5. GÜN GERÇEKLEŞEN DONDURULMUŞ-ÇÖZÜLMÜŞ EMBRİYO VE TAZE EMBRİYO TRANSFERLERİ SONRASINDA KANDA KANTİTATİF ÖLÇÜLEN 10. GÜN β-HCG SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Gülçin Deşer
181503104

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı
Klinik Embriyoloji Yüksek Lisans Programı
Danışmanı: Prof.Dr. Mehmet Cıncık

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

5. GÜN GERÇEKLEŞEN DONDURULMUŞ-ÇÖZÜLMÜŞ EMBRİYO VE TAZE EMBRİYO TRANSFERLERİ SONRASINDA KANDA KANTİTATİF ÖLÇÜLEN 10. GÜN β-HCG SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Gülçin Deşer
181503104
Orcid: 0000-0003-4245-1654

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı
Klinik Embriyoloji Yüksek Lisans Programı
Danışmanı: Prof.Dr. Mehmet Cıncık

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



JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Bu belge, Yükseköğretim Kuruluu tarafından 19.01.2021 tarihli "*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge*" ile bildirilen 6689 Sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında gizlenmiştir.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYUM BEYANI

Bu belge, Yükseköğretim Kuruluu tarafından 19.01.2021 tarihli "*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge*" ile bildirilen 6689 Sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında gizlenmiştir.

TEŞEKKÜR

Öncelikle beni ben yapan canım aileme, sevgili annem, babam ve kardeşime çok teşekkür ederim. Olduğum yerde olmama sebep oldukları ve her zaman anlayışlı, özverili, fedakar, fikirlerime saygılı, bana sonsuz güvenleri ve kararlarıma destek oldukları için onlara minnettarım.

Yüksek lisans maceramın başlamasına sebep olan ve tez çalışmalarımın yürütülmesi sırasında desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, her konuda bana destek olan kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Cincik hocama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez ile ilgili verileri toplamam sırasında bana ışık tutan, yol gösteren, zor zamanlarda desteğini ve anlayışını hiç eksik etmeyen, mesleki alanda gelişmemi sağlayan değerli laboratuvar sorumlum Şenay Kanaat'a teşekkürü borç bilirim.

Üniversite yıllarımdan bugüne kadar iyi günde kötü günde, neşemde kederimde her daim yanımda olan, desteğini hiç bırakmayan, pes ettiğimde beni motive edip oyuna geri döndüren, her yere düştüğümde beni kaldıran, sevgili eşime hayatımda olduğu için çok teşekkür ederim. İyi ki var.

Gülçin Deşer
Ocak, 2021

ÖZ

5. GÜN DONDURULMUŞ-ÇÖZÜLMÜŞ EMBRİYO VE TAZE EMBRİYO TRANSFERLERİ SONRASINDA KANDA ÖLÇÜLEN 10. GÜN β-HCG SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Gülçin Deşer
Yüksek Lisans Tezi
Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı
Klinik Embriyoloji Yüksek Lisans Programı
Danışman: Prof. Dr. Mehmet Cıncık
Maltepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, 2021

Çalışmamızda gebelik prognozunu öngörmede çok önemli bir biyolojik belirteç olan insan koryonik gonadotropin (β-hCG) hormonunun ilk ölçüm değerleri, taze embriyo ve dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi yapılmış gebe hastalarda istatistiksel olarak değerlendirildi. Acıbadem Altunizade Hastanesi Tüp Bebek Merkezi'ne infertilite nedeniyle başvuran 442 gebe ICSI hastasının ilk β-hCG sonuçları; taze ve dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi olmak üzere iki grupta retrospektif olarak incelendi. Veriler One Way ANOVA testi ile değerlendirildi.

Düşük over rezervli ve endometriozisli olmamak şartıyla; 20 yaş ve üzeri, 40 yaş altı kadın hastalar, taze ve dondurulmuş embriyo transferi olarak iki gruba ayrıldı. Gebelik sonuçları karşılaştırılan iki grup arasında 10. Gün β-hCG açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0,05$).

İnfertilite tedavisinde başarılı olabilmenin en önemli ölçütü canlı doğum oranıdır. Bunun için ilk koşulda gebelik sağlamaktır. Gebeliğin sağlanması içinse 3 önemli faktör rol oynamaktadır. Bunlar; uygun endometriyum, kaliteli embriyo ve uyumlu endometriyum-embriyo etkileşimidir. 3 ana faktörden ikisi endometriyuma bağlıdır. Dolayısıyla gebeliği sağlayacak en kritik nokta, endometriyumu embriyo transferine hazır hale getirmektir. Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) ile infertilite tedavisi süresince kontrollü ovaryan hipersitimülasyon (KOH) için kullanılan ilaçlar ve oosit toplama işlemi endometriyum reseptivitesini ve immun sistemin embriyoya yanıtını negatif yönde etkileyebilir. Hastanın gebelik şansını düşürebilir.

Çalışmamızda, retrospektif olarak toplanan verilerin değerlendirilmesi ile taze ve dondurulmuş embriyo transferi siklusları sonrası ölçülen 10. gün β-hCG değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edildi. Dondurulmuş embriyo transferleri sonrası ölçülen β-hCG değerleri taze embriyo transferi sikluslarına göre daha yüksek olmaktadır. Yüksek β-hCG değeri tedavi sonrası implantasyonun başarısı ve gücü hakkında bize ipucu sağlayabilir, ayrıca gebeliğin ektopik yada kimyasal olmama ihtimalini, dolayısıyla canlı doğum şansını yükseltmektedir.

İlk β-hCG değeri için bir eşik değerin saptanması, gebeliğin devamı için yapılacak destek tedavilerde prediktif bir öneme sahip olabilir. Hastanın endometriyum reseptivitesi ve immün sistemi, endometriyum-embriyo ilişkisini ve implantasyon başarısının etkileme ihtimalini öngörebilmekte yardımcı olabileceği ve uygun luteal faz desteğinin başlatılmasına faydalı olabileceği, ayrıca literatüre katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: İnsan; Gebelik; ICSI; β-hCG; FET; Embriyo Transferi.

ABSTRACT

COMPARİSON OF 10TH DAY BETA-HCG RESULTS WHİCH İS MEASURED QUANTİTATİVELY İN BLOOD AFTER 5TH DAYS FROZEN-THAWED EMBRYO AND FRESH EMBRYO TRANSFERS

Gülçin Deşer
Master Thesis
Department of Clinical Embryology
Clinical Embryology Programme
Advisor: Prof. Dr. Mehmet Cıncık
Maltepe University Graduate School, 2021

In our study, the first measurement values of human chorionic gonadotropin (β-hCG) hormone, which is a very important biomarker in predicting gestational prognosis, were statistically evaluated in pregnant patients who underwent fresh embryo and frozen-thawed embryo transfer. The first β-hCG results of 442 pregnant ıntracytoplasmic sperm injection (ICSI) patients who applied to Acıbadem Altunizade Hospital IVF Center due to infertility; Two groups were retrospectively analyzed as fresh and frozen-thawed embryo transfer. Data were evaluated with the One-Way ANOVA test.

Patients aged between 20≤-<40 were divided into two groups as fresh and frozen embryo transfer and they provided that have no low oocyte reserve and do not have endometriosis. A statistically significant difference was found between the two groups whose gestational outcomes were compared in terms of 10th day β-hCG ($p < 0.005$).

The most important criterion for success in infertility treatment is the live birth rate. The first condition for this is to provide pregnancy. 3 important factors play a role in ensuring pregnancy. These; suitable endometrium, quality embryo and compatible endometrium-embryo interaction. Two of the 3 main factors depend on the endometrium. Therefore, the most critical point to ensure pregnancy is to prepare the endometrium for embryo transfer. During infertility treatment with Assisted Reproductive Techniques (ART), drugs used for controlled ovarial hyperstimulation (KOH) and egg retrieval may negatively affect endometrial receptivity and the response of the immune system to the embryo. It can reduce the patient's chance of pregnancy.

In our study, a significant difference was found between the 10th day β-hCG values measured after fresh and frozen embryo transfer (FRET) cycles by evaluating the data collected retrospectively. B-hCG values measured after frozen embryo transfers are higher than in fresh embryo transfer cycles. The high β-hCG value can provide us with a clue about the success and strength of the implantation after the treatment, and it also increases the possibility of pregnancy being ectopic or non-chemical, thus the chance of live birth.

Determining a threshold value for the initial β-hCG value may have a predictive importance in supportive treatments for the continuation of pregnancy. It is thought that the patient may be helpful in predicting endometrial receptivity, the immune system, and the endometrium-embryo relationship and the possibility of affecting implantation success and may be useful in initiating appropriate luteal phase support, as well as contribute to the literature.

Keywords: Human, Pregnancy, ICSI, β-hCG, FET, Embryo transfer.

İÇİNDEKİLER

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYUM BEYANI vi
TEŞEKKÜR vii
ÖZ viii
ABSTRACT ix
TABLOLAR LİSTESİ xi
GRAFİKLER LİSTESİ xii
ŞEKİLLER LİSTESİ xiii
KISALTMALAR xiv
ÖZGEÇMİŞ xv
BÖLÜM 1. GİRİŞ 1
1.1 İnfertilite 1
1.1.1 İnfertilite Nedenleri 1
1.1.2 İnfertilite Tedavileri 2
1.2. ICSI ve Fertilizasyon 2
1.3. Embriyo Kriyoprezervasyonu 4
1.3.1. Embriyo Kriyoprezervasyon Yöntemleri 5
1.4. Embriyo Transferi 5
1.5. İmplantasyon 6
1.6. Beta HCG 8
1.7. Çalışmanın Amacı 9
1.8. Çalışmanın Önemi 9
1.9. Varsayımlar 9
BÖLÜM 2. YÖNTEM 11
2.1. Araştırma Modeli 11
2.2. Evren ve Örneklem 11
2.3. Veriler ve Toplanması 11
2.4. Verilerin Çözümlenmesi ve Yorumlanması 11
BÖLÜM 3. BULGULAR VE YORUMLAR 12
BÖLÜM 4. SONUÇ VE ÖNERİLER 18
4.1. Özet 18
4.2. Yargı 19
4.3. Öneriler 19
EK'LER 21
KAYNAKÇA 22

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Toplam Hasta sayısı ve Embriyo Transferleri Açısından Dağılımları 12
Tablo 2. Hastaların Demografik - Klinik Bilgileri Açısından Dağılımları ve İstatistiksel İlişkileri 12
Tablo 3. Hastaların İlk β-HCG Değerleri Açısından Dağılımları 12
Tablo 4. Hastaların İkinci β-hCG Değerleri Açısından Dağılımları 13
Tablo 5. Hastaların Birinci β-hCG Değerleri ve İkinci β-hCG Değerleri ile Embriyo Transferi Arasındaki İlişki 15

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Taze embriyo ve dondurulmuş embriyo transferleri sonrası ilk β-hCG 13
Grafik 2. Taze embriyo ve dondurulmuş embriyo transferleri sonrası ikinci β-hCG ortalaması.14
Grafik 3. Taze embriyo ve dondurulmuş embriyo transferleri sonrası ikinci β-hCG 16
Grafik 4. Taze embriyo ve dondurulmuş embriyo transferleri sonrası birinci ve ikinci 17

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. İnfertilite sebeplerinin yüzdelik olası dağılımı 1
Şekil 2. Olası infertilite sebeplerinin bazıları 2
Şekil 3. Fertilize olmuş oosit ve 2 adet pronükleus 3
Şekil 4. Oositten embriyoya gelişim aşamaları..... 3
Şekil 5. Embriyonun uterus yüzeyine implantasyonu..... 7
Şekil 6. HCG hormonunun moleküler yapısı..... 8
Şekil 7. Embriyo transferinden sonra B–hCG'nin artışı..... 8

KISALTMALAR

hCG : İnsan Koryonik Gonadotropin
KOH : Kontrollu Ovaryan Hipersitimülasyon
YÜT : Yardımcı Üreme Teknikleri
ICSI : İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyon
IVF : İn Vitro Fertilizasyon
OHSS : Overyan Hiperstimülasyon Sendromu
FET : Dondurulmuş Embriyo Transferi
ET : Embriyo Transferi
PYD : Programlı Yavaş Dondurma
DNA : Deoksiribonükleik Asit
RNA : Ribonükleik Asit
DMSO : Dimetilsülfoksit
LH : Lüteinleştirici Hormon
FSH : Folikül Uyarıcı Hormon
TSH : Tiroid Uyarıcı Hormon

ÖZGEÇMİŞ

Gülçin Deşer

Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı

Eğitim

Derece	*Yıl*	*Üniversite, Enstitü, Anabilim/Anasanat Dalı*
Y.Ls.	2018-2021	Maltepe Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı
Ls.	2012-2018	Gebze Teknik Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik
Ls.	2014-2015	Rome Tor Vergata Üniversitesi Değişim Öğrencisi
Lise	2007-2011	Gebze Anadolu Lisesi

İş/İstihdam

Yıl	*Görev*
2018-	Biyolog, Altunizade Acıbadem Hastanesi Tüğ Bebek Merkezi

Mesleki Birlik/Dernek Üyelikleri

Yıl	*Kurum*

-

Alınan Burs ve Ödüller

Yıl	*Burs/Ödül*
2012-2018	ÇYDD Eğitim Bursu

Yayınlar ve Diğer Bilimsel/Sanatsal Faaliyetler

-

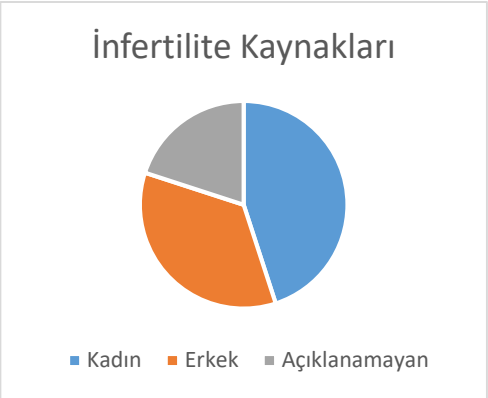
Kişisel Bilgiler

Doğum yeri ve yılı : İstanbul, 1993 Cinsiyet: K
Yabancı diller : İngilizce (çok iyi); İtalyanca (Başlangıç)
e-posta : celepgulcin@gmail.com

BÖLÜM 1. GİRİŞ

1.1 İnfertilite

İnfertilite, 35 yaş altı çiftlerin bir yıl, 35 yaş üstü çiftlerin 6 ay boyunca kontrasepsiyon yöntemi kullanmaksızın düzenli cinsel ilişkide bulunmalarına rağmen gebelik durumunun oluşmamasıdır (Borght ve Wyns, 2018). Üreme çağındaki sağlıklı çiftlerin %10-15'inde infertilite problemine rastlanır (Boivin, 2003). İnfertilite, primer ve sekonder infertilite olmak üzere ikiye ayrılır. Primer infertilite, bir kadının daha önce hiç gebe kalamamasına denir. Sekonder infertilite ise en az bir gebelik gerçekleşmiş bir kadının artık gebe kalamamasına denir. İnfertilite, % 30-40'ında erkek kaynaklı, % 40-50'sinde kadın kaynaklı olabilir. Çiftlerin %10-15'inde ise açıklanamayan infertilite mevcuttur (Boivin, 2003).



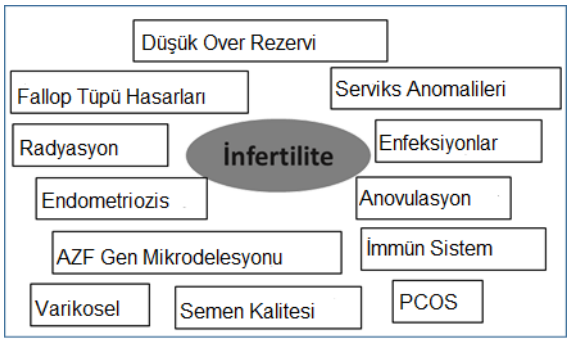
Şekil 1. İnfertilite sebeplerinin yüzdelik olası dağılımı

1.1.1 İnfertilite Nedenleri

İnfertilitenin sebepleri üç gruba ayrılabilir; kadın kaynaklı, erkek kaynaklı ve açıklanamayan infertilite. Kadın kaynaklı infertilitenin nedenleri arasında; ovulasyon düzensizliği, uterus ve servikal anomaliler, fallop tüpü hasarı ya da tıkanıklığı, düşük over rezervi, pre-mature overyan yetmezlik örnek verilebilir. Ayrıca kadınlarda yaşa bağlı olarak da gebelik şansı ve doğurganlık azalabilir (Broekmans vd., 2007). Erkeklerde ise düşük semen kalitesi, az sperm sayısı ve düşük motilite infertilitenin

başlıca sebepleri olabilir. Bu durumun altındaki temel sebep ise hormonal bozukluklar, sigara kullanımı, radyasyon, geçirilmiş enfeksiyonlar ve ateşli hastalıklar, varikosel olabilir. Ayrıca genetik ve kromozomal bozukluklar da infertiliye sebep olabilir. Örneğin Y kromozomunun AZF lokusunda meydana gelen mikrodelesyonlar infertiliteye sebep olabilir (Şekil 2) (Orhan, 2008).

Açıklanamayan infertilitede, infertilitenin nedeni şu anki metodlarımız ve kullandığımız teknoloji ile belirlenememektir. Olası sebepler arasında; sperm ya da over kaynaklı genetik bozukluklar, ovulasyondaki zamansal bozukluklar, fertilizasyonun gerçekleşmemesi, implantasyon oluşmaması veya immun sistemdeki yanıtların olabileceği düşünülmektedir (Hanson vd., 2017).



Şekil 2. Olası infertilite sebeplerinin bazıları

1.1.2 İnfertilite Tedavileri

İnfertilite tedavisi, sorunun kaynağına, infertilite süresine, çiftlerin yaşlarına bağlı olarak değişebilmektedir. Tedavi, hormonal ilaçlar yoluyla (klomifen sitrat, metformin vb.) ya da cerrahi müdahalelerle ya da her iki yöntemi beraber kullanarak yapılabilir. İnfertil çiftlerin tedavisinde kullanılan tüm teknikler, yardımcı üreme teknikleri (YÜT) adı altında toplanmaktadır (Özkan ve Baysal, 2006). Örneğin in vitro fertilizasyon (IVF), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) en yaygın kullanılan ve en etkili birer YÜT metodudur.

1.2. ICSI ve Fertilizasyon

ICSI ilk kez 1992 yılında Brüksel'de yapılan çalışmalar sırasında tesadüfi olarak bir sperm hücresinin oosit sitoplazması içerisine bırakılması ve daha sonra döllenmenin

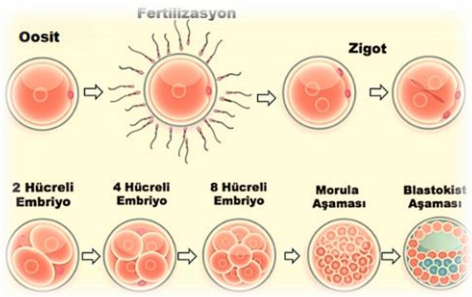
gözlemlenmesi sonucu ortaya çıkmıştır (Cleve, 1999). Bu teknik ile şiddetli erkek infertilitesi tedavisi büyük bir eşik atlamıştır (Boulet, 2015).

ICSI, günümüzde infertil çiftlerin tedavisinde kullanılan en yaygın ve başarılı YÜT yöntemlerinden biridir (Neri vd.,2014). Laboratuvar ortamında ve inverted mikroskop altında yapılan bir işlemdir. Morfolojik olarak en iyi görünen spermin seçilerek oosit sitoplazmasının içine enjekte edilmesidir. ICSI yöntemi sayesinde, klasik in vitro fertilizasyon (IVF)' daki akrozom reaksiyonu atlanmıştır. Oosit, ICSI sonrası uygun karbondioksit ve sıcaklık ortamında, 18-24 saat arası fertilizasyon için inkübe edilir.

Fertilizasyon, sperm çekirdeği ile oosit çekirdeğinin aktive olması ve iki pronükleuslu yapının gözlemlenmesi ve oositin ikinci mayoz bölünmesini tamamlamasıdır (Şekil 3). Sonrasında ise oosit içindeki ikinci kutup cisimciği atılır ve sperm çekirdeği ile oosit çekirdeği kaynaşır. Fertilizasyon sonrası diploid hücre yani zigot meydana gelir. Zigotta meydana gelen bir dizi mitoz bölünmeler sonucunda da embriyo oluşumu ve gelişimi gözlemlenir (Şekil 4).



Şekil 3. Fertilize olmuş oosit ve 2 adet pronükleus (Acıbadem Altunizade Hastanesi, 2020)



Şekil 4. Oositten embriyoya gelişim aşamaları

1.3. Embriyo Kriyoprezervasyonu

Embriyo kriyoprezervasyonu, embriyoların -196^{0}C'de sıvı nitrojen içinde saklanmasıdır. Embriyolar fertilizasyon gününden blastokist aşamasına kadar kriyoprezervasyon yöntemleri ile saklanabilir. Yasal saklanma süresi ülkelere göre değişmektedir, örneğin bu süre Türkiye' de 5 yıl, İngiltere'de ise 10 yıldır. FET ile elde edilen ilk gebelik 1983 yılında kaydedilmiştir (Kuleshova ve Magli, 1999).

Embriyo kriyoprezervasyonunun IVF'te birçok yararı olmuştur. Örneğin, embriyo transferi sonunda kalan iyi kalitedeki embriyoların saklanabilmesini sağlamıştır ve bu sayede gebelik elde edilemeyen sikluslarda, tedaviye en baştan başlamak yerine dondurulmuş embriyolar hastaya transfer edilebilmektedir. Ayrıca IVF tedavilerinde embriyoların transfer edilememesi gibi zorunlu şartlar meydana gelebilir. Embriyo kriyoprezervasyonu sayesinde oluşabilecek ciddi maddi ve manevi kayıpların önüne geçilmiştir.

Embriyo kryoprezervasyonunun uygun görüldüğü bazıları zorunlu olan endikasyonlar şu şekilde sıralanabilir:

- Embriyo transferi sonrasında geriye iyi kalitede embriyo kalması
- KOH sonucunda oluşabilecek overyan hiperstimülasyon sendromu (OHSS)
- Endometriyumun embriyo transferi için uygun olmaması
- Embriyo transfer günü herhangi bir rahatsızlık nedeni ile tedavi gerekliliği
- Embriyo transfer günü meydana gelebilecek sosyal engeller
- Embriyo transfer günü meydana gelebilecek ateşli hastalıklar
- Gebelik şansını engelleyecek cerrahi veya medikal tedaviler
- Embriyolara uygulanacak genetik tanı ve testler

1.3.1. Embriyo Kriyoprezervasyon Yöntemleri

Embriyo dondurma işleminde yaygın kullanılan iki yöntem bulunmaktadır; vitrifikasyon ve programlı yavaş dondurma (PYD). Her iki yöntemde de kriyoprotektan adı verilen makromoleküller kullanılır. Bu moleküller, dondurulacak doku ya da hücreleri olabilecek zararlardan korurlar. Hücre içindeki su moleküllerinin kontrollü bir şekilde hücre dışına çıkmasını sağlarlar. Hücre içerisindeki proteinlerin, ribonükleik asit'in (RNA) ve deoksiribo nükleik asit'in (DNA) yapısal bütünlüğünü korurlar. Dimetilsülfoksit (DMSO), gliserol, etilen glikol, sükroz yaygın kullanılan kriyoprotektanlara örnek gösterilebilir.

Dondurma ve çözme işlemi çok hızlı gerçekleşir ve pahalı ekipman kullanımı gerektirmez. Fakat yüksek konsantrasyonlarda kullanılan kriyoprotektanlar hücre/doku toksisitesi yapabilir.

Programlı yavaş dondurma yöntemi, oositlerin ya da embriyoların kademeli soğutulması prensibine dayalıdır. Kademeli soğutma işlemine başlamadan önce embriyolara düşük konsantrasyonda kryoprotektanlar uygulanır. Isının düşmesi ile beraber oositlerin ya da embriyoların metabolizmaları yavaşlamaya başlar. Yavaşlayan metabolizma ile beraber kriyoprotektanların konsantrasyonu arttırılır. Bu sayade kriyoprotektanların embriyoya olan toksisitesi ve buz kristallerinin oluşması engellenir.

Vitrifikasyon yönteminde yüksek konsantrasyonlarda kriyoprotektanlar kullanılarak embriyolar sıvı nitrojen ile direkt temas ettirilir. Bu işlem ile sıcaklık hızlı düşer ama su kaybı minimal düzeylerde olur ve hücre içindeki ve çevresindeki su molekülleri sıvı fazdan camsı faza geçer. Böylece buz kristali oluşumu engellenir.

Kriyoprezervasyon yöntemleri arasında vitrifikasyon yöntemi ile dondurulan embriyo ve oositlerde çözme sonrası yüksek kriyosurvival oranı, implantasyon ve gebelik sonuçları elde edilmiştir (Roque vd., 2013).

1.4. Embriyo Transferi

Embriyo transferi, gelişen embriyoların seçimi ve uterus içerisine yerleştirilmesidir. Tüp bebek tedavisinde son aşamadır. Normalde anestezi gerektirmeyen, transservikal ve ağrısız bir işlemdir. ET genellikle embriyo gelişiminde 3. veya 5. gün yapılmaktadır fakat hastanın öyküsüne, embriyo gelişimine ve sosyal

şartlara bağlı olarak, doktor kararı ile 2., 4. veya 6. günde de yapılabilmektedir (Gardner ve Balaban, 2006). Türkiye Cumhuriyeti Devleti'nde Sağlık Bakanlığı'nın talimatları doğrultusunda, 35 yaşın altındaki hastalara 1. ve 2. siklusların da bir embriyo, 3 ve üstü sikluslarında ise iki embriyo, 35 yaşın üzerinde olan hastalarda ise siklus sayısına bakılmaksızın iki embriyo transferi yapılabilir. İki embriyo transferlerinde gebelik şansı her ne kadar yüksekte olsa, çoğul gebeliklerin annede yaratacağı komplikasyon ihtimalleri daha önemli olabilmektedir.

Oosit ve sperm, hastadan alınmalarından itibaren seçilerek ve kategorize edilerek takip edilmektedirler. Fertilizasyon, PN sayısı, yarıklanma evreleri her embriyo için tek tek kontrol edilir ve morfolojik değerlendirmeleri yapılır. Transfer günü embriyolar geriye dönük kontroller sonrası seçilerek implantasyon ihtimali en yüksek embriyo hastaya transfer edilir (Racowsky vd., 2003, Gardner ve Lane, 2000).

Embriyo transferlerini 3. veya 5. gün yapılmasının avantaj ve dezavantajlarını karşılaştıran birçok çalışma vardır (Milki vd., 2002, Shapiro vd., 2010). Bazı çalışmalar, 3. ve 5. gün embriyo transferi yapılan hastalarda anlamlı bir fark olmadığını savunurken bazıları da blastokist transferinin, implantasyon potansiyelini yüksek oranda arttırdığını ileri sürmektedir (Racowsky vd., 2003, Milki vd.,2002).

Embriyo transferinin ardından 10. günde kantitatif olarak kanda beta hCG ölçümü yaptırılır. Test pozitif ise iki gün sonra (12. günde) tekrarlanır ve artışın sağlıklı olup olmadığına karar verilir (Kumbak vd., 2006).

1.5. İmplantasyon

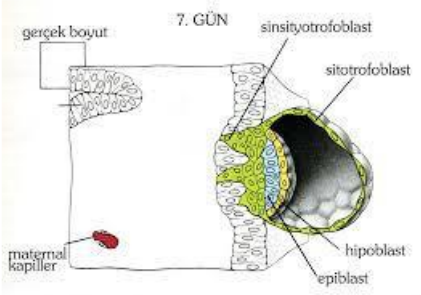
İmplantasyon, blastokist aşamasıdaki embriyonun uterus boyunca yol alırken zona pellusidadan kurtulup endometriyuma bağlanması olayıdır. Bağlantı doğum gerçekleşene kadar devam eder. Mekanizması henüz tamamen anlaşılamamıştır. Bu etkileşimi düzenleyen bir çok molekül ve hormon vardır. İntegrinler, östrojen, progesteron implantasyonu etkileği bilinen hormonlar ve moleküllere örnek olarak verilebilir (Idelevich ve Vilella, 2020).

Başarılı bir implantasyonun 3 ana etkisi vardır; kaliteli embriyo, uygun endometriyal reseptivite, başarılı endometriyum-embriyo uyumu. Üç ana etkenden en

önemlisi endometriyum kaynaklı olduğu bilinmektedir. Endometriyum reseptivitesinin ve dolayısıyla endometriyum ve embriyo ilişkisinin negatif etkilenmesi olası gebelik şansını düşüreceği görülmektedir. Tedavi sırasında hasta KOH'un yaratabileceği negatif etki OHSS'ye sebep olabilir, bu da embriyo transferinin ertelenmesine ve embriyo kriyoprezervasyonuna yol açabilir. Böyle durumlarda taze embriyo siklusu iptal edilerek dondurulmuş embriyo transferi planlanmalıdır.

Başarılı implantasyonun sırrı ise endometriyum ile embriyo arasındaki etkilişimdir. Başarılı embriyo implantasyonun kısa hikayesi:

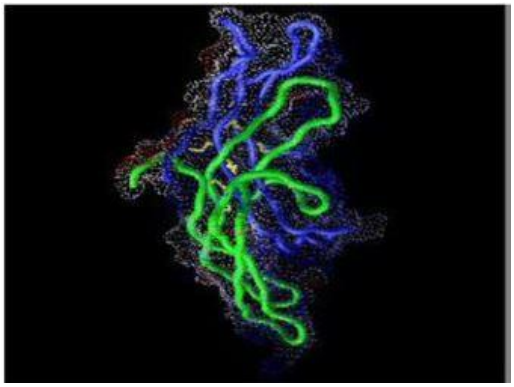
- 1. Gün: Blastokist zona pellusidasından kurtulmaya başlar.
- 2. Gün: Blastokist hatching'i devam eder ve kendini uterusa bağlamaya başlar.
- 3. Gün: Blastokist uterusa iyice bağlanır ve implantasyon başlar.
- 4. Gün: İmplantasyon devam eder.
- 5. Gün: İmplantasyon tamamlanır ve plasenta ve fetüsü oluşturacak hücreler gelişmeye başlar.
- 6. Gün: Gebeliğin başladığını bildiren HCG hormonu kana salınmaya başlar.
- 7. Gün: Fetüsün gelişimi ve HCG'nin salınımı devam eder.
- 8. Gün: Fetüsün gelişimi ve HCG'nin salınımı devam eder.
- 9. Gün: Artık anne kanındaki HCG seviyesi gebeliği kan testinde gösterek kadar yüksektir.



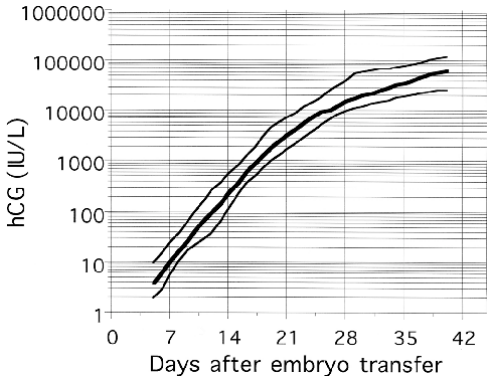
Şekil 5. Embriyonun uterus yüzeyine implantasyonu (Can, 2015).

1.6. Beta HCG

HCG glikoprotein yapıda bir moleküldür ve normalde plasenta tarafından implantasyon sonrası salgılanır. HCG'nin en önemli görevi; erken gebelikte korpus luteum'un fonksiyonunu devam ettirmesini sağlayarak progestron salınımını devam ettirmektir (Idelevich ve Vilella, 2020). HCG molekülü α ve β olmak üzere iki alt üniteden oluşmuştur (Şekil 6). HCG molekülünün α alt ünitesi lüteinleştirici hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH), ve tiroid uyarıcı hormon (TSH)'nun bir bölümünü oluşturur (Betz ve Fane, 2020). β alt ünitesi ise daha spesifiktir. Serumdaki HCG molekülü kısmen parçalanır. β alt ünitesi ve idrarla atılan diğer fragmanlara metabolize olur. İdrardaki HCG düzeyinin artmış olduğunun saptanması, gebelik tanısı için kullanılır (Cole, 2020). Embriyo transferi sonrası gebeliğin tespit edilmesi için hastadan, kanda β-HCG testi yaptırması istenir. Hastadan 9., 10. veya 11. günlerde test yaptırılması istenir. Embriyo implantasyonu başladıktan sonra kandaki β-HCG miktarı artmaya başlar ve yükseliş implantasyon arttıkça devam eder (Cole, 2005) (Şekil 7).



Şekil 6. HCG hormonunun moleküler yapısı (Stenman ve Alfthan, 2013)



Şekil 7. Embriyo transferinden sonra B–hCG'nin artışı (Stenman, 2006).

1.7. Çalışmanın Amacı

Araştırmanın amacı, gebeliğin erken teşhis edilmesinde çok önemli bir biyolojik belirteç olan β-hCG hormonunun ilk ölçüm oranlarının 40 yaş altı, ICSI tedavisi görmüş dondurulmuş veya taze embriyo transferi yapılmış olan hastalarda anlamlı bir değişiklik gösterip göstermediğini saptamaktır.

Bu tez çalışmasındaki amaç, infertil hastalarda KOH ve oosit toplama işlemi sonucu meydana gelebilecek endometriyal reseptiviteyi, dondurulmuş embriyo transferi ile azaltmak ve gebelikte ki ilk β-hCG sonuçlarını taze embriyo transferi yapılan hastalarla karşılaştırmaktır.

1.8. Çalışmanın Önemi

YÜT laboratuvarlarının başarısının ölçütü yüksek gebelik oranıdır. Hastalar arasında tedavi yöntemleri farklılık gösterse bile, mühim olan iyi endometriyum ve kaliteli embriyo eşleşmesini sağlayarak gebelik şansını ve canlı doğum ihtimalini yükseltmektir.

10. günde ölçülen ilk β-hCG'lerin taze ve dondurulmuş embriyo transferi hastalarında kıyaslanması ile implantasyonun başarısı kıyaslanabilir. Elde edilen yüksek ilk β-hCG skorları ektopik veya biyokimyasal gebelik ihtimallerini minimuna indirebilir ve canlı doğum ihtimalini yükseltebilir.

Taze ve dondurulmuş embriyo transferleri sonrasındaki ilk β-hCG sonuçlarının kıyaslanması ile implantasyon başarıları kıyaslanabilir. KOH ve oosit toplama işlemlerinin endometriyum-embriyo arasındaki etkileşime bir etkisinin olup olmayacağını öngörmeye ve ileri araştırmalara yardımcı olacaktır.

1.9. Varsayımlar

Bu araştırmada taze ve dondurulmuş embriyo transferlerine bağlı olarak 10. günde ölçülen ilk β-HCG sonuçlarında farklılıklar olabileceği varsayılmıştır. 5. gün

Grade- 1 embriyo trasferi yapılmış hastalarda dondurulmuş embriyo transferi ile tedavi boyunca endometriyal reseptivitedeki normalden sapmaları minimalize etmek ve maksimum endometriyum-embriyo ilişkisini sağlamak mümkün müdür? Buna göre bu çalışmada aşağıdaki soruya cevap aranmaktadır:

i. β-HCG hormonunun 10. gün ilk ölçüm değerlerinin oranı taze ve dondurulmuş embriyo transferlerine bağlı olarak anlamlı bir değişim göstermekte midir?

BÖLÜM 2. YÖNTEM

2.1. Araştırma Modeli

Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır. Arşivlenmiş kayıtlar üzerinden veriler toplanarak analiz edilmiştir (Çaparlar ve Dönmez, 2016).

2.2. Evren ve Örneklem

Bu araştırmanın evrenini 2018-2019 yıllarında Acıbadem Altunizade Hastanesi Tüp Bebek Merkezi Kliniği'ne başvuran ve örneklemini ise ICSI yöntemi ile gebe kalmış 221'i taze embriyo ve 221'i dondurulmuş embriyo transferi yapılan 442 infertil hasta oluşturmaktadır. Araştırmaya 20≤-<40 yaş aralığında, 5 ve üzeri oosit sayısı olan ve endometriozis ya da düşük over rezervi olmayan, en az bir tane 5. gün Grade-1 embriyo transferi yapılmış hastalar dahil edildi.

2.3. Veriler ve Toplanması

Acıbadem Altunizade Hastanesi, Tüp Bebek Kliniği'ne infertilite tedavisi nedeniyle başvuran 20≤-<40 yaş aralığında tedavi sonrası gebe kalmış 442 hastanın kayıtları incelendi. Bu hastalar taze embriyo transferi ve FET olarak iki gruba ayrıldı. İki grubun da 10. günde ilk ve 12. günde ikinci β-HCG ölçümleri karşılaştırıldı.

2.4. Verilerin Çözümlenmesi ve Yorumlanması

Veriler, database'ler aracılığıyla MS Office Excel ortamına aktarılmıştır. Nicel veriler SPSS paket programına aktarılıp seçilecek olan uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edilecektir. Analiz sonuçları metin ve çeşitli grafik ve/veya tablolar aracılığıyla açıklanacaktır. Karşılaştırma sonuçlarının yorumlanması, kullanılacak olan istatistik metodunun anlamlılık düzeyine göre yorumlanacaktır. One-Way ANOVA testi iki grup arasında karşılaştırmalar için kullanıldı. Çalışma sonuçlarımız ayrıca literatürde yayınlanmış olan benzer çalışmaların sonuçları ile karşılaştırılarak tartışılmıştır.

BÖLÜM 3. BULGULAR VE YORUMLAR

Tablo 1'de görüldüğü üzere araştırma örneklemini 221'i taze embriyo siklusu, 221'i dondurulmuş embriyo siklusu ile gebe kalan 442 hasta oluşturmaktadır.

Tablo 1. Toplam Hasta sayısı ve Embriyo Transferleri Açısından Dağılımları

	Sayı	**Yüzde**
FRESH	221	50,0
FRET	221	50,0
Total	442	100,0

Tablo 2. Hastaların Demografik - Klinik Bilgileri Açısından Dağılımları ve İstatistiksel İlişkileri

	Taze Embriyo Transferi (N=221)				Dondurulmuş Embriyo Transferi (N=221)				
	Ortalama	Min.	Maxi.	Std. sapma	Ortalama	Min.	Maxi.	Std. sapma	P
Yaş	32	20	40	4.441	31	21	40	5.451	**0,095**
Toplam oosit sayısı	12,19	5,00	32,00	5.451	13,51	5,00	48,00	9.016	**0,0062**
M1 oosit sayısı	1,04	0,00	14,00	1.606	1,42	0,00	7,00	1.572	**0,011**
M2 oosit sayısı	9,35	0,00	24,00	4.370	10,75	0,00	35,00	7.495	**0,017**
Fertilizasyon sayısı	8,13	2,00	23,00	3.591	10,43	2,00	34,00	6.622	**0,000**
Grade1-5. gün embriyo sayısı	3,23	0,00	8,00	1.574	3,43	1,00	11,00	2.080	**0,257**
Transfer edilen embriyo sayısı	1,85	1,00	2,00	0.357	1,85	1,00	2,00	0.357	1,000

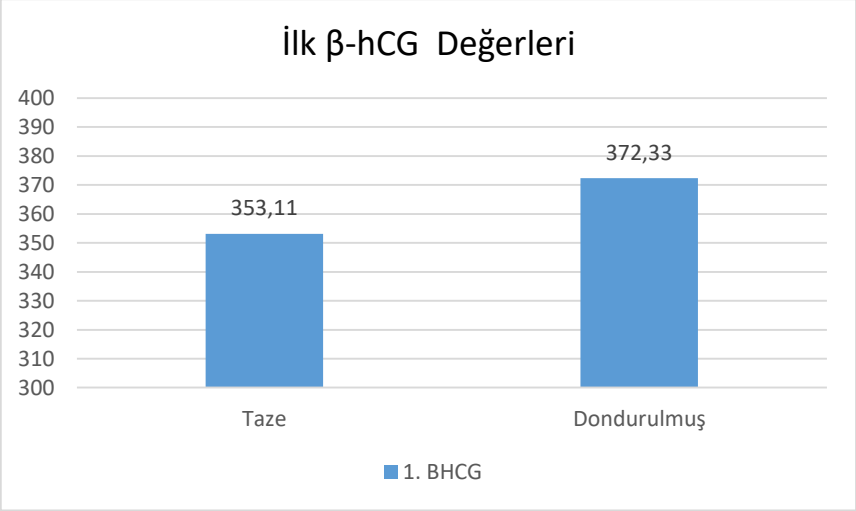
Tablo 2'de görüldüğü üzere araştırmaya alınan hastaların iki grup arasında yaş, toplam oosit sayıları, M1 ve M2 oosit sayıları, fertilizasyon sayıları, 5. gün Grade-1 embriyo sayısı ve transfer edilen embriyo sayıları bilgileri ve ortalama değerleri verildi.

Tablo 3. Hastaların İlk β-HCG Değerleri Açısından Dağılımları

Tanımlayıcı istatistikler					
	N	Min.	Maxi.	Ortalama	Std. Sapma
1. β-HCG	442	10,00	6002,00	362,7217	447,90005

Tablo 3'te araştırmaya katılan tüm hastaların ilk β-HCG değerleri 10,00-6002,00 arasında olmakta ve ortalama 362,72±447,90'dır. β-HCG değerleri dondurulmuş ve taze embriyo siklusları açısından değerlendirilecek olursa, taze embriyo transferleri sonrasında ölçülen ilk β-HCG değerleri ortalaması 353,11, dondurulmuş embriyo transferleri sonrasında ölçülen ilk β-HCG ortalaması ise 372,33'dür (Grafik 1).

Bu karşılaştırma değerlendirildiğinde, FET sikluslarının implantasyon başarısı, taze ET sikluslarına görece daha yüksektir denebilir. Bunun sebebi olarakta hastanın taze embriyo transferi siklusunda, sırasıyla yaşadığı KOH ve oosit toplama işlemleri gösterilebilir. Endometriyal reseptivite ve immün sisteminde meydana gelebilecek değişimlerin endometriyum-embriyo ilişkisini negatif yönde etkilemesi ve implantasyon şansını düşürmesi gösterilebilir.

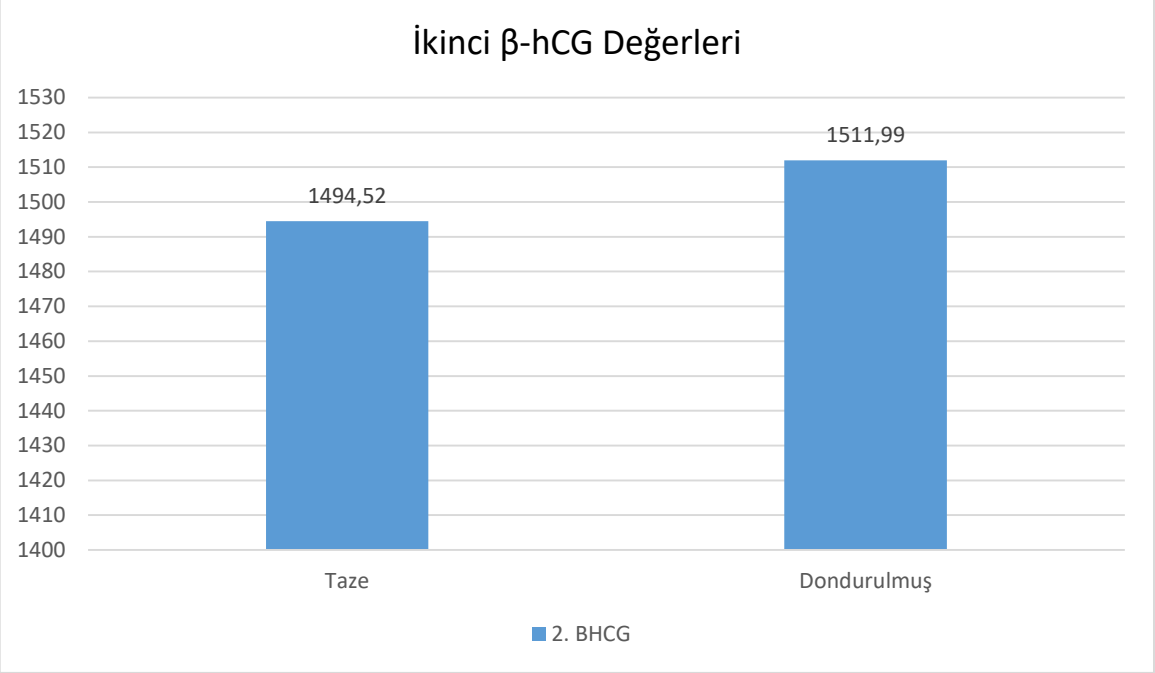


Grafik 1. Taze embriyo ve dondurulmuş embriyo transferleri sonrası ilk β-hCG

Tablo 4. Hastaların İkinci β-hCG Değerleri Açısından Dağılımları

Tanımlayıcı istatistikler					
	N	Min.	Maxi.	Ortalama	Std. Sapma
2. β-hCG	442	11,00	21110,00	1503,2114	3234,84476

Tablo 4'da araştırmaya katılan hastaların ikinci β-hCG değerleri 11,00-21110,00 arasında olmakta ve ortalama 1503,21±3234,84'tür. İkinci β-hCG değerlerini FET ve taze embriyo transferleri arasında değerlendirecek olursak, FET sikluslarında ölçülen ikinci β-hCG değerlerinin yine taze ET sikluslarından fazla olduğunu görmekteyiz. Bu da kurduğumuz hipotezlerden biri olan alınan yüksek ilk β-hCG değeri, implantasyonun başarısı ve gücünü işaret edebilir. Yüksek ilk β-hCG ölçümlerinde, gebeliğin ektopik yada kimyasal gebelik olma ihtimali düşük ve canlı doğum şansı yüksektir (Sung vd., 2016). Nitekim sonrasında ölçülen ikinci β-hCG'lerin artış ivmeleri bunu doğrular niteliktedir.



Grafik 2. Taze embriyo ve dondurulmuş embriyo transferleri sonrası ikinci β-hCG ortalaması.

Araştırmaya katılan hastaların embriyo transferlerinin yaş, toplam oosit sayısı, M1 sayısı, M2 sayısı, fertilizasyon sayısı, grade 1-5. gün embriyo sayısı ve transfer

edilen embriyo sayılarının karşılaştırılması için One-Way ANOVA testi yapıldı ve sonuçları tablo 2'de gösterildi.

Hastalar taze ve dondurulmuş embriyo transferi olarak iki gruba ayrıldı. İki grup arasında toplam oosit sayısı bakımından anlamlı bir ilişki olup olmadığını saptamak için One-Way ANOVA testi yapıldı. Sonuç olarak toplam oosit sayısı açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edildi (p= 0,0062<0,05). Literatüre geçen daha önceki çalışmalarda da görülmektedir ki; FET siklusları özellikle polikistik over sendromu olan hastalarda OHSS'nın tetiklenmesi sonucu uygulanmaktadır. Toplam oosit sayısı FET sikluslarında taze ET sikluslarına göre fazladır ve buna bağlı olarak M1 ve M2 oosit sayıları da FET siklusu olan hastalarda fazladır.

Araştırmaya katılan katılımcıların transfer edilen embriyo sayısı ile dondurulmuş ve taze embriyo transferleri yapılan hastalar arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını saptamak için yapılan One-Way ANOVA testi sonucunda iki değişken arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p= 1,000>0,05). Bu durumda taze veya dondurulmuş embriyo transferi olan hastalar arasında transfer edilen embriyo sayıları aynı düzeydedir.

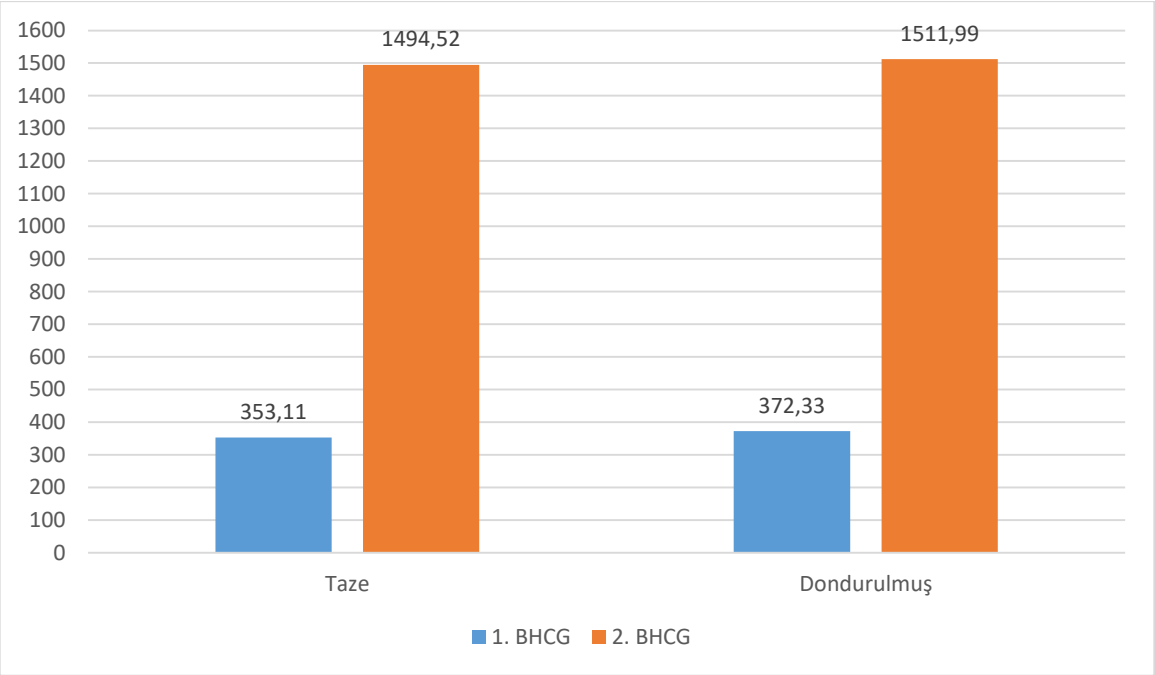
Araştırmaya katılan hastaların embriyo transferlerinin birinci β-hCG değerleri ve ikinci β-hCG değerlerine göre farklılaşma durumlarını belirlenmesi için One-Way ANOVA testi yapılıdı ve sonuçları tablo 5'te gösterildi.

Tablo 5. Hastaların Birinci β-hCG Değerleri ve İkinci β-hCG Değerleri ile Embriyo Transferi Arasındaki İlişki

	Taze Embriyo Transferi				Dondurulmuş Embriyo Transferi				
	Ortalama	Min.	Maxi.	Std. sapma	Ortalama	Min.	Maxi.	Std. sapma	P
1. β-hCG	353,11	17,00	6002,00	456.698	372,33	10,00	4021,00	439.752	**0,0285**
2. β-hCG	1494,52	11,00	21110,00	3,256.039	1511,99	19,00	18401,00	3,220.751	**0,0447**

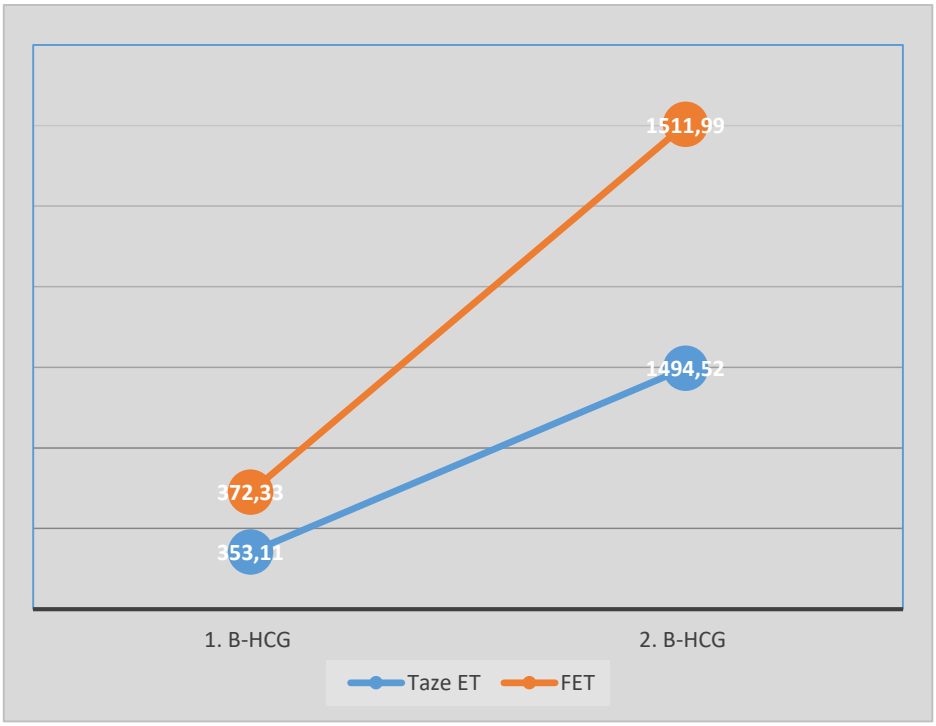
Araştırmaya katılan hastaların birinci β-hCG değeri ile taze ve dondurulmuş embriyo transferleri yapılan gruplar arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını saptamak için yapılan One-Way ANOVA testi sonucunda iki değişken arasında anlamlı bir farklılık tespit edildi (p=0,0285<0,05). Dondurulmuş embriyo transferi olan hastalar açısından birinci β-hCG değerleri ortalaması daha yüksek bulundu.

Araştırmaya katılan hastaların ikinci β-hCG değeri ile taze ve dondurulmuş embriyo transferleri yapılan gruplar arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını saptamak için yapılan One-Way ANOVA testi sonucunda iki değişken arasında anlamlı bir farklılık tespit edildi (p= 0,0447<0,05). Dondurulmuş embriyo transferi olan hastalar açısından ikinci β-hCG değerleri ortalaması daha yüksek düzeydedir.



Grafik 3. Taze embriyo ve dondurulmuş embriyo transferleri sonrası ikinci β-hCG

Literatürdeki çalışmalara göre, β-hCG artış oranları; kimyasal gebelik, erken dönem düşük ve canlı doğum grupları arasında anlamlı derecede farklıdır (Sung vd., 2016). Yaptığımız araştırma sonucu FET sonrası β-hCG artış hızı taze embriyo transferlerine göre daha hızlıdır (Grafik 4). Bu da önceki araştırmaları doğrular niteliktedir.



Grafik 4. Taze embriyo ve dondurulmuş embriyo transferleri sonrası birinci ve ikinci β-hCG değerlerinin artış hızı.

BÖLÜM 4. SONUÇ VE ÖNERİLER

4.1. Özet

Yaptığımız bu çalışma ile ilk β-hCG ölçümlerinin taze embriyo ve dondurulmuş çözülmüş embriyo transferine bağlı olarak anlamlı bir fark olup olmadığı belirlendi. 442 gebe ICSI hastalarının ilk β-hCG ölçüm değerleri iki grup arasında istatistiksel olarak değerlendirildi. 20≤-<40 yaş aralığında, 5 ve üzeri oosit sayısına sahip olan, endometriozis ve düşük over rezervi olmayan 442 hasta, taze ve dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi olarak iki gruba ayrıldı. İlk ve ikinci β-hCG sonuçları arasında kıyaslama yapıldı.

Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda, taze embriyo ve dondurulmuş embriyo transferi sonrası alınan β-hCG sonuçlarında istatistiksel anlamlı bir fark görüldü (p=0,0247; p=0,0485). Dondurulmuş embriyo transferleri sonrası elde edilen ilk β-hCG değerleri taze embriyo sikluslarına göre yüksek çıkmaktadır. Daha sonrasında ölçülen ikinci β-hCG değerlerinde de dondurulmuş embriyo siklusları yüksek değerler vermektedir ve artış ivmesi daha hızlıdır. Bu da gebeliğin sağlıklı bir şekilde ilerlediğini göstermekte ve canlı doğum ihtimalini yükseltmektedir.

Bu hipotezimizi Lyu ve ark. (2018)'nın canlı doğum ile sonuçlanan gebelikleri incelediği çalışma da desteklemektedir (Sung vd., 2016).

Ayrıca Yang ve ark. (2016)'nın yaptığı çalışma da β-hCG artış oranları; kimyasal gebelik, erken dönem düşük ve canlı doğum grupları arasında anlamlı derecede farklılıklar göstermiştir (Lyu ve Qiao, 2018).

Dondurulmuş embriyo sikluslarının, taze sikluslara nazaran daha optimal reseptivite, düşük immün reseptivitesi, uygun endometriyum kalınlığı gibi sebepler sayesinde daha yüksek gebelik seviyeleri sağladığını bildiren raporlar vardır (Roque vd., 2013, Sung vd., 2016). Yapılan güncel bir meta-analiz neticesinde de benzer bir sonuca ulaşılmış, taze sikluslara göre dondurulmuş çözülmüş embriyo transferi yapılan sikluslarda klinik ve devam eden gebeliklerin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Roque vd., 2013).

4.2. Yargı

Konuyla ilgili literatürde bulunan araştırmalarda da endometrıyumun implantasyondaki etkisinin azımsanamayacak büyüklükte olduğu raporlanmıştır. IVF tedavisi sonunda embriyo transferi aşamasında, endometrıyumun transfer için uygun olması gerekmektedir. Nitekim hastaya uygulanan KOH ve oosit toplama işlemleri sonucu endometriyal reseptivitede bozulmalar yaşanabilir. Bu durumda taze embriyo transferi yapmaktansa, FET siklusuna geçmenin implantasyon başarısını ve canlı doğum şansını yükselttiğini belirten araştırmalar bizim sonuçlarımızı desteklemektedir (Roque vd., 2013, Sung vd., 2016, Lyu ve Qiao, 2018). Biz farklı olarak endometriyum-embriyo etkileşimini standardize etmek için sadece Grade-1 5. gün embriyolarının transferlerini çalışmaya dahil ettik.

Çalışmamızda:

- Dondurulmuş embriyo trasnferi olan hastalar açısından birinci β-hCG değerleri ortalaması daha yüksek bulunmuştır.

- Dondurulmuş embriyo transferi olan hastalar açısından ikinci β-hCG değerleri ortalaması daha yüksek düzeydedir.

- FET sonrası β-hCG artış hızı taze embriyo transferi sonrasından daha fazladır.

Bu üç sonuçtan hareketle FET sikluslarında implantasyon şansının daha yüksek olduğu, gebeliğin sağlıklı bir şekilde ilerlediği ve canlı doğum ihtimalinin yüksek olduğu yargısına varabiliriz.

Ancak çalışmamızda 442 hasta verileri incelenmiştir, sonraki çalışmalarda hasta sayısını arttırmak çalışmayı daha güvenilir kılabilir. Ayrıca taranan dosyalardan birinci β-hCG ve ikinci β-hCG değerleri sonrası, canlı doğum, ektopik gebelik ve biyokimyasal gebelik verilerinide çalışmaya dahil etmek çalışmanın güvenirliğini arttıracaktır.

4.3. Öneriler

Sonuç olarak, literatür araştırmaları ve kendi verilerimizin ışığında sonucu, iyi hazırlanmamış ve optimal şartlarda olmayan endometriyumun implantasyondaki negatif etkisinin sanılandan fazla olduğunu değerlendirmekteyiz. İnfertilite tedavisi süresince, hormon tedavisi, KOH, oosit toplama gibi cerrahi işlemlere maruz kalan hastalarda

endometriyal reseptivitede bozulmalar meydana gelebilmektedir. Bu durumda FET siklusu planlamak implantasyon başarısını, gebelik ve canlı doğum şansını arttırabilir. Dolayısıyla FET sikluslarında ilk ve ikinci β-hCG değerleri ve artış hızlarının daha yüksek olması gebeliğin devamı ve canlı doğum konusunda iyi prognoz olarak değerlendirilmektedir.

EK'LER

T.C.
MALTEPE ÜNİVERSİTESİ
ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi: 28.11.2019
Toplantı Karar Sayısı: 2019/07
Toplantı Saati: 16:00

Karar No: 2019/07-07

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Gülçin CELEP tarafından gönderilen "5. Gün Gerçekleşen Dondurulmuş-Çözülmüş Embriyo ve Transferleri Sonrasında Kanda Kantitatif Ölçülen 10. Gün Beta HCG Sonuçlarının Karşılaştırılması" başlıklı tez önerisi ve ölçekleri 28.11.2019 tarihinde incelenerek T.C. Maltepe Üniversitesi Etik Kurulu Yönergesinin 6. maddesinde yazılı; **"Bilimsel disipline bağlılık, yaşama saygı, zarar vermeme, olası zarar ve riskler konusunda tüm ilgilileri bilgilendirme, insan ve topluma sorumluluk"** gibi ilkelere uygun olduğuna; yayına temel oluşturan araştırmanın tasarım, planlama ve yürütülme aşamalarında katkıda bulunanlara yer verilmesi, eksiksiz ve doğru kaynak gösterilmesi, gereken biçim ve doğrulukta atıflarda bulunulması kaydıyla yapılmasının etik olarak uygun olduğuna; toplantıya katılan üyelerin oybirliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Belma AKŞİT
Etik Kurul Başkanı

Dr. Öğr. Üyesi İhsan GÜLAY
(Üye) (Katılmadı)

Prof. Dr. Nermin ÇELEN
(Üye)

Prof. Dr. Durmuş GÜNAY
(Üye)

Prof. Dr. Nurgün OKTİK
(Üye)

Prof. Dr. Zafer ÖZTEK
(Üye)

Prof. Dr. Necla ÖZTÜRK
(Üye)

Dr. Öğr. Üyesi Selcen ATAÇ
(Üye)

KAYNAKÇA

Broekmans F., Knauff E., & TeVeld E., Macklon NS, Fauser BC., (2007), Female reproductive ageing current knowledge & future trends, *T. Endocriol. Metab. Mar.*, 58-65. doi:10.1016/j.tem.2007.01.004

Boivin J., (2003), A review of psychosocial interventions in infertility. *Soc Sci Med*, 57:2325-2341. doi:10.1016/s0277-9536(03)00138-2

Boulet SL., Mehta A., Kissin DM., Warner L., Kawwass JF., Jamieson DJ., (2015), "Trends in use of and reproductive outcomes associated with intracytoplasmic sperm injection", *JAMA*, 313(3), 255–63. doi:10.1001/jama.2014.17985

Betz D., Fane K., (2020), Human Chorionic Gonadotropin (HCG), *In: StatPearls [Internet]*. *StatPearls Publishing*. Bookshelf ID: NBK532950

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

Çaparlar C., Dönmez. A., (2016), Bilimsel Araştırma Nedir, Nasıl Yapılır?, *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 44: 212-8. doi:10.5152/TJAR.2016.34711

Cleve FT., (1999), New technology and new challenges for assisted reproduction., *Clinical Journal Medicine*, Feb;66(2):78-82. doi:10.3949/ccjm.66.2.78

Cole L., (2005), Background: human chorionic gonadotropin in healthy, nonpregnant women, *Clinical Chemistry*, 51, 1765–1766. doi:10.1373/clinchem.2005.056507

Cole L., (2010), Biological Functions of hCG and hCG related molecules, *Reproductive Biology and Endocronogy*, 8:102. doi:10.1186/1477-7827-8-102

Gardner DK., Lane M., (2000), Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcme: towards a single blastocyst transfer, *Fertil Steril*, 73.1155. doi:10.1016/s0015-0282(00)00518-5

Gardner DK., Balaban B., (2006), Choosing between day 3 and day 5 embryo transfers, *Clinic Obstetrics Gynecol*, 49(1):85-92. doi:10.1097/01.grf.0000197501.06958.8b

Hanson B., Johnstone E., Dorais J., Silver B., C. Matthew Peterson CM.,and James Hotaling J., (2017), Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review, *Journal Assist Reprod Genet.*,34(2): 167–177. doi:10.1007/s10815-016-0836-8

Herrero L., Martínez M., Garcia-Velasco JA., (2011), Current Status of human oocyte and embryo cryopreservation, *Current Opin Obstet Gynecol*, 23:245–50. doi:10.1097/GCO.0b013e32834874e2

Idelevich A., and Vilella F., (2020), Mother and Embryo Cross-Communication, *Genes*, 11-376. doi:10.3390/genes11040376

Kuleshova L, Magli C., (1999), Birth following vitrification of a small number of human oocytes: case report, *Hum. Reprod*., 3077-3079. doi:10.1093/humrep/14.12.3077

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. doi:10.1016/s1472-6483(10)60631-1

Milki AA., Hunckley MD., Behr B., (2002), Comparison of blastocysts transfer to day 3 transfer with assisted hatching in older patient. *Fertil Steril*, 78(6):1244. doi:10.1016/s0015-0282(02)04273-5

Neri QV., Lee B., Rosenwaks Z., Machaca K., Palermo GD., (2014), Understanding fertilization through intracytoplasmic sperm injection (ICSI)., *Cell Calcium*, 55(1):24-37. doi:10.1016/j.ceca.2013.10.006

Orhan E., (2008), Erkek İnfertilitesi. Nedim Çiçek (Ed.), *Temel Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite* içinde (s.109- 148). , Ankara: Palme

Özkan M., & Baysal B., (2006)., Emotional distress of infertilite women in Turkey. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 33(1):44-46. http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16761539/

Racowsky C., Combelles CM., Nureddin A., (2003), Day 3 and day 5 morphological predictors of embryo viability, *R&M Online*, 6:323. doi:10.1016/s1472-6483(10)61852-4

Roque M., Karinna L., Serra S., (2013), Fresh embryo transfer versus frozen embriyo transfer in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis, *Fertility and Sterilty*, 213; 99: 156-62. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.003

Shapiro BS., Daneshmand ST., Garner FC., Aguirre M., Hudson C., Thomas S., (2010), Similar ongoing pregnancy rates after blastocyst transfer in fresh donor cycles and autologous cycles using cryopreserved bipronuclear oocytes suggest similar viability of transferred blastocysts, *Fertility and Sterility*, 93:319–321. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.07.966

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. doi:10.1093/humupd/dml029

Stenman UH., Alfthan H., (2013), Determination of human chorionic gonadotropin, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 27-6, 783-793. doi:10.1016/j.beem.2013.10.005

Sung N., Joanne KK., Koo HS., & Yang KM., (2016), Serum β-hCG levels of postovulatory day 12 and 14 with the sequential application of β-hCG fold change significantly increased predictability of pregnancy outcome after IVF-ET cycle, *America: J Assist Reprod Genet*, 9(33): 1185-1194. doi:10.1007/s10815-016-0744-y

Vander Borght M., & Wyns C., (2018), Fertility and infertility: Definition and epidemiology, *Clin Biochem.*, 62:2-10. doi:10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012

Lyu XD., J. Qiao, (2018), Analysis of pregnancy outcomes of polycystic ovary syndrome patients after frozen embryo transfer, *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 25;53(1), 31-34. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2018.01.007.