# YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ İLE GEBE KALAN KADINLARDA, HCG GÜNÜ PROGESTERON SEVİYESİ 1'DEN KÜÇÜK VE 1-1,5 ARASINDA OLAN HASTALARIN İLK BETA-HCG DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Burcu Öztürk
181503102

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**
Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı
Klinik Embriyoloji Yüksek Lisans programı
Danışman: Prof.Dr.Belgin Selam

İstanbul
T.C. Maltepe Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Ocak, 2021

# YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ İLE GEBE KALAN KADINLARDA, HCG GÜNÜ PROGESTERON SEVİYESİ 1'DEN KÜÇÜK VE 1-1,5 ARASINDA OLAN HASTALARIN İLK BETA-HCG DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Burcu Öztürk
181503102
Orcid: 0000-0002-8175-225X

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**
Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı
Klinik Embriyoloji Yüksek Lisans programı
Danışman: Prof.Dr.Belgin Selam

İstanbul
T.C. Maltepe Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Ocak, 2021



# JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Burcu Öztürk'ün

YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ İLE GEBE KALAN KADINLARDA, HCG GÜNÜ PROGESTERON SEVİYESİ 1'DEN KÜÇÜK VE 1-1,5 ARASINDA OLAN HASTALARIN İLK BETA-HCG DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

başlıklı tezi 08/01/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Maltepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans tezi olarak oy birliğiyle / oy çokluğuyla başarılı/başarısız olarak kabul edilmiştir.

| | Unvanı. Adı ve Soyadı | İmza |
|---|---|---|
| Tez Danışmanı | : Prof.Dr.Belgin SELAM | ..... |
| Üye | : Prof.Dr. Mehmet CINCIK | ..... |
| Üye | : Prof.Dr. Ümit ÖZEKİCİ | ..... |

.....

Enstitü Müdürü

# ETİK İLKE VE KURALLARA UYUM BEYANI

**08/01/2021**

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bulguların sunumu olmak üzere tüm aşamalarında 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.

Burcu Öztürk

# TEŞEKKÜR

Bana tüm Tez dönemi boyunca değerli bilgi ve tecrübelerini paylaşarak yanımda olan tez danışmanım değerli hocam Prof.Dr.Belgin Selam'a teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca destekleri ve yol gösterici bilgileri ile yanımda olan saygıdeğer Prof.Dr.Mehmet Cıncık hocama çok teşekkür ederim.

Bütün hayatım boyunca bana güvenen,inanan ve cesaret vererek daima yanımda olan annem Şencan Öztürk, babam Metin Öztürk, ablam Duygu Dülge, eniştem Erdi Dülge ve hayatımıza anlam ve mutluluk getiren canım yeğenim Çınar Dülge'ye çok teşekkür ederim.

Burcu Öztürk

Ocak 2021

# ÖZ

## YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ İLE GEBE KALAN KADINLARDA, HCG GÜNÜ PROGESTERON SEVİYESİ 1'DEN KÜÇÜK VE 1-1,5 ARASINDA OLAN HASTALARIN İLK BETA-HCG DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Burcu Öztürk
Yüksek Lisans Tezi
Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı
Klinik Embriyoloji Yüksek Lisans Programı
Danışman: Prof. Dr. Belgin Selam
Maltepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, 2021

Yardımcı üreme tekniklerinde (YÜT) implantasyon başarısını belirleyen ana unsurlar transfer edilen embriyoların kalitesi ve endometriyumun reseptivitesidir. In-vitro fertilizasyon (IVF) sikluslarında, hCG günü progesteron değerleri endometrium reseptivitesi ve gebelik oranlarını etkileyebilmektedir.

Bu çalışmanın amacı IVF sikluslarında, hCG günü progesteron seviyesi 1'den küçük ve 1-1,5 arasında olan hastaların ilk β-Hcg değerlerinin karşılaştırılmasıdır.Çalışmaya, 2010 ve 2019 tarihleri arasında Altunizade Acıbadem Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi'ne (ÜYTEM) çocuk istemi ile başvuran ve açıklanamayan infertilite tanısı alan primer ve sekonder infertil, 20-43 yaş arası 2345 hasta dahil edildi. Bu hastaların verilerine arşiv dosyalarından ulaşılarak, hCG günü progesteron düzeyi < 1ng/mL ve 1-1,5 1ng/mL olmak üzere 2 grup oluşturuldu. İki grubun, gebelikte ilk β-Hcg değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca gebelik, düşük, canlı doğum oranları ve doğumda gebelik haftası her iki grup için analiz edildi. Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22 programı kullanıldı. İki yönlü P değeri < 0.05 anlamlı kabul edildi.

Verilerin değerlendirilmesi sonucu, iki grubun, gebelikte ilk β-Hcg değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (156,83±6,99 vs 182,31±11,58, p=0.86). Gebelik, düşük, canlı doğum oranları ve doğumda gebelik haftası yönünden her iki grup için istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. IVF sikluslarında, hCG günü progesteron seviyesinin gebelikte ilk β-Hcg değerlerini etkilemediği sonucuna varıldı.Progesteron değerlerinin endometrium reseptivitesi ve gebelik sonuçları üzerindeki etkisinin olmayışı sonucu bu çalışmada hasta sayısı ve demografik özelliklerinden kaynaklanabilir. Literatürde tartışmalı olan bu konuda geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Gebelik,Yardımcı Üreme Teknikleri,Progesteron,Canlı Doğum

# ABSTRACT

## COMPARISON OF THE FIRST BETA-HCG VALUES OF THE PATIENTS THAT ARE SMALL AND BETWEEN 1-1.5 FROM HCG DAY PROGESTERONE LEVEL 1 IN WOMEN LIVING WITH ASSİSTED REPRODUCTIVE TECHNIQUES.

Burcu Öztürk
Master Thesis
Department Of Clinical Embryology
Clinical Embryology Master Programme
Thesis Advisor:Prof.Dr.Belgin Selam
Maltepe University Graduate School, 2021

The main factors determining the success of implantation in assisted reproductive techniques (ART) are the quality of the transferred embryos and the receptivity of the endometrium. Progesterone levels on the day of hCG can affect endometrial receptivity and pregnancy rates in in-vitro fertilization (IVF) cycles.

The aim of this study is to compare the initial β-Hcg values of patients with progesterone levels below 1 and between 1-1.5 on the day of hCG in IVF cycles. The study included 2345 primary and secondary infertile patients between the ages of 20-43 who were admitted to Acıbadem Hospital Assisted Reproductive Center between 2010 and 2019 with child request and diagnosed with unexplained infertility. The data of these patients were accessed from past patient files, and 2 groups were formed as progesterone level <1ng / mL on the day of HCG and 1-1.5 1ng / mLon the day of HCG. . The first β-Hcg values of the two groups during pregnancy were compared. Pregnancy, miscarriage, live birth rates and gestational week at birth were also analyzed for both groups. In addition, pregnancy, miscarriage, live birth rates and gestational week at birth were analyzed for both groups. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22 program was used to analyze the data. Two-sided P value <0.05 was considered significant.

As a result of the evaluation of the data, no statistically significant difference was observed between the first β-Hcg values of the two groups during pregnancy (156.83 ± 6.99 vs 182.31 ± 11.58, p = 0.86). There was no significant difference for both groups in terms of pregnancy, miscarriage, live birth rates and gestational week at birth. Progesterone levels on the day of HCG did not affect the first β-Hcg values during pregnancy in IVF cycles in our study. The effect of progesterone values on endometrial receptivity and pregnancy outcomes may be due to the number of patients and demographic characteristics in this study. Comprehensive randomized controlled studies will be useful in this subject, which is a controversial issue in the literature.

**Keywords:** Pregnancy, Assisted Reproductive Techniques,Progesterone,Live Birth

# İÇİNDEKİLER

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI ..... ii
ETİK İLKE VE KURALLARA UYUM BEYANI ..... iii
TEŞEKKÜR ..... iv
ÖZ ..... v
ABSTRACT ..... vi
İÇİNDEKİLER ..... vii
TABLOLAR LİSTESİ ..... ix
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... x
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... xi
ÖZGEÇMİŞ ..... xii
BÖLÜM 1. GİRİŞ ..... 1
Problem ..... 2
Amaç ..... 3
Önem ..... 3
Varsayımlar ..... 3
Sınırlıklar ..... 4
Tanımlar ..... 4
BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER ..... 5
2.1. Genel Bilgiler ..... 5
2.1.1. Sağlık ..... 5
2.1.2. Kadın Sağlığı ..... 5
2.1.3. Yaşam Evrelerine Göre Kadın Sağlığı ..... 6
2.2. Doğal Yollardan Gebe Kalmak ..... 6
2.3. Yardımcı Üreme Teknikleri ile Gebelik ..... 7
2.3.1. İnfertilite Nedir? ..... 7
2.3.2. İnfertilite Nedenleri ..... 7
2.3.3. Yardımcı Üreme Teknikleri ..... 8
2.3.3.1. In Vitro Fertilizasyon (IVF) ve Embriyo Transferi (ET) ..... 9
2.3.3.2. İntrastoplazmik Sperm İnjeksiyonu (ICSI) ..... 9
2.3.3.3. İntrauterin İnseminasyon (IUI) ..... 10
2.4. IVF Tedavisi Sırasında Progesteron ..... 10
2.4.1. Erken Foliküler Fazda Progesteron Seviyeleri ..... 11
2.4.2. Geç Foliküler Fazda Progesteron Seviyeleri ..... 13
2.4.3. IVF'de Foliküler Fazda Progesteron Yüksekliğinin Siklus Sonuçları Üzerinde Etkisi ..... 14
2.5. Progesteron ..... 15
2.5.1. Genel Tanım ..... 15
2.5.2. Etki Mekanizması ..... 16
2.5.3. Gebelikte Kullanımı ..... 19
2.5.4. Uygulama Yolları ..... 19
2.6. HCG ..... 20
2.6.1. HCG'nin Yapısal Özellikleri ..... 20
2.6.2. HCG'nin Görevleri ..... 21

2.5.3. Gebelikte ß-HCG Değerlerinin Önemi ..... 22
2.6.4. Gebelikte ß-HCG Değerleri ..... 22
2.6.5. ß-HCG'nin İkili Ölçümü ..... 24
2.6.6. ß-HCG Hamilelik Dışında Hangi Durumlarda Artar ..... 24
2.6.7. ICSI Sonrası ß-HCG'nin Değerlendirilmesi ..... 25
2.7. Yaş ile ß-HCG İlişkisi ..... 25
BÖLÜM 2. YÖNTEM ..... 27
Araştırma Modeli ..... 27
Evren ve Örneklem ..... 27
Veriler ve Toplanması ..... 27
Verilerin Çözümlenmesi ve Yorumlanması ..... 27
BÖLÜM 3. BULGULAR VE YORUMLAR ..... 29
Bulgular ..... 29
Araştırmanın Hipotezine İlişkin Bulgular ..... 30
Yorumlar ..... 33
BÖLÜM 4. SONUÇ ..... 35
Özet ..... 35
Yargı ..... 35
Öneriler ..... 35
KAYNAKÇA ..... 37

# TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Kadın ve Erkek Hastaların Yaşları Açısından Dağılımları ..... 29

Tablo 2. Kadın Hastaların Boyları ve Kiloları Açısından Dağılımları ..... 29

Tablo 3. Hastaların VKİ Değerleri Açısından Dağılımları ..... 30

Tablo 4. Hastaların Yaş, Vücut Kitle İndeksi, Embriyo 3. ve 5. Gün, E2 Seviyeleri, Matür Oosit Sayıları Ve Elde Edilen Oosit Sayısının Progesteron Seviyeler Arasındaki İlişki ..... 31

Tablo 5. Hastaların Canlı Doğum Sonuçları,ilk ß-hCG , Düşük Oranları, Gebelik Oranları ve Gebelik Haftası Oranları Arasındaki İlişki ..... 32

# ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Foliküler Faz Sırasında Progesteron Sentezi Ve Metabolizması..... 12

Şekil 2. Gonadotropin Uyarımı Altında Progesteron Yükselmesinin Potansiyel Hücresel Mekanizması..... 14

Şekil 3. Sinsityotrofoblast Hücreleri (Can,2015)..... 20

Şekil 4. HCG Alt Üniteleri (Bhutta & Syed, 2018)..... 21

Şekil 5. HCG Yapısı (Esteves, 2015) ..... 21

Şekil 6. Embriyo Transferinden Sonra ß-HCG Değerleri (Stenman, Tiitinen, Alfthan, & Valmu, 2006) ..... 23

# SİMGELER VE KISALTMALAR

**%** :Yüzde

**cm** :Santimetre

**DSÖ** :Dünya Sağlık Örgütü

**GIFT** :Gamete Intrafallopian Transfer

**gr** :Gram

**ÜYTEM** : Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi

**YÜT** :Yardımcı Üreme Teknikleri

**HCG** :Human Chorionic Gonadotropin

**ICSI** :Intracytoplamic Sperm Injection

**IVF** :In Vitro Fertilization

**ET** :Embriyo Transfer

**kg** :Kilogram

**ml** :Mililitre

**PZD** :Partial Zona Dissection

**SUZI** :Subzonal Insemination

**T.C.** :Türkiye Cumhuriyeti

**T3** :Total Triyodotironin

**T4** :Total Tiroksin

**TET** :Tubal Embriyo Transfer

**vb.** :Ve Benzeri

**ZIFT** :Zygote Intrafallopian Transfer

**IUI** : Intrauterine insemination

# ÖZGEÇMİŞ

**Burcu ÖZTÜRK**

**Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı**

**Eğitim**

| | | |
|---|---|---|
| Yüksek Lisans | :2019 | Maltepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü<br>Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı |
| Lisans | :2016 | Marmara Üniversitesi,Fen Edebiyat Fakültesi<br>Biyoloji Bölümü |
| Lise | :2010 | Atakent Lisesi |

**İş/İstihdam**

| | | |
|---|---|---|
| 2019-Halen | Biyolog | Memorial Ataşehir Hastanesi Tüp Bebek Merkezi |
| 2017-2019 | Biyolog | Acıbadem Sağlık Grubu-LABMED |
| 2016 | Kısmı Zamanlı | Marmara Üniversitesi - Fen Edebiyat Fakültesi |
| 2015 | Stajyer | Acıbadem Kadiköy Hastanesi Tüp Bebek Merkezi |
| 2015 | Stajyer | Acıbadem Sağlık Grubu Genetik Tanı Merkezi |

**Kişisel Bilgiler**

| | |
|---|---|
| Doğum yeri ve yılı | :İstanbul,1992 |
| Cinsiyet | :Kadın |
| Yabancı Dil | :İngilizce(Orta) |
| e-posta | :b_ozturk_@hotmail.com |

# BÖLÜM 1. GİRİŞ

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT), kadın üreme hücreleri olan oositlere vücut dışından doğrudan müdahale edilen tüm teknikleri kapsar. İn vitro fertilizasyon (IVF) ilk ve hala en sık kullanılan yardımcı üreme yöntemlerindendir,Günümüzde bu teknikle ilişkili intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), ve konvansiyonel IVF en sık kullanılan yöntemlerdir.

IVF,dış kaynaklı gonadotropinlerle sağlanan kontrollü over hiperstimülasyon (KOH) ile başlayıp, overlerden transvajinal ultrason altında oositlerin aspirasyonu, laboratuvarda gerçekleştirilen fertilizasyon ve embriyoların uterus içine serviksten transferiyle devam eden ve birbiriyle koordinasyon içinde gerçekleşen basamaklar dizisidir.

Requena ile arkadaşları yapmış oldukları retrospektif çalışmada 2458 KOH+ IUI hastasını ele almışlardır. Progesteron seviyeleri bu araştırmada <0.2 ng\mlt , 0.21-0.3ng\mlt , 0.31-0.6 ng\mlt , 0.6-1.1 ng\mlt ve >1.1 ng\mlt biçiminde gruplandırılmıştır. Oluşturulan bu gruplar arasındaki gebeliklerin oranlaması yapılmıştır. Çizilmiş olan ROC eğrisindeki sınır değerlere bakılmış ancak ROC eğrisinin optimal sınır değeri belirlemediği görülmüştür. Dolayısıyla kendileri belirlemiş oldukları sınırlandırma sonucunda progesteron sınır değeri 1.1 ng\mlt olduğu durumlarda anlamlı olduğunu ifade etmişlerdir. Araştırmanın sonunda şu sonuç ortaya konmuştur (Requena vd., 2008):

"Sınır değer 1.1ng\mlt kabul edildiğinde gebelik oranı %6 (progesteron >1.1ng\mlt) - %15 (progesteron <1.1ng\mlt) arasındadır. Gebelik ile hCG indüksiyon günündeki progesteron düzeylerinin negatif yönde ilişkisi olduğu bu ilişkinin de istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir."

HCG günü progesteronun bakılması öncelikle IVF sikluslarından başlanarak ilerlemektedir. Tüp bebek tedavisinde bugüne kadar yapılan çalışmaların meta analizini gerçekleştiren Venetis ile arkadaşları 60.000 IVF siklusunu ele almışlardır. Progesteron değerleri araştırılan bu çalışmada gruplara ayrılarak incelenmiştir. Progesteron değerlerinin sınıflandırılması "0.4-0.6 ng\mlt , 0.8-1.1 ng\mlt , 1.2-1.4 ng\mlt, 1.51.75ng\mlt, 1.9- 3.7 ng\mlt" biçimindedir. Yapılan meta analizde HCG günündeki

progesteron değerlerinin yüksek olması gebelik olasılığının düşük olduğunu ortaya koymuştur.

Hastalarda progesteron sınır değeri 1,5 ng/mL olarak değerlendirildiğinde canlı doğum oranının %6.4 ( progesteron >1.5ng\mlt) - %20.8(progesteron < 1.5ng\mlt) olduğu tespit edilmiştir. Sınır değer 1.0ng\mlt olarak ele alındığında %7.9 (progesteron >1ng\mlt) -%22.6 (progesteron <1ng\mlt) olarak canlı doğum oranı olduğu kaydedilmiştir.

Matorras ile arkadaşlarının gerçekleştirdikleri çalışmada yaptıkları ROC analizi anlamlı bir sınır değeri ortaya koymamıştır. 152 tane hastanın progesteron değerleri ile gebelik oranları arasındaki ilişki incelenerek şu sonuca varılmıştır (Matorras vd., 1998):

"Progesteron düzeyi arttıkça gebelik oranının düştüğü tespit edilmiş ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sınır değeri 1.0 ng\mlt alındığında %6.5 (progesteron >1ng\mlt) - %10.9 (progesteron <1ng\mlt) ; sınır değer 1.2 ng\mlt alındığında %26 (progesteron <1.2ng\mlt) - %8.6 (progesteron >1.2ng\mlt) olduğunu; sınır değer 1.4 ng\mlt alındığında %25.6 (progesteron <1.4ng\mlt) - %7.1 (progesteron>1.4ng\mlt); sınır değeri 1.6ng\mlt alındığında %25.3(progesteron<1.6 ng\mlt) - %0 (progesteron>1.6 ng\mlt) olduğu görülmüştür. Bu çalışmada sınır değer arttıkça odds oranlarınında arttığı gözlenmektedir."

Sonuç olarak IVF ve IUI sikluslarında HCG günü görülen progesteron değerleri gebelik oranlarını olumsuz bir biçimde etkilediğine dair raporların bulunması bizi bu araştırmayı yapmaya yöneltmiştir. Bu sebeple bu sikluslarda "*GnRH antagonist"* kullanımı düşünülebilmektedir.

## Problem

YÜT alanındaki tüm gelişmelere rağmen gebelik oranlarında artış hala limitlidir. Embriyo implantasyonu için gerekli olan uterin hazırlık estrojen hormonu sayesinde olmaktadır. Estrojen hormonu endometriyal proliferasyonu uyararak, uterin ve endometriyal perfuzyonu arttırarak bunu gerçekleştirmektedir. Belirlenen eşik değerlerin aşılması halinde gebelik oranları bundan nasıl etkilendiği tartışmalı bir problem olarak durmaktadır.

## Amaç

Bu çalışmanın amacı yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalan kadınlarda, HCG günü progesteron seviyesi 1'den küçük ve 1-1,5 arasında olan hastaların ilk BETA-HCG değerlerinin karşılaştırılmasıdır. Bu amaç kapsamında One-Way ANOVA testi uygulanmıştır. Testin sonucunda belirlenmiş olan iki değişken arasında karşılaştırmalar yapılmıştır. Yapılan karşılaştırmalar neticesinde ilk olarak progesteron seviyeleri ikinci olarak da ilk BHCG değerleri karşılaştırılmıştır.Amacımız fark olup olmadığını analiz etmektir.

## Önem

Bu çalışmanın önemini HCG gününde ölçülmüş olan progesteron düzeyi ve gebeliğin devamı arasında var olan ilişki oluşturmaktadır. Toplanan veriler HCG günü progesteron seviyesi 1'den küçük ve 1-1,5 arasında olan hastaların ilk BHCG değerlerinin karşılaştırılmasında kullanılacaktır.

## Varsayımlar

Literatürde yardımcı üreme teknikleri, progesteron seviyeleri ve HCG'ye yönelik gerçekleştirilmiş çalışmalar vardır. Ancak her çalışmada incelenen faktörler çeşitlilik göstermektedir. Bu çalışmada hcg günü progesteron seviyesi 1'den küçük ve 1-1,5 arasında olan hastaların ilk BHCG değerleri ele alınacaktır. Çalışma kapsamında oluşturulan hipotezlerimiz ise aşağıdaki gibidir.

1. Gebelerin İlk BHCG oranları ile progesteron seviyeleri arasında anlamlı/anlamsız bir farklılık var mıdır?
2. Canlı doğum oranları ile progesteron seviyeleri arasında anlamlı/anlamsız bir ilişki var mıdır?
3. Embriyo gelişimi 3. ve 5. gün ile progesteron seviyeleri arasında anlamlı/anlamsız bir farklılık var mıdır?
4. Yaş ile progesteron seviyeleri arasında anlamlı/anlamsız bir fark var mıdır?
5. E2 değerleri ile progesteron seviyeleri arasında anlamlı/anlamsız bir fark var mıdır?

## Sınırlıklar

Çalışmamızın sınırlılıklarını yardımcı üreme tekniği ile gebe kalan kadınlar ve HCG gününde progesteron seviyeleri 1'den küçük olan ve 1-1.5 arasında olan hastalar oluşturmaktadır.

## Tanımlar

İnfertilite: Düzenli bir ilişki yaşamasına karşın çiftlerin bir yıl içerisinde gebelik ile karşılaşmaması durumu olarak tanımlanmaktadır.

İn Vitro Fertilizasyon: Bir yumurtanın kullanılan sperm ile vücudun dışında suni bir biçimde döllenme süreci in vitro fertilizasyon olarak tanımlanmaktadır.

İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu: Tek bir spermin alınarak direkt yumurtaya enjekte edilmesi işlemine intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu adı verilmektedir.

İntrauterin İnseminasyon: Erkek sperminin gerçekleştirilen özel bir yıkama ve hazırlama işleminin ardından ince bir kanül ile rahim içerisine direkt olarak verilmesi işlemidir.

Beta HCG: Biyolojik ve immünolojik özelliklere sahip olan, normalde plasentanın implantasyon sonrasında salgılamış olduğu bir hormondur.

# BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Genel Bilgiler

### 2.1.1. Sağlık

Dünya Sağlık Örgütü'nün açıklaması gereğince "kişinin yalnızca hastalık ve sakatlığının olmaması durumu değil, ruhen ve sosyal açıdan tam bir iyilik halinde olması" şeklinde tanımlaması yapılan sağlık unsuru, kişinin dünyaya gelmesinden itibaren sahip olduğu bir "insan hakkı" (Akın, 2008; Bora, 2008; Chukwu, 2003; Kesgin, 2006: 47-49; Koyun, 2011: 67-99; Özvarış, 2008; Sevindik, 2005) olmasıyla beraber, kişisel, sosyal ve ekonomik olarak kaliteli verimli bir hayat şartı olmasına müsaade eden bir kaynak olarak düşünülmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 1998). Pek çok bilim insanı sağlık tanımında belirtilmekte olan tam iyilik halini eleştirmektedir. Çünkü bedensel veya ruhsal yönden hiç kimsenin tam bir iyilik halinde olamayacağını düşünerek bireylerin üretken olmaları durumunda "sağlıklı" olarak nitelendirilebileceklerini vurgulamışlardır (Okanlı, 2003: 98-105).

### 2.1.2. Kadın Sağlığı

Geçmişte kadın sağlığı hakkında konuşurken, üreme organları ve göğüsler ile ilgili sorunlar akla gelmiştir. Ancak bugün bu yaklaşım değişti ve kadının intrauterin dönemden yaşlılığa fiziksel, sosyal ve duygusal ihtiyaçlarını dikkate alarak kadınlara bütüncül yaklaşımın hayatı boyunca önemli olduğu görüşündedir (Koyun, 2011: 67-99; Şirin, 2008). Çünkü yaşanan fiziksel, sosyal ve ruhsal farklılıklar kadınların üretkenliğini ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediğinden onları psikiyatrik hastalıklara karşı daha duyarlı hale getirmektedir (Koyun, 2011: 67-99).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Dünya Sağlık Raporu'nda hayatın hemen her döneminde bu durumların her birinin öncelikli müdahale alanları belirlenmiştir. Bununla birlikte kadınların sağlık durumları üzerine daha büyük hassasiyetler gösterilmiştir. 21. yy.'daki insanlığın sağlığa dair geleceklerinin yoğun olarak kadın sağlığının ciddi anlamda ele alınmasına bağlı olduğu ifade edilmiştir (Şirin, 2008).

### 2.1.3. Yaşam Evrelerine Göre Kadın Sağlığı

Kadın yaşamının, sağlık yönünden evreleri düşünülecek olursak, kadın sağlığı daha intrauterin dönemden başlamalıdır (Ataman, 2007). Doğumu izleyen 'neonatal ve postnatal dönem', çocukluk dönemi, 10-19 yaşları arasındaki 'adölesan dönem', 15-24 yaşlar arasındaki gençlik dönemleri, kadın sağlığının temel taşları olan önemli dönemlerdir (Demiray, 2006; Ertem, 2009: 40-47). Kadın sağlığında en önemli dönem ise, gebelik ve doğumla ilgili olay ve komplikasyonların en yoğun yaşandığı 15-49 yaş arası olan erişkinlik dönemidir. 50 yaş ve sonrasında ise 'postmenopozal dönem' ve 'yaşlılık dönemi' gelir (Davis, 2001: 215-216; Sözeri, 2011).

Bu dönemlerin içinde en fazla kadın sağlığını bozan üreme sağlığı sorunlarının görüldüğü ve ölüm hızında artış yaşandığı dönem ise erişkinlik dönemidir. Kadın bu dönemde kendisini fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden etkileyen en önemli olay olan gebelik ile karşı karşıyadır (Koyun, 2011: 67-99) ve gebelik iki şekilde oluşur:

- Doğal yolla gebelik
- Yardımcı üreme teknikleri ile gebelik

## 2.2. Doğal Yollardan Gebe Kalmak

Bütün toplumlarda kabul gören ve arzu edilen bir durum olan evliliğin, başta gelen amaçlarından biri de çocuk sahibi olmaktır. Çocuk sahibi olmak evlilik kurumunun beklenen ve neredeyse kaçınılmaz sonucu (Ataman, 2007) olarak ifade edilirken, çiftler için biyolojik ve psikolojik bir ihtiyaç olarak tanımlanmakta ve çiftleri bebek sahibi olma konusunda motive edici faktörler; soyun devamını sağlamak, evlilik bağını güçlendirmek, yaşlılığı güvence altına almak, duygusal ihtiyaçları doyurmak, üreme ile ilgili dini görevleri yerine getirmek, sosyal statü ve saygı ile ilgili nedenler veya ev ile ilgili işlere yardım ve arkadaşlık eden birinin olmasını istemek olarak belirtilmektedir (Dyer, 2007: 69-77; Kuş, 2008; Oğuz, 2004; Seven, 2008).

İnsan neslinin sürmesi, aile bütünlüğünün oluşması ve toplumun beklentilerine uygun bireylerin yetiştirilmesi, kültürün kuşaktan kuşağa aktarılması için önemli olan gebelik, bireylerde döllenme olayı ile başlayan, ortalama 41 hafta süren ve doğum ile sonlanan bir süreçtir (Demiryay, 2006; Evans, 2001: 257-260; Sevindik, 2005).

## 2.3. Yardımcı Üreme Teknikleri ile Gebelik

### 2.3.1. İnfertilite Nedir?

Çiftlerde biyolojik, ekonomik, kültürel ve etik olarak önemli sorunlara neden olan infertilite (Aktürk, 2006; Aşçı, 2012: 154-159; Bayram, 2008: 51-54), 35 yaşından küçük kadınlarda 1 yıl, 35 yaş ve üstü kadınlarda 6 ay boyunca korunma olmadan düzenli ilişkiye rağmen gebeliğin oluşmaması ya da gebeliği sürdürememe durumudur. (Inhorn & Patrizio, 2015). Dünya Sağlık Örgütü'nün infertilite tanımını ise 2 yıla kadar uzatılıldığı görülmektedir. Primer infertilite, daha önce hiç gebe kalmamayı, sekonder infertilite ise geçmiş bir dönemde canlı doğumla sonuçlansın veya sonuçlanmasın en az bir kez gebe kalmış olmayı tanımlamaktadır (Aşkın, 2002).

Ülkemizde yaklaşık olarak 1.5-2 milyon çiftin infertil olduğu ve %10-20'nin nedeni açıklanamayan infertiliteye sahip olduğu belirtilirken (Cousineau, 2007: 293-308), infertilite nedenleri %40 kadın faktörü, %40 erkek faktörü, %20 hem kadın hem erkek ilişkili olduğu gösterilmektedir.Primer infertilite sebeplerinin %55-75, sekonder infertilite sebeplerinin ise %25-40 olduğu bildirilmektedir (Akın, 2005; Ataman, 2007; Çiçek, 2006; Devran, 2009: 588-592; Aşkın, 2002; Yanıkkerem, 2008: 4).

### 2.3.2. İnfertilite Nedenleri

Fertilite gebeliğin doğal süreci üzerinde etkili olan faktörlerin tümünden etkilenebilmektedir. Bu faktörler fiziksel, sosyoekonomik, çevresel ve psikososyal faktörlerdir. Kadınların ve erkeklerin yaşı, her iki cinsin de geçirmiş olduğu prelvik ameliyatlar, cinsel yol ile bulaşabilen hastalıklar, toksinler, radyasyon altında kalma, ilaçlar, stres, cinsel ilişkinin sıklığı, alkol ve sigara kullanımı infertilitenin nedenleri arasında yer almaktadır. (Hahn, 2001: 525-538).

Kadında infertiliteye yol açan nedenler genellikle; ovulasyon problemleri, endokrin bozukluklar, fallop tüplerindeki tıkanıklık, uterus ve serviks anomalileri, yaş faktörü olarak sıralanırken, erkekte infertiliteye yol açan nedenler ise varikosel, duktal enfeksiyon ve tıkanıklık olarak bildirilmektedir (Amin, 2003: 59-73).

Fertiliteyi etkileyen temel faktörler kadın ve erkeğin yaşı, koitus sıklığı ve zamanlama olarak tanımlanmaktadır. Kadın ve erkek için fertilitenin en yüksek olduğu dönem 24-25 yaşlar olduğundan, fertilite hızı kadında 30 yaşından sonra, erkekte ise 40 yaşından sonra düşmektedir. Ancak erkeğin üreme yeteneği ileri yaşlara kadar sürerken fertilite için kadının yaşı tehlikeli bir faktördür. Çünkü yaş artışıyla birlikte kadının üreme potansiyelinde azalma oluşmakta ve buna bağlı olarak da artan bir infertilite prevelansı izlenmektedir (Kırca, 2011: 7-30).

Spermin kadın vücudunda 72 saat, ovumun ise 24 saat yaşadığı düşünülürse, bir kadının 28 günlük bir siklusta gebe kalma şansı, siklusun ortasına rastlayan 3 gündür ve bu nedenle gebe kalmak isteyen çiftlere haftada en az 2 kez cinsel ilişkide bulunmaları önerilmektedir (Kırca, 2011: 7-30).

Sonradan gelişmekte olan sekonder infertilite, infertilite olgularının çok büyük bir kısmını oluşturmaktadır. güvenli olmayan düşükler, cinsel yıllarla bulaşmakta olan hastalıklar ve pelvik enfeksiyonlar bu durumun en yaygın nedenleri arasında gösterilmektedir (Denson, 2006: 380-386).

Nedenleri karmaşık olan infertilitenin tedavisi de bir o kadar karmaşıktır. Dolayısıyla infertilite tedavisinin uygulanabilmesi için bu durumun nedeninin anlaşılması için uzun zaman gerekebilmektedir (Faramarzi, 2008: 159-164). Bu konuya dair yalnızca tek bir neden olmamakla birlikte farklı sebeplerin mevcut olması halinde tedavi daha güç hale gelmektedir. Bu durumda izlenmesi gereken ilk adım sorunun giderilerek doğal yollarla kadınların gebe kalmasının planlanması olmalıdır (Aşkın, 2002). Ancak planlar çerçevesinde kadının gebe kalamaması halinde infertilite tedavisinin uygulanmaya başlaması gerekmektedir (Yıldırım, 2000).

### 2.3.3. Yardımcı Üreme Teknikleri

Overden oosit alımını takiben yapılan işlemlere yardımcı üreme teknikleri adı verilmektedir (Kuş, 2008; Aktürk, 2006). 25 Haziran 1978 tarihinde fizyolog Robert Edwards ve jinekolog Patrick Steptoe ilk IVF bebeği olan Louise Brown'un doğumunu bildirmişlerdir (Dicksen, 2008: 270-274; Özdeğirmenci, 2009: 397-405). Günümüzde en fazla kullanılan yardımcı üreme teknikleri IVF ve ICSI'dır. Yardımcı üreme tekniklerinde implantasyon şansı, eğer 3 ya da daha fazla zigot transfer edilirse genel olarak %30

civarındadır (Kuş, 2008). Fakat Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları 2010 Yönetmeliği'nde çoğul gebeliklerin önlenmesi için tek embriyo transferi yapılması esas alınmakta, ancak üçüncü ve dördüncü uygulamada ve de 35 yaş üzeri kadınlarda en fazla 2 embriyo transferine izin verilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2010).

#### 2.3.3.1. In Vitro Fertilizasyon (IVF) ve Embriyo Transferi (ET)

Bu yöntemde laparoskopi veya transservikal ultrasound yardımı ile yönlendirilen bir iğne ile olgunlaşan oosit, overlerden aspire edilmektedir. Erkekten alınan semen örneğiyle birlikte laboratuvarda 2-3 gün süre ile doku kültürüne konmakta ve fertilizasyon gerçekleştikten sonra ovum morula safhasında (4-16 hücre evresi) iken embriyo uterus içerisine yerleştirilmektedir. Son dönemlerde beş gün boyunca embriyolar kültür ortamında bekletilmektedir. Beş günün ardından embriyoların blastosist safhasına gelmesinin ardından transfer işlemleri gerçekleştirilmektedir. Blastosist transfer implanstasyonlarına dair oranların standart üç günlük embriyo transferleriyle karşılaştırıldıklarında daha yüksek oranlara sahip olduğu görülmektedir.

Embriyo transfer işlemi ağrılı bir işlem değildir ve tüm işlem yaklaşık 20-30 dk sürmektedir. İşlem sonrası endometriumu desteklemek için progesteron içerikli ilaçlar verilmekte ve bu tedavi gebelik oluşursa 10. haftaya kadar devam etmektedir. Gebelik oluşmayıp adet kanamasının olduğu durumlarda ise kanamanın başlaması ile birlikte tedavi kesilmekte ve bazen hastanın durumuna göre işlem sonrası yatak istirahati önerilebilmektedir.

#### 2.3.3.2. İntrastoplazmik Sperm İnjeksiyonu (ICSI)

Oosit zona pellusidasında ICSI pipeti ile bir delik açılarak tek bir spermin oosit sitoplazmasına enjeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Yumurta içerisine en iyi kalitedeki tek bir sperm enjeksiyonu yapılmakta ve bu yöntemle çok düşük sperm sayılarında bile fertilizasyon olanağı oluşmaktadır (Kuş, 2008).

Önceki dönemlerde kullanılmakta olan subzonal sperm enjeksiyonu veya zona manipülasyonuyla gerçekleştirilmekte olan tekniklerin temelinde ICSI yer almaktadır (Kuş, 2008). Günümüzde bu yöntem şiddetli erkek faktörü infertilite olgularında, önceki IVF uygulamalarında 1 veya 2 kez total döllenme defekti ile karşılaşılan veya klasik IVF

ile fertilizasyon oranlarının düşük olduğu ve de spermin ciddi fertilizasyon defekti taşıdığı olgularda kullanılmaktadır (Kuş, 2008).

#### 2.3.3.3. İntrauterin İnseminasyon (IUI)

Kadının ovulasyon döneminde erkekten alınan spermlerin kadın üreme sistemi içine cinsel ilişki dışında bir yöntemle bırakma işlemidir. Yardımcı üreme teknikleri oositin overden direkt olarak alındığı yöntemleri kapsadığından bu bağlamda IUI, YÜT içinde sayılmamaktadır.

İntrauterin inseminasyon yıkanmış yani bir takım kimyasal maddeler ile muamele edilmiş ejekülat özel kanül ya da enjektör ile direkt olarak uterus içine verilmekte ve böylece seminal plazma içerisindeki prostaglandinlerin uterus içinde şiddetli kramplara neden olması ve seminal sıvıda bulunan bakterilerin pelvik enfeksiyonuna neden olma riski önlenmiş olmaktadır. Ayrıca, servikal mukusun atlanmasıyla daha fazla sayıda motil spermin fallop tüplerine ulaşması ve böylelikle gebelik şansının da artması beklenmektedir.

Erkek faktörü infertilite, servikal mukus bozuklukları, nedeni açıklanamayan infertilite, endometriozis, disparoni, kombine non-tubal infertilite faktörleri, psikojenik seksüel disfonksiyon gibi faktörler intrauterin inseminasyon için endike oluşturmaktadır.

IUI tedavisinde inseminasyon uygulama zamanı da oldukça önemlidir. İnseminasyon zamanı genellikle HCG enjeksiyonundan 34-38 saat sonradır ve hasta yaşı ile infertilite süresine göre 3-6 siklus inseminasyon uygulanabilmektedir.

Sınırlı gelişen uterus krampları, hastaların %0.5'inden azında pelvik enfeksiyon ve nadiren alerjik reaksiyon komplikasyon olarak görülebilmektedir.

## 2.4. IVF Tedavisi Sırasında Progesteron

Oral, vajinal ve intramusküler uygulaması olan progesteronun, intramusküler uygulaması 12,5-25-50 ya da 100 mg arasında olmak üzere günlük olarak uygulanan bir yöntemdir. Progesteronun vajinal uygulaması ise krem formunda 50-100 mg arasında ve günde 2 ya da 4 kez olmak üzere ve günde 2 ya da 3 kez olmak üzere 200mg şeklinde uygulanmaktadır. Oral progesteron formları içinde yer alan dydrogesterone günde 3 kere

10 mg, medroksiprogesteron asetat günde 10-40 mg, mikronize formları (Progestan) günde 2 kere 300 mg veya günde 3-4 kere 200 mg şeklinde uygulanmaktadır.

Bu uygulamalardan en az tercih edilen oral yoldur. İlk geçiş etkisi nedeniyle düşük serum konsantrasyonu ve biyoyararlanımı vardır. Ayrıca metabolizmanın neden olduğu baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, sedasyon, uyku hali, hipnotik gibi birtakım yan etkilere neden olabilmektedir.

Yağlı bir taşıyıcı ajanla uygulanan intramusküler uygulama yüksek bir etkinliğe sahiptir. Bu uygulama sonucu enjeksiyone bağlı lokal ağrılar ya da steril abse formasyonu gelişebilmektedir. Vajinal uygulama daha avantajlı görülmektedir. Bunun sebebi ise lokal ağrı, karaciğerden ilk geçiş etkisi, hipnotik ve bunlara benzer istenmeyen yan etkisinin olmamasıdır. Bununla birlikte uygun kullanımı ve kullanım sonrasında düşük plazma yüksek doku düzeylerin izlenmesi avantajlar arasında yer almaktadır.

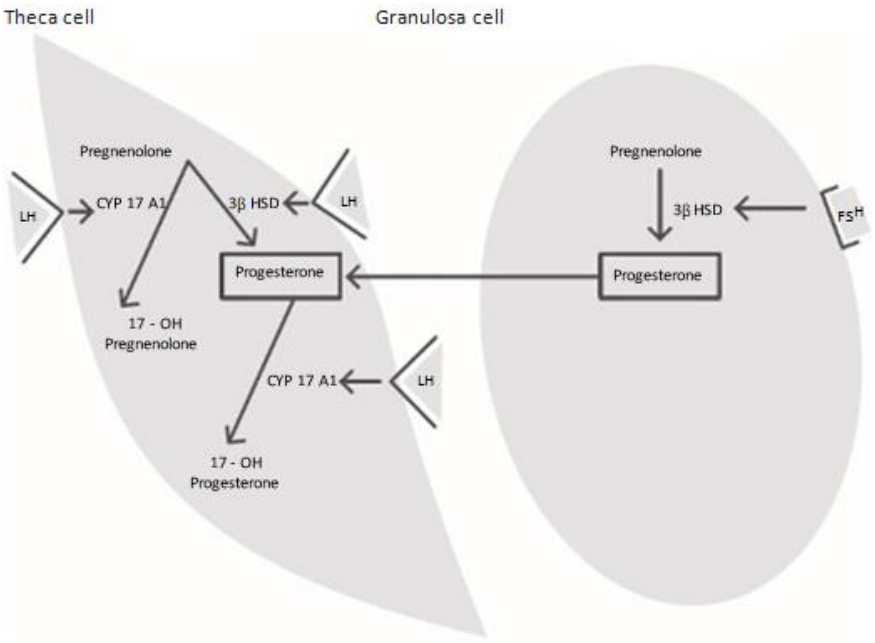
2004 tarihinde Cochrone kütüphanesinde Daya ve Gunby'nin luteal faz desteği ile yapmış oldukları son metaanaliz çalışma yayınlanmıştır (Daya ve Gunby, 2004).

Vajinal yol ile oral yolun karşılaştırıldığı çalışmalarda klinik gebelik, devam etmekte olan gebelik ve düşük veya çoğul gebelik oranları açısından bir fark görülmemiştir.

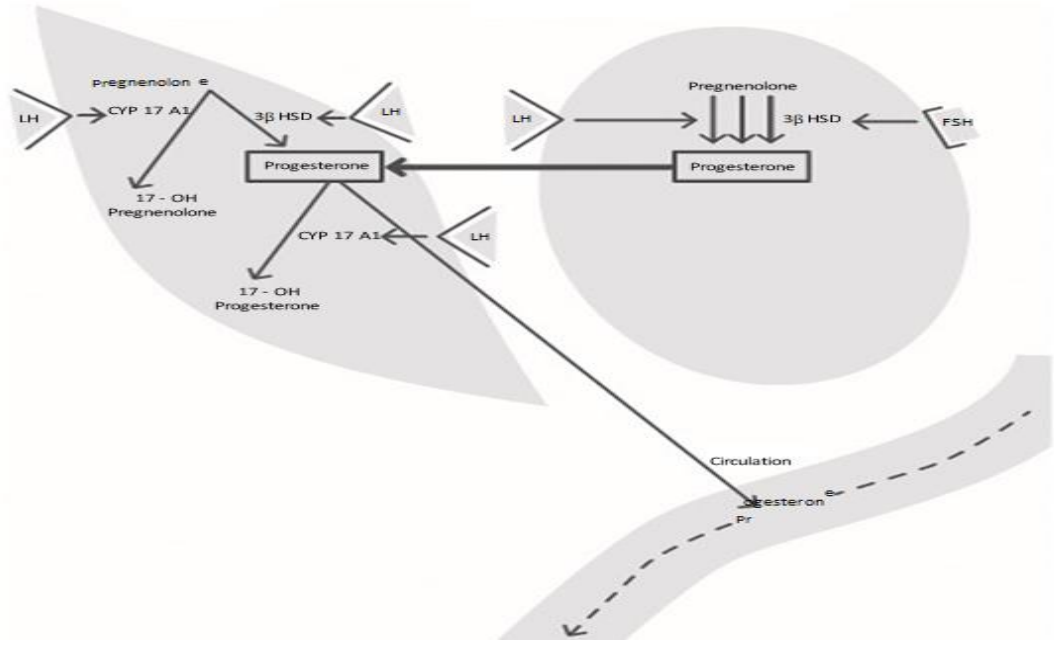
İntramusküler ve vajinal yolun karşılaştırıldığı birçok çalışmada vajinal yolla klinik gebelikte oranın %18 düşük bulunmasına rağmen ortaya çıkan fark istatistiksel açıdan bir anlamlılığa sahip değildir.

### 2.4.1. Erken Foliküler Fazda Progesteron Seviyeleri

IVF sikluslarında normal sikluslara göre progesteron düzeyleri daha yüksek ancak süresi daha kısa olmaktadır (Jones, 1996). Ovulasyon indüksiyonu esnasında çok sayıdaki folikül gelişimi sonrası erken luteal fazdaki yüksek sayıda korpus luteumdan supra-fizyolojik konsantasyonda steroid salınımı hipotalamus-hipofiz aksında direkt negatif feedback ile LH salınımını inhibe ederek erken luteolize neden olmaktadır. Özellikle başta uzun protokol olmak üzere GnRH agonistleri de luteal faz defektine neden olmaktadır. IVF sikluslarında luteal fazın farklı olmasının sebebi olarak oosit toplanması esnasında granüloza hücrelerinden bir miktarının da aspire edilmesi, luteal fazın bozulmasına neden olmaktadır (Garcia, 1993).




a)



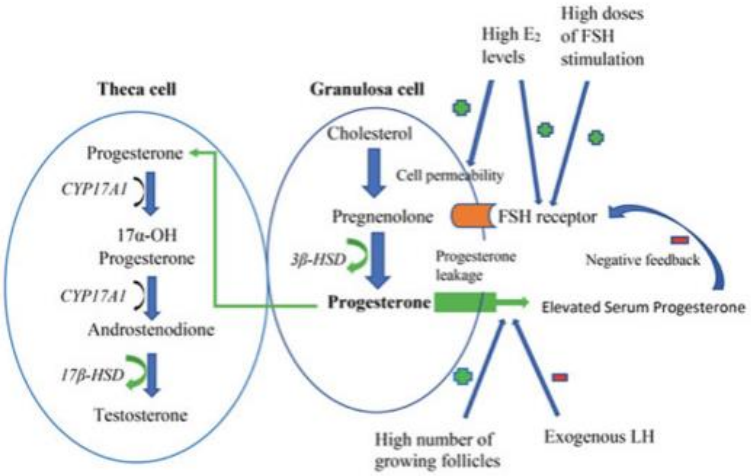

b)

**Şekil 1.** Foliküler Faz Sırasında Progesteron Sentezi Ve Metabolizması.

CYP 17 A1 (C17 hidroksilaz) aktivitesi yalnızca teka hücrelerinde mevcuttur. Bu sebeple granüloza hücreleri tarafından üretilen progesteron, hidroksile edilecek teka hücrelerine yayılmaktadır. (a) Erken foliküler faz sırasında, LH, pregnenolonu progesterona dönüştürmek için 3β-hidroksisteroid dehidrojenazı ve progesteronu 17-hidroksile progesterona dönüştürmek için CYP 17 A1 (C17 hidroksilaz) yalnızca teka hücreleri üzerinde etki etmektedir. (b) Geç foliküler faz sırasında, LH reseptörleri granüloza hücrelerinde yoğun bir şekilde eksprese edilmektedir; LH'nin granüloza hücrelerinde progesteron üretimi üzerindeki uyarıcı etkisi, FSH'ye kıyasla üç kat daha güçlüdür. Granüloza hücreleri tarafından üretilen progesteron, fazla miktarda üretilirse dolaşım kanına erişim sağlayabilmektedir. Kısaltmalar: FSH, folikül uyarıcı hormon; LH, luteinize edici hormon. (Ata vd, 2020).

### 2.4.2. Geç Foliküler Fazda Progesteron Seviyeleri

Fizyolojik açıdan menstrüel siklusta serum progesteron düzeyi LH hormonu tetiğinden itibaren 24 saat sonrasında artmaya başlamakta bu hormon tetiğinden öncesinde düşük bir şekilde gözlenmektedir (Hoff, Quigley ve Yen, 1983). İvf tedavisi için fazlaca oosit elde edilebilmesi adına uygulanmakta olan gonadotropinler, diğer hormonlarla birlikte progesteron hormonunun da daha erken ve daha çok yükselmesine neden olmaktadır (Fleming ve Jenkins, 2010). Literatürde geç foliküler progesteron yükselmesinin kestirim değeri ile ilgili bir fikir birliği söz konusu değildir (Papanikolaou vd. 2012; Venetis vd. 2013). Fakat HCG günü serum progesteron değerlerinin yüksek olduğu durumlarda gebelik oranlarının düşüş gösterdiğini ortaya koyan çalışmalar vardır. Bu durum "prematür luteinizasyon" olarak adlandırılmaktadır (Elgindy, 2011). Yüksek serum progesteron düzeyleri endometrial reseptivite ile implantasyonu sebebiyle gebelik oranları üzerinde etkili olmaktadır (Bosch vd., 2003; Kyrou vd. 2012).




**Şekil 2.** Gonadotropin uyarımı altında progesteron yükselmesinin potansiyel hücresel mekanizması

Siyah ok, 17α-hidroksilaz (CYP17A1) dâhil olmak üzere FSHa tepkisizlik steroidogenez enzimlerini ifade ederken; yeşil ok, steroidogenez enzimlerini ifade etmektedir. 3β-hidroksi steroid dehidrojenaz (3β-HSD) ve 17β-hidroksi steroid dehidrojenaz (17βHSD) dâhil FSH stimülasyonuna artan yanıttır. Yüksek FSH maruziyeti, 3β-HSD'nin artan aktivitesi ve nispeten yetersiz CYP17A1 kapasitesi ile daha yüksek progesterona yol açabilmektedir." (Bozdağ vd., 2020).

### 2.4.3. IVF'de Foliküler Fazda Progesteron Yüksekliğinin Siklus Sonuçları Üzerinde Etkisi

Tüp bebek tedavileri sikluslarında P değerinin artışının incelenmesi güncel araştırma konusudur. Yapılmış olan son çalışmalar P yüksekliğinin düşük LH seviyeleriyle birlikte gidebildiğini fakat aralarında kuvvetli bir ilişkinin söz konusu olmadığını ortaya koymaktadır (Bosch ve Valencia, 2003; Younis vd., 2001). Bunun aksine P seviyesinde görülen artışın folikül sayılarındaki artış ve gonadotropinlerin fazlaca kullanılması ile bir ilişkisi olduğu görülmektedir (Andersen vd., 2006).

Kyrou ile arkadaşları 207 tüp bebek antagonist siklüsünde bir çalışma yapmış, bu çalışma ile "hCG günü progesteron seviyesi > 1,5 ng/mL olan hastalarda hCG günü ≥ 11 mm follikül sayısının anlamlı olarak yüksek olduğu" ortaya konulmuştur. Aynı zamanda araştırmacılar tarafından ROC eğrisi analizinde, yüksek progesteron seviyesini

saptayabilmek adına follikül sayısı kestirim değeri 9,5 (AUC 0,590, sensitivite %64,4 ve spesifite %51,2) olarak saptanmıştır (Kyrou vd., 2012). Bu durumu göz önünde bulundurarak yapılan diğer çalışmalar, prematür luteinizasyonun tanısı adına yüksek P değerleri ile birlikte estradiol ve follikül sayılarının da göz önünde bulundurulması gerektiğini ileri sürmektedir. P/F oranı yapılacak olan yeni çalışmalara konu olmuştur (Shufaro vd., 2015; Roque vd., 2015).

Bu konu üzerine yapılan çalışmalardan ilki Shufaro ile arkadaşlarına aittir. Araştırmacılar HCG günü progesteron düzeyi > 10 nmol/L olan 8649 agonist ve antagonist siklüsten oluşmakta olan hastalarda progesteron/≥14 mm follikül sayısı değerinin taze embriyonun transferi yapılan tüp bebek sonuçlarını öngörebilmedeki yerini ele almışlardır. Araştırma sonucunda P/F oranı için AUC 0,58 olarak tespit edilmiş, folliküllerin her birinden üretilmekte olan progesteron düzeylerini yansıtan P/F oranının serum progesteron değerinden farklı olarak, devam etmekte olan gebelik sonuçları ile ters ancak linear bir kolerasyona sahip olduğu ortaya konulmuştur (Shufaro vd., 2015).

Yapılan başka bir çalışma ise Roque ve arkadaşlarına aittir. Araştırmacılar arkadaşları HCG günü serum progesteron değerinin aynı gün içinde ölçülen ≥ 14 mm follikül sayısına olan oranının tüp bebek tedavisinde sonuçların öngörülebilmesinin önemini ele almışlardır (Roque vd., 2015). Araştırmacılar bu araştırmada HCG günü serum progesteron düzeyi <1,5 ng/mL olan 337 antagonist siklüs hastasını değerlendirmişlerdir. Yapılan çalışmanın ROC analizinde AUC 0,756 (%95 güven aralığı: 0,704–0,807) için kestirim değeri 0,075 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak P/F oranının tüp bebek tedavisinde gebelik sonuçlarını tahmin etmede önemli bir yere sahip olduğu ortaya konulmuştur.

## 2.5. Progesteron

### 2.5.1. Genel Tanım

Bir C21 steroid hormonu olan progesteronun çoğunluğu korpus luteum ve plasentadan salgılanmaktadır. Steroid hormonunu salgılamakta olan bütün dokulardaki steroid biyosentezinde oldukça önemi bulunan bir ara maddedir. Bununla birlikte az miktarda testisler ile adrenal korteksten de dolaşıma katılmaktadır. Korpus letumda progesteronun 20 alfa türevi ile 20 beta- hidroksi türevleri oluşturulmaktadır.

Dolaşımdaki progresteronun yaklaşık %80'i albumine, %18'i kortikosteroid bağlayıcı globüline bağlı iken %2'si isi serbesttir. Yarılanma ömrü kısa olan progesteron karaciğerde pregnanedoile çevrilmektedir. Pregnanedoile çevrilmesinin ardından glukuronik asit ile konjuge olmuş bir biçimde vücuttan idrarla birlikte atılmaktadır.

### 2.5.2. Etki Mekanizması

Plazma progesteron seviyesi menstrüel siklusun foliküler fazında bulunan kadınlarda yaklaşık olarak 0.9 ng/ml, erkeklerde ise yaklaşık olarak 0.3 ng/ml seviyesindedir. Aradaki farkın sebebi ovaryan follikül hücrelerinin salgılamakta olduğu az seviyedeki progesterondur. Luteal faz esnasında korpus luteumdan salınmakta olan fazla miktar yaklaşık olarak ovaryan sekresyonunun iki kat daha fazla artışına sebep olmaktadır. Serum progesteron seviyesi bu durum sonucunda yaklaşık olarak 18 ng/ml pik değerine ulaşmaktadır.

Adenil siklazın aktivasyonu ile LH'nin, korpus luteum tarafından salgılanmakta olan progesteron üstündeki sahip olduğu uyarıcı etki sağlanmakta ve protein sentezine dayanan bir kademeyi daha içerisinde barındırmaktadır. Progesteron; meme, uterus ve beyin gibi temel hedef organlara etki etmektedir. Progesteron serviks ve vajende meydana gelen siklik değişiklikler ile endometirumda meydana gelen progestasyonel değişikliklerden sorumlu olmaktadır. Aynı zamanda myometrial hücrelerde uyarılabilirliği, spontan elektrik aktivitesini ve oksitosina olan duyarlılığı azalmakta bununla birlikte membran potansiyelleri artırmaktadır. Endometriumdaki östrojen reseptör sayısını progesteron azaltmaktadır. Ancak 17 beta östradiolünü ise aktifliği daha az östrojenlere dönüştürmektedir.

Memede lobüller ile alveollerin gelişimi progesteron tarafından uyarılmaktadır. Östrojen ile oluşturulan duktal dokunun farklılaşması, memenin indükler ve laktasyon esnasında sekretuar işlevini desteklemektedir.

Kompleks feedback etkilere sahip olan progesteron bu etkiler hipotalamik ve hipofizer düzeyde gerçekleşmektedir. Yüksek dozda progesteron LH salınımı inhibe etmekle birlikte östrojenin de inhibitör etkisini artırmakta ve ovulasyonun gerçekleşmesini engellemektedir.

Progesteron termojeniktir. Progesteron yüksekliği ovulasyon döneminde bazal vücut ısısının yükselmelerinden sorumludur.

Progesteron, solunumu uyarmaktadır. Erkeklere oranla luteal fazla bir kadının alveoler karbondioksit kısmi basınçlarının (P CO2) düşük olmasının sebebi progesterona bağlanabilmektedir. Bununla birlikte P CO2, gebelikte artan progesteron sekresyonu ile düşmektedir. Aldosteronun böbrek üzerindeki etkisi yüksek dozda progesteron ile engellenmekte ve natriüreze sebep olmaktadır. Hormon önemli bir anabolik etkiye sahip değildir.

Gebeliğin 10. haftasına kadar progesteron büyük oranda korpus luteumda üretilmektedir. Gebeliğin devam etmesi yaklaşık 7. haftaya kadar korpus luteumunun olup olmamasıyla doğrudan bir ilişki içerisindedir (Schneider vd., 1993). Plasenta tarafından 7. ile 10. hafta itibariyle gebelikte progesteron salınımı gerçekleşmektedir. Plasenta anne ve fetustan kendisi için gereken enzim aktivitesinde var olan eksikliği giderebilmek adına steroid sentezindeki gereken prosedürleri sağlamaya çalışmaktadır. Asetatın kolesterole ya da prekürsörlerine dönüşmesi plasentada neredeyse yok denecek kadardır. Progesteron sentezinin sağlanması için annenin kan akımından gereken kolesterol pregnenolon sağlanmaktadır. Çok az düzeyde fetal katkı vardır. Fetusun farklı bir nedenle ölmesine karşı progesteron düzeyinin yüksek kalması bunun bir göstergesi durumundadır. Bir başka ifadeyle, plasental-maternal ünitenin çalışması uygun bir biçimde gerçekleşmekteyse gebelikte sentezlenmekte olan progesteronun da sentezi gerçekleşmektedir. Ekzojen destek için erken gebelikte (10. haftaya kadar) günlük 100 mg progesteron gerekmektedir. Böylelikle yaklaşık 10-20 ng/ml maternal dolaşımda bir seviye elde edilmektedir (Schneider vd., 1993). Kimi zaman çok düşük serum progesteron seviyesi normal gebelik yaşayan kadınlarda saptanabilmektedir. Progesteron ölçümlerinin belirleyiciliği kişisel varyasyonların fazla olması nedeni ile sınırlı olmaktadır. 10. haftanın ardından plasenta tamamıyla progesteron üretimini üstlenmekte, kan seviyesi de git gide artmaktadır (Schneider vd., 1993). 100 ile 200 ng/ml arasında termde progesteron seviyesi değişmektedir. Günde yaklaşık olarak 250 mg progesteron plasentada üretilmektedir. Üretilmiş olan progesteronun çoğunluğu maternal sirkülasyona girmektedir. Östrojenin tersine, prekürsör miktarı, fetusun sağlık durumu, uteroplasental geçiş derecesi veya fetusun canlı olması ya da olmaması plasentanın progestoron üretimini değiştirmemektedir. Bunun nedeni, plasental progesteronun büyük

bir kısmının maternal kolestrolden sentezlenmesi ve fetusta prekürsör olmamasıdır. Maternal kan akımından trofoblastlara progesteronun sentezi için kullanılmakta olan kolesterol endositoz yolu ile düşük dansiteli lipoprotein kolestrol (LDL kolesterol) olarak girmektedir. Östrojen sayesinde gebelikte bu durum hızlandırılmaktadır (Albrecht ve Pepe, 1990). Fetus için gereken amino asitler LDL'nin protein içeriğinin hidrolizi ile sağlanmaktadır. Bununla birlikte esansiyel yağ asitleri de kolesterol esterlerinin hidrolizi sayesinde elde edilmektedir. Plasentada progesteron sentezinde diğer yapıların aksine tropik hormon kontrolünün varlığı net bilinememektedir (Begum-Hasan ve Murphy, 1992; Bhattacharyya vd., 1992). Plasentanın yanında az da olsa desidua ile fetüs membranlarda progesteron üretilebilmektedir (Mitchell vd., 1987). Fakat, bu noktada progesteronun sentezlenebilmesi için gereken en önemli prekürsör maternal kaynaklı LDL kolesterol değildir. Bu noktada önemli olan pregnenolon sülfattır. Doğumun regülasyonunda bu lokal steroid sentezinin rol almış olduğu düşünülmektedir.

Diğer steroidlerde olduğu gibi progesteronun etkileri, yeni bir mRNA sentezi başlatmak adına DNA'da bir etkinin ortaya çıkmasıyla olmaktadır. Steroidin yokluğunda progesteron reseptörü ısı şok proteinine bağlı bir haldedir. Sentetik bir steroid olan mifepriston reseptöre bağlanarak ısı şok proteininin salınmamasına neden olmakta böylece progesteronun bağlanması engellenmektedir. Gebeliğin devamı erken gebelik döneminde progesteronun endometriu gelişimi uyarabilmesi aynı zamanda uterus kasılmasını inhibe edebilmesine dayanmaktadır. Bu durumda mifespriston abortusa neden olmaktadır. Kimi ülkelerde mifepriston prostoglandinla kombine edilerek elektif abortus için kullanılabilmektedir.

11. kromozom üzerindeki bir tek genin farklılaşması işlemiyle progesteron reseptörünün iki izoformu üretilmektedir. Kesilmiş olan form "progesteron reseptör A" (PRA)'dır. Bu form aktifleştiği takdirde "progesteron reseptör B'nin" (PRB) birtakım etkilerini inhibe edebilmektedir. "Progesteron reseptör C" (PRC) insanlarda bulunan üçüncü bir izoformdur. Bu formun PRA ve PRB transkripsiyonel aktivitesini düzenlemiş olduğu düşünülmektedir. Fakat, izoformların varlığı konusunda fizyolojik belirtiler olmasına karşın bu konunun bir netlik kazansına ihtiyaç duyulmaktadır. Progesterona karşı ayrı ayrı doku spesifik cevaplar olduğu ifade edilmektedir.

### 2.5.3. Gebelikte Kullanımı

Gebelikte progesteron kullanımı ilk olarak luteal faz desteğiyle, erken gebelik kaybı, preterm doğumun önlenmesi, antepartum kanama ve cerrahi uygulama ardından kullanılmaktadır. Aynı zamanda;

- Korpus luteumun yeteri kadar progesteron üretmemesi sonucu implantasyon adına uygun endometrium gelişiminin olmaması,
- Mevcut progesterona luteal fazda endometriumun yetersiz yanıtı,

Subkoriyonik hematom, vaginal kanamayla ilgili komplikasyonların önüne geçilebilmesi için günümüzde 1. trimesterde kanıtlanarak literatüre girmiş herhangi bir tedavi bulunmamaktadır. İlk trimester kanamalı gebelerde birçok hekim progesteronu tedavide yaygın olarak kullanmaktadır. Düşük tekrarı olan hastalar için bunun yararı olabilmektedir. Profilaktik progesteron kullanımı erken doğum ve düşük doğumun önüne geçebilmek için kullanılabilmektedir.

- Daha önce bir erken doğum öyküsü bulunan gebelerde, erken doğumun önlenmesi için 24. hafta öncesinden başlayarak her gün 100 mg'dan fazla olmak kaydıyla progesteron kullanımının faydası olmaktadır.
- Vajinal progesteron kısa serviksi olan olgularda (≤ 15 mm) çok daha etkili olmaktadır.
- İkiz gebeliklerde önceden erken doğum öyküsü veya kısa serviks durumlarında progesteron kullanılabilmektedir.
- Progesteron kullanımı erken doğum eylemi durmuş olan olgularda devam edebilmektedir.

### 2.5.4. Uygulama Yolları

Oral, intramusküler, rektal, intrauterine, vajinal, subkutan, topical uygulamalar ile progesteron uygulanabilmektedir. Fakat bu yollar arasından gebelerde en çok tercih edilen yöntem intramuskuler, oral ve vajinal uygulamalardır.

Günlük 12,5-25-50 ya da 100 arasında intramusküler yöntem uygulanmaktadır. Ülkemizde "Prolutan Depot Ampül" olarak bulunan 17-alfa hidroksiprogesteron 3 günde

bir kere 341 mg şeklinde uygulaması mevcuttur. Aynı zaman günlük olarak intramüskuler progesteron uygulanabilmektedir (Progynex 50 mg ampül).

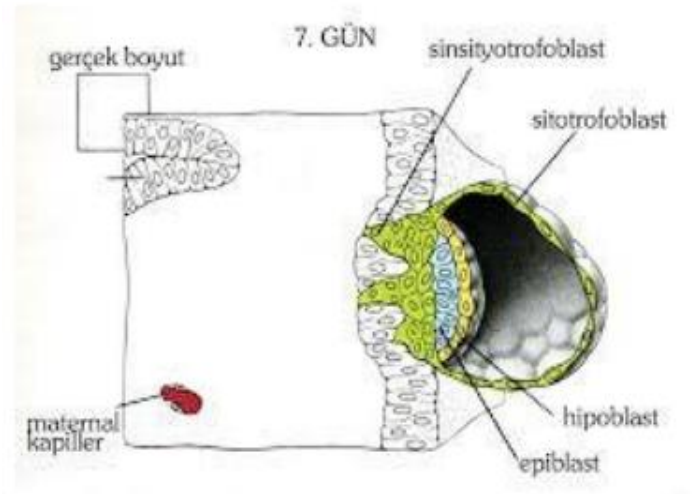
Progesteronun krem formları vajinal uygulamalarda günde 2 ya da 4 defa 50-100 mg, mikronize formanları günde 2 ya da 3 defa 200 mg olarak önerilmektedir. Salınımı yavaş jellerin ise günde 1-2 defa 90 mg kullanımı önerilmektedir.

Oral progesteron formlar içinde yer alan dydrogesterone (Duphaston) günde 3 defa 10 mg, medroksiprogesteron asetat günde 10-40 mg, mikronize formları ise günde 1 veya 2 kere 300 mg ya da günde 2 veya 3 kere 200 mg olarak uygulanmaktadır.

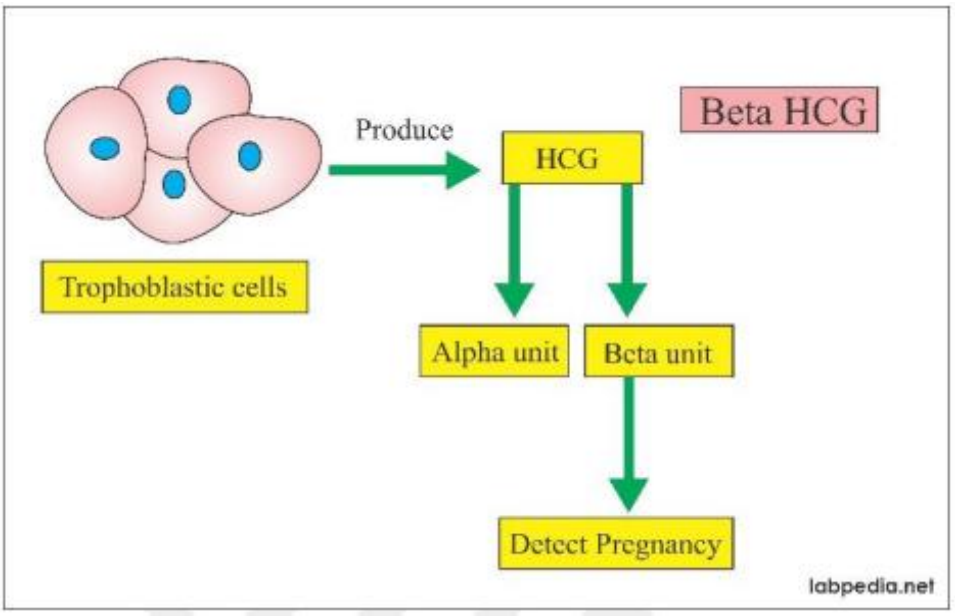
## 2.6. HCG

### 2.6.1. HCG'nin Yapısal Özellikleri

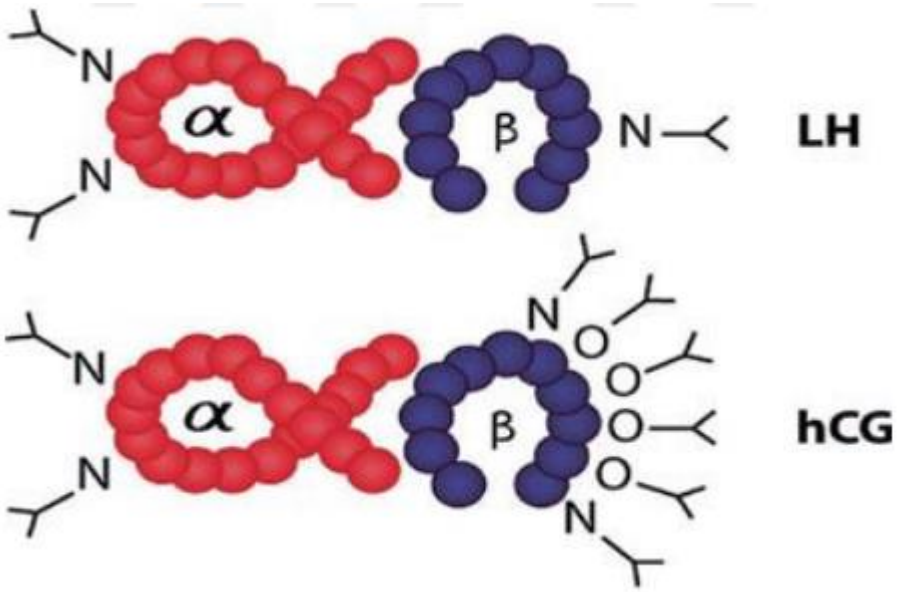
Non-kovalent hidrofobik ile iyonik bağların birbirlerine bağlı oldukları α ve β subüniteleri HCG'yi oluşturmaktadır (Şekil 3). Yaklaşık ağırlığı 36.000 dalton olan HCG molekülü, %25-41 oranında moleküler ağırlığının şeker yan zincirinden türetilmekte olduğu bir moleküldür (Cole, 2010).Alfa ünitesi ise 92 aminoasitten oluşup ve 14.000 dalton ağırlığa sahiptir. TSH, LH ve FSH hormonlarındaki alfa üniteleri ile aralarında benzerlikler bulunmaktadır. HCG hormonunun glikoprotein yapılı olan diğer hormonlardan ayırılmasını sağlayan on dört aminoasitten biri de beta ünitesidir. Beta ünitesi 22.000 dalton ağırlığına sahip olan bir ünitedir (Güven Tıp). Erken dönem gebeliğini tespit edebilme de görevli ünite ß-HCG ünitesidir (Cole, 2010).




**Şekil 3.** Sinsityotrofoblast hücreleri (Can,2015)




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




**Şekil 5.** hCG Yapısı (Esteves, 2015)

### 2.6.2. HCG'nin Görevleri

Erken gebelik döneminde progesteron salınımının devam ettirilmesi için korpus luteum fonksiyonunun devamlılığını sağlamak HCG'nin en önemli görevidir (Cole, 2010). HCG; LH hormonunun görevini üstlenmektedir. Bu sayede mensturasyon döneminin oluşmasını önlemektedir. Aynı zamanda hem endometriyumu desteklemekte

hem de stromal fibroblast fonksiyonunun artmasını sağlayarak uterusa destek sağlamaktadır. Anjiyogenezin uterus damarlamasını sağlamasında büyük bir rol oynamakta ve sağlıklı bir biçimde gebeliğin sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır. HCG; sitotrofoblast hücrelerinin hem büyümesini hem de farklılaşmasını desteklemektedir. Fetal gonad gelişiminde ve androjen sentezinde de etmiş olduğu teşvikler yadsınamaz bir konumdadır (Broekmans, 2007). Tüm bunlarla birlikte uterus miyometrumunun kasılmamasında rol oynayarak sağlıklı bir gebeliğin sürdürülmesi, fetal organların gelişmesi, büyümesi ve farklılaşmasında etkili olmaktadır. Uterusun büyümesini, uterus dokusunun plasental dokuyu reddetmesinin önüne geçerek sağlamaktadır (Cole, 2010).

### 2.5.3. Gebelikte ß-HCG Değerlerinin Önemi

1966 yılında Michell gerçekleştirmiş olduğu çalışmada, erken gebelik döneminde ölçülmüş olan ß- hCG değerleriyle nasıl bir gebelik sonuçlandığını ele almış ve ikisi arasında pozitif kolerasyonun olduğunu tespit etmiştir. Gerçekleştirilen çalışmada ß-HCG'nin almış olduğu değerler ile anne yaşınının bir arada değerlendirilmesi ile birlikte gebelik prognozuna dair birtakım tahminlerde bulunulabileceğini ifade etmişlerdir. Erken dönem gebelik tahminlerinde ß-hCG'nin kullanılmasının aynı zamanda önceden tekil ya da çoğul gebelik ihtimalinin ortaya çıkarılmasında fayda sağladığı bilinmektedir. Böyle bir durum karşısında hastaların bilgilendirilmesi sağlanarak kendilerini duygusal ve zihinsel olarak hazırlamanalarına zaman tanınmış olmaktadır (Zayed, 2001).

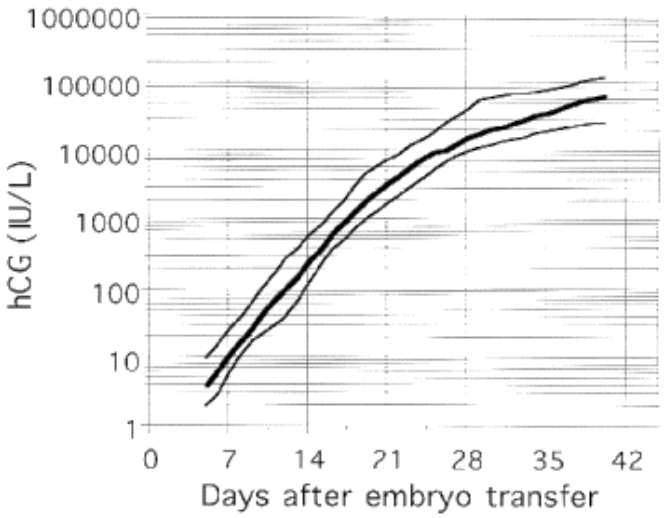
1995 yılında Guth ve arkadaşları bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada 14. gün ölçülen ß-hCG düzeyinin 200 mIU/ml'den fazla olduğu durumlarda sağlıklı bir hamileliğin devam etme oranı %91 olarak, düzeyin 600 mIU/ml'den olduğu durumlarda ise %100 oranında ikiz gebelik yaşanma ihtimali olduğu ifade edilmiştir. ß-hCG düzeyleri aynı zamanda ektotip bir gebelik olup olmadığının tahmininde de etkili olmaktadır.

### 2.6.4. Gebelikte ß-HCG Değerleri

Fertilizasyonun ardından geçen 6-8 gün aralığında ß-hCG anne karnında görülmektedir. ß-hCG'nin kanda maksimum seviyeye ulaşması 7. ve 10. haftalarda gerçekleşmektedir. ß-hCG değeri idrarda in vivo veya in vitro şartlarda 6-14 günün ardından yükselmeye başlamaktadır (Nepomnascny, 2008). Öncelikle karaciğer

tarafından katabolize edilmiş olan HCG'nin idrar ile %20'si dışarı atılmaktadır. Böbreklerde çekirdek parçalarına ayrılmakta olan ß alt ünitesi bu durumun ardından idrardan ölçülebilmektedir (Betz, 2019). Bir kadının kanında bulunan ß-hCG değeri ölçüldüğünde 5 mIU/ml'den az olduğu tespit edilirse bu kadının gebe olmadığı söylenebilmektedir. Gebe olunabilmesi için literatürde yer alan bilgilere bakıldığında kandaki ß-hCG değerinin 5 mIU/ml'den daha yüksek olması gerektiği tespit edilmiştir.

2018 yılında Pinheiro'nun gerçekleştirmiş olduğu çalışma doğrultusunda ß-hCG değerine 12. gün bakıldığında değerin 5- 25 mIU/ml arasında olması halinde tam anlamıyla gebeliğin varlığından bahsetmek mümkün olmamaktadır. Çünkü bu değere rastlandığında gebeliğin çok erken dönem bir gebelik olduğu ihtimali ortaya çıkmaktadır. 3 günün ardından ß-hCG değerinde bir yükselme olma olasılığı göz önünde bulundurularak yeniden test yapılmaktadır. Değerin 25 mIU/ml'nin üzerinde olması durumunda gebelikten bahsedilebilmektedir. 2007 yılında Huang, Zang ve Yu'nun yapmış oldukları çalışmada ß-hCG değerinin embriyo transferi ardından 11. gündeki değerinin 100 mIU/ml'den hatta 50 mIU/ml'den daha düşük olduğu durumlarda hem ß-hCG ölçümlerinin seri bir şekilde devam etmesi hem de ultrasonografi yönteminden destek alınması gerektiğini belirtmişlerdir. Bunların gerçekleştirilmesi ektopik gebeliklerin engellemesi ve ilk trimesterde meydana gelebilecek kayıpların önlenmesi açısından önem arz etmektedir.




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

### 2.6.5. ß-HCG'nin İkili Ölçümü

İki kere ß-hCG ölçümü gerçekleştirilmektedir. Bu sayede erken gebelik tahminlerinde ortaya çıkan ß-hCG'nin artış oranı ile gebeliğin sağlıklı bir şekilde devam edip etmeyeceğine yönelik tahminlerde bulunulabilmektedir. ß-hCG ölçümlerinden ilki değerin yükselişine dair güven verici bilgiler içeriyor olarak düşünülmesine karşın yine de gebelik hakkında tek başına yeterli bilgiler verememektedir. Dolayısıyla gebeliğe dair kesin bir tanı konuncaya dek seri bir şekilde ß-hCG takibi ultrasonografi ile desteklenmelidir. ß-hCG'nin seri bir biçimde gerçekleştirilen ölçümlerinde daha önceki dönemlerde gerçekleştirilen çalışmalarda rastlanan bulgusu ölçümlerin iki katına çıkması iken bugün gerçekleştirilen çalışmalarda ölçümlerin minimum değişiklik göstermesi olmuştur. Yapılan ilk ß-hCG ölçümünde değeri yüksek bir hasta saptandığında yapılacak olan ikinci ölçümde oranın %53 artması beklenmektedir. İkinci ölçümün ardından beklenen oranda bir artış olmadığı durumlarda gebeliğin düşük veya ektotip bir gebelik olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Beata, 2012). Tekli yapılmakta olan ß-hCG ölçümlerine göre seri bir biçimde yapılmakta olan ß-hCG ölçümleri gebelikte anormal bir durumu daha kolay saptayabilmektedir (Liu, Krenier, & Muasher, 1988). İkili ölçümler erken gebelik tanısının konduğu durumlarda gebeliklerin ne yönde seyrettiğine dair tahmin edilebilirliği sağlaması sebebiyle oldukça önemli bir rol üstlenmektedir. Aynı zamanda ikili ölçüm sayesinde ciddi sağlık sorunlarının başında gelen dış gebeliğin tahmininin de yapılabilmesi ß-hCG'nin ikili ölçümlerinin önemini artırmaktadır (Chen, 1997).

### 2.6.6. ß-HCG Hamilelik Dışında Hangi Durumlarda Artar

Gebelik dışında da insan koryonik hormonunun artış gösterdiğine rastlanabilmektedir. HCG, gestasyonel trofoblastik birtakım rahatsızlıklar sonucunda da yükselebilmektedir (Schmid, 2013). Bunun yanında hipofizden hCG üretimi, ektopik gebelik ve fantom ß-hCG'ye bağlı olarak ß-hCG oranında artış gözlenebilmektedir (Wagner, 2018). HCG, yumurtalık ve periferal germ hücreli kanser çeşitlerinde de artabilmektedir. Gebelik esnasında ß-hCG ilk olarak plasentada sinsityotrofoblastlarda üretilmektedir. Ancak akciğer, mide, kolon, testis ve karaciğerde de az miktarda hCG bulunmaktadır (Demirtaş, 2007).

### 2.6.7. ICSI Sonrası ß-HCG'nin Değerlendirilmesi

1978 yılından bugüne yardımcı üreme teknikleri büyük ölçüde gelişmiştir. Bu gelişmeler infertilite problemi yaşamakta olan bireyler adına umut olmaktadır. Hastalar için ICSI işleminin ardından bekleme süresi oldukça kritik olabilmektedir. YÜT ardından hastalar kimyasal veya ektopik gebelik, düşük ya da sağlıklı seyreden gebelik yaşayabilmektedir (Annan, 2013). ß-hCG ölçümleri erken dönemde ortaya çıkabilecek sorunlar karşısında hastalar ve klinisyenlere önlem alabilmeleri adına imkân tanımaktadır.

Embriyoların ICSI laboratuvarların uterusa yerleştirilmesi fertilizasyonun ardından 2-3 ya da 5-6 gün sonra yapılmaktadır. Klivaj evresi olan 3. gün veya blastosist evresi olan 5. günde yapılan embriyo transferleri sonucunda ß-hCG değerlerinde farklılıklar meydana gelebilmektedir (Kathiresan ve arkadaşları, 2011). ß-hCG'nin kandaki artış miktarı oosit toplama uygulamasının ardından 12. günde, 3. gün yapılan embriyo transferinin ardından 9. günde, 5. gün yapılan blastosist transferinin ardından ise 7. günde gerçekleşmektedir. 48 saat ardından ß-hCG'de ortaya çıkan artış ile ultrasonografik görüntüleme işleminin ardından elde edilen bilgiler doğrultusunda gebelikten söz edilebilmektedir. Bir gebeliğin kimyasal gebelik olduğuna dair tahminde bulunulabilmesi için ß-hCG değerinde geçici bir artışın ya da düşüşün olması gerekmektedir (Annan, 2013).

## 2.7. Yaş ile ß-HCG İlişkisi

ß-hCG hormonu, anne yaşı artışına paralel olarak azalma göstermektedir (Haavaldsen Fedorcsak, Tanbo, & Eskild, 2014). Abdulrida 2010 yılında yapmış olduğu çalışma sonucunda ß-hCG hormonunun yaş artışına bağlı olarak azaldığını tespit etmiştir. Ancak 2014 yılında Ueno ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada ß-hCG seviyeleri ile anne yaşının arasında herhangi bir anlamlı kolerasyonun bulunmadığını tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada canlı doğum oranlarının anne yaşının artışına bağlı olarak azaldığını ileri sürmüşlerdir. Aynı zamanda 34 yaş altında olan ve ektopik gebelik tanısına sahip olan hastaların ß-hCG değerlerine göre 35 yaşın üzerinde olan ektopik gebelik tanısına sahip olan hastaların ölçülen ß-hCG değerlerinin yüksek olduğunu ifade etmişlerdir. Ancak bu durumun sebebini hala açıklayamadıklarını dile getirmişlerdir. ß-hCG, trofoblast hücrelerinde sentezlenmektedir. Bu sebeple yaşı büyük olan kadınlarda erken

gebelikte ß-hCG'nin düşük konsantrasyonları trofoblast hücrelerinde fonksiyonel bozulma ya da gecikmiş proliferasyonu yansıtabilmektedir (Haavaldsen ,2014). Doğurganlık 35 yaş ile birlikte belirgin bir biçimde azalmaktadır (Ieveld, 1998). Ovarian folliküllerin sayısı, verimliliği, kalitesi 35 yaş ile birlikte büyük ölçüde azalmaktadır (Broekmans, 2007).

# BÖLÜM 2. YÖNTEM

## Araştırma Modeli

Hastalar içerisinde HCG günü progesteron düzeyi < 1ng/mL ve 1-1,5 1ng/mL olan grubun; yaş, vücut kitle indeksi, ovulasyonun tetiklendiği gün bakılan progesteron ve estradiol(E2) düzeyleri kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların demografik verileri, bazal ve ovulasyonun tetiklendiği güne ait diğer hormonal değerleri ve İlk Beta-HCG değerleri alınmıştır. Kaydedilen verilere arşiv hasta dosyalarından ulaşılmıştır.

## Evren ve Örneklem

Çalışma grubuna dahil edilen hasta karakteristikleri: İnfertil çiftten kadın yaşının 20-43 yaş arası olanlar, Bilinen endokrin bozukluğun (Hiperandrojenizm, Hiperprolaktinemi, Hipogonadizm, Tiroid Disfonksiyonu) olmayan Açıklanamayan infertilite hastalarıdır. Çalışma grubunun dışında tutulan hastalar, klinik gebelik sonucuna ulaşılamayanlar, 20 yaş altı ya da 43 yaş üstünde olanlar, donma çözme siklüsü ile embriyo transferi yapılanlar ve genetik anormalliği olan hastalardır.

## Veriler ve Toplanması

Bu çalışmaya, 2010 ve 2019 tarihleri arasında Altunizade Acıbadem Hastanesi Yardımcı Üreme Merkezi'ne çocuk istemi ile başvuran ve açıklanamayan infertilite tanısı alan primer ve sekonder infertil 2345 hastalar dahil edildi. Çalışma; retrospektif randomize ve tek merkezli olarak yürütüldü. Çalışma öncesi, Maltepe Üniversitesi Etik Kurulu'nun izni alındı.

## Verilerin Çözümlenmesi ve Yorumlanması

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22 programı kullanıldı. İki yönlü P değeri < 0.05 anlamlı kabul edildi. Sürekli değiskenlerde ortalama, ortanca, standart sapma, en küçük değer, en büyük değer ve örneklem büyüklüğüne yer verildi. Kategorik veriler icin, sıklık ve yüzdelere (%) yer verildi. Tüm değiskenlerin, normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilirken gruplar arasındaki varyansların homojenitesi Levene test ile kontrol edildi. Normal dağılım

özelliği göstermeyen gruplarda iki grubu karşılaştırmak amacıyla non-parametrik Mann Whitney-U testi kullanıldı. Normallik ve varyans homojenliği varsayımı sağlandığı durumda iki grup kıyaslamasında T-test kullanıldı.Bağımsız iki grupta kategorik değişkenin kıyaslamasında Pearson Chi-Square testi kullanıldı. İdeal eşik P ve P/E2 değerlerinin saptanması amacıyla Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi uygulanmıştır.

# BÖLÜM 3. BULGULAR VE YORUMLAR

Araştırmanın bu bölümünde, çalışmanın amaçlarını yansıtan belli başlıklar halinde, elde edilen bulgulara ve devamında ise bu bulgular doğrultusunda yapılan yorumlara yer verilmiştir.

## Bulgular

**Tablo 1**. Kadın ve Erkek hastaların Yaşları Açısından Dağılımları

| Tanımlayıcı istatistikler | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | Min. | Max. | Ortalama | Std. Sapma |
| **Kadın yas** | 2345 | 20 | 43 | 32,9795 | 5,00431 |
| **Erkek yas** | 2345 | 21 | 65 | 35,948 | 5,7334 |

Tablo 2'de görüldüğü üzere araştırmaya katılan kadın hastaların yaşları 20-43 arasında olmakta ve ortalama 32,97±5,004'tür. Erkek hastaların yaşları ise 21-65 arasında olmakta ve ortalama 35,948±5,7334'tür.

**Tablo 2.** Kadın HASTAların Boyları ve Kiloları Açısından Dağılımları

| Tanımlayıcı istatistikler | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | Min. | Max. | Ortalama | Std. Sapma |
| **Boy** | 2345 | 1,30 | 1,88 | 1,6345 | ,05987 |
| **Kilo** | 2345 | 35 | 137 | 63,5868 | 11,53741 |

Tablo 3'de görüldüğü üzere araştırmaya katılan kadın hastaların boyları 1,30-1,88 cm uzunlukta ve ortalama 1,6345±,05987'dir. Kadın hastaların kiloları ise 35-137 arasında olmakta ve ortalama 63,5868±11,53741'dir.

**Tablo 3.** HASTAların vki Değerleri Açısından Dağılımları

| Tanımlayıcı istatistikler | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | Min. | Max. | Ortalama | Std. Sapma |
| **VKİ** | 2345 | 12,70 | 46,31 | 23,8222 | 4,25548 |

Tablo 4'de görüldüğü üzere araştırmaya katılan kadın hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri 12,70-46,31 arasında olmakta ve ortalama 23,8222±4,25548'dir.

## Araştırmanın Hipotezine İlişkin Bulgular

Bu bölümde araştırmanın amacına yönelik oluşturulan hipotezlere ilişkin bulgular yer almaktadır.

Araştırmaya katılan hastaların Progesteron Seviye düzeylerinin yaş, vücut kitle indeksi, embriyo 3. ve 5. gün, E2 seviyeleri, matür oosit sayıları ve elde edilen oosit sayılarına göre farklılaşma durumlarını belirlenmesi için One-Way ANOVA testi yapılmış ve sonuçları Tablo 5'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.** HASTAların Yaş, Vücut Kitle İndeksi, Embriyo 3. ve 5. Gün, E2 Seviyeleri, Matür Oosit Sayıları Ve Elde Edilen Oosit Sayısının Progesteron Seviyeler Arasındaki İlişki

| | **Progesteron seviyeleri** | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Progesteron Seviyesi 1'den Küçük** | | | | | **Progesteron Seviyesi 1-1,5 Arasında** | | | | | |
| | N | Maxi. | Min. | Ortalama | Standart sapma | N | Maxi. | Min. | Ortalama | Standart sapma | P |
| **Kadın yaş** | 1836 | 43,00 | 20,00 | 33,17 | 4,96 | 509 | 43,00 | 20,00 | 32,29 | 5,12 | ,328 |
| **Vücut kitle indeksi** | 1836 | 46,31 | 12,70 | 23,89 | 4,32 | 509 | 43,75 | 16,18 | 23,58 | 4,01 | **,020** |
| **E2 seviyeleri** | 1836 | 20251,00 | 8,70 | 1386,04 | 988,45 | 509 | 9697,00 | 115,00 | 1959,73 | 1128,06 | **,000** |
| **Matür oosit sayısı** | 1836 | 110,00 | ,00 | 7,14 | 5,00 | 509 | 25,00 | ,00 | 8,76 | 4,33 | **,000** |
| **Elde edilen oosit sayısı** | 1836 | 40,00 | 1,00 | 9,31 | 5,09 | 509 | 32,00 | 1,00 | 11,86 | 5,45 | **,000** |
| **Embriyo 3. ve 5. gün** | 1836 | 3,000 | ,000 | ,06 | ,359 | 509 | 3,000 | ,000 | ,09 | ,439 | **,004** |

HCG günü progesteron düzeyi < 1ng/mL ve 1 ile 1,5 1ng/mL 2 gruptaki hastaların yaşları arasinda fark izlenmedi (p= ,328).Hastaların VKİ, E2 değerleri,toplam oosit sayısı, matür oosit sayısı, 3. ve 5. Gün embriyo sayıları arasında anlamlı olarak fark izlendi (p= ,000, p= 0,000 ve p= ,004 ) (Tablo 4).

**Tablo 5.** HASTAların Canlı Doğum Sonuçları,ilk Bhcg, Düşük Oranları, Gebelik Oranları ve Gebelik Haftası Oranları Arasındaki İlişki

| | **Progesteron seviyeleri** | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Progesteron Seviyesi 1'den Küçük** | | | | **Progesteron Seviyesi 1-1,5 Arasında** | | | | P |
| | N | Ortalama | Std. Sapma | Std. Hata | N | Ortalama | Std. Sapma | Std. Hata | |
| **Canlı Doğum Sonuçları** | 1836 | ,89 | ,308 | ,016 | 509 | ,90 | ,304 | ,031 | ,920 |
| **Gebelik Oranları** | 1836 | ,622 | ,485 | ,011 | 509 | ,652 | ,477 | ,021 | ,211 |
| **İlkBHCG** | 1836 | 156,8344 | 231,0673 | 6,9860 | 509 | 182,3128 | 206,5690 | 11,5838 | ,086 |
| **Düşük Oranları** | 1836 | 3,70 | 2,04 | ,06 | 509 | 3,55 | 2,03 | ,12 | ,072 |
| **Gebelik Haftası** | 1836 | 37 | 4,204 | ,233 | 509 | 35 | 6,525 | ,688 | ,575 |

Verilerin değerlendirilmesi sonucu, iki grubun, gebelikte ilk β-Hcg değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (156,83±6,99 vs 182,31±11,58, p=0.86). Gebelik, düşük, canlı doğum oranları ve doğumda gebelik haftası yönünden her iki grup için anlamlı fark izlenmedi (p= ,211, p= ,072, p= ,920ve p= ,575) (Tablo 5).

# Yorumlar

Hastaların Vücut Kitle İndeksi, E2, Matür oosit sayısı, elde edilen oosit sayısı ve embriyo gelişimi 3. ve 5. gün ile progesteron seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir.

Hastaların yaşları, canlı doğum sonuçları,İlkBHCG, düşük oranları,gebelik haftası oranları ve gebelik oranları ile progesteron seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda E2 seviyesi ile progesteron değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p= ,000). Çalışmamızı destekler nitelikte Joo ve ark., serum E2 seviyesi 4000 pg/ml' ye kadar arttıkça gebelik ve implantasyon oranının giderek arttığını; ancak bu seviyenin üzerinde gebelik oranlarında düşüş olduğunu göstermişlerdir (Joo vd., 2009).Blazar ve ark. ise 2500 pg/ml' ye kadar gebelik oranlarının giderek arttığını, E2 seviyesi 2500 pg/ml'ye ulaşınca bu oranın plato çizdiğini göstermiştir (Blazar vd., 2004).

Wu ve ark., farklı serum E2 düzeylerine ulaşmış hastaları oosit fertilizasyonu ve embriyo kalitesi açılarından karşılaştırmış; ancak aralarında anlamlı fark bulmamışlardır. Dolayısıyla oosit ve embriyo kalitesinin yüksek serum E2 değerinden etkilenmediğini savunmuşlardır. Ayrıca serum E2 seviyesinin 5000 pg/ml' nin üzerinde olan hastalarda daha düşük gebelik ve implantasyon oranları elde etmişler; bu düşük oranın özellikle endometriyal kaynaklı olduğunu düşünmüşlerdir. Asenkronize endometriyal gelişim, gelişmiş stromaya göre yetersiz kalan glanduler maturasyon, suboptimal endometriyal perfüzyon ve implantasyonla ilgili aberran uterin ekspresyon genleri suçlanmıştır (Wu vd., 2007; Pena vd.,2002)

Yüksek serum P değerinin, endometrial gelişme, matürite (Xu vd., 2012; Van Vaerenbergh vd,, 2011) ve gen ekspresyonlarındaki problemler (Labarta vd., 2011) nedeniyle endometrial reseptiviteye zarar verdiği bilinmektedir. Bunu destekler şekilde, farklı KOS protokolleriyle yapılan çalışmalarda hCG günü serum P değeri 1.5 ng/mL'yi geçtiğinde IVF sonuçlarının gebelik oranları açısından daha düşük olduğu gösterilmiştir (Bosch vd., 2003; Elgindy, 2011) ve bu durum prematür luteinizasyon şeklinde tanımlanmıştır.

Elgindy ile arkadaşları,long-agonist protokolün kullanılmış olduğu ivf sikluslarında P/E2'nin önemini 2011 tarihinde yayınlamış oldukları prospektif çalışmada ele almışlardır. Çalışmada "bölünme dönemi embriyo transferi (2. ve 3. gün) yapılan sikluslarda hCG günü P değeri >1.5 ng/mL olduğunda ve P/E2 oranı 0.55 i geçtiğinde klinik gebelik oranının düştüğünü göstermiş ancak blastokist transferi yapılanlarda bu parametrelerin klinik gebelik oranını öngörmediğini"ortaya koymuşlardır (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008). P/E2 oranının uygulanan tedavi başarısı üzerinde göstermiş olduğu etkilerin GnRH antagonist sikluslarında araştırılmış olduğu başka bir çalışmada "P/E2 >0.48 olduğu takdirde devam eden gebelik ve canlı doğum oranlarının düştüğü ancak buna rağmen GnRH antagonist protokolü kullanılan bu sikluslarda P/E2 oranının IVF sonuçları açısından zayıf bir prediktör olduğunu" sonucu ortaya konulmuştur (Looman vd., 1998).

Shalom-Paz ve arkadaşlarının 2015 tarihinde yayınlamış oldukları çalışmada ise farklı stimülasyon protokollerini (short agonist, antagonist protokoller ve long agonist) içermekte olan ivf siklusları karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalar sonucunda hepsinde canlı doğum oranının kötü olduğu prognostik faktörü P/E2 ≥0.45 oranı olarak tespit edilmiştir (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008). Buna benzer Mascarenhas ve arkadaşlarının 2015 yılında yapmış olduğu farklı stimülasyon protokolleri ile yapılmış olan başka bir araştırmada ise "P ≥1.5 ng/mL olan sikluslar, P/E2 oranı >1 ng/mL ve ≤1 ng/mL olanlar" biçiminde alt gruplar oluşturulmuş, oluşturulmuş olan bu alt gruplar P <1.5 ng/mL olan sikluslar ile karşılaştırılarak "artmış P değerinin kötü prognostik etkisinin sadece aynı zamanda P/E2 oranı >1 olanlara kısıtlı olduğu" sonucuna ulaşılmıştır (Lawson vd. 2003).

# BÖLÜM 4. SONUÇ

Verilerin değerlendirilmesi sonucu, iki grubun, gebelikte ilk β-HCG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (156,83±6,99 vs 182,31±11,58, p=0.86). IVF siklüslerinde, hCG günü progesteron seviyesinin gebelikte ilk β-Hcg değerlerini etkilemediği çalışmamızda gebelik, düşük, canlı doğum oranları ve doğumda gebelik haftası yönünden de fark izlenmemiştir. Progesteron değerlerinin endometrium reseptivitesi ve gebelik sonuçları üzerindeki etkisi bu çalışmada hasta sayısı ve demografik özelliklerinden kaynaklanabilir.

## Özet

Yardımcı üreme teknikleri normal yollarla gebe kalamayan kadınlar için oldukça önemli katkılar sağlamaktadır. Çalışmaya, Altunizade Acıbadem Hastanesi Yardımcı Üreme Merkezi'ne 2010 ve 2019 yılları arasında başvuru yapmış olan ve açıklanamayan infertilite tanısı konmuş olan 2345 infertil hastalar dahil edilmiştir. Tek merkezli ve retrospektif randomize ile çalışma yürütülmüştür. Maltepe Üniversitesi Etik Kurulundan çalışma öncesi gerekli izinler alınmıştır. Araştırmaya dahil edilen hastaların canlı doğum sonuçları, ilk BHCG oranları, yaşları, gebelik ve düşük oranları ile progesteron seviyelerinin arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

## Yargı

IVF de HCG günü progesteron düzeyi ile gebelik oranı ilişkisi ve embriyo transfer rejiminin belirlenmesi konusunda zaten bir konsensüs vardır. Biz ise çalışmamızdaki hipotezlerden yola çıkarak yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalan kadınların progesteron seviyelerinin hangi alt parametreleri etkilediklerini ortaya koyduk. Bu doğrultuda araştırmaya katılım sağlayan hastaların matür oosit sayısı, elde edilen oosit sayısı, elde edilmiş olan embriyonun 3. ve 5. gün, E2 değerleri ile progesteron seviyelerinin arasında anlamlı bir farklılığın olduğu tespit edildi.

## Öneriler

IUI ve IVF sikluslarında HCG günü görülmekte olan progesteron değerlerinin yüksekliğinin gebelik oranı üzerinde olumsuz etkili olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla GnRH antagonist bu sikluslarda kullanılmalıdır. Gerçekleştirilen çalışmalarının gücünün

artırılabilmesi ve yapılan çalışmalardan çok daha anlamlı sonuçların elde edilebilmesi için hasta sayısının daha yüksek olduğu, matür oosit sayısı, elde edilen oosit sayısı, elde edilmiş olan embriyonun 3. ve 5. Günkü kaliteleri gibi alt parametrelerin de araştırılacağı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

# KAYNAKÇA


Akdeniz F, Gönül S. (2004). Kadınlarda üreme olayları ile depresyon ilişkisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 2: 70-74.

Akın A. (2008). *Türkiye'de kadın çalışmalarında sağlık nerede?* 1. Kadın Sağlığı Kongresi, Kongre Kitabı, Ankara.

Akın H. (2005). *Kontrollü overyan hiperstimulasyon uygulanan infertil olgularda GNRH antagonist ve agonist uzun protokollerinin karşılaştırılması.* T.C. Sağlık Bakanlığı Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık Tezi,İstanbul, (Danışman: Doç.Dr. Süha Sönmez).

Aktürk F. (2006). *Türk toplumunun yardımcı üreme tekniklerine bakışı.* Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Afyon, (Danışman: Doç. Dr. Mehmet Yılmazer).

Albrecht ED, Pepe GJ. (1990). *Placental steroid hormone biosynthesis in primate pregnancy*. Endocrine reviews. 11(1):124-50.

Amin M, Abdel-Kareem O, Takekida S. (2003). *Up-date management of non-responder to clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome*. Kobe J Med. Sci, 49(3): 59-73.

Andersen AN, Devroey P, Arce JC. (2006). *Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF*: a randomized assessor-blind controlled trial. Hum Reprod;21:3217-27.

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.

Aşcı Ö, Beji N. (2012). İnfertilite danışmanlığı. *İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*, 20(2): 154-159.

Aşkın L. (2002). *Doğum ve kadın sağlığı hemşireliği*. Genişletilmiş V. Baskı, Sistem Ofset, Ankara.

Ata, B., Capuzzo, M., Turkgeldi, E., Yildiz, S., & La Marca, A. (2020). Progestins for pituitary suppression during ovarian stimulation for ART: a comprehensive and systematic review including meta-analyses. *Human Reproduction Update*.

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

Begum-Hasan J, Murphy B. (1992). In vitro stimulation of placental progesterone production by 19-nortestosterone and C19 steroids in early human pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*;75(3):838-45.

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

Bhattacharyya S, Chaudhary J, Das C. ( 1992). *Antibodies to hCG inhibit progesterone production from human syncytiotrophoblast cells*. Placenta. 13(2):135-9.

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

Blazar AS, Hogan JW, Frankfurter D, Hackett Rİ, Keefe DL. (2004). *Serum estradiol positively predicts outcomes in patients undergoing in vitro fertilization*. Fertil Steril 2004; 81:1707-9.

Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Jenkins J, Pellicer A. (2010). *Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization*: analysis of over 4000 cycles. Hum Reprod; 25: 2092–100.

Bosch E, Valencia I, Escudero E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Pellicer A. (2003). *Premature luteinization during gonadotropin- releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome*. Fertil Steril; 80: 1444–9.

Bosch E, Valencia I, Escudero E, et al. (2003). *Premature luteinization during gonadotropin- releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome*. Fertil Steril; 80: 1444.

Bozdağ, G., Türkyılmaz, E., Yıldız, S., Mümüşoğlu, S., & Yaralı, H. (2020). Progesterone Elevation and Preventive Strategies to Avoid Implantation Failure. In *Seminars in reproductive medicine*. Thieme Medical Publishers.

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,

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

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.

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

Cousineau T, Domar A. (2007). *Psychological impact of infertiliti*.best. Practice&Research, 21(2): 293-308.

Davis B. (2001). *Prenatal maternal Stres*. Nursing Resarch, 15: 215-216.

Daya S, Gunby J. (2004). *Luteal phase support in assisted reproduction cycles*. Cochrone Database of Systematic Reviews; Issue 3.

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

Demiryay A. (2006). *Gebe kadınların algıladıkları fiziksel ve emosyonel yakınmalar*. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Afyon, (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Nihal Cengiz).

Denson V. (2006). *Diagnosis and management of infertility*. J Nurse Pract, 1: 380386.

Devran A, Doğan M, Mollamahmutoğlu L. (2009). IVF tedavisi alan kadın hastaların yaşadığı psikososyal sorunlar. *Jinekoloji Obstetrik ve Neonatoloji Dergisi*, 4(16): 588-592.

Dickens BM, Cook RJ. (2008). Multiple Pregnancy: Legal and ethical Issues. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 103: 270- 274.

Doyurgan T. (2009). *Gebelik ve gebelik sonrası dönemdeki kadınların uyum düzeyleri*. Ondokuzmayıs Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Samsun, (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Mehmet E. Sardoğan).

Dyer SJ. (2007). The value of children in africa countries- insights from studies on infertility. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 28(2): 69-77.

Elgindy EA. (2011). *Progesterone level and progesterone/estradiol ratio on the day of hCG administration*: detrimental cutoff levels and new treatment strategy. Fertil Steril. 2011;95:1639-44.

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

Faramarzi M, Alipor A, Esmaelzadeh S, Kheirkhah F, Poladi K, Pash H. (2008). *Treatment of depression and anxiety in infertile women*: Cognitive behavioral therapy versus fluoxetine. J Affect Disord, 108:159-164.

Fleming R, Jenkins J. (2010). *The source and implications of progesterone rise during the follicular phase of assisted reproduction cycles*. Reprod Biomed Online; 21: 446- 9.

Garcia JE, (1993). *Gonadotropin-releasing hormone and its analogues*: applications in gynecology.Clin Obstet Gynecol. Sep;36(3):719-26

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.

Hahn CS. (2001). Review: Psychosocial well-being of parents and their children born after assisted reproduction. *Journal of Pediatric Psychology*, 26(8): 525-538.

Hoff JD, Quigley ME, Yen SS. (1983). *Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation*. J Clin Endocrinol Metab; 57: 792–6.

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

Inhorn, M. C., & Patrizio, P. (2015). *Infertility around the globe: New thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century*. Human Reproduction Update, 21(4), 411-426. https://doi.org/10.1093/humupd/dmv016

Jones, HW. (1996). *What has happened?Where are we?,*Hum Reprod;11(suppl.1.1):7-24

Joo BS, Park SH, An BM, Kim KS. (2009). *Serum estradiol levels during controlled ovarian hyperstimulation influence the pregnancy outcome of in vitro fertilization in a concentration-dependent manner*. Fertil Steril;93(2):442-6. (Joo vd., 2009).

Kesgin C, Topuzoğlu A. (2006). Sağlığın tanımı; Başa çıkma. *İstanbul Kültür Üniversitesi Dergisi*, 3: 47-49.

Kırca N. (2011). *İnfertilite tedavisinde başarılı olmuş kadınların tedavi sürecinde yaşadıkları psikososyal sorunların değerlendirilmesi*. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Erzurum, (Danışman: Prof. Dr. Türkan Pasinlioğlu).

Koyun A, Taşkın L, Terzioğlu F. (2011). *Yaşam dönemlerine göre kadın sağlığı ve ruhsal işlevler: hemşirelik yaklaşımlarının değerlendirilmesi*. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 3(1): 67-99.

Kuş C. (2008). *İnfertilite durumunda kadınların yaşam kalitesi ve algıladıkları sosyal desteğin belirlenmesi*. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Nimet Sevgi Gençalp).

Kyrou D, Al-Azemi M, Papanikolaou EG, Donoso P, Tziomalos K, Devroey P, Fatemi HM. (2012). *The relationship of premature progesterone rise with serum estradiol levels and number of follicles in GnRH antagonist/recombinant FSH-stimulated cycles*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Jun;162(2):165-8.

Labarta E, Martinez-Conejero JA, Alama P, et al. (2011). *Endometrial receptivity is affected in women with high circulating progesterone levels at the end of the follicular phase*: a functional genomics analysis. Hum Reprod. 2011;26:1813-25.

Lawson R, El-Toukhy T, Kassab A et al, (2003). *Poor response to ovulation induction is a stronger predictor of early menopause than elevated basal FSH: a life table analysis*. Hum Reprod 18:527-533.

Looman CW, den Tonkelaar I, te Velde ER, 1998, *Menstrual cycle length preceding menopause in relation to age at menopause.* Maturitas 29:115-123

Matorras R, Ruiz JI, Mendoza R, Ruiz N, Sanjurjo P and Rodríguez-Escudero FJ. (1998*). Fatty acid composition of fertilization—failed human oocytes*. Hum. Reprod;13:2227– 30.

Mitchell BF, Challis JR, Lukash L. (1987). *Progesterone synthesis by human amnion, chorion, and decidua at term.* Am J Obstet Gynecol. 157(2):349-53.

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.

Özdeğirmenci Ö, Dölen İ. (2009). *Yardımcı üreme teknikleri ve etik, A'dan Z'ye yardımcı üreme teknikleri*. Palme Yayıncılık, 397-405.

Pabuccu R, Akar ME, (2005). *Luteal phase support in assisted reproductive technology, Curr Opin Obstet Gynecol*. Jun;17(3):277-81.

Papanikolaou EG, Pados G, Grimbizis G, Bili E, Kyriazi L, Polyzos NP, Humaidan P, Tournaye H, Tarlatzis B. (2012). *GnRH-agonist versus GnRH- antagonist IVF cycles: is the reproductive outcome affected by the incidence of progesterone elevation on the day of HCG triggering? A randomized prospective study*. Hum. Reprod; 27: 1822–1828.

Peña JE, Chang PL, Chan L, Zeitoun K, Thornton MH, Sauer MV. (2002). *Supraphysiological estradiol levels do not affect oocyte and embryo quality in oocyte donation cycles.* Hum Reprod;17(1):83-87.

Potur D. (2003). İlk *gebelikte beden imajının algılanma durumunun değerlendirilmesi*. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. Necmiye Sabuncu).

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2008). *Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss*. Fertil Steril; 90:560.

Requena A, Herrero J, Landeras J, Navarro E, Neyro JL, Salvador C, et al. (2008). *Use of letrozole in assisted reproduction:* a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update;14(6):571-82.

Roque M, Valle M, Sampaio M, Geber S, Checa MA. (2015). *Ratio of progesterone-to-number of follicles as a prognostic tool for in vitro fertilization cycles*. J Assist Reprod Genet. Jun;32(6):951- 7.

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

Schneider MA, Davies MC, Honour JW. (1993). *The timing of placental competence in pregnancy after oocyte donation.* Fertility and sterility. 59(5):1059-64.

Shalom-Paz E, Aslih N, Samara N, et al. (2015). *Late follicular progesterone to estradiol ratio is not influenced by protocols or gonadotropins used.* Reprod Biol Endocrinol;13:119.

Shufaro Y, Sapir O, Oron G, Ben Haroush A, Garor R, Pinkas H, Shochat T, Fisch B. (2015). *Progesterone-to-follicle index is better correlated with in vitro fertilization cycle outcome than blood progesterone level*. Fertil Steril. Mar;103(3): 669- 74.e3.

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.

Şirin A. (2008). *Kadın sağlığı.* Bedray Yayıncılık Ltd. Şti. Birinci Baskı. ISBN: 978-605-5989-07-1.

T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. (1998). *Sağlığın Teşviki ve Geliştirilmesi Sözlüğü.* Dünya Sağlık Örgütü, Bakanlık Yayın No: 814, ISBN: 978-975-590-361-3.

T.C. Sağlık Bakanlığı.(2010). Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2008). Obesity and reproduction : an educational bulletin. Fertility and Sterility;90(5):21-29.

Van Vaerenbergh I, Fatemi HM, Blockeel C, et al. (2011). *Progesterone rise on HCG day in GnRH antagonist/rFSH stimulated cycles affects endometrial gene expression*. Reprod Biomed Online;22:263-71.

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

Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Tarlatzis BC. (2013). Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. Hum. Reprod. Update; 19: 433–457.

Wu C, Kuo T, Wu H, Yeh G, Tsai H. (2002). *High serum estradiol levels are not detrimental to in vitro fertilization outcome*. Tawainese J Obstet Gynecol 2007;46(1):54-59.

Xu B, Li Z, Zhang H, et al. (2012). Serum progesterone level effects on the outcome of in vitro fertilization in patients with different ovarian response: an analysis of more than 10,000 cycles. Fertil Steril.;97:1321-7 e1-4.

Yahşi S. (2010). *Primer infertil kadınlarda psikososyal sorunların IVF başarısı üzerine etkileri.* Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Kocaeli, (Danışman: A. Tamer Eker).

Yanıkkerem E, Kavlak O, Ümran S. (2008). *İnfertil çiftlerin yaşadıkları sorunlar ve hemşirelik yaklaşımı.* Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 11: 4.

Yıldırım M. (2000). *Klinik infertilite.* Ankara, Eryılmaz Ofset, 2. Baskı.

Younis JS, Matilsky M, Radin O, Ben-Ami M. (2001). Increased progesterone/estradiol ratio in the late follicular phase could be related to low ovarian reserve in in vitro fertilization-embryo transfer cycles with a long gonadotropin-releasing hormone agonist. Fertil Steril;76:294-9.

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.