outcome after single vitrified-warmed blastocyst transfer. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 31(9): 1175-1181.

Urbancsek, J., Hauzman, E., Fedorcsak, P., Halmos, A., & D´ev´enyi, N. (2002). Serum human chorionic gonadotropin measurements may predict pregnancy outcome and multiple gestation after in vitro fertilization. *Fertility Sterility*, 540-542.

Uzman, M., & Erdoğan, E. (2015). *Tüp Bebek Tedavisinde Dinamik Görüntüleme Sistemlerinin Gebelik Başarısına Etkisi.* Konya: Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Vander Borght, M., & Wyns, C. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.*, 62:2-10.

Vayena, E., Rowe, P., Griffin, P., & Geneva:. (2002). *Current practices and controversies in assisted reproduction: Report of a World Health Organization meeting.* Geneva: World Health Organization.

Wang, J., & Sauer, M. (2006). In vitro fertilization (IVF): a review of 3 decades of clinical innovation and technological advancement. *Therapeutics and clinical risk management*, 355-64:4.2.

Witt, B., Wolf, G., & Wainwright, C. (1990). Relaksin, Ca, 125, progestrone,, estradiol, schwangershatt protein and human chorianicgonadotropin as predictors of outcome in threated and non threated pregnancy. *Fertility Sterility*, 1029-1036.

Zayed, F., Ghazawi, I., Francis, L., & Alchalabi, H. (2001). Predictive value of human chorionic gonadotropin β-hCG in early pregnancy after assisted conception. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 7-10.