



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

**TAZE EMBRİYO TRANSFERİ VE DONMA ÇÖZME EMBRİYO
TRANSFERLERİNDE TRANSFER ÖNCESİ ENDOMETRİUM
KALINLIĞININ GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIKLARI
VE DOĞUM AĞIRLIĞINA ETKİLERİ**

DR. Bilal Emre ERZENEÖĞLU

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2024



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

**TAZE EMBRİYO TRANSFERİ VE DONMA ÇÖZME EMBRİYO
TRANSFERLERİNDE TRANSFER ÖNCESİ ENDOMETRİUM
KALINLIĞININ GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIKLARI
VE DOĞUM AĞIRLIĞINA ETKİLERİ**

DR. Bilal Emre ERZENEÖĞLU

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Prof. Dr. İbrahim ESİNLER

ANKARA
2024

TEŞEKKÜR

Tez öğrencisi olma şansına eriştiğim tezimin başlangıcından bitişine kadar tüm aşamalarında yanımda olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, mesleğe yaklaşımını ve başarılarını daima örnek alacağım sayın hocam Prof. Dr. İbrahim ESİNLER'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile her koşulda yanımda olan başta Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nejat ÖZGÜL olmak üzere tüm değerli hocalarıma;

Tüm asistanlık sürecim boyunca birlikte pek çok çalışma yaptığım ve birçok güzel anı biriktirdiğim sayın hocam Prof. Dr. Murat GÜLTEKİN'e

Uzmanlık alanımı seçmemde etkili olan başarılarıyla bana her zaman bir rol model olan ve beni destekleyen sayın hocam Prof. Dr. Yakup KUMTEPE'ye

Tüm tez sürecimde bana her zaman destek olan kıymetli hocam Prof Dr. Sezcan MÜMÜŞOĞLU'na ve Doktor Öğretim Üyesi Onur İNCE'ye

Asistanlığım süresince servisler, poliklinik, ameliyathane, doğumhane, perinatoloji ve tüp bebek ünitelerinde birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Hayatımın her döneminde arkamda olan ve sevgilerini her zaman hissettiğim, evlatları olmaktan gurur duyduğum ve kararlı duruşları ile bana örnek olan sevgili annem Meral ERZENEÖĞLU ve babam Prof. Dr. Salih Zeki ERZENEÖĞLU'na, güleryüzü ve varlığıyla bana güç veren canım kardeşim Nazlı ERZENEÖĞLU'na;

Hayatı paylaştığım, her güzellik ve zorlukta yanımda olan biricik hayat arkadaşım Gamze ERZENEÖĞLU'na ve şirinlikleri ile yüzümüzü güldüren evimizin küçük beyi Milka'ya

Teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Üreme Teknolojileri (ART), kısırlık yönetiminde ayrılmaz bir parça haline gelmiş olup, in vitro fertilizasyon (IVF) en yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biridir. IVF kullanımının artmasıyla birlikte, ilişkili risklerin ve potansiyel faktörlerin anlaşılması son derece önemli hale gelmektedir. Bu kapsamlı derleme, endometrial kalınlığın ART döngülerindeki gebelik sonuçları üzerindeki etkisini araştırmayı amaçlamaktadır.

Transfer öncesi ultrason ile değerlendirilen endometrial kalınlık, endometrial reseptivitenin kritik bir göstergesi olarak hizmet vermektedir. Çalışmalar, IVF başarısını ve klinik gebelik oranlarını öngörmeye önemini göstermiştir. Bununla birlikte, endometrial kalınlığın gebelikte hipertansif bozukluklar ve doğum ağırlığı sonuçları üzerindeki etkilerine dair sınırlı literatür bulunmaktadır. Mevcut çalışmalar genellikle taze transferler veya donmuş-çözülmüş embriyo transferleri üzerinde ayrı ayrı odaklanırken, her iki hasta grubunu içeren az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Ayrıca, fetal büyüme kısıtlılığı (FGR), ART gebeliklerinde önemli bir endişe kaynağını temsil etmektedir. Lubchenco ve meslektaşları fetal büyümeyi üç kategoriye ayırarak tanımlamışlardır: gestasyonel yaşa göre küçük (SGA), uygun (AGA) ve büyük (LGA). FGR, bir fetüsün büyüme potansiyelini gerçekleştirememesiyle karakterize edilir ve perinatal sonuçlar için önemli sonuçlar doğurur.

Çalışmamızda, ART döngülerinde endometrial kalınlık ölçümlerinin kapsamlı bir analizini gerçekleştirdik ve bunları hipertansif gebelik bozuklukları ve doğum ağırlığı sonuçları da dahil olmak üzere gebelik sonuçları ile ilişkilendirdik. Bulgularımız, endometrial kalınlık ile bu sonuçlar arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermektedir ve endometrial değerlendirmenin ART başarı oranlarını optimize etme ve anne ve neonatal sağlığı iyileştirme açısından önemini vurgulamaktadır.

Bu derleme, endometrial kalınlık ile gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi daha kapsamlı bir şekilde açıklığa kavuşturmak için daha fazla araştırmanın gerekliliğini vurgulamaktadır. Bu ilişkilerin daha derinlemesine anlaşılması, klinik karar verme süreçlerini geliştirebilir ve sonuç olarak anne ve neonatal sağlığını iyileştirebilir.

Anahtar kelimeler: IVF, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, SGA, doğum ağırlığı

ABSTRACT

Assisted Reproductive Technologies (ART) have become integral in managing infertility, with in vitro fertilization (IVF) being one of the most commonly employed methods. As the utilization of IVF continues to rise, understanding its associated risks and potential factors becomes paramount. This comprehensive review aims to explore the impact of endometrial thickness on pregnancy outcomes in ART cycles.

Endometrial thickness, as assessed by pre-transfer ultrasound, serves as a crucial indicator of endometrial receptivity. Studies have demonstrated its significance in predicting the success of IVF and clinical pregnancy rates. However, limited literature exists regarding the effects of endometrial thickness on hypertensive disorders in pregnancy and birth weight outcomes. Existing studies predominantly focus on either fresh transfers or frozen-thawed embryo transfers separately, with few encompassing both patient groups.

Furthermore, fetal growth restriction (FGR) represents another pertinent concern in ART pregnancies. Lubchenco and colleagues classified fetal growth into three categories: small for gestational age (SGA), appropriate for gestational age (AGA), and large for gestational age (LGA). FGR, characterized by a fetus failing to achieve its growth potential, poses significant implications for perinatal outcomes.

In our study, we conducted a comprehensive analysis of endometrial thickness measurements in ART cycles and correlated them with pregnancy outcomes, including hypertensive disorders in pregnancy and birth weight outcomes. Our findings suggest a significant association between endometrial thickness and these outcomes, highlighting the importance of endometrial assessment in optimizing ART success rates and improving maternal and neonatal health.

This review underscores the necessity for further research to elucidate the relationship between endometrial thickness and pregnancy outcomes comprehensively. A deeper understanding of these associations can enhance clinical decision-making and optimize ART success rates, ultimately improving maternal and neonatal health.

Key Words: IVF, preeclampsia, gestational hypertension, SGA, birth weight

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1.1. Kontrollü Over Stimulasyonu	4
2.1.2. Oosit Toplanması	5
2.1.3. Embriyo Fertilizasyonu	5
2.1.4. Embriyo Transferi	5
2.2. Donma Çözme Embriyo Transferi	6
2.2.1. Doğal Donma Çözme Siklusları	7
2.2.2. Hrt Donma Çözme Siklusları	7
2.2.3. Donma Çözme Sikluslarda Endometriumun Değerlendirilmesi	8
2.3. Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları	8
2.3.1. Kronik Hipertansiyon	9
2.3.2. Gestasyonel Hipertansiyon	9
2.3.3. Preeklampsi- Eklampsi	9
2.3.3. Epidemiyoloji	9
2.3.3. Tanı	9
2.3.4. Kronik Hipertansiyona Süperimpoze Preeklampsi	11
2.4. Preterm Doğum Ve Düşük Doğum Ağırlığı	11
2.4.1. Preterm Doğum İnsidansı	12
2.4.2. Gebelik Yaşına Göre Küçük (SGA) ve Fetal Büyüme Kısıtlılığı	13

3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1. Hasta Seçimi	14
3.2. Taze Embriyo Transferi Protokolü	15
3.3. Donma Çözme Embriyo Transferi	15
3.3.1. Hrt Siklus	15
3.3.2. Doğal Siklus	16
3.4. Endometriumun Değerlendirilmesi	16
3.4. Uygulanan Gebe Takip Protokolleri	17
3.5. İstatistiksel Analiz	18
3.6. Etik Kurul Onayı	19
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	50
5.1. Taze Embriyo Transferi Yapılan Hastaların Demografisi ve Klinik Özellikleri ile İlgili Bulgular.....	51
5.2. Donmuş Embriyo Transferi Yapılan Hastaların Demografisi ve Klinik Özellikleri ile İlgili Bulgular	55
6. SONUÇ	60
6.1 Sonuç	61
6.2. Öneriler	64
7. KAYNAKLAR	65

KISALTMALAR

- DS: Doğal Siklus
- DET: Dondurulmuş Embriyo Transferi
- E₂: Estradiol
- FSH: Folikül Stimule Edici Hormon
- G-DS: Gerçek Doğal Siklus
- GHH: Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları
- hCG: İnsan Koryonik Gonodotropin
- HRT: Hormon Replasman Tedavisi
- LH: Luteinizan Hormon
- M-DS: Modifiye Doğal Siklus
- OR: Odds Oranı
- P₄: Progesteron
- PGT-A: Preimplantasyon Genetik Test- Anöploidi Taraması
- SD: Standart Deviasyon
- VKİ: Vücut Kitle İndeksi
- YÜT: Yardımcı Üreme Teknolojisi
- IVF: İn Vitro Fertilizasyon
- FGR: Fetal Gelişim Geriliği
- SGA: Gebelik Yaşına Göre Küçük
- AGA: Gebelik Yaşına Göre Uygun
- LGA: Gebelik Yaşına Göre Büyük
- DDA: Düşük Doğum Ağırlığı
- ÇDDA: Çok Düşük Doğum Ağırlığı
- ADDA: Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı
- EK: Endometriyal Kalınlık
- GnRH: Gonodotropin Salıcı Hormon
- GnRH_a: Gonodotropin Salıcı Hormon Agonisti
- GnRH_{ant}: Gonodotropin Salıcı Hormon Antagonisti

ICSI: İntra-sitoplazmatik Sperm Enjeksiyonu

ASRM: Amerikan Üreme Tıbbı Derneği

CPR: Klinik Gebelik Oranı

ACOG: Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği

TSH: Tiroit Stimulan Hormon

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil

Şekil 2.1 Doğuma Ağırlığına Sınıflandırma Kategorik özeti.....12

Şekil 4.1 ROC eğrisi grafiği taze embriyo transferi41

Şekil 4.2 ROC eğrisi grafiği donma çözme embriyo transferi.....42

Grafik 4.1 Histogram grafiği taze transfer44

Grafik 4.2 Histogram grafiği donma çözme transfer45

Grafik 4.3 Çoklu doğrusal regresyonda stepwise modelini içeren endometrium grupları ile endometrium kalınlığı dağılımı 46

Grafik 4.4 Taze donmuş embriyo transferinde endometrium kalınlık gruplarına göre endometrium kalınlığının dağılımı46

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo

2.1 Bebek Doğum Ağırlığına göre	13
4.1 Taze embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre bazı obstetrik ve demografik verilerinin dağılımı ve karşılaştırması	20
4.2 Taze embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre infertilite nedeni ve bazı değişkenlerin varlığının dağılımı ve karşılaştırması	22
4.3 Taze embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre protokol ve antagonist özelliklerinin dağılımı ve karşılaştırması	24
4.4 Taze embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre oral kontraseptif, GNRH ve ovülasyon indüksiyonu özelliklerinin dağılımı ve karşılaştırması	25
4.5 Taze embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre FSH, HCG, yapılan işlem ve trigger özelliklerinin dağılımı ve karşılaştırması	27
4.6 Taze embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre kan basıncı ve doğum özelliklerinin dağılımı ve karşılaştırması	29
4.7 Donmuş embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre bazı obstetrik ve demografik verilerinin dağılımı ve karşılaştırması	31
4.8 Donmuş embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre infertilite nedeni ve bazı değişkenlerin varlığının dağılımı ve karşılaştırması	33
4.9 Donmuş embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre protokol ve antagonist özelliklerinin dağılımı ve karşılaştırması	34
4.10 Donmuş embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre oral kontraseptif ve ovülasyon indüksiyonu özelliklerinin dağılımı ve karşılaştırması	36
4.11 Donmuş embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre FSH, HCG, yapılan işlem ve trigger özelliklerinin dağılımı ve karşılaştırması	37
4.12 Donmuş embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre kan basıncı ve doğum özelliklerinin dağılımı ve karşılaştırması	39
4.13 Taze embriyo transferi yapılan hastalarda ideal endometrium transfer kalınlığı .	40
4.14 Donmuş embriyo transferi yapılan hastalarda ideal endometrium transfer kalınlığı	41

4.15 Taze ve donmuş embriyo transferi yapılan bireylerde endometrium kalınlığını etkilediği düşünülen faktörlerin regresyon analizi	42
4.16 Taze embriyo transferinde endometrium kalınlığı çoklu doğrusal regresyon analizi	43
4.17 Donmuş embriyo transferinde endometrium kalınlığı çoklu doğrusal regresyon analizi	44
4.18 Taze embriyo transferinde endometrium kalınlığı ile endometrium kalınlık grupları çoklu doğrusal regresyon analizi	45
4.19 Taze ve donmuş embriyo transferi yapılanlarda endometrium kalınlık grupları ile doğum kilosunun karşılaştırılması	47
4.20 Taze embriyo transferi yapılanlarda endometrium kalınlık grupları ile sistolik ve diastolik kan basıncının karşılaştırılması	48
4.21 Donmuş embriyo transferi yapılanlarda endometrium kalınlık grupları ile sistolik ve diastolik kan basıncının karşılaştırılması	49

1. GİRİŞ

Gün geçtikçe gelişen yardımcı üreme teknikleri (YÜT), günümüzde birçok hastada kullanılmaktadır. İn vitro fertilizasyonun (IVF) endikasyonları genişlemekte ve infertilite prevalansındaki artış IVF ile gerçekleşen gebelik sayısını hızla artırmaktadır.(1,2,24) (Ancak, IVF tedavilerinin artan kullanımı beraberinde çeşitli riskleri de getirmektedir.(3,4,24) Bu risklerin ve potansiyel faktörlerin aydınlatılması, anne ve bebek sağlığına olan etkilerinden dolayı son derece önemlidir.

Mevcut risklere değinilmeden önce IVF sikluslarına bir parantez açmak gerekir. IVF transferleri iki farklı şekilde gerçekleştirilir. Bunlardan biri taze embriyo transferidir, diğeri ise dondurulmuş embriyo transferidir (DET).(20,24) Her iki siklus da ovaryen stimülasyon ile başlar ve ardından yumurta toplama işlemi gerçekleştirilir. Daha sonra elde edilen yumurtalar döllendirilir. Eğer hasta uygun şartları sağlayamazsa, embriyolar vitrifikasyon yöntemi ile dondurulur. İlerleyen zamanlarda, farklı sikluslar içerisinde embriyolar yeniden çözülerek donma çözme transferi gerçekleştirilir. (20,24)

IVF gebeliklerde artabilecek risklerden birisi gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklardır . Gebelik ile ilişkili hipertansif hastalıklar ACOG sınıflamasına göre 4 tanı altında olmaktadır. Bu tanılar; kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve eklampsi, kronik hipertansiyona süperimpoze preeklampsidir. (21) Gebelikte tansiyon yüksekliği tanısının konması için hastanın tansiyon değerinin en yakın 4 saatlik aralıklarla en az 2 değerinin 140/90 mm Hg ve üzerinde ölçülmüş olması gerekmektedir. Gebeliğin hipertansif hastalıkları (GHT) anne ölümünün en sık 2. Sebebi olup önemli morbidite ve mortalite sebeplerindedir. (21,29,30,33)

Fetal gelişim geriliği (FGR) fetüsün gelişim potansiyelini yakalayamaması olarak tanımlanmaktadır. (22,23,31,32) Lubchenco ve arkadaşları bebekleri 3 kategoriye ayırarak normal ve anormal gelişimi tanımlamışlardır. Ağırlığı 10 persantilin altında kalan fetüsler gebelik yaşına göre küçük (SGA) olarak sınıflandırılırken, 10-90 persantil arasında kalan fetüsler gebelik haftasına göre

uygun gelişimde (AGA) ve 90 persantilin üstünde kalan fetüsler gebelik haftasına göre büyük (LGA) şeklinde sınıflandırılırlar. (22,23,31,32)

İntrauterin gelişim sınıflamasından farklı olarak ayrıca doğumun ardından doğum ağırlığına göre de bebekler sınıflandırılmaktadır. 2500 gramın altındaki bebekler düşük doğum ağırlıklı (DDA), 1500 gramın altındaki bebekler çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1000 gramın altında ki bebekler aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) olarak sınıflandırılmaktadır.(22,23,34)

Haftalarına göre de doğumlar yine sınıflara ayrılmaktadır. 42 hafta üstü doğumlar postterm, 39-42 hafta arası term, 37-39 hafta arası erken term, 34-37 hafta arası geç preterm, 32-34 hafta arası orta derece preterm, 28-32 hafta arası ciddi derece preterm ve 28 haftanın altında gerçekleşen doğumlar çok ciddi preterm doğum olarak sınıflanmaktadır. (22,23,35)

Transfer öncesi ultrasonografi ile ölçülen endometrium kalınlığı (EK), endometriumun planlanan transfer için reseptivitesini yansıtan en önemli göstergelerden biridir. (5-7,11) Ayrıca, endometriumun ultrasonografik olarak trilaminar bir görünüm sergilemesi önemli bir diğer gösterge olarak kabul edilir. (5-7) Bugüne kadar yapılan birçok çalışma, endometrium kalınlığının IVF başarısı ve klinik gebelik üzerinde etkili olduğunu göstermiştir.(5,24) Ancak, literatürde endometrium kalınlığının gebelikte hipertansif hastalıklar üzerindeki etkileri ve bebek doğum ağırlığına olan etkilerine dair yayın sayısı oldukça sınırlıdır. Mevcut yayınlarda genellikle sadece taze transferler veya sadece donma çözme transferleri üzerinde yapılan çalışmalar bulunmaktadır; her iki hasta grubunu içeren çalışmalar nadirdir. Dolayısıyla, bu konuda literatürde önemli eksiklikler olduğu açıktır.

Gebeliğin hipertansif hastalıkları ve düşük doğum ağırlığı gibi perinatal sonuçlar açısından önemli olduğu göz önüne alındığında, bu çalışmanın temel motivasyonu, böyle bir ilişkinin var olup olmadığını ortaya çıkarmaktır. Bu çalışma, transfer öncesi endometrium kalınlığının gebeliğin hipertansif hastalıkları ve bebek doğum ağırlığı üzerindeki etkisini incelemeyi amaçlamaktadır. Ayrıca, bu çalışma taze ve donma çözme transferleri arasındaki farkları da göz önünde bulundurarak,

hem doğum ağırlığı hem de gebeliğin hipertansif hastalıklarının incelenmesi açısından alanında ilk olma özelliği taşımaktadır. Bu nedenlerle, bu çalışmanın alanında değerli bir katkı sağlayacağı öngörülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

Embriyo transferi, dört aşama altında incelenebilir. Bu aşamalar şunlardır: kontrollü over stimülasyonu, oosit toplanması, embriyo fertilizasyonu ve embriyo transferi. (20,24)

2.1.1. Kontrollü Over Stimülasyonu

IVF döngüsü, yumurtalık stimülasyonu ile başlar. Bu süreçte, çeşitli düzeylerde yumurtalık stimülasyonu kullanılarak farklı protokoller uygulanmıştır. Bu protokoller arasında klomifen sitrat, letrozol ve eksojen gonadotropinler (Folikül Stimule Edici Hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH)) bulunmaktadır. (13,20,24)

IVF döngülerinde, gonadotropin salınımını engellemek için gonadotropin salınımını engelleyen hormon (GnRH) analogları kullanılır. Ayrıca, kadının LH yükselmesini ortadan kaldırmak amacıyla yumurta toplama zamanını belirlemek için GnRH analogları kullanılır. Foliküler büyüme transvajinal ultrasonografi ile izlenir. Östradiol (E2) seviyeleri, stimülasyon protokolünde herhangi bir değişikliğin belirlenmesine yardımcı olur. (20,24,25,26)

İki ana protokol vardır: uzun luteal GnRH agonisti (GnRHa) veya GnRH antagonist (GnRHant) döngüsü. (20,24,25,26)

Uzun luteal GnRHa protokolü, önceki ayın döngüsünde 21. günde günlük 0.1 mg GnRHa uygulanması ile başlar. Bu, yumurtalık stimülasyonu sırasında LH (ve FSH) hipofiz salınımını kapatır ve GnRHa, hCG enjeksiyonuna kadar devam eder. Gonadotropinler, foliküler gelişim ve östradiol seviyelerine dayalı olarak ayarlanan dozlarda, döngü günü 2'de başlamak üzere günlük olarak enjekte edilir. HCG enjeksiyonu, en az üç folikül 18 mm boyutuna ulaştığında uygulanır. (20,24,25,26)

GnRHant protokolü, günlük gonadotropinlerin (75 ila 450 IU) döngü günü 2 veya 3'te başlanması ile başlar. GnRHant, öncü foliküler çapı 14 mm'ye ulaştığında veya yumurtalık stimülasyonunun altıncı gününde endojen LH yükselmesini engellemek için başlatılır. En az üç folikül 18 mm olduğunda hCG uygulanır. (20,24,25,26)

2.1.2. Oosit Toplanması

HCG uygulamasından 34 ila 36 saat sonra, olgun yumurtalar alınır. Yumurta toplama işlemi, ultrasonografi rehberliğinde transvajinal aspirasyon ve intravenöz sedasyon kullanılarak gerçekleştirilir. Overler, vajinal ultrasonografi probu kullanılarak görüntülenir. Doktora, her folikülde iğneyi yönlendirmesine ve yumurta ile birlikte foliküler sıvıyı aspire etmesine yardımcı olacak bağlı bir iğne rehberi kullanılır. (20,24)

2.1.3. Embriyo Fertilizasyonu

Yumurtaların döllmesi için inseminasyon veya ICSI (İntra-sitoplazmatik Sperm Enjeksiyonu) kullanılır. Semen örneği, spermelerin yoğunluğa göre santrifüj edilerek izole edilir ve daha sonra onları döllmeyi teşvik etmek için yüksek protein konsantrasyonlu bir ortamda yıkanır. Bu süreç, sperm döllenebilir hale gelmesi için gereklidir. Ardından, elli ila yüz bin sperm, bir yumurta ile 12-18 saat boyunca inkübe edilir. Erkek faktör infertilite durumlarında, sperm hücrelerinin doğrudan yumurtaya enjekte edildiği ICSI yöntemi gerekebilir. Bu işlem, sperm yumurtayı çevreleyen glikoprotein matrisi olan zona pellusida'yı geçme ihtiyacını ortadan kaldırır. (20,24)

2.1.4. Embriyo Transferi

Döllenen embriyolar, ya bölünme evresinde (fertilizasyondan 3 gün sonra) ya da blastokist evresinde (fertilizasyondan 5 gün sonra) transfer edilirler. (8-10) Blastokist evresinde yapılan transferler, her bir döngüde daha yüksek canlı doğum oranlarına ve daha düşük embriyo sayılarına, dolayısıyla daha düşük çoklu gebelik oranlarına olanak tanır. Ancak, blastosist evresi transferinin bir dezavantajı, kültür sırasında gün 5'e kadar hayatta kalmayan embriyoların kaybı nedeniyle transfer için daha az embriyonun olabileceğidir. (20,24)

Embriyolar, transabdominal ultrasonografi rehberliğinde, serviksten geçen bir kateter aracılığıyla endometrium içine transfer edilir. Embriyo, uterusun fundusundan 1 ila 2 cm uzaklığa yerleştirilir. Transferden sonra, kateterin

embriyoları tutmadığından ve tüm embriyoların başarıyla endometriuma yerleştirildiğinden emin olmak için mikroskop altında kontrol edilir. (20,24)

Transfer edilecek embriyo sayısı, embriyo evresi, embriyo kalitesi, anne yaşı ve hastanın tercihlerine bağlı olarak belirlenir. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM), 37 yaş altındaki kadınlarda transfer edilecek blastokist sayısının ikiyi geçmemesini, 38 ila 42 yaş arasındaki kadınlarda üçü geçmemesini önermektedir. (27) Bölünme evresi embriyolarının başarılı implantasyon olasılığı daha düşük olduğundan, bu evrede daha fazla embriyonun transfer edilmesine izin verilebilir. Örneğin, 35 yaşından genç kadınlarda iki embriyo, 35 ila 37 yaş arasındaki kadınlarda üç embriyo, 38 ila 40 yaş arasındaki kadınlarda dört veya daha az embriyo transfer edilebilir. (27) Ancak, bu sayılar ülkeden ülkeye değişiklik gösterebilir. Türkiye'de 2010 yılında yayımlanan bir yönetmelik, 35 yaş altındaki kadınlar için ilk ve ikinci IVF tedavilerinde bir embriyo, üçüncü ve sonraki tedavilerinde iki embriyo transferine izin vermektedir. 35 yaş üzerindeki kadınlar ise IVF tedavilerinde en fazla iki embriyo transferine izin verilmektedir. (28)

Luteal faz desteği, embriyo implantasyonunu optimize etmek ve devam eden bir gebelik için progesteron takviyesi sağlar ve bu tedavi, oosit toplama veya embriyo transferi gününde başlatılır. Kaliteli fazla embriyolar, gelecekteki kullanım için kriyoprezerve edilir. (13,15,16,20,24)

2.2. Donma Çözme Embriyo Transferi

Donma çözme embriyo transferi, endometrium hazırlığında kullanılan protokole bağlı olarak hastanın düzenli menstrüel siklusu olup olmamasıyla ilgilidir. (12,20,24) Eğer hastanın siklusları düzenli ve ovülasyon gerçekleşiyorsa, doğal siklus (DS) tercih edilir. Ancak, hastanın mevcut koşulları doğal siklus için uygun değilse, östrojen ve progesteron hormonları verilerek doğal siklusun bir benzeri oluşturulmaya çalışılır; bu siklus hormon replasman siklusu (HRT) olarak adlandırılır. (15,24) Doğal siklus, gerçek doğal siklus (G-DS) ve modifiye doğal siklus (M-DS) olmak üzere ikiye ayrılır. G-DS'te, donma çözme embriyo transferinde spontan ovülasyon gerçekleşir ve bunun tespit edilmesi gerekir. M-DS'te

ise spontan ovülasyon gerçekleşmez, bu nedenle ovülasyon, insan koryonik gonadotropin (hCG) ile tetiklenir ve transfer zamanı buna göre belirlenir. (24-26)

Dondurulmuş embriyo yerine koyma (DET) döngülerinde, östrojen ve progesteronun çeşitli formları kullanılır. Östrojen genellikle tablet formunda veya transdermal yamalar şeklinde uygulanırken, progesteron tablet, vajinal fitil (rektal veya transvajinal) veya intramusküler enjeksiyon şeklinde verilebilir. Progesteronun transferden önce verildiği süreler arasında farklılıklar bulunabilir. (20,24,25)

Embriyo kriyoprezervasyonu, zigot, bölünme ve blastokist aşamalarında başarıyla gerçekleştirilmiştir. Klinikler farklı protokoller uyguladıkları da, eğer iyi sayıda zigot kriyoprezerve edilmişse, genellikle birçok embriyo çözülür ve embriyo seçimine yardımcı olmak amacıyla gün 3 veya 5'e kadar kültürlenir. (20,24)

2.2.1. Doğal Donma Çözme Siklusları

Doğal donma çözme embriyo transferi (DET) döngülerinde, embriyo transferi genellikle foliküler gelişimi ultrasonografi ile izleyerek ve luteinizan hormonun (LH) artışının idrar veya serumda tespit edilmesiyle zamanlanır. Doğal DET döngüsünün önemli bir avantajı, herhangi bir ilaç gerektirmemesi ve döngünün tamamlanma süresinin kısa olmasıdır. Ancak, anovülatuar polikistik over sendromu gibi durumlarda bu yaklaşım uygun olmayabilir. Bazı klinikler, ovülasyonu tetiklemek ve embriyo transferi zamanlamasına yardımcı olmak için insan koryonik gonadotropin (hCG) kullanımını desteklemektedir. Doğal döngü DET'te luteal faz progesteron takviyesi sorusu, iki randomize kontrollü çalışmada ele alınmıştır. Bir çalışma, vajinal progesteron kullanan kadınlarda önemli bir siklus başına canlı doğum oranında (LBR) artış bulmuş, ancak klinik gebelik oranında (CPR) bir artış saptanmamıştır. Ancak, diğer bir çalışma (hCG tetikleyici kullanılarak), luteal dönemde intramusküler progesteron verildiğinde CPR'da bir iyileşme göstermemiştir. (8-10, 24-26)

2.2.2. Hrt Donma Çözme Siklusları

İlaçlı donma çözme embriyo transferi (DET) döngülerinin bir avantajı, embriyo transferinin zamanlamasına daha fazla esneklik sağlayabilmesidir, bu da

hem hastalar hem de klinikler için avantaj sağlar (örneğin, hafta sonu çözme ve transferlerin planlanabilmesi). Birçok farklı protokol bulunmaktadır. İlk olarak, yumurtalık aktivitesi, iki ila üç hafta boyunca bir gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) agonisti kullanılarak düşürülebilir; ardından östrojen ve ardından progesteron kullanılır. Daha basit bir rejimde, siklusun 2. gününde (foliküler rekrütmanı önleyen) başlayan östrojen, daha sonra progesteron eklenir ve bunun yanında veya olmadan GnRH antagonist kullanımı da yaygındır. Dört randomize kontrollü çalışma, GnRH analogunun kullanımını ve sonrasında hormon replasmanını, yalnızca östrojen ve progesteron kullanımı ile karşılaştırmıştır. Bir meta-analiz, gebelik oranında, döngü iptalinde, endometrial kalınlıkta veya düşük oranında herhangi bir fark bulunmadığını gösterdi. Önemli bir şekilde, canlı doğum oranı bildiren tek çalışma, down regülasyon uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir artış buldu. (9-10,14,20,24-26)

2.2.3. Donma Çözme Sikluslarda Endometriumun Değerlendirilmesi

Donma çözme embriyo transferi (DET) döngülerini içeren geniş çaplı bir retrospektif çalışma, endometriyal kalınlığın 7 mm'den az veya 14 mm'den fazla olduğunda implantasyon ve gebelik oranlarının önemli ölçüde daha düşük olduğunu bulmuştur. Taze in vitro fertilizasyon (IVF) döngülerinde üçlü çizgi (triple görünüm), artan klinik gebelik oranları ile ilişkilendirilirken, DET döngülerinde böyle bir ilişki belirlenmemiştir. Birkaç çalışma, DET döngülerinde endometriyal kan akış parametrelerini değerlendirmiştir. Bir grup, gebelik döngülerinde ortalama uterin arter pulsatilite indeksinde bir azalma bildirmiştir. (8-10,12, 15-19)

2.3. Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları

Gebelik sırasında hipertansiyon, tansiyonun 140/90 mm Hg ve üzerinde en az 4 saat aralıklarla en az 2 kez ölçülmesi durumunda tanımlanır. (21, 29,30,33)

Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği (ACOG), gebeliğin hipertansif hastalıklarını 4 başlık altında sınıflandırmaktadır:

- 1- Kronik Hipertansiyon
- 2- Gestasyonel Hipertansiyon

- 3- Preeklampsi- Eklampsi
- 4- Kronik Hipertansiyona Süperimpoze Preeklampsi

2.3.1. Kronik Hipertansiyon

Gebelik öncesi veya 20. haftadan önce sürekli olarak 140/90 mm Hg'den yüksek kan basıncı olan durumlarda tanı konur. Tanı ayrıca, hamilelik sırasında ilk kez ortaya çıkan ve doğumdan sonraki 84. günden sonra devam eden hipertansiyona dayanabilir. (21,29,30,33)

2.3.2. Gestasyonel Hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon, proteinüri olmadan 20. haftadan sonra ortaya çıkan yeni başlayan kan basıncı yükselmeleri olarak tanımlanır. Bu geçici tanı, preeklampsi olmayan ve henüz proteinüri göstermeyen kadınları içerir. Gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi başlamadan önce ortaya çıkabileceğinden, 20. haftadan sonra kan basıncı yükselen kadınlar preeklampsi açısından yakından izlenmelidir. Kan basınçları doğum sonrası normale dönmezse (genellikle 6 hafta içinde), tanı kronik hipertansiyon olarak değiştirilmelidir. (21,29,30,33)

2.3.3. Preeklampsi- Eklampsi

2.3.3. Epidemiyoloji

Gebelik hipertansiyonu, preeklampsi ve eklampsi dahil gebelik hipertansiyonu bozukluklarının ABD'deki insidansı yaklaşık olarak her 1000 doğumda 85'tir. Preeklampsi için bazı risk faktörleri şunlardır; nulliparite, önceki preeklampsi öyküsü, antifosfolipid antikor sendromu, in vitro fertilizasyon, 40 yaş üzerinde olmak, çoğul gebelik, mol hidatiform, diyabet varlığı, obezite ve preeklampsi aile öyküsü. (21,29,30,33)

2.3.3. Tanı

Preeklampsi, gebelikte yeni başlayan kan basıncı yükselmelerine eşlik eden proteinüri veya diğer belirtilerle tanımlanır. Tipik olarak gebeliğin 20. haftasından sonra meydana gelen ve en az iki ölçümde arka arkaya en az 4 saat boyunca sistolik

basınçta 140 mm Hg veya daha yüksek veya diyastolik basınçta 90 mm Hg veya daha yüksek olmasıyla teşhis edilir. Proteinüri, 24 saatlik idrar örneğinde 300 mg veya daha fazla proteinin bulunması veya tek bir idrar örneğinde protein/kreatinin oranının 0.3'ü (mg/dL cinsinden ölçülen) aşmasıyla tanımlanır. 24 saatlik idrar örneği, preeklampside rastgele protein belirlemeleri ile 24 saatlik idrar protein ölçümleri arasındaki farklılık nedeniyle tanı için tercih edilir. (21,29,30,33)

Proteinüri olmaması durumunda, hipertansiyon trombositopeni (trombosit sayısı $<100,000/\mu\text{L}$), yüksek karaciğer enzimleri (normal konsantrasyonun iki katından fazla transaminaz), yeni başlayan renal yetersizlik (diğer renal hastalık yokluğunda serum kreatinin >1.1 mg/dL), pulmoner ödem veya yeni başlayan serebral veya görme bozuklukları ile ilişkili olduğunda preeklampsi olarak teşhis edilebilir. (21,29,30,33)

Preeklampsi, şiddetli özellikler gösteren ve göstermeyen olmak üzere bir spektrum olarak ortaya çıkar. ACOG, şiddetli özelliklere sahip olmayanlar için "hafif" terimini terk etmeyi önerir; çünkü şiddetli özellikler olmadan bile preeklampsi, artmış morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir. (21,35)

Şiddetli preeklampsi tanısı, aşağıdaki kriterlerden herhangi biri için yapılır:

- 1- 160 mm Hg sistolik veya daha yüksek veya 110 mm Hg diyastolik veya daha yüksek kan basıncı iki kez en az 4 saat arayla (antihipertansif tedavi başlatılmamışsa)
- 2- Yeni başlayan serebral veya görme bozuklukları
- 3- Pulmoner ödem
- 4- İlaçlara yanıt vermeyen ve alternatif tanımlarla açıklanamayan kalıcı epigastrik veya sağ üst kadranda ağrı
- 5- Anormal derecede yüksek karaciğer enzim konsantrasyonları (normal konsantrasyonların iki katı)
- 6- Trombositopeni (trombosit sayısı $<100,000/\mu\text{L}$)
- 7- Diğer renal hastalık yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun artan renal yetersizlik (>1.1 mg/dL)

Belirtilmelidir ki, fetal büyüme kısıtlanması ve 5 g'den fazla proteinüri artık şiddetli özelliklere sahip preeklampsi için kriter değildir. Yeni başlayan proteinüri, artık şiddetli özelliklere sahip preeklampsi için bir kriter değildir çünkü proteinüri (>5 g), preeklampsi tanısı konmuş kadınlarda gebelik sonucunu değiştirmez. (21)

Ödem normal gebelerin çok fazlasında görülebilir ve ellerde ve yüzdeki ödem, gebelikte normotansif kadınların %10 ila %15'inde meydana gelir, ancak bu bulgu şiddetli preeklampside masif olabilir. (21)

Eklampsi, preeklampsi olan bir kadında diğer nedenlere atfedilemeyen yeni başlayan nöbetlerdir. HELLP sendromu (hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombositler) preeklampsinin bir çeşidi olarak düşünülür. Bu durumda hipertansiyon ve proteinüri görülmeyebilir. (21)

2.3.4. Kronik Hipertansiyona Süperimpoze Preeklampsi

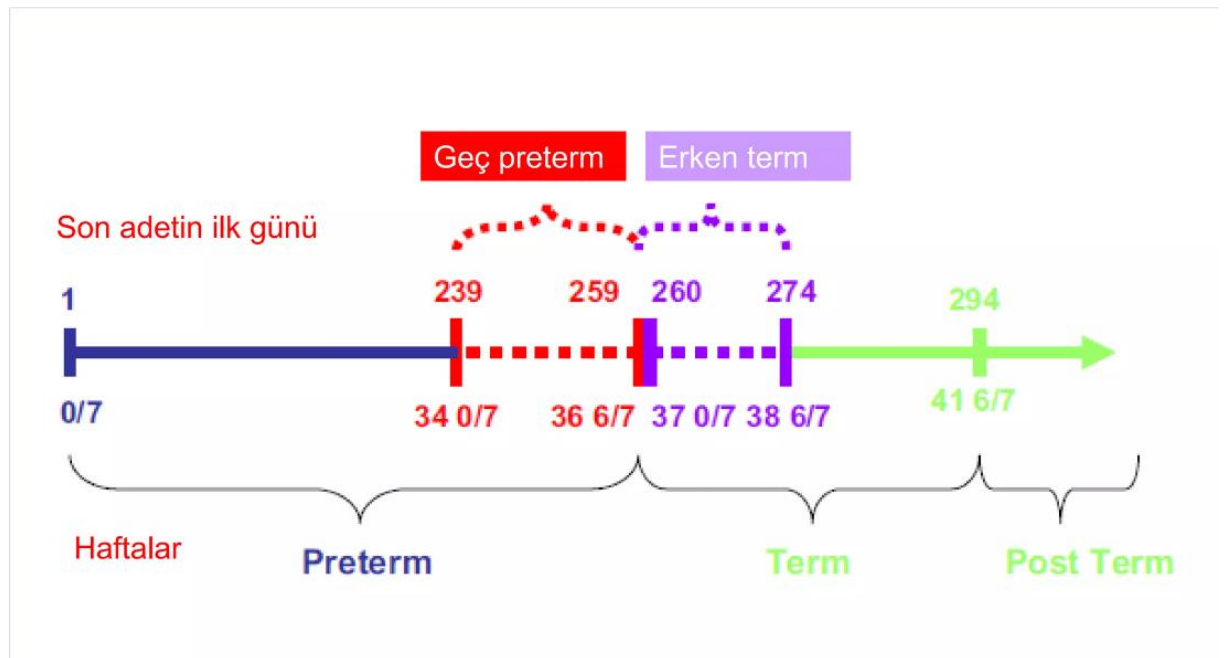
Preeklampsi, kötü maternal ve fetal prognozlarla ilişkilendirilen altta yatan kronik hipertansiyonu olan kadınlarda ortaya çıkabilir; bu durum, tek başına her iki durumdan daha kötü sonuçlarla ilişkilidir. Süperimpoze preeklampsi tanısı genellikle 20 haftalık gebelik sonrası yeni başlayan proteinüriye dayanarak şüphelenilir. Daha önceden mevcut olan proteinüri bulunan kadınlarda kan basıncında veya proteinüride ani bir artış gösteren kadınlarda meydana gelme olasılığı vardır. Bu kadınlar diğer organ sistemlerinin de katılımına dair objektif kanıtlar gösterdiklerinde, tanı daha kolay yapılabilir, bunlar arasında trombositopeni (trombosit sayısı <100,000/mm³), yüksek düzeyde karaciğer transaminazları, kötüleşen renal fonksiyon veya sağ üst kadranda ağrısı, pulmoner ödem veya şiddetli baş ağrısı belirtileri yer alır. (21,36,37)

2.4. Preterm Doğum Ve Düşük Doğum Ağırlığı

Son adet dönemi ve/veya ultrason ile tahmin edilen 20 hafta 0 gün ile 36 hafta 6 gün arasında doğan bebekler, genellikle prematüre veya preterm olarak tanımlanır. 37+0 hafta ve sonrası doğumlar ise term olarak kabul edilir. 37+0 ila 38+6 haftalar arası erken term dönem ve 39+0 ila 40+6 haftalar arası geç term dönem olarak kabul edilir. (22,23,32,35)

Doğumda 2500 g'dan az ağırlığa sahip bebekler, gebelik yaşına bakılmaksızın düşük doğum ağırlığı (DDA) olarak adlandırılır. Doğumda 1500 g'dan az ağırlığa sahip olan bebeklere çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA) ve 1000 g'dan az olanlara ise aşırı düşük doğum ağırlığı denir.(22,23,32,35)

Prematüre ve DDA bebekler geçmişte birlikte değerlendirilmiş olabilir, ancak gebelik tarihlemesinin doğruluğundaki ilerlemeler, artık yaşla ilişkili sonuçları doğum ağırlığından ayırmaya olanak tanır. Bu önemlidir çünkü perinatal ve bebek hastalıkları büyük ölçüde yaşa ve olgunluğa, aynı zamanda ağırlığa bağlı olarak değişir. (22,23,32,35)



Şekil 2.1. Doğum zamanının haftaya göre kategorik özeti (35)

2.4.1. Preterm Doğum İnsidansı

Amerika Birleşik Devletleri'nde 37 haftadan öncesi doğum oranı %10,23'tür. 37 haftadan önceki doğumların %70'ten fazlası 34 ila 36 hafta arasında gerçekleşmektedir. Bu geç prematüre bebekler önemli bir morbidite yaşamalarına rağmen, çoğu perinatal mortalite ve ciddi morbidite 32 haftadan önce doğan (tüm doğumların %16'sı) erken prematüre bebekler arasında görülmektedir. (22,23)

2.4.2. Gebelik Yaşına Göre Küçük (SGA) ve Fetal Büyüme Kısıtlılığı

Gestasyonel yaş baz alındığında 10 persentil altında doğum ağırlığına sahip olanlar gebelik yaşına göre küçük (SGA) olarak tanımlanır. SGA bebekleri iki ana gruba ayrılır: doğal olarak küçük olan ve annenin boyu, kilosu, etnik kökeni ve doğum sayısı gibi faktörlere bağlı olarak küçük olan normal bebekler ile doğum ağırlığı beklenenden düşük olan ve fetal büyüme kısıtlaması (FGR) nedeniyle SGA olan bebekler. Normal SGA bebeklerin perinatal mortalite ve morbidite riski artmaz. (22,23,31)

SGA ve fetal büyüme kısıtlaması (FGR) sıklıkla birbirinin yerine kullanılsa da, bunlar eş anlamlı değildir. Birçok SGA bebeği FGR'ye sahipken, tersi de geçerlidir. Bu nedenle, normal SGA bebekler ile FGR olanları ayırt etmek için faktörlere dayalı özelleştirilmiş fetal büyüme eğrilerinin kullanılması önemlidir. (22,23,31)

FGR SGA'nın yaygınlığı, Amerika Birleşik Devletleri ve Avustralya gibi yüksek gelirli ülkelerde yaklaşık %11'dir. FGR SGA'nın nedenleri çeşitlidir ve fetal, maternal, uterin/plasental ve demografik faktörleri içerebilir. FGR SGA'lı yeni doğanların yaklaşık %80'inin dokuz ayda normal büyüklüğe ulaşabileceği son yıllarda gösterilmiştir. Ancak, bu yeni doğanlar prematürite, neonatal asfiksi, hipotermi, hipoglisemi, hipokalsemi, polisitemi, sepsis ve ölüm gibi komplikasyonlar açısından artmış risk altındadır. (21,22,31)

Gestasyonel yaşın doğru belirlenmesi, güvenilir bir FGR SGA tanısı koymada önemlidir. Fetüsün gestasyonel yaşı değerlendirmede kullanılan iki güvenilir yöntem, son adet tarihi veya 20. haftadan önce yapılan prenatal ultrasonografi ölçümüne dayanılarak hesaplanır. (21,22)

Düşük Doğum Ağırlığı	≤2500 gram
Çok Düşük Doğum Ağırlığı	≤1500 gram
Son Derece Düşük Doğum Ağırlığı	≤1000 gram

Tablo 2.1. Doğuma Ağırlığına Sınıflandırma Kategorik Özeti (34)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmada 01 Ocak 2014 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfertilite Kliniği'ne başvurmuş, IVF tedavisi görmüş, dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan veriler retrospektif olarak incelenmiş ve 692 hasta dahil edilmiştir.

Her hasta çalışmaya yalnızca bir kez dahil edilmiştir. Hasta bilgileri; hastanenin tüp bebek ünitesi dosyaları, hastaların arşivde doğum esnasında ve sonrasında tutulan kayıt belgeleri (vital formlar) ve hastane bilgi yönetimi sistemi Nucleus ile alınmıştır. Eksik kalan bilgiler için hastalar telefonla aranarak eksik bilgiler tamamlanmıştır.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1- 20-40 yaş aralığında olmak (Hem oosit toplama hem de transfer yapılan tarihte)
- 2- 28 hafta ve üzeri tekil canlı doğum yapmış olmak
- 3- Vücut kitle indeksinin $20 \leq$ ve $30 \geq$ olması.

Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- 1- Kronik hipertansiyon tanılı hastalar
- 2- Farklı etnik kökenli hastalar
- 3- Çoğul gebelik
- 4- Preimplantasyon genetik test (PGT- A, PGT-M ve PGT-SR siklusları)
- 5- Donor sperm veya donör oosit ile gebelik (Türkiye'de yasal değil)
- 6- Fetal redüksiyon uygulanmış hastalar
- 7- Vanishing ikiz sendromlu hastalar
- 8- Uterus malformasyonu olan hastalar
- 9- Uterin hastalıklar (polip, myom, intrauterin adezyonlar) (tedavi edilip edilmediğine bakılmaksızın)
- 10- Klomifen sitrat kullanılmış sikluslar
- 11- 21 günden fazla endometrial hazırlık uygulanan hastalar
- 12- Sigara kullanan hastalar

3.2. Taze Embriyo Transferi Protokolü

Mensin 2 veya 3. günü gonodotropin (rFSH veya HMG) 112.5-450 doz aralığında başlanır. Over cevabı her 2 3 günde bir transvajinal ultrasonografi, serum E2 ve progesteron bakılarak değerlendirilir. Endojen LH tetiğinin çekilmesinin önüne geçmek için önceki siklusun 21. Gününde GNRH agonist verilmeye başlanılır(uzun protokol). Bu protokolda agonist tedaviye ovulasyonun tetiklendiği güne kadar devam edilir. Ovulasyonun tetiklenmesi için en az 2 adet 18 mm'den büyük folikül olması gerekmektedir. LH tetiği ayrıca antagonist protokolle de önlenebilir. Bu protokolda günlük GNRH antagonisti cetrotid (Cetrotide, 0.25 mg, Merck, Almanya) enjeksiyonu yapılır. Antagonist tedavi baskın folikül 13-14 mm'ye ulaştığında veya serum E2 200 ün üstüne çıktığında yapılmaya başlanır ve ovulasyonun tetikleneceği tarihe kadar devam edilir. Ovülasyon en az 2 adet folikülün 18 mm'ye ulaşmasıyla tetiklenir.

Oosit toplama transvajinal olarak ovülasyon tetiklenmesinden 36 saat sonra yapılır. Ovülasyon tetiklemesinde 6000 rHcg (Ovitrelle, Merck, Almanya) veya 1 mg leprolide asetat (Lucrin Daily, Abbott, ABD) kullanılır. Oosit toplanmasından sonra cleavage evresi embriyo transferi 3. Gün blastokist evresinde embriyo transferi 5. Günde yapılır. Luteal faz desteği Oosit toplama günü başlanır ve 12. Gebelik haftasına kadar devam edilir. Luteal faz desteği olarak 90 mg progesterone biyoadezif vajinal jel (Crinone Jel %8, Merck, Birleşik Krallık) günde 2 kez veya 25 mg subkutan progesterone (Prolutex, IBSA, İsviçre) günde 2 kez uygulanır. Kullanılmayan embriyolar dondurularak sonraki gerekebilecek transferler için saklanır.

3.3. Donma Çözme Embriyo Transferi

3.3.1. Hrt Siklus

Oral E2 tedavisi mensin 2. veya 3. Günü 2 mg estradiol valerate (Estrofem, NovoNordisk, Danimarka) günde 3 kez alınacak şekilde başlanır. E2 tedavisinin başlangıcından 12 gün sonra transvajinal ultrasonografi ile endometrium kalınlığı, trilaminar görünüm olup olmadığı ve dominant folikül gelişmediği kontrol edilir.

Endometrial kalınlık 7 mm den fazlaysa progesterone tedavisi verilmeye başlanır. Progesteron; 90 mg progesterone biyoadeziv vajinal jel (Crinone) günde 2 kez veya 25 mg subkutan progesterone (Prolutex) günde 2 kez şeklinde verilir. Blastokistler ısıtılıp progesterone başlangıcının 4. Gününde cleavage evresi veya 6. Gününde blastokist evresinde embriyo transfer edilir. Progesterone desteği gebeliğin 12. haftasına kadar devam edilir.

3.3.2. Doğal Siklus

Gerçek doğal siklusta düzenli mensi olan kadınlara mensin 2. veya 3. Günü transvajinal ultrasonografi yapılır. Kist ve korpus luteum varlığı ekarte edilir. Serum progesteronu 1.5 dan fazlaysa siklus iptali yapılır. Trasnvajinal ultrasonografi izlemi siklusun 8-10. Gününde yapılmaya başlanır. Baskın folikülün 15 mm'ye ulaşmasıyla E2, LH ve P4 değerleri ölçülmeye başlanır. Ovülasyon günü belirlendikten sonra LH tetiğinin 4. Gününde cleavage evresi veya 6. Gününde blastokist evresinde çözülmüş embriyo transferi gerçekleştirilir.

Modifiye doğal siklus, gerçek doğal siklus ile aynı şekilde başlar ancak ovülasyon modifiye siklusta hCG ile tetiklenerek oluşturulur. Baskın folikül 17 mm'yi geçtiğinde hCG ile ovülasyon gerçekleştirilir. Hcg'den 5 gün sonra cleavage evresi veya 7 gün sonra blastokist evresinde embriyo transferi yapılır.

3.4. Endometriumun Değerlendirilmesi

DS (Doğal siklus) endometrium hCG uygulanan gün değerlendirilmektedir. HRT sikluslarında progesteron tedavisi başlanmadan önce endometrium değerlendirmesi yapılmaktadır. Taze transferlerde endometrium ovülasyon indüksiyon gününde değerlendirildi. Endometrium kalınlığı midsagittal planda endometriumun en geniş yerinde bir endometrium myometriyum bileşkesinden diğerine ölçüldü. Ölçüm en yakın 0.1 mm'lik ondalığa yuvarlandı ve her zaman kliniğin sorumlu hocası tarafından ölçümler aynı ultrosonografi cihazı kullanılarak yapıldı (Mindray DC-80 ,Çin)

3.4. Uygulanan Gebe Takip Protokolleri

Hastanın klinik gebeliği kesinleşip ilk fetal kalp atımı saptandıktan sonra hastadan ilk vizitte baş popo mesafesi (CRL) ölçülür. Eğer 7 günden fazla fark çıkarsa günleme (dating) yapılır. İlk vizitinde tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, idrar kültürü, kan grubu ve Rh uyumsuzluk varsa indirekt coombs testi, açlık kan şekeri, Rubella IgG, HbsAg, TSH, HPV/Co-test tarama programına uygun olacak şekilde istenir.

Hastadan her takipte fetal kalp atımının bakılması, fetal gelişimin kontrol edilmesi amacıyla fetal biyometri, fetal aktivite kontrolü, amniyotik sıvı ölçümü, son trimestarda fetal pozisyon, annenin kan basıncı ölçümü, annenin kilo takibi, annenin baş ağrısı, görme bozukluğu, karın ağrısı, bulantı, kusma, kanama, su gelişi, vajinal akıntı, dizüri içeren semptomların sorgulanması yapılmaktadır.

Hasta daha sonra kombine test amacıyla 12. Haftada kontrole gelir. Folik asit kullanımı kesilir. Progesteron kullanımı ek risk faktörü yoksa (IVF sebebiyle luteal faz desteği amacıyla başlanan) sonlandırılır. Hb değeri 11 in altında saptanması halinde 150- 200 mg elementer demir/gün tedavisi başlanır.

Hasta 16. Hafta kontrolüne geldiğinde endikasyon dahilindeyse fetal eko ve 3'lü tarama testi planlanır. Multivitamin replasmanı başlanır. Tetanoz aşısı yoksa tetanoz ve grip aşısı yapılır. 4 hafta sonraki ayrıntılı ultrasonografi randevusu ayarlanır. Hasta 20. Haftada ayrıntılı ultrasonografiye girer. 24. Haftada 50 gram Oral Glukoz Tarama Testi (OGTT) tarama testi ve sonrasında gereklilik halinde 100 gram OGTT testi yapılır. 28. Haftada indirekt coombs testi yinelenir. Ayrıca plasentanın yerleşimi kontrol edilir. 32. Haftada hastadan tam kan sayımı ve tam idrar tetkik istenilir.

36. haftada hastanın kontrollerine NST takibi eklenir ve takip zamanı 2 hafta sonraya planlanır. 38. Haftada hastaya pelvik muayene ile açıklık kontrolü ve çatı muayenesi yapılır. Daha sonra doğuma kadar haftalık olarak izlem devam eder.

3.5. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi bilgisayar ortamında SPSS 23.0 paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel ölçütler (ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler ve yüzdeler) kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımlar yerine getirilmediğinde iki bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesi için Mann Whitney U testi ve ikiden fazla bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesi için Kruskal Wallis testi, süreli bir değişkenin ortalama değerinin toplam ortalama ile arasındaki farkın belirlenmesinde One Sample Kolmogorov-Smirnov testi, parametrik test varsayımlar yerine getirildiğinde iki bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesi için Independent Sample t testi ve ikiden fazla bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesi için One Way ANOVA (hangi grup ortalamasının diğerlerinden farklı olduğunu belirlemek için homojenlik sağlanıyorsa Tukey, sağlanmıyorsa Tamhane's T2 testi), süreli bir değişkenin ortalama değerinin toplam ortalama ile arasındaki farkın belirlenmesinde One Sample t testi, kategorik veriler arasındaki farkın belirlenmesinde Ki-Kare testi (oluşan anlamlılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için Benferroni düzeltmeli Z testi uygulanmıştır), taze ve donmuş embriyo transferinde endometrium kalınlığını etkileyen faktörlerin belirlenmesinde çoklu doğrusal regresyon analizi uygulanmış, taze ve donmuş embriyo transferinde endometrium kalınlığı kesme değerini belirlemek için roc analizi ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

Verilerin normallik analizi değerlendirilirken değişkenlere ait verilerin hangi dağılımdan geldiğini belirlemek için; Kolmogorov-Smirnov testi istatistik ve p değeri, çarpıklık ve basıklık katsayıları incelenmiş, Tabachnick ve Fidell'in, (2013) önerisi doğrultusunda p değerinin 0,05'ten büyük olması veya çarpıklık ve basıklık katsayılarının ± 2 sınırları içinde bulunması durumunda verilerin dağılımının normal sınırlar içerisinde olduğu kabul edilmiştir.

Kaynak: Tabachnick, B.G., Fidell, L.S. (2013). Using Multivariate Statistics. Pearson

3.6. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.05.2023 tarihinde GO 23/446 numarası ile onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Tablo 4.1: Taze embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre bazı obstetrik ve demografik verilerinin dağılımı ve karşılaştırması (N=464)

	Endometrium Kalınlığı						Test değeri/p		
	8mm altında (n=46)		8-12 mm (n=277)		13 mm ve üzeri (n=141)			Toplam	
	n	%	n	%	n	%		n	%
Yaş ortalaması $\bar{X} \pm SS$ (min-max) t/p****	32,13±5,58 (20-43)		31,02±4,85 (18-45)		31,21±4,60 (23-43)		31,19±4,85 (18-45)		1,039/0,355**
Gravida Nulligravid Primigravid Multigravid F/p**	29	63,0	194	70,0	110	78,0	333	71,8	4,907/0,297*
Gravida ortalaması $\bar{X} \pm SS$ (min-max) Z/p*****	0,65±1,25 (0-6)		0,43±0,79 (0-5)		0,35±0,86 (0-6)		0,43±0,87 (0-6)		4,630/0,099***
Parite Nullipar Primipar Multipar F/p**	42	91,3	259	93,5	131	92,9	432	93,1	2,306/0,680*
Parite ortalaması $\bar{X} \pm SS$ (min-max) Z/p*****	0,11±0,37 (0-2)		0,07±0,26 (0-2)		0,10±0,43 (0-4)		0,08±0,33 (0-4)		0,341/0,843***
Endometriumun triple olma durumu (n=265) Yok Var t/p*****	2	10,5	26	16,1	22	25,9	50	18,9	4,373/0,112*
Endometrium kalınlığı ortalaması $\bar{X} \pm SS$ (min-max) t/p****	7,22±0,96 (5-8)		10,62±1,10 (9-12)		14,16±1,40 (13-21)		11,36±2,41 (5-21)		0,359/0,699**
Beden Kitle İndeksi ortalaması $\bar{X} \pm SS$ (min-max) t/p****	24,88±3,95 (19,78-36,16)		25,01±4,43 (17,18-38,22)		25,13±4,69 (17,30-47,95)		25,03±4,46 (17,18-47,95)		0,127/0,880**

*Ki-kare, **One-Way ANOVA, ***Kruskal Wallis, ****One-Sample t testi (popülasyon ortalamaları ile karşılaştırılmıştır), *****Independent Sample t testi, *****One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi

Taze embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre gruplandırmasında endometrium kalınlığı 8 mm'nin altında olanları %93,5'inin (n=43) siklus tipinin taze transfer-1, %65,2'sinin (n=30) 31 yaş ve üzeri, %63,0'ünün (n=29) nulligravid, %91,3'ünün (n=42) nullipar, %89,5'inin (n=17) endometriumunun triple olduğu ve %56,5'inin (n=26) Beden Kitle İndeksi'ne göre normal kilolu (18.5-24.9 kg/m² aralığında) olduğu belirlenmiştir. Ayrıca endometrium kalınlığı 8 mm'nin altında olan bireylerin yaş ortalaması 32,13±5,58; gravida ortalaması 0,65±1,25; parite ortalaması 0,11±0,37; endometrium kalınlığı ortalaması 7,22±0,96; vücut ağırlığı

ortalaması $65,26 \pm 10,04$; boy uzunluğu ortalaması $162,09 \pm 5,83$ ve BKİ ortalaması $24,88 \pm 3,95$ 'tir (Tablo 4.1).

Endometrium kalınlığı 8-12 mm olanların %93,5'inin (n=259) siklus tipinin taze transfer-1, %52,0'sinin (n=144) 31 yaş ve üzeri, %70,0'inin (n=194) nulligravid, %93,5'inin (n=259) nullipar, %83,9'unun (n=135) endometriumunun triple olduğu ve %52,7'sinin (n=146) Beden Kitle İndeksi'ne göre normal kilolu olduğu belirlenmiştir. Ayrıca endometrium kalınlığı 8-12 mm aralığında olan bireylerin yaş ortalaması $31,02 \pm 4,85$; gravida ortalaması $0,43 \pm 0,79$; parite ortalaması $0,07 \pm 0,26$; endometrium kalınlığı ortalaması $10,62 \pm 1,10$; vücut ağırlığı ortalaması $65,89 \pm 11,50$; boy uzunluğu ortalaması $162,51 \pm 6,82$ ve BKİ ortalaması $25,01 \pm 4,43$ 'tür (Tablo 4.1).

Endometrium kalınlığı 13 mm ve üzeri olanların %57,4'ünün (n=81) siklus tipinin taze transfer-1, %55,3'ünün (n=78) 31 yaş ve üzeri, %78,0'inin (n=110) nulligravid, %92,9'unun (n=131) nullipar, %74,1'inin (n=63) endometriumunun triple olduğu ve %50,4'ünün (n=71) Beden Kitle İndeksi'ne göre normal kilolu olduğu belirlenmiştir. Ayrıca endometrium kalınlığı 13 mm ve üzeri olan bireylerin yaş ortalaması $31,21 \pm 4,60$; gravida ortalaması $0,35 \pm 0,86$; parite ortalaması $0,10 \pm 0,43$; endometrium kalınlığı ortalaması $14,16 \pm 1,40$; vücut ağırlığı ortalaması $66,68 \pm 11,13$; boy uzunluğu ortalaması $163,26 \pm 7,51$ ve BKİ ortalaması $25,13 \pm 4,69$ 'dur (Tablo 1). Gruplar ile değişkenler arasında yapılan istatistiksel analize göre siklus tipi ile arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmış ($p < 0,05$) olup diğer değişkenler ile arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p > 0,05$) grupların benzer özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 4.1).

Endometrium kalınlık kategorilerinin değişkenler ile grup içi karşılaştırmasında endometrium kalınlığı 8 mm altında olanların endometriumun triple olma durumu ve endometrium kalınlık ortalaması ile arasında anlamlı farklılık olduğu, endometrium kalınlığı 8-12 mm olanlarda endometrium kalınlık ortalaması ile arasında anlamlı farklılık olduğu, endometrium kalınlığı 13 mm ve üzeri olanlarda endometrium kalınlık ortalaması ile arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.2: Taze embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre infertilite nedeni ve bazı değişkenlerin varlığının dağılımı ve karşılaştırması (N=464)

	Endometrium Kalınlığı								Test değeri/p
	8mm altında (n=46)		8-12 mm (n=277)		13 mm ve üzeri (n=141)		Toplam		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
İnfertilite nedeni									
Tubal faktör	4	8,7	24	8,7	11	7,8	39	8,4	26,225/0,561*
Unexplained=Açıklanamayan	10	21,7	58	20,9	32	22,7	100	21,6	
Azalmış Over Rezervi=DOR	19	41,4	78	28,2	42	29,9	139	30,0	
Azalmış Over Rezervi + Male severe	3	6,5	9	3,2	4	2,8	16	3,4	
Anovulation, WHO-2, PCOS	2	4,3	29	10,5	11	7,8	42	9,1	
Tubal + male	0	0,0	2	0,7	0	0,0	2	0,4	
Hipogonadotropik Hypogonadism=WHO group 1	0	0,0	4	1,4	1	0,7	5	1,1	
Male severe (Azospermia, TMSS<5milyon or <1milyon/ml)	5	10,9	38	13,7	27	19,1	70	15,1	
Vaginusmus	0	0,0	0	0,0	1	0,7	1	0,2	
PCOS +Male severe	0	0,0	0	0,0	2	1,4	2	0,4	
Male borderline	1	2,2	10	3,6	7	5,0	18	3,9	
Globozoospermi	2	4,3	21	7,6	3	2,1	26	5,6	
Pgd sonrası çözme	0	0,0	1	0,4	0	0,0	1	0,2	
WHO grup 1	0	0,0	2	0,7	0	0,0	2	0,4	
Endometriozis+tubal faktör	0	0,0	1	0,4	0	0,0	1	0,2	
F/p***	2,434/0,037		1,647/0,079		1,858/0,057				
Ek hastalık varlığı*****									1,566/0,457*
Yok	38	82,6	205	74,0	106	75,2	349	75,2	
Var	8	17,4	72	26,0	35	24,8	115	24,8	
t/p****	2,440/0,019		-0,906/0,366		-0,770/0,139				
PCOS varlığı									1,578/0,454*
Yok	43	93,5	241	87,0	123	87,2	407	87,7	
Var	3	6,5	36	13,0	18	12,8	57	12,3	
t/p****	1,675/0,101		-1,897/0,059		0,325/0,746				
Ofis hs yapılma									7,142/0,129*
1 (1)	24	52,2	179	64,6	101	71,6	304	65,5	
2-3 (2)	11	23,9	44	15,9	22	15,6	77	16,6	
4 ve üzeri (3)	11	23,9	54	19,5	18	12,8	83	17,9	
F/p***	3,320/0,046		0,230/0,795		0,139/0,871				
Anamlı fark	1-2		-		-				
Ofis hs ortalaması	3,63±5,13		2,55±4,04		1,90±2,45		2,46±3,79		6,859/0,032**
X̄ ±SS (min-max)	(1-22)		(1-33)		(1-18)		(1-33)		
Z/p*****	1,547/0,129		0,350/0,276		-2,704/0,008				
Screen USG ortalaması	4,93±7,56		5,97±10,30		5,95±9,56		5,86±9,83		0,700/0,705**
X̄ ±SS (min-max)	(0-19)		(0-48)		(0-51)		(0-51)		
Test değeri/p	-0,830/0,411		0,174/0,862		0,112/0,911				
	*****		*****		*****				

*Ki-kare, **Kruskal Wallis testi, ***One Way ANOVA, ****Independent Sample t testi, *****One Sample t testi, *****One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi, *****en sık görülen ilk üç hastalık: tiroid hastalıkları (n=34), alerji (n=10), anemi (n=6)

Taze embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre gruplandırmasında endometrium kalınlığı 8 mm'nin altında olanların %41,4'ünün (n=19) infertilite nedeni azalmış over rezervi=DOR, %82,6'sının (n=38) ek hastalığının olmadığı, %93,5'inde (n=43) PCOS olmadığı, %52,2'sinin (n=24) ofis hs yapılma sayısı bir, %52,2'sinin (n=24) screen USG sayısının sıfır olduğu belirlenmiştir. Ayrıca endometrium kalınlığı 8 mm'nin altında olan bireylerin ofis hs yapılma ortalaması 3,63±5,13; screen USG ortalaması 4,93±7,56'dır (Tablo 4.2).

Endometrium kalınlığı 8-12 mm olanların %28,2'sinin (n=78) infertilite nedeni azalmış over rezervi=DOR, %74,0'ünün (n=205) ek hastalığının olmadığı, %87,0'sinde (n=241) PCOS olmadığı, %64,6'sının (n=179) ofis hs yapılma sayısı bir, %48,4'ünün (n=134) screen USG sayısının sıfır olduğu belirlenmiştir. Ayrıca endometrium kalınlığı 8-12 mm olan bireylerin ofis hs yapılma ortalaması $2,44 \pm 4,04$; screen USG ortalaması $5,97 \pm 10,30$ 'dur (Tablo 4.2).

Endometrium kalınlığı 13 mm ve üzeri olanların %29,9'unun (n=42) infertilite nedeni azalmış over rezervi=DOR, %75,2'sinin (n=106) ek hastalığının olmadığı, %87,2'sinde (n=123) PCOS olmadığı, %71,6'sında (n=101) ofis hs yapılma sayısı bir, %46,1'inde (n=65) screen USG sayısının sıfır olduğu belirlenmiştir. Ayrıca endometrium kalınlığı 13 mm ve üzeri olan kadınların ofis hs yapılma ortalaması $1,90 \pm 2,45$; screen USG ortalaması $5,95 \pm 9,56$ 'dır (Tablo 4.2).

Gruplar ile değişkenler arasında yapılan istatistiksel analize göre ofis hs ortalaması ile endometrium kalınlığı arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmış ($p < 0,05$) olup diğer değişkenler ile endometrium kalınlığı arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p > 0,05$) grupların benzer özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 4.2).

Endometrium kalınlık kategorilerinin değişkenler ile grup içi karşılaştırmasında endometrium kalınlığı 8 mm altında olanların infertilite nedeni, ek hastalık ve ofis hs yapılma durumu ile arasında anlamlı farklılık olduğu ($p < 0,05$), endometrium kalınlığı 8-12 mm olanlarda tüm değişkenler ile arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p > 0,05$), endometrium kalınlığı 13 mm ve üzeri olanlarda ofis hs ortalaması ile arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.3: Taze embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre protokol ve antagonist özelliklerinin dağılımı ve karşılaştırması

Değişkenler	Endometrium Kalınlığı								X ² /p*
	8 mm altında (n=46)		8-12 mm (n=277)		13 mm ve üzeri (n=141)		Toplam		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Protokol Gnrh antagonist (cetrotide/orgalutron)-5/6 günden gec başlanmış flexible F/p**	1	100,0	3	100,0	1	100,0	5	100,0	-
Protokol kategori Agonist Antagonist t/p***	8 38	17,4 82,6	65 212	23,5 76,5	41 100	29,1 70,9	114 350	24,6 75,4	3,008/0,222
Antagonist varlığı Multiple doz 0,25 mg t/p***	38	100,0	212	100,0	100	100,0	350	100,0	-
Antagonist protokolü Multiple Cetrotide Multiple orgalutron Multiple Cetrotide+Femara Multiple Orgalutron+Femara F/p**	30 6 2 0	78,9 15,8 5,3 0,0	160 44 7 1	75,4 20,8 3,3 0,5	78 21 0 0	78,8 21,2 0,0 0,0	268 71 9 1	76,8 20,3 2,6 0,3	5,255/0,512
	2,819/0,073		1,494/0,217		2,074/0,153				

*Ki-kare, **One Way ANOVA, ***Independent Sample t testi

Taze embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre gruplandırmasında endometrium kalınlığı 8 mm'nin altında olanların tamamının (n=1) Gnrh antagonist (cetrotide/orgalutron)-5/6 günden gec başlanmış flexible protokülünde, %82,6'sının (n=38) protokol kategorisinin antagonist, tamamının (n=38) antagonist varlığının multiple doz 0,25 mg, %78,9'unun (n=30) antagonist protokolünün Multiple Cetrotide olduğu belirlenmiştir. (Tablo 4.3).

Endometrium kalınlığı 8-12 mm olanların tamamının (n=3) Gnrh antagonist (cetrotide/orgalutron)-5/6 günden gec başlanmış flexible protokülünde, %76,5'inin (n=212) protokol kategorisinin antagonist, tamamının (n=212) antagonist varlığının multiple doz 0,25 mg, %75,4'ünün (n=160) antagonist protokolünün Multiple Cetrotide olduğu belirlenmiştir. (Tablo 4.3).

Endometrium kalınlığı 13 mm ve üzeri olanların tamamının (n=1) Gnrh antagonist (cetrotide/orgalutron)-5/6 günden gec başlanmış flexible protokülünde, %70,9'unun (n=100) protokol kategorisinin antagonist, tamamının (n=100) antagonist varlığının multiple doz 0,25 mg, %78,8'inin (n=78) antagonist protokolünün Multiple Cetrotide olduğu belirlenmiştir. (Tablo 4.3).

Gruplar ile değişkenler arasında yapılan istatistiksel analize göre değişkenler ile endometrium kalınlığı arasında anlamlı farklılık olmadığı (p>0,05) grupların benzer özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 4.3).

Endometrium kalınlık kategorilerinin değişkenler ile grup içi karşılaştırmasında endometrium kalınlık grupları ile tüm değişkenler arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) grupların benzer özellik gösterdiği saptanmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.4: Taze embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre oral kontraseptif, GNRH ve ovülasyon indüksiyonu özelliklerinin dağılımı ve karşılaştırması

Değişkenler	Endometrium Kalınlığı								Test değeri/p*	
	8 mm altında (n=46)		8-12 mm (n=277)		13 mm ve üzeri (n=141)		Toplam			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Oral kontraseptif kullanımı (n=393)										
Var	2	6,9	26	11,3	10	7,5	38	9,7	1,625/0,444*	
Yok	27	93,1	205	88,7	123	92,5	355	90,3		
t/p***	-0,201/0,842		-0,802/0,423		1,686/0,094					
GNRH protokolü (n=102)										
Luteal long lucrin	6	85,7	48	82,8	32	86,5	86	84,3	0,860/0,930*	
Micro dose flare-up	1	14,3	9	15,5	5	13,5	15	14,7		
Oc-Luteal long lucrin	0	0,0	1	1,7	0	0,0	1	1,0		
F/p**	0,714/0,437		1,233/0,299		0,325/0,572					
GNRH süre ortalaması (n=104)										
$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	14,33±5,00 (10-24)		14,28±4,91 (4-31)		15,00±4,30 (9-28)		14,54±4,67 (4-31)		0,271/0,763**	
t/p****	-0,101/0,923		-0,404/0,687		0,651/0,519					
Ovülasyon indüksiyonu başlangıç doz ortalaması (n=136)										
$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	192,50±64,71 (100-275)		177,28±56,41 (75-400)		182,31±46,31 (100-325)		179,84±52,63 (75-400)		0,292/0,747**	
t/p****	0,437/0,684		-0,398/0,692		0,393/0,696					
Ovülasyon indüksiyonu bitiş doz ortalaması (n=136)										
$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	180,50±75,82 (75-275)		162,50±62,66 (75-400)		172,59±50,59 (75-275)		167,15±58,44 (75-400)		0,595/0,553**	
t/p****	0,379/0,724		-0,651/0,517		0,791/0,433					
Ovülasyon indüksiyonunda kullanılan ilaç										
Gonal-F	23	50,0	126	46,0	60	42,6	209	45,3	27,205/0,507*	
Puregon	5	10,9	43	15,7	21	14,9	69	15,0		
Menogon	4	8,7	40	14,6	17	12,1	61	13,2		
Gonal-F Multidoz	1	2,2	1	0,4	0	0,0	2	0,4		
Puregon 50	0	0,0	1	0,4	0	0,0	1	0,2		
Puregon + Menogon	0	0,0	1	0,4	0	0,0	1	0,2		
Merional	3	6,5	8	2,9	4	2,8	15	3,3		
Fostimon	2	4,3	5	1,8	4	2,8	11	2,4		
GonalF+menegon	1	2,2	6	2,2	1	0,7	8	1,7		
Menopur	2	4,3	9	3,3	7	5,0	18	3,9		
Merional+Gonal-F	1	2,2	25	9,1	21	14,9	47	10,2		
Puregon ve merional	1	2,2	6	2,2	2	1,4	9	2,0		
Fostimon+gonal-F	2	4,3	2	0,7	2	1,4	6	1,3		
Gonal f +menopur	1	2,2	1	0,4	1	0,7	3	0,7		
Gonal-F + Meriofert	0	0,0	0	0,0	1	0,7	1	0,2		
F/p**	0,864/0,582		1,978/0,023		0,688/0,748					

*Ki-kare, **One Way ANOVA, ***Independent Sample t testi, ****One Sample t testi, NOT: endometrium kalınlığı 8-12 mm olma durumu ile ovülasyon indüksiyonunda kullanılan ilaç arasında oluşan anlamlılığın hangi değişkenler arasında olduğu bazı ilaçların bir kez kullanılmasından dolayı yapılamamıştır.

Taze embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre gruplandırılmasında endometrium kalınlığı 8 mm'nin altında olanların %93,1'inin (n=27) oral kontraseptif kullanmadığı, %85,7'sinin (n=6) GNRH protokolünün luteal long lucrin, %50,0'sinin (n=23) ovülasyon indüksiyonunda kullanılan ilacın Gonal-F

olduğu belirlenmiştir. Ayrıca endometrium kalınlığı 8 mm'nin altında olan bireylerin GNRH süre ortalaması $14,33 \pm 5,00$; ovülasyon indüksiyonu başlangıç doz ortalaması $192,50 \pm 64,71$; ovülasyon indüksiyonu bitiş doz ortalaması $180,50 \pm 75,82$ 'dir (Tablo 4.4).

Endometrium kalınlığı 8-12 mm olanların %88,7'sinin (n=205) oral kontraseptif kullanmadığı, %82,8'inin (n=48) GNRH protokolünün luteal long lucrin, %46,0'sının (n=126) ovülasyon indüksiyonunda kullanılan ilacın Gonal-F olduğu belirlenmiştir. Ayrıca endometrium kalınlığı 8-12 mm arasında olan bireylerin GNRH süre ortalaması $14,28 \pm 4,91$; ovülasyon indüksiyonu başlangıç doz ortalaması $177,28 \pm 56,41$; ovülasyon indüksiyonu bitiş doz ortalaması $162,50 \pm 62,66$ 'dır (Tablo 4.4).

Endometrium kalınlığı 13 mm ve üzeri olanların %92,5'inin (n=123) oral kontraseptif kullanmadığı, %86,5'inin (n=32) GNRH protokolünün luteal long lucrin, %42,6'sının (n=60) ovülasyon indüksiyonunda kullanılan ilacın Gonal-F olduğu belirlenmiştir. Ayrıca endometrium kalınlığı 13 mm ve üzeri olan bireylerin GNRH süre ortalaması $15,00 \pm 4,30$; ovülasyon indüksiyonu başlangıç doz ortalaması $182,31 \pm 46,31$; ovülasyon indüksiyonu bitiş doz ortalaması $172,59 \pm 50,59$ 'dur (Tablo 4.4).

Gruplar ile değişkenler arasında yapılan istatistiksel analize göre değişkenler ile endometrium kalınlığı arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p > 0,05$) grupların benzer özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 4.4).

Endometrium kalınlık kategorilerinin değişkenler ile grup içi karşılaştırmasında endometrium kalınlığı 8 mm altında ve 13 mm ve üzeri olanların tüm değişkenler ile arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p > 0,05$), endometrium kalınlığı 8-12 mm olanlarda ovülasyon indüksiyonunda kullanılan ilaç ile arasında anlamlı farklılık olduğu ($p < 0,05$) saptanmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.5: Taze embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre FSH, HCG, yapılan işlem ve trigger özelliklerinin dağılımı ve karşılaştırması

Değişkenler	Endometrium Kalınlığı								X ² /p*	
	8 mm altında (n=46)		8-12 mm (n=277)		13 mm ve üzeri (n=141)		Toplam			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
FSH kategori										3,010/0,808
HMG	9	19,7	58	20,9	28	19,9	95	20,5		
rFSH	29	63,0	172	62,1	81	57,4	282	60,7		
uFSH	2	4,3	6	2,2	4	2,8	12	2,6		
Kombine	6	13,0	41	14,8	28	19,9	75	16,2		
F/p**	0,876/0,461		0,403/0,751		1,178/0,321					
HCG dozu										7,942/0,242
250	32	69,6	185	66,8	105	74,5	322	69,4		
500	8	17,4	37	13,4	9	6,4	54	11,6		
0,2 mg	6	13,0	53	19,1	25	17,7	84	18,1		
250 +0,2	0	0,0	2	0,7	2	1,4	4	0,9		
F/p**	0,952/0,394		1,248/0,293		0,465/0,707					
Trigger										3,191/0,977
Ovitrelli	39	84,8	220	79,3	114	80,9	373	80,5		
Decapeptil	4	8,7	39	14,1	20	14,2	63	13,6		
Decapeptil+hcg	2	4,3	11	4,0	3	2,1	16	3,4		
Decapeptil+pregnyl	0	0,0	1	0,4	1	0,7	2	0,4		
Gonapeptil	1	2,2	5	1,8	2	1,4	8	1,7		
Ovitrelli + Decapeptil	0	0,0	1	0,4	1	0,7	2	0,4		
F/p**	2,182/0,104		0,993/0,423		0,599/0,701					
Trigger kategori (n=455)										0,918/0,922
HCG	37	84,1	218	80,4	115	82,1	370	81,3		
Agonist trigger	5	11,4	43	15,9	21	15,0	69	15,2		
Dual trigger	2	4,5	10	3,7	4	2,9	16	3,5		
F/p**	1,720/0,192		0,794/0,453		0,089/0,915					
İşlem										5,212/0,735
ICSI	42	91,3	259	93,5	135	95,7	436	94,0		
TESE	2	4,3	10	3,6	3	2,1	15	3,2		
TESA	2	4,3	7	2,5	2	1,4	11	2,4		
TESE çözme	0	0,0	1	0,4	0	0,0	1	0,2		
ICSI+dondurma	0	0,0	0	0,0	1	0,7	1	0,2		
F/p**	1,225/0,304		0,659/0,578		0,248/0,892					
Luteal destek										20,806/0,186
Crinone	32	69,6	163	59,5	82	59,9	277	60,6		
Progesteran	0	0,0	2	0,7	0	0,0	2	0,4		
Crinone+estrofem	3	6,5	27	9,9	12	8,8	42	9,2		
Crinone+estrofem+IM progesteran	1	2,2	18	6,6	6	4,4	25	5,5		
Crinone+IM progesteron	5	10,9	37	13,5	26	19,0	68	14,9		
Crinon+prolutex	1	2,2	18	6,6	4	2,9	23	5,0		
Crinone+progesteran vaj	2	4,3	2	0,7	0	0,0	4	0,9		
Progesteran vajinal	2	4,3	6	2,2	7	5,1	15	3,3		
Prolutex	0	0,0	1	0,4	0	0,0	1	0,2		
F/p**	0,620/0,713		1,801/0,077		0,207/0,959					

*Ki-kare, **One Way ANOVA, IM: İntramusküler, TESE: Testiküler Sperm Ekstraksiyonu, TESA: Testiküler Sperm Aspirasyonu, ICSI: Mikroenjeksiyon

Taze embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre gruplandırmasında endometrium kalınlığı 8 mm'nin altında olanların %63,0'ünün (n=29) FSH kategorisi rFSH, %69,6'sının (n=32) HCG dozu 250, %84,8'inin (n=39) trigger olitrelli, %84,1'inin (n=37) trigger kategorisi HCG, %91,3'ünün (n=42) işlem olarak ICSI yapıldığı, %69,6'sına (n=32) luteal destek olarak crinone uygulandığı belirlenmiştir (Tablo 4.5).

Endometrium kalınlığı 8-12 mm olanların %62,1'inin (n=172) FSH kategorisi rFSH, %66,8'inin (n=185) HCG dozu 250, %79,3'ünün (n=220) trigger olitrelli, %80,4'ünün (n=218) trigger kategorisi HCG, %93,5'inde (n=259) işlem olarak ICSI yapıldığı, %59,5'ine (n=163) luteal destek olarak crinone uygulandığı belirlenmiştir (Tablo 4.5).

Endometrium kalınlığı 13 mm ve üzeri olanların %57,4'ünün (n=81) FSH kategorisi rFSH, %74,5'inin (n=105) HCG dozu 250, %80,9'unun (n=114) trigger olitrelli, %82,1'inin (n=115) trigger kategorisi HCG, %95,7'sinde (n=135) işlem olarak ICSI yapıldığı, %59,9'una (n=82) luteal destek olarak crinone uygulandığı belirlenmiştir (Tablo 4.5).

Gruplar ile değişkenler arasında yapılan istatistiksel analize göre değişkenler ile endometrium kalınlığı arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) grupların benzer özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 4.5).

Endometrium kalınlık kategorilerinin değişkenler ile grup içi karşılaştırmasında endometrium kalınlık grupları ile tüm değişkenler arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) grupların benzer özellik gösterdiği saptanmıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.6: Taze embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre kan basıncı ve doğum özelliklerinin dağılımı ve karşılaştırması

Değişkenler	Endometrium Kalınlığı								Test değeri/p*
	8 mm altında (n=46)		8-12 mm (n=277)		13 mm ve üzeri (n=141)		Toplam		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Doğum kategorisi (n=422)									0,060/0,971*
Tek term doğum	37	88,1	222	89,2	116	88,5	375	88,9	
Tek preterm doğum	5	11,9	27	10,8	15	11,5	47	11,1	
	t/p***		0,464/0,645		0,822/0,412		-1,274/0,205		
Detaylı doğum kategorisi (n=318)									0,431/0,806*
Tek term	26	83,9	163	86,7	85	84,2	274	85,6	
Tek preterm (28.-37.haftalar)	5	16,1	25	13,3	16	15,8	46	14,4	
	t/p***		0,531/0,620		0,629/0,530		-0,706/0,482		
Doğum haftası									36,606/0,000*
28+0 - 34+0 (1)	2 ^a	4,3	5 ^a	1,8	2 ^a	1,4	9	1,9	
34+1 - 37+0 (2)	3 ^a	6,5	7 ^a	2,5	6 ^a	4,3	16	3,4	
37+1 - 39+0 (3)	21 ^a	45,7	140 ^a	50,5	99 ^b	70,2	254	54,7	
39+1 - 41+0 (4)	15 ^a	32,6	103 ^a	37,2	19 ^b	13,5	143	30,8	
41+1 ve üzeri (5)	5 ^a	10,9	22 ^a	7,9	15 ^a	10,6	42	9,1	
	F/p**		1,514/0,216		50,471/0,000		4,824/0,001		
	Anlamli fark		-		1-5, 2-3, 2-5, 3-4		3-4, 3-5		
Doğum yöntemi (n=336)									0,926/0,629*
NVD	5	14,3	26	13,2	18	17,3	49	14,6	
CS	30	85,7	171	86,8	86	82,7	287	85,4	
	t/p***		-1,399/0,171		0,277/0,782		0,255/0,799		
Doğum kilosu ortalaması									1,717/0,181**
$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	3053,70±622,60 (1220-3900)		3192,07±571,58 (1060-5160)		3112,38±542,70 (960-4800)		3154,14±569,11 (960-5160)		
	t/p****		-1,094/0,280		1,105/0,270		-0,914/0,362		
Sistolik kan basıncı ortalaması									3,708/0,025**
$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	134,19±9,62 (110-180)		130,00±12,29 (110-170)		134,68±11,31 (110-160)		133,92±10,50 (110-180)		
	t/p****		0,463/0,644		-2,163/0,036		0,799/0,426		
Diastolik kan basıncı ortalaması									0,161/0,851**
$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	87,17±7,50 (70-110)		86,53±7,03 (70-110)		86,67±7,13 (70-110)		86,64±7,10 (70-110)		
	t/p****		0,483/0,632		-0,250/0,803		0,044/0,965		
Kan basıncı									10,031/0,040*
Normal (1)	42 ^a	91,3	259 ^a	93,5	122 ^a	86,5	423	91,2	
Yüksek (2)	3 ^{ab}	6,5	16 ^b	5,8	19 ^a	13,5	38	8,2	
Yüksek (preeklamps, KCFT yüksek) (3)	1 ^a	2,2	2 ^a	0,7	0 ^a	0,0	3	0,6	
	F/p**		0,822/0,446		3,688/0,037		0,119/0,731		
	Anlamli fark		-		1-3		-		

*Ki-kare, **One Way ANOVA, ***Independent Sample t testi, ****One Sample t testi, NVD: Normal Vajinal Doğum, CS: Ceserean Section, a-b: Aynı değişken içerisinde aynı harfe sahip gruplar arasında anlamlı farklılık vardır (gruplararası karşılaştırmaya göre analiz edilmiştir)

Taze embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre gruplandırmasında endometrium kalınlığı 8 mm'nin altında olanların %88,1'inin (n=37) tek term doğum yaptığı, %83,9'unun (n=26) detaylı doğum kategorisinde tek term, %45,7'sinin (n=21) doğum haftasının 37+1 ile 39+0 aralığında, %85,7'sinin (n=30) doğum yönteminin sezaryen, %91,3'ünün (n=42) kan basıncının normal olduğu belirlenmiş olup bebeğin doğum kilosu ortalamasının 3053,70±622,60 gr, sistolik kan basıncı ortalaması 134,19±9,62 mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması 87,17±7,50 mmHg olduğu saptanmıştır (Tablo 4.6).

Endometrium kalınlığı 8-12 mm olanların %89,2'sinin (n=222) tek term doğum yaptığı, %86,7'sinin (n=163) detaylı doğum kategorisinde tek term, %50,5'inin

(n=140) doğum haftasının 37+1 ile 39+0 aralığında, %86,8'inin (n=171) doğum yönteminin sezaryen, %93,5'inin (n=259) kan basıncının normal olduğu belirlenmiş olup bebeğin doğum kilosu ortalamasının $3192,07 \pm 571,58$ gr, sistolik kan basıncı ortalaması $130,00 \pm 12,29$ mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması $86,53 \pm 7,03$ mmHg olduğu saptanmıştır (Tablo 4.6).

Endometrium kalınlığı 13 mm ve üzeri olanların %88,5'inin (n=116) tek term doğum yaptığı, %84,2'sinin (n=85) detaylı doğum kategorisinde tek term, %70,2'sinin (n=99) doğum haftasının 37+1 ile 39+0 aralığında, %82,7'sinin (n=86) doğum yönteminin sezaryen, %86,5'inin (n=122) kan basıncının normal olduğu belirlenmiş olup bebeğin doğum kilosu ortalamasının $3112,38 \pm 542,70$ gr, sistolik kan basıncı ortalaması $134,68 \pm 11,31$ mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması $86,67 \pm 7,13$ mmHg olduğu saptanmıştır (Tablo 4.6).

Gruplar ile değişkenler arasında yapılan istatistiksel analize göre doğum haftası, sistolik kan basıncı ortalaması ve kan basıncı ile arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmış ($p < 0,05$) olup diğer değişkenler ile arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p > 0,05$) grupların benzer özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 6).

Endometrium kalınlık kategorilerinin değişkenler ile grup içi karşılaştırmasında endometrium kalınlığı 8 mm altında olanların tüm değişkenler ile arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p > 0,05$), endometrium kalınlığı 8-12 mm olanlarda doğum haftası, sistolik kan basıncı ortalaması ve kan basıncı ile arasında anlamlı farklılık olduğu ($p < 0,05$), endometrium kalınlığı 13 mm ve üzeri olanlarda doğum haftası ile arasında anlamlı farklılık olduğu ($p < 0,05$) saptanmıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.7: Donmuş embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre bazı obstetrik ve demografik verilerinin dağılımı ve karşılaştırması (N=114)

	Endometrium Kalınlığı				Test değeri/p				
	8 mm altında (n=46)		8-12 mm (n=49)			13 mm ve üzeri (n=19)		Toplam	
	n	%	n	%		n	%	n	%
Yaş ortalaması $\bar{X} \pm SS$ (min-max) t/p****	31,93±4,20 (22-39)		30,29±3,95 (23-38)		30,89±3,38 (25-38)		31,05±4,00 (22-39)		2,064/0,132**
	1,428/0,160		-1,353/0,182		-0,200/0,844				
Gravida Nulligravida Primigravida Multigravida F/p**	32 69,6 10 21,7 4 8,7		29 59,2 15 30,6 5 10,2		10 52,6 6 31,6 3 15,8		71 62,3 31 27,2 12 10,5		2,251/0,690*
	0,014/0,905		0,922/0,405		0,321/0,730				
Gravida ortalaması $\bar{X} \pm SS$ (min-max) t/p****	0,48±0,96 (0-5)		0,51±0,68 (0-2)		0,63±0,76 (0-2)		0,52±0,81 (0-5)		0,240/0,787**
	-0,295/0,769		-0,101/0,920		0,639/0,531				
Parite Nullipar Primipar Multipar t/p*****	44 95,7 2 4,3 0 0,0		42 85,7 7 14,3 0 0,0		16 84,2 3 15,8 0 0,0		102 89,5 12 10,5 0 0,0		3,159/0,206*
	1,050/0,299		-2,234/0,030		-0,731/0,540				
Parite ortalaması $\bar{X} \pm SS$ (min-max) Z/p*****	0,04±0,20 (0-1)		0,14±0,35 (0-1)		0,16±0,37 (0-1)		0,11±0,30 (0-1)		3,131/0,209****
	3,663/0,000		3,598/0,000		2,203/0,000				
Endometriumun triple olma durumu (n=63) Yok Var t/p*****	17 65,4 9 34,6		16 57,1 12 42,9		6 66,7 3 33,3		39 61,9 24 38,1		0,489/0,783*
	-0,243/0,810		-0,317/0,755		0,505/0,629				
Endometrium kalınlığı ortalaması $\bar{X} \pm SS$ (min-max) Test değeri/p	7,57±0,77 (4-8)		9,59±0,73 (9-12)		13,89±1,56 (13-20)		9,49±2,37 (4-20)		99,890/0,000****
	2,615/0,000 *****		0,972/0,336 ****		1,833/0,002 *****				
Beden Kitle İndeksi ortalaması (n=78) $\bar{X} \pm SS$ (min-max) t/p****	24,27±3,97 (19,10-35,94)		26,39±4,82 (19,10-36,51)		22,98±4,81 (19,00-36,49)		24,88±4,61 (19,00-36,51)		3,320/0,042**
	-0,867/0,392		1,746/0,091		-1,475/0,164				

*Ki-kare, **One-Way ANOVA, ***Kruskal Wallis, ****One Sample t testi, *****Independent Sample t testi, *****One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi

Donmuş embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre gruplandırılmasında endometrium kalınlığı 8 mm'nin altında olanların %95,7'sinin (n=44) siklus tipinin donmuş transfer-2, %63,0'ünün (n=29) 31 yaş ve üzeri, %69,6'sının (n=32) nulligravida, %95,7'sinin (n=44) nullipar, %65,4'ünün (n=17) endometriumunun triple olmadığı ve %69,7'sinin (n=23) Beden Kitle İndeksi'ne göre normal kilolu (18.5-24.9 kg/m² aralığında) olduğu belirlenmiştir. Ayrıca endometrium kalınlığı 8 mm'nin altında olan bireylerin yaş ortalaması 31,93±4,20; gravida ortalaması 0,48±0,96; parite ortalaması 0,04±0,20; endometrium kalınlığı ortalaması

7,57±0,77; vücut ağırlığı ortalaması 63,93±11,38; boy uzunluğu ortalaması 162,24±7,59 ve BKİ ortalaması 24,27±3,97'dir (Tablo 4.7).

Endometrium kalınlığı 8-12 mm olanların %81,6'sının (n=40) siklus tipinin donmuş transfer-2, %57,1'inin (n=28) 22-30 yaş aralığında, %59,2'sinin (n=29) nulligravida, %85,7'sinin (n=42) nullipar, %57,1'inin (n=16) endometriumunun triple olmadığı ve %38,7'sinin (n=12) Beden Kitle İndeksi'ne göre normal kilolu (18.5-24.9 kg/m² aralığında) olduğu belirlenmiştir. Ayrıca endometrium kalınlığı 8-12 mm aralığında olan bireylerin yaş ortalaması 30,29±3,95; gravida ortalaması 0,51±0,68; parite ortalaması 0,14±0,35; endometrium kalınlığı ortalaması 9,59±0,73; vücut ağırlığı ortalaması 71,53±14,91; boy uzunluğu ortalaması 164,28±4,91 ve BKİ ortalaması 26,39±4,82'dir (Tablo 4.7).

Endometrium kalınlığı 13 mm ve üzeri olanların %78,9'unun (n=15) siklus tipinin donmuş transfer-2, %57,9'unun (n=11) 31 yaş ve üzeri, %52,6'sının (n=10) nulligravida, %84,2'sinin (n=16) nullipar, %66,7'sinin (n=6) endometriumunun triple olmadığı ve %78,6'sının (n=11) Beden Kitle İndeksi'ne göre normal kilolu (18.5-24.9 kg/m² aralığında) olduğu belirlenmiştir. Ayrıca endometrium kalınlığı 13 mm ve üzeri olan bireylerin yaş ortalaması 30,89±3,38; gravida ortalaması 0,63±0,76; parite ortalaması 0,16±0,37; endometrium kalınlığı ortalaması 13,89±1,56; vücut ağırlığı ortalaması 62,00±15,01; boy uzunluğu ortalaması 163,92±6,68 ve BKİ ortalaması 22,98±4,81'dir (Tablo 4.7).

Gruplar ile değişkenler arasında yapılan istatistiksel analize göre endometrium kalınlığı ortalaması ve Beden Kitle İndeksi ortalaması ile arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmış (p<0,05) olup diğer değişkenler ile arasında anlamlı farklılık olmadığı (p>0,05) grupların benzer özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 4.7).

Endometrium kalınlık kategorilerinin değişkenler ile grup içi karşılaştırmasında endometrium kalınlığı 8 mm altında olanların parite ortalaması ve endometrium kalınlık ortalaması ile arasında anlamlı farklılık olduğu, endometrium kalınlığı 8-12 mm olanlarda parite ve parite ortalaması ile arasında anlamlı farklılık olduğu, endometrium kalınlığı 13 mm ve üzeri olanlarda parite ortalaması ve endometrium kalınlık ortalaması ile arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (p<0,05) (Tablo 4.7).

Tablo 4.8: Donmuş embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre infertilite nedeni ve bazı değişkenlerin varlığının dağılımı ve karşılaştırması (N=114)

	Endometrium Kalınlığı						Test değeri/p		
	8 mm altında (n=46)		8-12 mm (n=49)		13 mm ve üzeri (n=19)			Toplam	
	n	%	n	%	n	%		n	%
İnfertilite nedeni									
Tubal faktör	3	6,5	4	8,2	0	0,0	7	6,1	10,364/0,735*
Unexplained=Açıklanamayan	20	43,5	19	38,8	6	31,6	45	39,5	
Azalmış Over Rezervi=DOR	5	10,9	5	10,2	2	10,5	12	10,5	
Anovulation, WHO-2, PCOS	7	15,2	6	12,2	2	10,5	15	13,2	
Hipogonadotropik Hypogonadism=WHO group 1	1	2,2	0	0,0	0	0,0	1	0,9	
Male severe (Azospermia, TMSS<5milyon or <1milyon/ml)	6	13,0	12	24,5	8	42,1	25	22,8	
Male borderline	3	6,5	3	6,1	1	5,3	7	6,1	
PGD sonrası çözme	1	2,2	0	0,0	0	0,0	1	0,9	
F/p***	1,123/0,369		0,536/0,748		0,089/0,985				
Ek hastalık varlığı*****									
Yok	33	71,7	39	79,6	12	63,2	84	73,7	2,057/0,357*
Var	13	28,3	10	20,4	7	36,8	30	26,3	
t/p****	-0,271/0,787		-0,519/0,606		0,680/0,506				
PCOS varlığı									
Yok	38	82,6	40	81,6	16	84,2	94	82,5	0,064/0,968*
Var	8	17,4	9	18,4	3	15,8	20	17,5	
t/p****	-2,041/0,052		-0,336/0,739		0,669/0,513				
Ofis hs yapılma									
1 (1)	32	69,6	31	63,2	9	47,4	72	63,2	3,655/0,455*
2-3 (2)	8	17,4	9	18,4	4	21,1	21	18,4	
4 ve üzeri (3)	6	13,0	9	18,4	6	31,6	21	18,4	
F/p***	3,425/0,042		0,266/0,768		0,650/0,535				
Anlamli fark	1-3		-		-				
Ofis hs ortalaması	2,22±3,88		3,02±5,57		5,79±8,81		3,16±5,75		3,641/0,162**
X ±SS (min-max)	(1-26)		(1-27)		(1-27)		(1-27)		
Test değeri/p	2,557/0,000		2,510/0,000		1,300/0,210				
	*****		*****		*****				
Screen USG ortalaması	2,54±6,31		5,51±10,80		11,58±18,61		5,32±11,41		5,883/0,053**
X ±SS (min-max)	(0-36)		(0-60)		(0-52)		(0-60)		
Test değeri/p	2,478/0,000		2,746/0,000		1,466/0,160				
	*****		*****		*****				

*Ki-kare, **Kruskal Wallis testi, ***One Way ANOVA, ****Independent Sample t testi, *****One One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi, *****One Sample t testi, *****en sık görülen ilk iki hastalık: tiroid hastalıkları (n=11), alerji (n=5)

Donmuş embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre gruplandırılmasında endometrium kalınlığı 8 mm'nin altında olanların %43,5'inin (n=20) infertilite nedeni Unexplained=Açıklanamayan, %71,7'sinin (n=33) ek hastalığının olmadığı, %82,6'sında (n=38) PCOS olmadığı, %69,6'sının (n=32) ofis hs yapılma sayısı bir, %60,9'unun (n=28) screen USG sayısının sıfır olduğu belirlenmiştir. Ayrıca endometrium kalınlığı 8 mm'nin altında olan bireylerin ofis hs yapılma ortalaması 2,22±3,88; screen USG ortalaması 2,54±6,31'dir (Tablo 4.8).

Endometrium kalınlığı 8-12 mm olanların %38,8'inin (n=19) infertilite nedeni Unexplained=Açıklanamayan, %79,6'sının (n=39) ek hastalığının olmadığı, %81,6'sında (n=40) PCOS olmadığı, %63,2'sinin (n=31) ofis hs yapılma sayısı bir, %46,9'unun (n=23) screen USG sayısının sıfır olduğu belirlenmiştir. Ayrıca

endometrium kalınlığı 8-12 mm olan bireylerde ofis hs yapılma ortalaması $3,02 \pm 5,57$; screen USG ortalaması $5,51 \pm 10,80$ 'dir (Tablo 4.8).

Endometrium kalınlığı 13 mm ve üzeri olanların %42,1'inde (n=42) infertilite nedeni Male severe (Azospermia, TMSS<5milyon or <1milyon/ml), %63,2'sinin (n=12) ek hastalığının olmadığı, %84,2'sinde (n=16) PCOS olmadığı, %47,4'ünde (n=9) ofis hs yapılma sayısı bir, %47,4'ünde (n=9) screen USG sayısının 1-5 olduğu belirlenmiştir. Ayrıca endometrium kalınlığı 13 mm ve üzeri olan kadınların ofis hs yapılma ortalaması $5,79 \pm 8,81$; screen USG ortalaması $11,58 \pm 18,61$ 'dir (Tablo 8).

Gruplar ile değişkenler arasında yapılan istatistiksel analize göre screen USG ile endometrium kalınlığı arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmış ($p < 0,05$) olup diğer değişkenler ile endometrium kalınlığı arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p > 0,05$) grupların benzer özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 4.8).

Endometrium kalınlık kategorilerinin değişkenler ile grup içi karşılaştırmasında endometrium kalınlığı 8 mm altında olanların ofis hs yapılma, ofis hs ortalaması, screen USG ortalaması ile arasında anlamlı farklılık olduğu ($p < 0,05$), endometrium kalınlığı 8-12 mm olanlarda ofis hs ortalaması, sreen USG ortalaması ile arasında anlamlı farklılık olduğu ($p < 0,05$), endometrium kalınlığı 13 mm ve üzeri olanlarda tüm değişkenler ile arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.9: Donmuş embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre protokol ve antagonist özelliklerinin dağılımı ve karşılaştırması

	Endometrium Kalınlığı						χ^2/p^*	
	8 mm altında (n=46)		8-12 mm (n=49)		13 mm ve üzeri (n=19)			Toplam (n=114)
Değişkenler	n	%	n	%	n	%	n	%
Protokol								
Gnrh antagonist (cetrotide/orgalutron)-5/6 günden geç başlanmış flexible	0	0,0	2	100,0	0	0,0	2	50,0
Short-Gnrh agonist protocol (gonapeptyl/lucrin)-short D21 başlanmış	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1	25,0
Depot-Gnrh agonist protocol (zoladex/lucrin depot)-depot D 1-2 başlanmış	1	100,0	0	0,0	0	0,0	1	25,0
F/p**	-		-		-			
Protokol kategori (n=9)								
Agonist	1 ^a	100,0	0 ^b	0,0	1 ^a	100,0	2	22,2
Antagonist	0 ^a	0,0	7 ^b	100,0	0 ^a	0,0	7	77,8
t/p***	-		-		-			
Antagonist varlığı (n=5)								
Yok	1	100,0	0	0,0	0	0,0	1	20,0
Multiple doz 0,25 mg	0	0,0	4	100,0	0	0,0	4	80,0
t/p***	-		-		-			
Antagonist protokolü								
Multiple Cetrotide	0	0,0	3	60,0	0	0,0	3	60,0
Multiple orgalutron	0	0,0	2	40,0	0	0,0	2	40,0
t/p***	-		-		-			

*Ki-kare, **One Way ANOVA, ***Independent Sample t testi, a-b: Aynı değişkende aynı harfe sahip gruplar arasında anlamlı farklılık vardır

Donmuş embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre gruplandırmasında endometrium kalınlığı 8 mm'nin altında olanların tamamında (n=1) Depot-Gnrh agonist protocol (zoadex/lucrin depot)-depot D 1-2 başlanmış, tamamının (n=1) protokol kategorisinin agonist, tamamının (n=1) antagonist varlığının olmadığı belirlenmiştir. (Tablo 4.9).

Endometrium kalınlığı 8-12 mm olanların tamamında (n=2) Gnrh antagonist (cetrotide/orgalutron)-5/6 günden geç başlanmış flexible protokülünde, tamamının (n=7) protokol kategorisinin antagonist, tamamının (n=4) antagonist varlığının multiple doz 0,25 mg, %60,0'ının (n=3) antagonist protokolünün Multiple Cetrotide olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.9).

Endometrium kalınlığı 13 mm ve üzeri olanların tamamının (n=1) Short-Gnrh agonist protocol (gonapeptyl/lucrin)-short D21 başlanmış protokülünde, tamamının (n=1) protokol kategorisinin agonist olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.9).

Gruplar ile değişkenler arasında yapılan istatistiksel analize göre protokol kategori ve antagonist varlığı ile endometrium kalınlığı değişkenleri arasında anlamlı farklılık olduğu ($p < 0,05$) diğer değişkenler ile arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p > 0,05$) grupların benzer özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 4.9).

Endometrium kalınlık kategorilerinin değişkenler ile grup içi karşılaştırmasında endometrium kalınlığı gruplarının tüm değişkenler ile arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 4.10: Donmuş embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre oral kontraseptif ve ovülasyon indüksiyonu özelliklerinin dağılımı ve karşılaştırması

Değişkenler	Endometrium Kalınlığı						X ² /p*		
	8 mm altında (n=46)		8-12 mm (n=49)		13 mm ve üzeri (n=19)			Toplam (n=114)	
	n	%	n	%	n	%		n	%
Oral kontraseptif kullanımı (n=66)									
Var	0	0,0	2	5,6	0	0,0	2	3,0	1,719/0,423
Yok	20	100,0	34	94,4	10	100,0	64	97,0	
t/p**	-		-0,208/0,836		-				
Ovülasyon indüksiyonu başlangıç doz ortalaması (n=3)	-		196,00±26,30 (175-226)		-		196,00±26,30 (175-226)		-
X̄ ±SS (min-max)	-		***		-				
Ovülasyon indüksiyonu bitiş doz ortalaması (n=3)	-		258,33±72,16 (175-300)		-		258,33±72,16 (175-300)		-
X̄ ±SS (min-max)	-		***		-				
Ovülasyon indüksiyonunda kullanılan ilaç (n=7)									
Gonal-F	0	0,0	2	50,0	0	0,0	2	28,6	27,205/0,507
Puregon	0	0,0	1	25,0	0	0,0	1	14,2	
Gonal f +menopur	0	0,0	0	0,0	2	100,0	2	28,6	
Gonal-F + Meriofert	1	100,0	1	25,0	0	0,0	2	28,6	
F/p****	-		-		-				

*Ki-kare, **Independent Sample t testi, ***endometrium kalınlığı gruplarında sadece 8-12 mm de ovülasyon indüksiyonu başlangıç dozu uygulanmasından dolayı toplam ortalama ile anlamlılık testi uygulanamamıştır, ****One Way ANOVA

Donmuş embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre gruplandırılmasında endometrium kalınlığı 8 mm'nin altında olanların tamamının (n=20) oral kontraseptif kullanmadığı, tamamında (n=1) ovülasyon indüksiyonunda kullanılan ilacın Gonal-F+Meriofert olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.10).

Endometrium kalınlığı 8-12 mm olanların %94,4'ünün (n=34) oral kontraseptif kullanmadığı, %50,0'sinin (n=2) ovülasyon indüksiyonunda kullanılan ilacın Gonal-F olduğu belirlenmiştir. Ayrıca endometrium kalınlığı 8-12 mm arasında olan bireylerin ovülasyon indüksiyonu başlangıç doz ortalaması 196,00±26,30; ovülasyon indüksiyonu bitiş doz ortalaması 258,33±72,16'dır (Tablo 4.10).

Endometrium kalınlığı 13 mm ve üzeri olanların tamamının (n=10) oral kontraseptif kullanmadığı, tamamının (n=2) ovülasyon indüksiyonunda kullanılan ilacın Gonal-F+menopur olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.10).

Gruplar ile değişkenler arasında yapılan istatistiksel analize göre değişkenler ile endometrium kalınlığı arasında anlamlı farklılık olmadığı (p>0,05) grupların benzer özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 4.10).

Endometrium kalınlık kategorilerinin değişkenler ile grup içi karşılaştırmada endometrium kalınlığı gruplarının tüm değişkenler ile arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.11: Donmuş embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre FSH, HCG, yapılan işlem ve trigger özelliklerinin dağılımı ve karşılaştırması

Değişkenler	Endometrium Kalınlığı						χ^2/p^*		
	8 mm altında (n=46)		8-12 mm (n=49)		13 mm ve üzeri (n=19)			Toplam (n=114)	
	n	%	n	%	n	%		n	%
FSH kategori (n=7)							3,938/0,140		
rFSH	0	0,0	3	75,0	0	0,0		3	42,9
Kombine	1	100,0	1	25,0	2	100,0		4	57,1
	t/p**								
	-		-		-				
HCG dozu (n=7)							2,100/0,350		
250	0	0,0	2	50,0	0	0,0		2	28,6
0,2 mg	1	100,0	2	50,0	2	100,0		5	71,4
	t/p**								
	-		-		-				
Trigger (n=7)							7,000/0,136		
Ovitrelli	0	0,0	2	50,0	0	0,0		2	28,6
Decapeptil	0	0,0	2	50,0	0	0,0		2	28,6
Gonapeptil	1	100,0	0	0,0	2	100,0		3	42,8
	F/p***								
	-		-		-				
Trigger kategori (n=7)							2,100/0,350		
HCG	0	0,0	2	50,0	0	0,0		2	28,6
Agonist trigger	1	100,0	2	50,0	2	100,0		5	71,4
	t/p**								
	-		-		-				
İşlem (n=111)							6,157/0,188		
ICSI	0	0,0	3	6,2	0	0,0		3	2,7
Embriyo çözme	43	97,7	43	89,6	17	89,5		103	92,8
Embriyo dondurma	1	2,3	2	4,2	2	10,5		5	4,5
	F/p***								
	0,481/0,492		1,955/0,153		0,098/0,923				
Luteal destek (n=74)							29,217/0,023		
Crinone	8 ^a	26,7	9 ^a	30,0	3 ^a	21,4		20	27,0
Crinone ve proluton	8 ^a	26,7	2 ^a	6,7	1 ^a	7,1		11	14,9
Progestane	2 ^a	6,7	2 ^a	6,7	0 ^a	0,0		4	5,4
Crinone+estrofem	1 ^a	3,3	0 ^a	0,0	0 ^a	0,0		1	1,4
Crinone+estrofem+IM progestan	0 ^a	0,0	1 ^a	3,3	0 ^a	0,0		1	1,4
Crinone+IM progesteron	1 ^a	3,3	8 ^b	26,7	3 ^{ab}	21,4		12	16,2
Crinon+prolutex	0 ^a	0,0	1 ^a	3,3	4 ^b	28,6		5	6,8
Prolutex+progestan vaj	10 ^a	33,3	6 ^a	20,0	3 ^a	21,4		19	25,7
Prolutex	0 ^a	0,0	1 ^a	3,3	0 ^a	0,0		1	1,4
	F/p***								
	0,606/0,724		1,280/0,281		0,740/0,607				

*Ki-kare, **Independent Sample t testi, ***One Way ANOVA, IM: İntramusküler, ICSI: Mikroenjeksiyon, HCG: Human Chorionic Gonadotropin, FSH: Follicle stimulating hormone, a-b: Aynı değişken içerisinde aynı harfe sahip gruplar arasında anlamlı farklılık vardır

Donmuş embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre gruplandırılmasında endometrium kalınlığı 8 mm'nin altında olanların tamamının (n=1) FSH kategorisi kombine, tamamının (n=1) HCG dozu 0,2 mg, tamamının (n=1) trigger gonapeptil, tamamının (n=1) trigger kategorisi agonist trigger, %97,7'sinin (n=43) işlem olarak embriyo çözme yapıldığı, %33,3'üne (n=10) luteal destek olarak prolutex+progestan vajinal uygulandığı belirlenmiştir (Tablo 4.11).

Endometrium kalınlığı 8-12 mm olanların %75,0'inin (n=3) FSH kategorisi rFSH, %50,0'sinin (n=2) HCG dozu 250, %50,0'sinin (n=2) trigger olitrelli,

%50,0'sinin (n=2) trigger kategorisi HCG, %89,6'sında (n=43) işlem olarak embriyo çözme yapıldığı, %30,0'una (n=9) luteal destek olarak crinone uygulandığı belirlenmiştir (Tablo 4.5).

Endometrium kalınlığı 13 mm ve üzeri olanların tamamının (n=2) FSH kategorisi kombine, tamamının (n=2) HCG dozu 0,2 mg, tamamının (n=2) trigger gonapeptil, tamamının (n=2) trigger kategorisi agonist trigger, %89,5'inde (n=17) işlem olarak embriyo çözme yapıldığı, %28,6'sında (n=4) luteal destek olarak crinon+prolutex uygulandığı belirlenmiştir (Tablo 4.11).

Gruplar ile değişkenler arasında yapılan istatistiksel analize göre luteal destek değişkenleri ile endometrium kalınlığı arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$) diğer değişkenler ile arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) grupların benzer özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 4.11).

Endometrium kalınlık kategorilerinin değişkenler ile grup içi karşılaştırmasında endometrium kalınlığı gruplarının tüm değişkenler ile arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.12: Donmuş embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre kan basıncı ve doğum özelliklerinin dağılımı ve karşılaştırması

Değişkenler	Endometrium Kalınlığı								Test değeri/p*
	8 mm altında (n=46)		8-12 mm (n=49)		13 mm ve üzeri (n=19)		Toplam (n=114)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Doğum kategorisi (n=105)									3,901/0,142*
Tek term doğum	40	93,0	37	80,4	15	93,8	92	87,6	
Tek preterm doğum	3	7,0	9	19,6	1	6,2	13	12,4	
	t/p***		1,092/0,388		-0,162/0,872		-0,037/0,971		
Detaylı doğum kategorisi (n=51)									4,048/0,132*
Tek term	17	94,4	20	76,9	7	100,0	44	86,3	
Tek preterm (28.-37.haftalar)	1	5,6	6	23,1	0	0,0	7	13,7	
	t/p***		-0,562/0,582		-2,422/0,023		-		
Doğum haftası									9,593/0,295*
28+0 - 34+0	1	2,2	2	4,1	1	5,3	4	3,5	
34+1 - 37+0	1	2,2	2	4,1	0	0,0	3	2,6	
37+1 - 39+0	21	45,6	31	63,3	12	63,2	64	56,1	
39+1 - 41+0	19	41,3	14	28,5	4	21,1	37	32,5	
41+1 ve üzeri	4	8,7	0	0,0	2	10,4	6	5,3	
	F/p**		11,039/0,000		1,825/0,156		0,014/0,998		
Doğum yöntemi (n=49)									0,507/0,776*
NVD	2	10,5	3	11,5	0	0,0	5	10,2	
CS	17	89,5	23	88,5	4	100,0	44	89,8	
	t/p***		-2,709/0,015		-0,642/0,527		-		
Doğum kilosu ortalaması									0,194/0,824**
$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	3208,59±481,87 (2350-4080)		3168,27±667,25 (600-3890)		3112,63±512,21 (1890-3940)		3175,26±569,66 (600-4080)		
	t/p****		0,469/0,641		-0,073/0,942		-0,533/0,601		
Sistolik kan basıncı ortalaması									0,811/0,447**
$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	125,43±10,26 (110-150)		127,55±9,68 (100-150)		128,94±15,59 (100-150)		127,92±11,06 (100-150)		
	t/p****		2,156/0,044		-0,310/0,758		0,270/0,790		
Diastolik kan basıncı ortalaması									1,835/0,164**
$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	85,00±6,58 (70-100)		85,71±6,12 (80-100)		82,10±9,76 (70-100)		84,82±7,06 (70-100)		
	t/p****		0,185/0,854		1,022/0,312		-1,212/0,241		
Kan basıncı									7,269/0,026*
Normal	43 ^a	93,5	46 ^a	93,9	14 ^a	73,7	103	90,4	
Yüksek	3 ^a	6,5	3 ^a	6,1	5 ^a	26,3	11	9,6	
	t/p***		5,687/0,000		-0,994/0,325		0,819/0,424		

*Ki-kare, **One Way ANOVA, ***Independent Sample t testi, ****One Sample t testi, NVD: Normal Vajinal Doğum, CS: Cesarean Section, a: aynı değişken içerisinde aynı harfe sahip gruplar arasında anlamlı farklılık vardır, NOT: endometrium kalınlığı 8 mm altında olma durumu ile doğum haftası arasında oluşan anlamlılığın hangi değişkenler arasında olduğu bazı doğum haftalarında bir kişi olmasından dolayı yapılamamıştır.

Donmuş embriyo transferi yapılanların endometrium kalınlığına göre gruplandırılmasında endometrium kalınlığı 8 mm'nin altında olanların %93,0'ünün (n=40) tek term doğum yaptığı, %94,4'ünün (n=17) detaylı doğum kategorisinde tek term, %45,6'sının (n=21) doğum haftasının 37+1 - 39+0 aralığında, %89,5'inin (n=17) doğum yönteminin sezaryen, %93,5'inin (n=43) kan basıncının normal olduğu belirlenmiş olup bebeğin doğum kilosu ortalamasının 3208,59±481,87 gr, sistolik kan basıncı ortalaması 125,43±10,26 mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması 85,00±6,58 mmHg olduğu saptanmıştır (Tablo 4.12).

Endometrium kalınlığı 8-12 mm olanların %80,4'ünün (n=37) tek term doğum yaptığı, %76,9'unun (n=20) detaylı doğum kategorisinde tek term, %63,3'ünün (n=31) doğum haftasının 37+1 - 39+0 aralığında, %88,5'inin (n=23) doğum yönteminin

sezaryen, %93,9'unun (n=46) kan basıncının normal olduğu belirlenmiş olup bebeğin doğum kilosu ortalamasının 3168,27±667,25 gr, sistolik kan basıncı ortalaması 127,55±9,68 mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması 85,71±6,12 mmHg olduğu saptanmıştır (Tablo 4.12).

Endometrium kalınlığı 13 mm ve üzeri olanların %93,8'inin (n=15) tek term doğum yaptığı, tamamının (n=7) detaylı doğum kategorisinde tek term, %63,2'sinin (n=12) doğum haftasının 37+1 - 39+0 aralığında, tamamının (n=4) doğum yönteminin sezaryen, %73,7'sinin (n=14) kan basıncının normal (bir kişinin yüksek kan basıncına sahip olmasının nedeni preeklampsidir) olduğu belirlenmiş olup bebeğin doğum kilosu ortalamasının 3112,63±512,21 gr, sistolik kan basıncı ortalaması 128,94±15,59 mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması 82,10±9,76 mmHg olduğu saptanmıştır (Tablo 4.12).

Gruplar ile değişkenler arasında yapılan istatistiksel analize göre kan basıncı ile arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmış ($p<0,05$) olup diğer değişkenler ile arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) grupların benzer özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 4.12).

Endometrium kalınlık kategorilerinin değişkenler ile grup içi karşılaştırmasında endometrium kalınlığı 8 mm altında olanların doğum haftası, doğum yöntemi, sistolik kan basıncı ortalaması ve kan basıncı ile arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$), endometrium kalınlığı 8-12 mm olanlarda detaylı doğum kategorisi ile arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$), endometrium kalınlığı 13 mm ve üzeri olanlarda tüm değişkenler ile arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

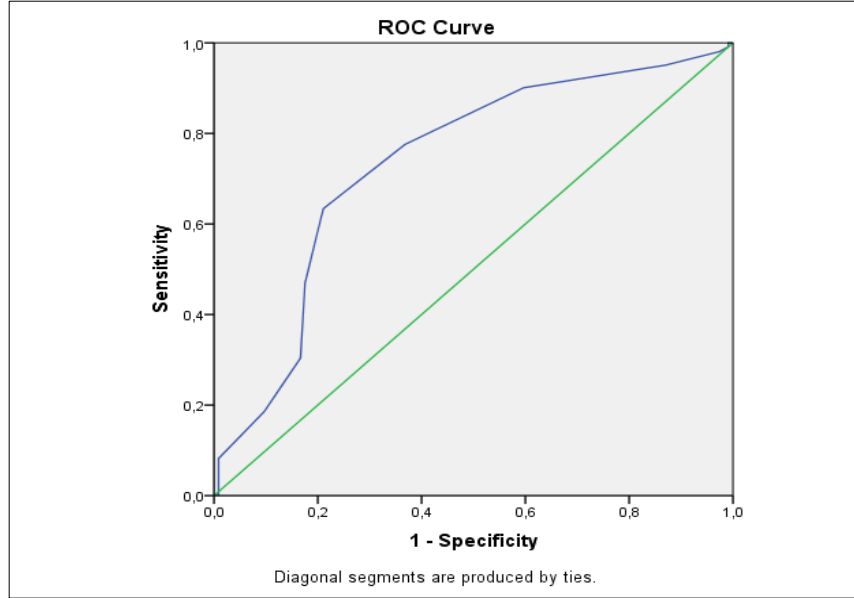
Tablo 4.13: Taze embriyo transferi yapılan hastalarda ideal endometrium transfer kalınlığı

	Area	p	Cut of	Alt	Üst	Sensitivity	Specificity
Endometrium kalınlığı	0,734	0,000	9,50	0,678	0,789	0,776	0,368

Eğri altında kalan alan (AUC) 0,734'ün %95 güven aralıkları (0,678-0,789) şeklinde ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Endometrium kalınlığı taze embriyo transferinde tanısal karar verdirici olarak uygun bir parametre olarak kullanılabilir. En uygun endometrium kalınlık oranı kesim değeri ($>9,50$) şeklinde

belirlenmiş olup, bu değer için sensitivite %77,6 ve spesifisite %36,8 olarak hesaplanmıştır.

Şekil 4.1 ROC eğrisi grafiği taze embriyo transferi

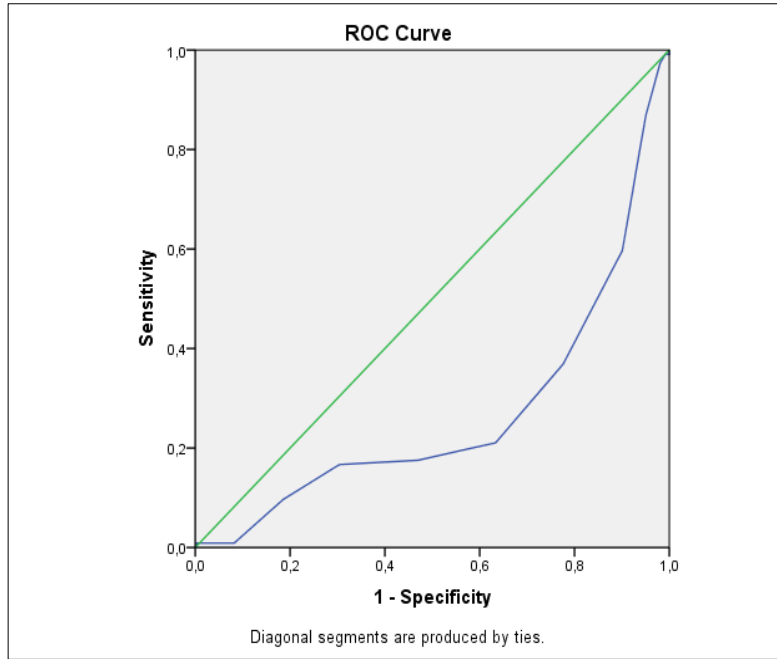


Tablo 4.14: Donmuş embriyo transferi yapılan hastalarda ideal endometrium transfer kalınlığı

	Area	p	Cut off	Alt	Üst	Sensitivity	Specificity
Endometrium kalınlığı	0,266	0,000	9,50	0,211	0,322	0,368	0,776

Eğri altında kalan alan (AUC) 0,266'ün %95 güven aralıkları (0,211-0,322) şeklinde ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). Endometrium kalınlığı donmuş embriyo transferinde tanısal karar verdirici olarak uygun bir parametre olarak kullanılabilir. En uygun endometrium kalınlık oranı kesim değeri ($>9,50$) şeklinde belirlenmiş olup bu değer için sensitivite %36,8 ve spesifisite %77,6 olarak hesaplanmıştır.

Şekil 4.2 ROC eğrisi grafiği donma çözme embriyo transferi



Tablo 4.15: Taze ve donmuş embriyo transferi yapılan bireylerde endometrium kalınlığını etkilediği düşünülen faktörlerin regresyon analizi

Taze embriyo transferi	β	S.E.	p	95% CL	
				Lower	Upper
Ofis HS	-0,109	0,045	0,016	0,820	0,980
Kan basıncı	17,286	0,660	0,000	8812649,736	117264217,8
$X^2 = 16,411$ $p = 0,012$					
Donmuş embriyo transferi	β	S.E.	p	95% CL	
				Lower	Upper
Kan basıncı	-12,854	0,000	0,999	2,615E-006	2,615E-006
Luteal destek	1,677	1,138	0,140	0,575	49,760
Protokol kategori	-13,073	2173,663	0,995	0,000	-
Antagonist varlığı	-2,179	2314,513	0,999	0,000	-
Beden kitle indeksi	0,198	0,109	0,068	0,985	1,508
$X^2 = 47,874$ $p = 0,006$					

Multinomial lojistik regresyon analizi kullanılmıştır

Taze embriyo transferi yapılan bireylerde endometrium kalınlığı üzerinde etkisi olduğu düşünülen değişkenlerin endometrium kalınlığını ne şekilde yordadığını ortaya koymak için yapılan regresyon analizi sonucunda, bu iki yordayıcı değişkenin endometrium kalınlığı ile anlamlı bir ilişki ($X^2=16,411$) sergiledikleri görülmüştür ($p<0,05$). Regresyon katsayılarının anlamlılık testleri göz önüne alındığında ise ofis HS ve kan basıncı değişkenlerinin endometrium kalınlığı üzerinde anlamlı yordayıcı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.15).

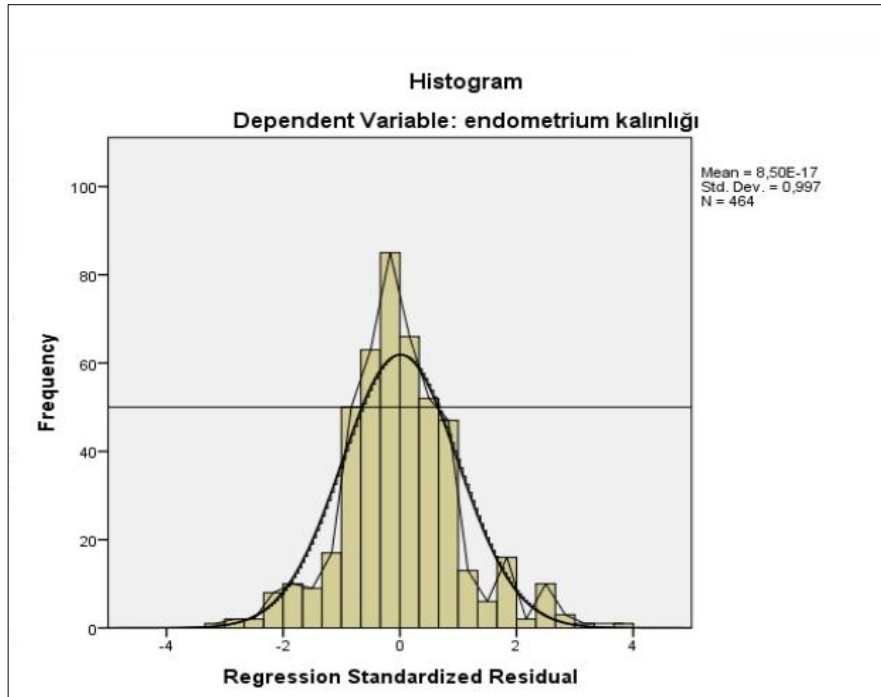
Donmuş embriyo transferi yapılan bireylerde endometrium kalınlığı üzerinde etkisi olduğu düşünülen değişkenlerin endometrium kalınlığını ne şekilde yordadığını ortaya koymak için yapılan regresyon analizi sonucunda, bu beş yordayıcı değişkenin endometrium kalınlığı ile anlamlı bir ilişki ($X^2=47,874$) sergiledikleri görülmüştür ($p<0,05$). Regresyon katsayılarına göre bu değişkenlerin bağımlı değişken üzerindeki önem sırası değerlendirildiğinde, luteal destek ($\beta=1,677$) en yüksek, protokol kategori ($\beta=-13,073$) ise en düşük öneme sahip olduğu belirlenmiştir. Regresyon katsayılarının anlamlılık testleri göz önüne alındığında ise hiçbir değişkenin endometrium kalınlığı üzerinde anlamlı yordayıcı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.16: Taze embriyo transferinde endometrium kalınlığı çoklu doğrusal regresyon analizi

Bağımsız değişkenler	β	S.E.	p	95% CL	
				Lower	Upper
Ofis hs ortalaması	-0,106	0,029	0,000	-0,163	-0,050
Doğum haftası	-0,624	0,139	0,000	-0,898	-0,349
Kan basıncı	0,610	0,346	0,079	-0,070	1,291
R = 0,261 R ² = 0,068 F = 11,228 p = 0,000*					

*Çoklu doğrusal regresyon analizi

Taze embriyo transferinde endometrium kalınlığı üzerinde etkisi olduğu düşünülen değişkenlerin endometrium kalınlığını ne şekilde yordadığını ortaya koymak için yapılan analiz sonucunda, bu üç yordayıcı değişkenin endometrium kalınlığı ile anlamlı bir ilişki sergiledikleri belirlenmiştir ($p<0,05$). Bu üç değişken, endometrium kalınlığının %6,8'ini açıklamaktadır. Standartlaştırılmış regresyon katsayılarına göre bu değişkenlerin bağımlı değişken üzerindeki önem sırası değerlendirildiğinde, kan basıncı ($\beta=0,610$) en yüksek, doğum haftası ($\beta=-0,624$) ise en düşük öneme sahip olduğu belirlenmiştir. Regresyon katsayılarının anlamlılık testleri göz önüne alındığında ise ofis hs ortalaması ve doğum haftası değişkenlerinin endometrium kalınlığı üzerinde anlamlı yordayıcı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.16) (Grafik 4.1).

Grafik 4.1: Histogram taze embriyo transferi**Tablo 4.17:** Donmuş embriyo transferinde endometrium kalınlığı çoklu doğrusal regresyon analizi

Bağımsız değişkenler	β	S.E.	p	95% CL	
				Lower	Upper
Beden Kitle İndeksi	-0,096	0,064	0,140	-0,224	0,032
Protokol kategori	0,950	0,579	0,105	-0,203	2,104
Antagonist varlığı	-0,435	0,984	0,660	-2,397	1,527
Luteal destek	0,038	0,058	0,517	-0,079	0,155
Kan basıncı	-2,411	1,295	0,067	-4,993	0,171

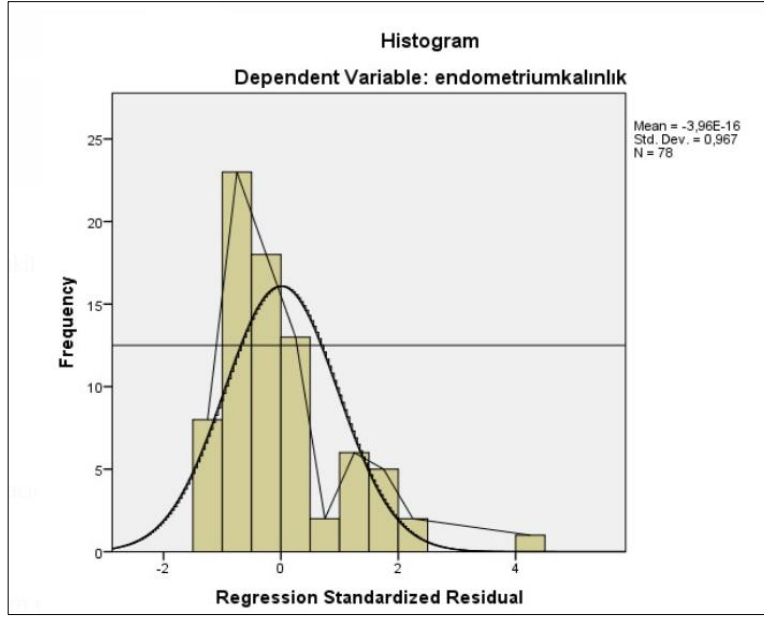
R = 0,283 R² = 0,080 F = 1,252 p = 0,294*

*Çoklu doğrusal regresyon analizi

Donmuş embriyo transferinde endometrium kalınlığı üzerinde etkisi olduğu düşünülen değişkenlerin endometrium kalınlığını ne şekilde yordadığını ortaya koymak için yapılan analiz sonucunda, bu beş yordayıcı değişkenin endometrium kalınlığı ile anlamlı bir ilişki oluşturmadığı belirlenmiştir (p>0,05). Bu beş değişken, endometrium kalınlığının %8,0'ini açıklamaktadır. Standartlaştırılmış regresyon katsayılarına göre bu değişkenlerin bağımlı değişken üzerindeki önem sırası değerlendirildiğinde, protokol kategori ($\beta=0,950$) en yüksek, kan basıncı ($\beta=-2,411$) ise en düşük öneme sahip olduğu belirlenmiştir. Regresyon katsayılarının anlamlılık testleri göz önüne alındığında ise analiz edilen tüm değişkenlerin endometrium

kalınlığı üzerinde anlamlı yordayıcı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.17) (Grafik 4.2).

Grafik 4.2 Histogram grafiği donma çözme transfer

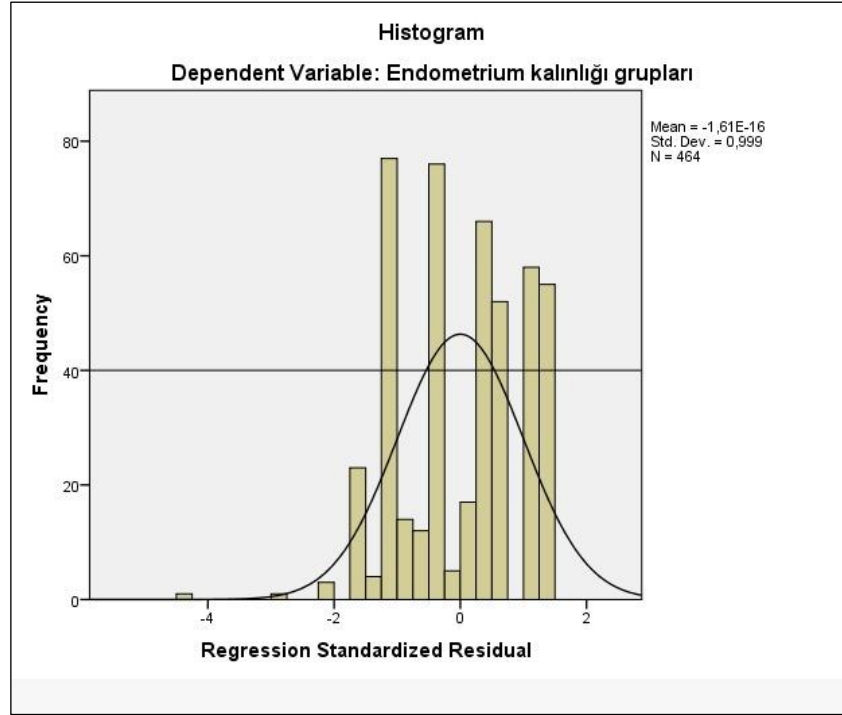


Tablo 4.18: Taze embriyo transferinde endometrium kalınlığı ile endometrium kalınlık grupları çoklu doğrusal regresyon analizi

Bağımsız değişkenler	β	S.E.	t	p	95% CL	
					Lower	Upper
Endometrium kalınlığı	0,217	0,006	38,045	0,000	0,206	0,228
R = 0,871 R ² = 0,758 F = 1447,396 p = 0,000 *						

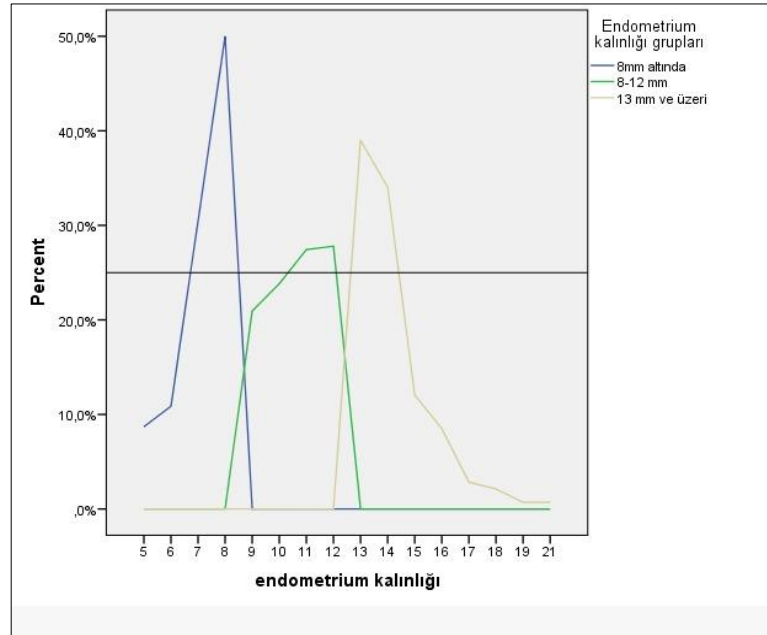
*Çoklu doğrusal regresyon analizi (stepwise metodu)

Taze embriyo transferinde endometrium kalınlık gruplarının endometrium kalınlığını ne şekilde yordadığını ortaya koymak için yapılan analiz sonucunda, endometrium kalınlığının gruplar ile anlamlı bir ilişki modeli oluşturduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Endometrium kalınlığı gruplar üzerinde %75,8 etkilidir. Regresyon katsayılarının anlamlılık testleri göz önüne alındığında ise endometrium kalınlığının gruplar üzerinde anlamlı yordayıcı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.18) (Grafik 4.3).



Grafik 4.3: Çoklu doğrusal regresyonda stepwise modelini içeren endometrium grupları ile endometrium kalınlığı dağılımı

Taze donmuş embriyo transferinde endometrium kalınlığı gruplandırmasında kullanılan endometrium kalınlığının dağılımı grafik 4.4'te yer almaktadır.



Grafik 4.4: Taze donmuş embriyo transferinde endometrium kalınlık gruplarına göre endometrium kalınlığının dağılımı

Tablo 4.19. Taze ve donmuş embriyo transferi yapılanlarda endometrium kalınlık grupları ile doğum kilosunun karşılaştırılması

Taze embriyo transferinde endometrium kalınlığı		Mean***	p***	95% CL	
				Lower	Upper
8 mm altında	8-12 mm	-138,377	0,380	-355,755	79,001
	13 mm ve üzeri	-58,680	1,000	-290,508	173,148
8-12 mm	8 mm altında	138,377	0,380	-79,001	355,755
	13 mm ve üzeri	79,696	0,528	-61,548	220,941
13 mm ve üzeri	8 mm altında	58,680	1,000	-173,148	290,508
	8-12 mm	-79,696	0,528	-220,941	61,548
F=1,717		p=0,181			
Donmuş embriyo transferinde endometrium kalınlığı					
8 mm altında	8-12 mm	40,32	0,937	-239,51	320,15
	13 mm ve üzeri	95,96	0,813	-275,76	467,67
8-12 mm	8 mm altında	-40,32	0,937	-320,15	239,51
	13 mm ve üzeri	55,63	0,932	-312,74	424,00
13 mm ve üzeri	8 mm altında	-95,96	0,813	-467,67	275,76
	8-12 mm	-55,63	0,932	-424,00	312,74
F=0,194		p=0,824			

*MANOVA testi kullanılmış olup pairwise ve multiple comparisons değerleri kullanılmıştır

Taze ve donmuş embriyo transferi yapılanlarda endometrium kalınlığı ve gruplarının doğum kilosu ile gruplararası karşılaştırmasında taze ve donmuş embriyo transferinde endometrium kalınlığının doğum kilosu ile ilişkisinin olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.20. Taze embriyo transferi yapılanlarda endometrium kalınlık grupları ile sistolik ve diastolik kan basıncının karşılaştırılması

Sistolik					
Endometrium kalınlığı		Mean	p	95% CL	
				Lower	Upper
8 mm altında	8-12 mm	4,19	0,032	0,28	8,10
	13 mm ve üzeri	-0,49	0,892	-3,03	2,05
8-12 mm	8 mm altında	-4,19	0,032	-8,10	-0,28
	13 mm ve üzeri	-4,68	0,023	-8,85	-0,51
13 mm ve üzeri	8 mm altında	4,68	0,023	0,51	8,85
	8-12 mm	0,49	0,892	-2,05	3,03
F= 142,860		p=0,000			
Diastolik					
Endometrium kalınlığı		Mean	p	95% CL	
				Lower	Upper
8 mm altında	8-12 mm	0,64	0,839	-2,02	3,30
	13 mm ve üzeri	0,51	0,907	-2,33	3,35
8-12 mm	8 mm altında	-0,64	0,839	-3,30	2,02
	13 mm ve üzeri	-0,13	0,982	-1,86	1,60
13 mm ve üzeri	8 mm altında	-0,51	0,907	-3,35	2,33
	8-12 mm	0,13	0,982	-1,60	1,86
F=42,307		p=0,000			

*MANOVA testi kullanılmış olup pairwise ve multiple comparisons değerleri kullanılmıştır

Taze embriyo transferi yapılanlarda endometrium kalınlığı ve gruplarının sistolik ve diastolik kan basıncı ile gruplararası karşılaştırmasında taze embriyo transferinde endometrium kalınlığının sistolik ve diastolik kan basıncı ile ilişkisinin olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). Ayrıca sistolik kan basıncının endometrium kalınlığı grupları ile ilişkisi değerlendirildiğinde 8 mm altında olanlarla 8-12 mm arasında negatif yönlü, anlamlı bir ilişki olduğu; 8-12 mm arasında olanlarla 13 mm ve üzeri olanlar arasında negatif yönlü, anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (Tablo 4.20).

Tablo 4.21. Donmuş embriyo transferi yapılanlarda endometrium kalınlık grupları ile sistolik ve diastolik kan basıncının karşılaştırılması

Sistolik					
Endometrium kalınlığı		Mean	p	95% CL	
				Lower	Upper
8 mm altında	8-12 mm	-2,116	0,622	-7,5198	3,2873
	13 mm ve üzeri	-3,513	0,478	-10,6905	3,6653
8-12 mm	8 mm altında	2,116	0,622	-3,2873	7,5198
	13 mm ve üzeri	-1,396	0,887	-8,5097	5,7170
13 mm ve üzeri	8 mm altında	3,513	0,478	-3,6653	10,6905
	8-12 mm	1,396	0,887	-5,7170	8,5097
F= 41,667		p=0,000			
Diastolik					
Endometrium kalınlığı		Mean	p	95% CL	
				Lower	Upper
8 mm altında	8-12 mm	-0,714	0,873	-4,1366	2,7080
	13 mm ve üzeri	2,895	0,289	-1,6513	7,4408
8-12 mm	8 mm altında	0,714	0,873	-2,7080	4,1366
	13 mm ve üzeri	3,609	0,143	-0,8961	8,1142
13 mm ve üzeri	8 mm altında	-2,895	0,289	-7,4408	1,6513
	8-12 mm	-3,609	0,143	-8,1142	0,8961
F=42,307		p=0,000			

*MANOVA testi kullanılmış olup pairwise ve multiple comparisons değerleri kullanılmıştır

Donmuş embriyo transferi yapılanlarda endometrium kalınlığı ve gruplarının sistolik ve diastolik kan basıncı ile gruplararası karşılaştırılmasında donmuş embriyo transferinde endometrium kalınlığının sistolik ve diastolik kan basıncı ile ilişkisinin olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 4.21).

5. TARTIŞMA

In Vitro Fertilizasyon sürecinin en kritik adımlarından biri embriyo transferidir. Başarılı bir embriyo transferi için iyi bir embriyo ve iyi bir endometrium, başarılı implantasyonun iki ön koşuludur. Endometriyal alıcılığı değerlendirmek ve yardımcı üreme teknolojisi sonucunu tahmin etmek için çeşitli yöntemler önerilmiştir. Bunlar, endometriyal kalınlık, doku, hacim veya kan akışı gibi pratik ve yaygın ultrason muayenesi bulgularından, endometrial sıvı aspirasyonu ve gen analizi gibi daha invazif veya karmaşık prosedürlere kadar uzanır (38). Ancak mevcut belirteçler klinik sonuçların zayıf tahmin edicileridir ve bunların klinik pratikte rutin kullanımı tartışmalıdır (43).

Endometriyal kalınlık, endometriyal reseptiviteyi ve dolayısıyla yardımcı üreme teknolojisinin başarısını belirlemede muhtemelen en yaygın kullanılan belirteçtir. Dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi sikluslarına ilişkin bir çalışmada, 39.152 yardımcı üreme teknolojisi uzmanının sadece %8,3'ü endometriyal kalınlığı dikkate almadıklarını belirtmiştir. Ayrıca, %41,1'i embriyo transferine devam etmek için minimum 7 mm endometriyal kalınlığın gerekli olduğunu, diğer %27,2'sinin ise daha da kalın endometriyal kalınlığa ihtiyaç olduğunu belirtmiştir (79). Ancak taze ve donmuş-çözülmüş embriyo transferlerinde çelişkili sonuçlar da mevcuttur. Çünkü bazı araştırmacılar endometrial kalınlığın canlı doğuma ulaşmada hiç etkisi olmadığını veya çok az etkisi olduğunu öne sürerken, diğerleri ise endometrial kalınlığın çok önemli olduğunu savunmuştur (56, 57).

Bu çalışmada, taze ve donmuş embriyo transferinde transfer öncesi endometrium kalınlığının demografik, obstetrik, tedavi süreci, gebelikte hipertansif hastalık ve doğum ağırlığına etkileri ortaya konulmuştur. Araştırmada ulaşılan sonuçların taze veya donmuş embriyo transferi yapılacak bireylerde endometrium kalınlığını etkileyen faktörlerin belirleneceği, belirlenen faktörler doğrultusunda bakım ve tedavilerin yapılacağı, transfer için en uygun endometrium kalınlığının belirleneceği, tedavi yöntemlerinin uygulanmasına yönelik temel olacağı, embriyo transferi protokollerine rehber oluşturacağı, literatüre katkı sağlayacağı ve ileri düzeyde çalışmalara öncülük edeceği öngörülmektedir. Elde edilen sonuçlar literatür doğrultusunda tartışılmıştır. Bu çalışmada, taze ve embriyo transferinde transfer öncesi endometrium kalınlığının

gebeliğin hipertansif hastalıkları ve doğum ağırlığına etkisi ve transfer için en uygun endometrium kalınlığı değerlendirilmiştir.

5.1.Taze Embriyo Transferi Yapılan Hastaların Demografisi ve Klinik Özellikleri ile İlgili Bulgular

Shakerian ve ark.,'nın (2021) embriyo transferinde endometrial kalınlığın canlı doğum üzerinde etkisini değerlendirdikleri çalışmada endometrial kalınlığın hem taze hem de dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferlerinde canlı doğum için belirleyici olmadığını saptamıştır. Ayrıca güçlü kanıtların eksikliğine rağmen, endometrial kalınlığın yaygın olarak endometriyal reseptivite ve yardımcı üreme tekniklerinin başarısının bir belirteci olarak kullanıldığını ifade etmiştir (67). Çalışmamızda da benzer bir sonuç elde edilmiş olup endometrial kalınlığın tek term ve preterm doğumlarda etkili olmadığı ancak taze embriyo transferi yapılanlarda endometrial kalınlığın daha fazla olduğu gruplarda doğum haftası ile arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$) oluşan anlamlılığın endometrial kalınlığı 13 mm ve üzeri olan grupta 37-41 gebelik haftaları arasında olduğu saptanmıştır (Tablo 4.6). Bu durum fonksiyonel endometriyal tabaka daha ince olduğunda embriyonun spiral arterlere daha yakındır. Ayrıca embriyoyu daha yüksek oksijen konsantrasyonlarına maruz bırakarak oksijen radikali üretiminde artışa neden olabildiği ve bunun da implantasyonu bozabildiği teosirisini destekler nitelikte olduğu görülmektedir (41).

Çalışmalar (48, 62), yaşlı annelerin daha ince endometrial kalınlığa sahip olma eğiliminde olduğunu da bildirmiştir. Guo ve ark.,'nın (48) taze embriyo transferinde endometrial kalınlıkla ilişkili faktörlerin değerlendirildiği çalışmada anne yaşı, alınan oosit sayısı ve yumurtalık stimülasyon protokolleri açısından endometrium kalınlık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu belirlemiştir. Ayrıca endometrium kalınlığı 7,5 mm'nin altındaki grupta yer alan kadınların anlamlı derecede daha yaşlı olduğu belirlenmiştir (48). Liu ve ark.,'nın (2021) çalışmasında endometrium kalınlığı 8 mm altında olanların yaş ortalamasının ($32,39\pm 4,43$) diğer gruplara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda da literatür ile benzerlik göstermek olup endometrium kalınlığı 8 mm altında olanların yaş ortalaması $32,13\pm 5,58$ olup endometrium kalınlığı 8-12 ve 13 mm üzeri olan gruplardan daha yüksektir (Tablo 4.1). Bu durum yaş faktörünün endometrium kalınlığı üzerinde etkili olduğunu göstermektedir.

Huang ve ark.'nın (2021) polikistik over sendromlu kadınlarda endometrium kalınlığının obstetrik komplikasyonlar üzerindeki etkisini araştırdığı çalışmada, bu hasta grubunda endometrium kalınlığının ince olmasının bağımsız olarak preterm eylem, düşük doğum ağırlığı riskinde artışa neden olduğunu belirlemiştir. Çalışmamızda kadınların %12,3'ünde polikistik over sendromunun var olduğu, ancak bu durum ile endometrium kalınlığı arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır (Tablo 4.2). Oluşan bu farklılığın endometrium kalınlık gruplarının farklı sınıflandırılmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

IVF ve ICSI tedavilerinin başarı oranının %25-30 olduğu ve düşük başarı oranının en sık nedeninin implantasyon başarısızlığı olduğu dikkate alındığında, tüp bebek işlemleri öncesinde endometrial kavitenin değerlendirilmesi şüphesiz çok önemlidir (69). Histeroskopi uterus kavitesinin değerlendirilmesinde “altın standart” test olarak kabul edilmiştir. Histeroskopi aynı zamanda işlem sırasında tespit edilen herhangi bir patolojinin eş zamanlı tedavisine de olanak sağlar. Polipler, submüköz miyomlar ve yapışıklıklar gibi intrauterin lezyonlar implantasyon başarısızlığına yol açan önemli bir faktör olabilir. Uterus kavitesindeki anormallikler implantasyon başarısızlığına yol açabildiği gibi başarılı gebelik sonucu şansının azalmasına da neden olmaktadır. Histerosalpingografi (HSG), salin infüzyon sonohisterografi veya histeroskopi uterus kavitesinin değerlendirilmesinde alternatif yöntemlerdir (46). Smit ve ark.,'nın (2016) çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarında transvajinal ultrasonda uterus kavitesi normal olan infertil kadınlarda IVF veya ICSI tedavileri öncesinde rutin histeroskopinin doğurganlık sonuçlarına etkisinin olmadığını ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada histeroskopinin tanısal doğruluğunun operatöre göre değişebileceği bilindiğinden histeroskopinin farklı kliniklerde farklı jinekologlar tarafından yapılmış olması bu çalışmanın kısıtlılığıdır (68). Ayrıca, ikiden fazla başarısız IVF siklusu olan kadınlarda histeroskopinin canlı doğum üzerindeki etkisini değerlendiren bir başka randomize kontrollü çalışmada, histeroskopinin canlı doğum üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını göstermiştir (45). Çalışmamızda taze embriyo transferi yapılanlarda endometrium kalınlığı ile histeroskopi yapılma durumunun karşılaştırılmasında gruplar arası anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$), ancak endometrium kalınlığı 8 mm'nin altında olan grup ile arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.2). Oluşan bu anlamlılığın histeroskopi yapılması sayısı 1 ve 2-3 arasında olduğu

saptanmıştır. IVF öncesi histeroskopinin kullanımı ve faydası konusunda öne sürülen önemli konulardan biri olan endometrial müdahalenin üreme başarısını arttırdığının bildirilmesidir. Bu konuda histeroskopinin faydalı olup olmadığını gösteren çelişkili çalışmalar olsa da, yakın zamanda yayınlanan bir meta-analiz (van Hoogenhuijze ve ark., 2019) ve sistematik bir incelemede (Lensen ve ark., 2019), endometriyal müdahalenin gebelik oranlarını artırmadığı, dolayısıyla bu konuda daha geniş, yüksek düzeyde kanıta sahip çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu ancak pratikte kullanılabileceğini bildirmiştir (55, 71). Çalışmamızda histeroskopi yapılma sayısı ile endometrium kalınlığı arasında yapılan karşılaştırmaya göre gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu ($p < 0,05$) endometrium kalınlığı 8 mm'nin altında olanlara uygulanan histeroskopi sayısı ortalamasının 8-12 ve 13 mm üzeri gruplarındakilerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca endometrium kalınlığı ile histeroskopi yapılma durumunu içeren çoklu doğrusal regresyon analizinde histeroskopi yapılma durumunun taze embriyo transferinde endometrium kalınlığı üzerinde etkili bir faktör olduğu saptanmıştır (Tablo 4.15). Araştırma sonucumuzun literatür ile uyumlu olduğu ancak farklı sonuçların elde edildiği çalışmalarında olmasından dolayı örneklem büyüklüğü, popülasyonun nitelikleri ve uygulama sayısına göre farklılıkların olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Son zamanlarda, taze embriyo transferini takiben klinik gebelik oranının, GnRH antagonist protokolünden sonra donma-çözme endometrium transferinden daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu da GnRH antagonist protokolündeki endometriumun implantasyon için en uygun şekilde hazırlanıp hazırlanmadığı sorusunu gündeme getirmektedir. Guo ve ark.'nın (2020) taze embriyo transferinde endometrial kalınlığın obstetrik etkilerini değerlendirildiği çalışmada kontrollü yumurtalık stimülasyonu, oosit toplanması, embriyo kültürü, endometriyal hazırlık ve endometrium ölçümü yapıldı. Çeşitli stimülasyon protokolleri uygulanmıştır. Esnek GnRH antagonist protokolü için menstrual siklusun 2. veya 3. gününde rekombinant FSH başlandı ve dozlar over yanıtına göre ayarlandı. Baskın folikül 11-12 mm'yi aştığında günlük 250 mg GnRH antagonisti başlandı. Hafif stimülasyon protokolü için gonadotropinlerin günlük başlangıç dozu 150 IU'dan fazla değildi. İnce endometriumu olan hastalarda, doktorlar genellikle hafif stimülasyon protokolleri sırasında yumurtlamayı indüklemek için hMG veya letrozol kullanmayı tercih ettiler ve ilacın

endometrium üzerindeki etkisini azaltmak için klomifen kullanımından bilinçli olarak kaçındılar. İki veya daha fazla folikülün çapı 18 mm veya daha fazla olduğunda hCG kas içinden 4.000 ile 10.000 IU dozunda verildi. Oosit toplama işlemi 34-36 saat sonra gerçekleştirilmiştir (48). Çalışmamızda da antagonist protokol izlenmiş olup GnRH antagonist protokolü olarak GnRH antagonist (cetrotide/orgalutron)-5/6 günden geç başlanmış flexible kullanılmıştır. Antagonist olarak multiple doz 0,25 mg uygulanmıştır. Antagonist protokolünde endometrium kalınlığı grupları arasında benzer yüzdeliğe sahip olarak multiple cetrotide kullanılmıştır (<8 mm de %78,9'una; 8-12 mm arasında %75,4'üne; 13 ve üzerinde %78,8'inde). Endometrium kalınlığı 13 mm ve üzeri olanların %29,1'ine agonist protokolü uygulanmıştır (Tablo 4.3).

Gebelikte hipertansif hastalıklar, perinatal dönemde sık görülen bir grup klinik komplikasyon olup anne morbidite ve mortalitesinin önde gelen nedenidir (61). Liu ve ark.,'nın (2021) taze embriyo transferinde endometrium kalınlığı ile gebelikteki hipertansif bozukluklar arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada endometrial kalınlığı 8 mm ve altında olanlarda gebelikte hipertansif bozuklukların artışı ile ilişkili olduğu, ince endometriumun kendisinin gebelikte hipertansif bozukluklar için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamız literatür ile benzerlik gösterdiği sistolik kan basıncı ve kan basıncı gruplandırması ile endometrium grupları arasında anlamlı farklılık olduğu, oluşan bu farklılığın endometrial kalınlığı 8-12 mm olan gruptan kaynaklandığı belirlenmiştir (Tablo 4.6). Hipertansif bozuklukların plasental villöz ağacın gelişimini bozarak uterustaki fetal gelişimi etkileyebileceği ve plasental fonksiyonel kapasitesinin azalmasına yol açabileceği de unutulmamalıdır (54). İleri yaş gebeliklerde, kronik hipertansiyon, gebeliğe bağlı hipertansiyon ve buna bağlı komplikasyonlara eğilimi daha fazladır (39). Çalışmamızda bu durum gözönünde bulundurularak kronik hipertansiyonu olan hastaları araştırma dışı bırakılmıştır.

Gebelik öncesi hipertansiyon, preeklampsi, fetal büyüme kısıtlaması, plasental abruption ve olumsuz neonatal olaylar gibi olumsuz gebelik olayları için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Aynı şekilde, yardımcı üreme teknikleri uygulanan kadınlarda gebelik sırasındaki hipertansiyonun olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili olduğu da iyi bilinmektedir. Ancak normal aralığın üst noktasındaki kan basıncının yardımcı üreme tekniklerini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir (42). Chen ve ark.,'nın (2022) taze

embriyo transeferinde yüksek ve normal kan basıncının etkilerini değerlendirdikleri çalışmada sistolik ve diastolik kan basıncı ortalamaları ile canlı doğum arasında anlamlı farklılık olduğunu ölü doğumlarda sistolik ve diastolik kan basıncı ortalama değerlerinin daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda kan basıncının normal/yüksek olma durumu ile endometrium kalınlığı arasında yapılan karşılaştırmaya göre endometrium kalınlık grupları ile kan basıncı arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.6). Ayrıca taze embriyo transferinde endometrium kalınlığı üzerinde kan basıncının etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan çoklu doğrusal regresyon analizinde oluşturulan modelde kan basıncının etkili olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.15).

Embriyo transferi için ideal endometrium kalınlığının belirlenmesi gebeliğin ilerleyişi ve gebelik başarısını artıran bir faktördür. Belirtildiği gibi literatürde “ince” endometriumun net bir tanımı yoktur. Endometrial kalınlığın ince olması için en sık bildirilen kesim noktası 7 mm'dir (53), bazı araştırmalar 6 mm (63) veya 8 mm (76) kesim noktasını da kullanmıştır. Tersine, ince endometriumla ilgili bazı çalışmalarda, EMT 6 mm'nin altında ise embriyo transferinin iptal edilmesi gerektiği (49) ve çok ince endometriumu olan hastaların asla transfer edilmediğini varsayabiliriz. Liu ve ark.,'nın (2021) yapmış olduğu çalışmada transfer için ideal endometrium kalınlığını 8,08 mm olması gerektiği ve eğri altında %61,2'sinin kaldığı saptamıştır. Çalışmamızda ise taze embriyo transferi yapılan kadınlarda ideal endometrium kalınlığının 9,50 mm olması gerektiği belirlenmiş olup eğri altında %73,4'ünün kaldığı saptanmıştır (Tablo 4.13, Grafik 4.1).

5.2. Donmuş Embriyo Transferi Yapılan Hastaların Demografisi ve Klinik Özellikleri ile İlgili Bulgular

Dondurulmuş embriyo transferi, kriyoprezervasyon tekniklerindeki gelişmelerle son on yılda hızlı bir artış göstermiştir. Başka bir deyişle, vitrifikasyonun kullanıma girmesi, daha yüksek sayıda embriyonun hayatta kalmasıyla sonuç olarak taze in vitro fertilizasyon/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonundan sonra daha fazla kullanılabilir embriyo olanağı sağlamıştır (58, 72). Dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi (DET), yumurtalık hiperstimülasyon sendromunu önlemesi, tek embriyo transferini kolaylaştırması, doğurganlığı ve gebelik sonuçlarını iyileştirmesi nedeniyle in vitro fertilizasyonda yaygın olarak kullanılmaktadır. Embriyo ve endometrium

gelişiminin senkronizasyonu implantasyonda önemli bir yere sahiptir. DET'in gebelik oranlarını optimize etmesi açısından endometrial hazırlık son derece önemlidir (57).

Obezite ile hiperinsülinemik durum arasında, yumurtalıklarda androjen üretimini ve adipositlerde östrojenin periferik dönüşümünü destekleyebilecek bir ilişki bulunmuştur (64). Ayrıca, obezite ile anormal endometrial reseptivite arasında bir ilişki de tarif edilmiştir, bu da obez kadınların, daha yüksek endometrial kalınlığa sahip olmalarına rağmen, canlı doğum oranının daha düşük olmasına neden olmaktadır. He ve ark.,'nın (2022) DET yapılanlarda endometrium kalınlığının sonuçlarını değerlendirdiği çalışmada endometrium grupları arasında anne BMI ile arasında anlamlı farklılık olduğunu belirlemiştir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak anne BMI ile endometrium kalınlık grupları arasında anlamlı farklılık ($p<005$) olduğu endometrium kalınlığı 8-12 mm arasında olanlarda $26,39\pm4,82$; 8 mm altında olanlarda $24,27\pm3,97$; 13 mm ve üzeri olanlarda $22,98\pm4,81$ olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.7). Elde edilen bu sonuçlara göre annenin BMI'nin endometrial kalınlık üzerinde etkili olduğu saptanmıştır. Ancak çalışmamızda değerlendirmiş olduğumuz değişkenlerin DET'ini ne şekilde yordadığını belirlemek için yapılan regresyon analizinde oluşturulan modelin anlamlı ($p<0,05$) BMI'nin etken olmadığı belirlenmiştir (Tablo 15). Bu durum birden fazla değişken ile birlikte değerlendirildiğinde BMI'nin endometrium kalınlığı üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir.

Günümüzde endometrial reseptiviteyi değerlendirmenin ana yöntemleri arasında endometrial reseptivite ile ilişkili belirteçler (pinositoz gibi), endometrial reseptivite faktörleri ve ultrasonografi yer almaktadır. Bunlar arasında, invazif olmayan bir inceleme olarak üç boyutlu (3D) ultrason, endometrial kalınlığı, endometrial peristalsis dalgasını, endometrial tiplendirmeyi, hacim ultrasonunu ve endometrial ve subendometrial kan akışı parametrelerini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır (70). Çalışmamızda endometrium kalınlığı ile screen USG ortalamasının karşılaştırmasında endometrium kalınlık grupları ile arasında anlamlı farklılık belirlenmezken her gruptaki screen USG ortalaması ile genel örneklem ortalaması arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (Tablo 4.8). Endometrium kalınlığı 8 mm'nin altında olanlarda screen USG ortalamasının $2,54\pm6,31$ olduğu görülürken 13 mm ve üzeri olanların screen USG ortalamasının $11,58\pm18,61$ olduğu

belirlenmiştir. Bu durumun endometrium kalınlığının optimum seviyeye gelinceye kadar sık ölçüm yapılmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Son zamanlarda, genellikle depo formda GnRH agonistinin kullanımı, ekzojen östrojenik uyarının uyarılması ve endometriumun proliferasyonu ile müdahaleyi önlemek için yumurtalık fonksiyonunun baskılanmasında en iyi uygulama olarak kabul edilmektedir (40). Şu anda protokollerin çoğu, 17-B estradiol ve progesteronun ardışık uygulanmasından önce spontan ovulasyonu önlemek için bir GnRH agonisti ile hipofiz bezinin aşağı regülasyonunu içermektedir (65). GnRH agonisti ve ardından östrojen ve progesteronun kullanıldığı programlanmış döngü, doğal döngü sırasında çözülmüş embriyolarda ve replasmanda benzer gebelik oranları göstermiştir (44). GnRH agonisti ile ön tedavinin dezavantajları arasında GnRH analogunun yüksek maliyeti, hormon replasmanından önce hipoöstrojenik yan etki riski ve uzun hazırlık yer almaktadır. Çalışmamızda protokol kategorisi ile endometrium kalınlık grupları arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$), ayrıca endometrium kalınlığı 8-12 mm arasında olanlara antagonist multiple doz 0,25 mg uygulandığı belirlenmiştir (Tablo 4.9). Bununla birlikte, kontrollü overyan hipestimülasyondan sonra en az bir adet döngüsü boyunca GnRH antagonistleri tarafından müdahale edilirse endometriumun implantasyon için daha optimal şekilde hazırlanıp hazırlanmayacağı ve dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferinde GnRH antagonist protokolünden sonra taze embriyo transferinin yerini alıp alamayacağı belirsizliğini korumaktadır.

Endometrial-embriyonik senkronizasyon bağlamında; optimal DET zamanlaması, en iyi endometriyal hazırlama yöntemi ve optimal luteal faz desteği halen araştırılmaktadır. Bununla birlikte, DET sırasında korpus luteumun mevcudiyeti çok önemlidir, çünkü sadece pulsatil bir şekilde progesteron salgılamakla kalmaz, aynı zamanda relaksin gibi bazı endojen molekülleri de sağlamaktadır (73). Programlı DET sikluslarında olduğu gibi korpus luteum eksikliğinde hormonal ve endometriyal dinamiklerin farklı olması beklenir ve implantasyon sürecini güvence altına almak için belirgin steroid desteği yapılmalıdır. DET sikluslarında başarıya ulaşmak için endometriumun uygun şekilde hazırlanması ve optimal luteal desteğin sağlanması son derece önemlidir. Çalışmamızda endometrium kalınlığı 8 mm altında olanların %33,3'üne prolutex+progestan vaj; 8-12 mm olanların %30,0'una crinone; 13 mm ve üzeri olanların %28,6'sına crinon+prolutex uygulandığı belirlenmiş olup uygulanan

luteal destek ile endometrium grupları arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.11). Oluşan bu anlamlılığın endometrium kalınlığı 8-12 mm olanlarda crinone+IM progesteron uygulananlardan; 13 mm ve üzeri olanlarda crinone+IM progesteron ve crinon+prolutex gruplarından kaynaklı olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızın literatür ile uyumlu olduğu endometrium kalınlığına göre farklı luteal desteklerinin uygulandığı görülmektedir.

DET öncesi yeterli endometriyal hazırlık olması konusunda taze embriyo transferinde olduğu gibi farklı görüşler bulunmaktadır. Glujovsky ve ark.,'nın (2020) donmuş embriyo transferi yapılan grupta endometrial hazırlığın varlığını değerlendirdiği Cochrane incelemesinde, bugüne kadar, implantasyon oranları ve/veya canlı doğum oranları göz önüne alındığında, bir hazırlama yönteminin diğerine tercih edilmesini destekleyen hiçbir kanıt bulunmadığı sonucuna varmıştır. Bununla birlikte, programlanmış siklus DET'lerinde erken gebelik kaybının doğal-DET'lerine göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (74). Ayrıca Wu ve ark., (2021) tarafından yapılan sistematik incelemede doğal-DET döngülerinde canlı doğumların yapay döngü DET döngülerine göre arttığı saptanmıştır. Bununla birlikte, obstetrik ve gebelik komplikasyon riskini arttırdığı ve daha spesifik olarak endometriumun yapay hazırlanmasıyla ilişkili olarak gebelikte hipertansif bozukluklar ve gebelik yaşına göre büyük bebeklerde artış olduğunu göstermiştir. Endometrial kalınlığın doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (59). Ancak ince endometriumun daha düşük doğum ağırlığına yol açtığına nedeni belirsizdir. Oksijen gerginliğindeki farklılıkların rol oynayabileceği tahmin edilmektedir. Geçmiş yıllardaki çalışmalar, spiral arterlerin yumurtlamadan sonra daraldığını, bunun sonucunda da endometrium yüzeyine kan akışının azaldığı ve dolayısıyla implantasyon sırasında fonksiyonel epiteldeki oksijen geriliminin azaldığını göstermiştir (41). He ve ark.,'nın (2022) DET yapılanlarda endometrial kalınlığın etkisini değerlendirdikleri çalışmada endometrial kalınlığı 7,5 mm altında olan grubundaki yenidoğanların doğum ağırlığı ve gebelik yaşı ile, endometrial kalınlığı 7,5-12 mm grubu arasında ve endometrial kalınlığı 12 mm'nin üzerinde olan gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir. Zheng ve ark.,'nın (2022) DET ile endometrium kalınlığını değerlendirdiği çalışmada endometrium kalınlığı 8 mm altında olanların doğum kilosunun ortalamasının 8 mm üzerinde olanlardan anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda

endometrial kalınlık ile bebeğin doğum kilosu arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$), endometrial kalınlık 8 mm altında olanların bebeğinin doğum kilo ortalamasının diğer gruplardan daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.12). Elde edilen bulguların literatür ile farklılık gösterdiği, oluşan bu farklılığın örneklem büyüklüğü, endometrial kalınlık gruplarının farklı şekilde ayrılması ve ince endometrium tanımlamasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Vazoaktif maddelerin önemli bir kaynağı olan ve dolayısıyla erken gebelikte annenin doğru kardiyovasküler ve renal adaptasyonundan sorumlu olan korpus luteumun DET döngülerinde bulunmaması, obstetrik ve gebelik komplikasyon risk artışının altında yatan neden olarak görülmektedir (75). Çalışmamızda endometrial kalınlık ile doğum haftasının karşılaştırılmasında endometrial kalınlığı 8 mm altında olanların %45,6'sının doğum haftası 37-39 gebelik haftası arasında olup doğum haftası ile endometrial kalınlığın 8 mm altında olması arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. Ancak endometrial kalınlığı 8-12 mm olanlarda doğum kategorisinin term/preterm olma durumu ile anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir. ($p<0,05$) (Tablo 4.12). Her iki durum dikkate alındığında doğum haftasının 12 mm'nin altında olması doğum haftasını etkilediği literatürle uyumlu olarak erken doğum komplikasyonunu tetiklediği belirlenmiştir.

Yardımcı üreme teknikleri kullanılan kadınlarda PCOS ve Asherman Sendromu insidansının doğal sikluslu kadınlara göre yüksek olması nedeniyle, gebelik komplikasyonları ve sezaryen insidansı artmıştır. PCOS'lu hastalarda diyabet ve hipertansiyon insidansı artmaktadır (52). Saito ve ark., (2017) yapay adet döngüsü olan kadınlarda sezaryen oranının arttığını bildirmiştir. Tetikleyici faktörler azaltıldıktan sonra, endometrium kalınlığı daha ince olan kadınlarda sezaryen oranının hala yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu da endometrium kalınlığının ince olması obstetrik komplikasyonlar veya olumsuz neonatal sonuçlar açısından bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Jing ve ark. (2019) daha kalın endometriuma sahip kadınların plasenta previa ve sezaryen doğum riskinin daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda endometrium kalınlığı 8 mm altında olanların %89,5'inin, 8-12 mm olanların %88,5'inin sezaryen ile doğum yaptığı belirlenmiştir. Ayrıca endometrium kalınlığının 8 mm altında olma durumu ile doğum yöntemi arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.12). Çalışmamızın literatür ile uyumlu olduğu

endometrium kalınlığı daha ince olanlarda sezaryen oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Her hastanın fiziksel durumunu tahmin etmek için DET öncesinde genel parametreler olan sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve BMI ölçülmelidir. Ortalama arteriyel basınç hemodinami açısından önemli bir indekstir (60). Zhang ve ark.,'nın (2022) DET'inde endometrial kalınlık ile gebelikteki hipertansif bozukluklar arasındaki ilişkiyi değerlendirdiği çalışmada sistolik ve diastolik kan basıncı ortalama değerleri ile endometrium kalınlık grupları arasında anlamlı farklılık olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda da benzer bir sonuç elde edilmiştir. Sistolik kan basıncı ortalamaları ile endometrium kalınlık grupları arasında yapılan karşılaştırmaya göre endometrium kalınlığı 8 mm'nin altında olanlarda anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. Sistolik kan basıncı ortalamasının endometrium kalınlığı 13 mm ve üzeri olan grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca kan basıncının normal/yüksek olarak değerlendirilmesi ile endometrium kalınlık grupları arasında anlamlı farklılık olduğu gibi endometrium kalınlığının 8 mm altında olma durumu ile de grup içi farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.12). Araştırma bulgularımızın literatür ile uyumlu olduğu, kan basıncının endometrium kalınlığı üzerinde etkili olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızın güçlü yönleri değerlendirildiğinde, çalışmadaki tüm hastalara endometrial kalınlığından bağımsız olarak embriyo transferi uygulanmıştır. Bu da bize endometrial kalınlık aralığının tamamını gözlemlememize ve raporlamamıza olanak sağlamıştır. İstisnasız tüm embriyo transferini araştırmamıza dahil etmeye çalıştık, bu da seçim yanlılığını azalttı ve daha ince endometrial kalınlığa sahip kadınların da çalışmaya dahil edilmesine olanak sağlamıştır. Endometrial kalınlık ile ilgili endişelerden biri de, tekrarlanabilirliği ve gözlem ve gözlemciler arası değişkenliktir. Çalışmamızda tüm ultrason ölçümleri çalışma süresi boyunca aynı model ultrason cihazı ile aynı klinisyenler tarafından yapılarak değişkenlik bir ölçüde azaltılmıştır. Ancak sonucumuzun doğrulanması için daha fazla prospektif kohort çalışmasına ihtiyaç vardır. Bu nedenle, kadın doğum uzmanları optimal endometrium kalınlığını değerlendirmek için endometrial gelişime çok dikkat etmeli ve ince endometrium kalınlığı olan kadınlar için yeni embriyo transferi tedavi siklusları ile gebelik elde ettiğinde gebelikte hipertansif hastalık olasılığının farkında olmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6. 1. Sonuçlar

Taze ve donmuş embriyo transferinde transfer öncesi endometrium kalınlığının gebeliğin hipertansif hastalıkları ve doğum ağırlığına etkisi ve transfer için en uygun endometrium kalınlığını değerlendirmek amacıyla yapılan bu araştırmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- Taze embriyo transferi yapılanlarda endometrium kalınlığı 8 mm altında olanların yaş ortalaması $32,13 \pm 5,58$ (min:20-max:43), endometrium kalınlık ortalaması $7,22 \pm 0,96$ (min:5-max:8), 8-12 mm arasında olanların yaş ortalaması $31,02 \pm 4,85$ (min:18-max:45), endometrium kalınlık ortalaması $10,62 \pm 1,10$ (min:9-max:12), 13 mm ve üzerinde olanların yaş ortalaması $31,21 \pm 4,60$ (min:23-max:43), endometrium kalınlık ortalaması $14,16 \pm 1,40$ (min:13-max:21) (Tablo 1). Donmuş embriyo transferi yapılanlarda endometrium kalınlığı 8 mm altında olanların yaş ortalaması $31,93 \pm 4,20$ (min:22-max:39), endometrium kalınlık ortalaması $7,57 \pm 0,77$ (min:4-max:8); 8-12 mm arasında olanların yaş ortalaması $30,29 \pm 3,95$ (min:23-max:38), endometrium kalınlık ortalaması $9,59 \pm 0,73$ (min:9-max:12); 13 mm ve üzerinde olanların yaş ortalaması $30,89 \pm 3,38$ (min:25-max:38), endometrium kalınlık ortalaması $13,89 \pm 1,56$ 'dır (min:13-max:20) (Tablo 4.7). **Taze ve donmuş embriyo transferi yapılan gruplardaki yaş ortalaması ve endometrium kalınlık ortalamaları birbirine benzerdir.**
- Taze embriyo transferi yapılanlarda endometrium kalınlığı 8 mm altında olanların %41,4'ünün, 8-12 mm arasında olanların %28,2'sinin, 13 mm ve üzerinde olanların %29,9'unun infertilite nedeni azalmış over rezervidir (Tablo 4.2). Donmuş embriyo transferi yapılanlarda endometrium kalınlığı 8 mm altında olanların %43,5'inin, 8-12 mm arasında olanların %38,8'inin infertilite nedeni açıklanamayan nedenlere bağlı iken, 13 mm ve üzerinde olanların %42,1'inin infertilite nedeni male severe (azospremi, TMSS<5 milyon or <1milyon/ml) dir (Tablo 4.8). Taze ve donmuş embriyo transferi uygulanan gruplardaki infertilite nedeninin farklı olduğu hatta donmuş embriyo transferi

yapılan grupta endometriumu daha kalın olanların erkek faktörüne bağlı infertilite yaşadığı belirlenmiştir.

- Taze embriyo transferi yapılanlarda endometrium kalınlığı 8 mm altında olanların %82,6'sının, 8-12 mm arasında olanların %76,5'inin, 13 mm ve üzerinde olanların %70,9'unun protokol kategorisi antagonisttir (Tablo 4.3). Donmuş embriyo transferi yapılanlarda endometrium kalınlığı 8 mm altında ve 13 mm üzerinde olanların protokol kategorisi agonist, 8-12 mm arasında olanların protokol kategorisi antagonisttir. Endometrium kalınlık gruplarında uygulanan farklı protokol sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.9).
- Taze embriyo transferi yapılanlarda endometrium kalınlığı 8 mm altında olanların %69,6'sına, 8-12 mm arasında olanların %59,5'ine, 13 mm ve üzerinde olanların %59,9'una luteal destek olarak crinone uygulanmıştır (Tablo 4.4). Donmuş embriyo transferi yapılanlarda endometrium kalınlığı 8 mm altında olanların %33,3'üne luteal destek olarak prolutex+progesteron vajinal uygulanırken, 8-12 mm arasında olanların %30,0'una crinone, 13 mm ve üzerinde olanların %28,6'sına luteal destek olarak crinon+prolutex uygulanmış olup endometrium kalınlık grupları ile luteal destek arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.11).
- Taze embriyo transferi yapılanlarda endometrium kalınlığı 8 mm altında olanların %45,7'sinin, 8-12 mm arasında olanların %50,5'inin, 13 mm ve üzerinde olanların %70,2'sinin doğumu 37+1-39+0 gebelik haftaları arasında gerçekleştiği belirlenmiş olup endometrium grupları ile doğum haftası arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.6). Donmuş embriyo transferi yapılanlarda endometrium kalınlığı 8 mm altında olanların %45,6'sının, 8-12 mm arasında olanların %63,3'ünün, 13 mm ve üzerinde olanların %63,2'sinin doğumu 37+1-39+0 gebelik haftaları arasında gerçekleştiği belirlenmiş olup endometrium kalınlığı 8 mm altında olma durumu ile doğum haftası arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.12).

- Taze embriyo transferi yapılanlarda endometrium kalınlığı 8 mm altında olanların %91,3'ünün, 8-12 mm arasında olanların %93,5'inin, 13 mm ve üzerinde olanların %86,5'inin kan basıncının normal aralıklarda olduğu belirlenmiş olup endometrium grupları ile kan basıncı arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.6). Donmuş embriyo transferi yapılanlarda endometrium kalınlığı 8 mm altında olanların %93,5'inin, 8-12 mm arasında olanların %93,9'unun, 13 mm ve üzerinde olanların %73,7'sinin kan basıncının normal aralıklarda olduğu belirlenmiş olup endometrium grupları ile kan basıncı arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.12). Elde edilen bu durum hem taze hem de donmuş embriyo transferinde kan basıncı endometrium kalınlığı ile arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır.
- Taze ve donmuş embriyo transferlerinde ideal endometrium kalınlığının 9,5 mm olduğu belirlenmiş olup embriyo transferlerinde endometrium kalınlığının dikkate alınması gerektiği sonucuna varılmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.13) (Tablo 4.14). Bu bulguyu destekler nitelikte farklı analizler de yapılmış olup taze embriyo transferinde endometrium kalınlık gruplarının etkili olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.18).
- Taze embriyo transferi yapılan bireylerde endometrium kalınlığı üzerinde kan basıncı ve ofis HS uygulanmasının etkili olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.15). Bu durum taze embriyo transferi yapılacak bireylerde kan basıncının kontrolünün sağlanmasının transferin olumlu ilerlemesinde rol oynadığını göstermektedir.
- Taze ve donmuş embriyo transferinde endometrium kalınlık grupları ile doğum kilosu arasındaki ilişkinin değerlendirmesinde doğum kilosu ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı, endometrium kalınlığının doğum kilosunu etkilemediği belirlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.19).
- Taze embriyo transferinde endometrium kalınlığı 8 mm altında ve 8-12 mm arasında olan gruplar ile sistolik kan basıncı değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu, 8-12 mm arasında ve 13 mm üzerinde olan gruplar ile sistolik kan basıncı değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.20). Bu durum daha önceki tablolarda belirtilen bulguları destekler

niteliktedir. Ancak donmuş embriyo transferinde sistolik ve diastolik kan basıncı ile endometrium kalınlık grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.21).

6. 2.Öneriler

Çalışmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda

- Taze ve donmuş embriyo transferlerinde endometrium kalınlığının kullanılmalı,
- Taze ve donmuş embriyo transferlerinde kan basıncı kontrolü sağlanmalı, özellikle sistolik kan basıncına dikkat edilmeli,
- Embriyo transferinde endometrium kalınlığının değerlendirilmesi ve dikkate alınması protokol içerisinde dahil edilmeli ve yaygınlaştırılmalı,
- Taze ve donmuş embriyo transferleri öncesinde endometrium kalınlığının kullanılabilmesi için prekonsepsiyonel takip yapılmalı ve gerekli protokoller hazırlanmalı,
- Hipertansif bireylerde endometrium kalınlığının değerlendirilmesi ve tedavisinin bakım sürecine entegrasyonunun sağlanması için tedavi rehberlerinin hazırlanması,
- Bu çalışma ile anlamlı sonuçlar ortaya konulmuş olsa da taze ve embriyo transferini etkileyen faktörlerin belirlendiği çalışmaların yapılması,
- Taze ve donmuş embriyo transferlerinde endometrium kalınlığının değerlendirildiği çalışmaların daha büyük örneklem gruplarında, izlemli olarak yapılması, böylece taze ve donmuş embriyo transferine etkilerinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

7.Kaynaklar

- 1) Martel RA, Blakemore JK, Grifo JA. The effect of endometrial thickness on live birth outcomes in women undergoing hormone-replaced frozen embryo transfer. *F S Rep.* 2021 Apr 14;2(2):150-155. doi: 10.1016/j.xfre.2021.04.002. PMID: 34278346; PMCID: PMC8267379.
- 2) Zhang M, Li J, Fu X, Zhang Y, Zhang T, Wu B, Han X, Gao S. Endometrial thickness is an independent risk factor of hypertensive disorders of pregnancy: a retrospective study of 13,458 patients in frozen-thawed embryo transfers. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022 Jun 28;20(1):93. doi: 10.1186/s12958-022-00965-8. PMID: 35765069; PMCID: PMC9238038.
- 3) He T, Li M, Li W, Meng P, Xue X, Shi J. Endometrial thickness is associated with low birthweight in frozen embryo transfer cycles: A retrospective cohort study of 8,235 singleton newborns. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Oct 28;13:929617. doi: 10.3389/fendo.2022.929617. Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jan 05;13:1126063. PMID: 36387913; PMCID: PMC9650097.
- 4) Guo Z, Xu X, Zhang L, Zhang L, Yan L, Ma J. Endometrial thickness is associated with incidence of small-for-gestational-age infants in fresh in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer cycles. *Fertil Steril.* 2020 Apr;113(4):745-752. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.014. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32147172.
- 5) Ribeiro VC, Santos-Ribeiro S, De Munck N, Drakopoulos P, Polyzos NP, Schutyser V, Verheyen G, Tournaye H, Blockeel C. Should we continue to measure endometrial thickness in modern-day medicine? The effect on live birth rates and birth weight. *Reprod Biomed Online.* 2018 Apr;36(4):416-426. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.12.016. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29361452.
- 6) Liu X, Wang J, Fu X, Li J, Zhang M, Yan J, Gao S, Ma J. Thin endometrium is associated with the risk of hypertensive disorders of pregnancy in fresh IVF/ICSI embryo transfer cycles: a retrospective cohort study of 9,266 singleton births. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021 Apr 9;19(1):55. doi: 10.1186/s12958-021-00738-9. PMID: 33836788; PMCID: PMC8034143.

- 7) Du M, Zhang J, Liu M, Guan Y, Wang X. Endometrial Thickness Is a Risk Factor for Singleton Low Birth Weight From Single Blastocyst Transfer: A Retrospective Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 27;12:730512. doi: 10.3389/fendo.2021.730512. PMID: 34646234; PMCID: PMC8503323.
- 8) He T, Li M, Li W, Meng P, Xue X, Shi J. Endometrial thickness is associated with low birthweight in frozen embryo transfer cycles: A retrospective cohort study of 8,235 singleton newborns. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 28;13:929617. doi: 10.3389/fendo.2022.929617. Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 05;13:1126063. PMID: 36387913; PMCID: PMC9650097.
- 9) Zhang J, Liu H, Mao X, Chen Q, Si J, Fan Y, Xiao Y, Wang Y, Kuang Y. Effect of endometrial thickness on birthweight in frozen embryo transfer cycles: an analysis including 6181 singleton newborns. *Hum Reprod*. 2019 Sep 29;34(9):1707-1715. doi: 10.1093/humrep/dez103. PMID: 31398256.
- 10) Zheng Y, Chen B, Dai J, Xu B, Ai J, Jin L, Dong X. Thin endometrium is associated with higher risks of preterm birth and low birth weight after frozen single blastocyst transfer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Nov 10;13:1040140. doi: 10.3389/fendo.2022.1040140. PMID: 36440225; PMCID: PMC9685422.
- 11) Lawrenz B, Fatemi HM. Editorial: Endometrial thickness as a risk factor for pregnancy complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 5;14:1216952. doi: 10.3389/fendo.2023.1216952. PMID: 37342260; PMCID: PMC10278345.
- 12) Liu X, Wen W, Wang T, Sun T, Wang T, Zhang N, Pan D, Cai H, Xie J, Liu X, Shi Z, Wang R, Li X, Lu N, Pan R, Tian L, Meng B, Bai H, Zhou H, Qu P, Zhao D, Mol BW, Li W, Shi J. Comparison of endometrial preparation protocols (natural cycle versus hormone replacement cycle) for frozen embryo transfer (COMPETE): a study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2022 Oct 14;12(10):e063981. doi: 10.1136/bmjopen-2022-063981. PMID: 36241349; PMCID: PMC9577921.

- 13) Roelens C, Blockeel C. Impact of different endometrial preparation protocols before frozen embryo transfer on pregnancy outcomes: a review. *Fertil Steril*. 2022 Nov;118(5):820-827. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.09.003. PMID: 36273850.
- 14) Shakerian B, Turkgeldi E, Yildiz S, Keles I, Ata B. Endometrial thickness is not predictive for live birth after embryo transfer, even without a cutoff. *Fertil Steril*. 2021 Jul;116(1):130-137. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.041. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33812651.
- 15) Hsueh YW, Huang CC, Hung SW, Chang CW, Hsu HC, Yang TC, Lin WC, Su SY, Chang HM. Finding of the optimal preparation and timing of endometrium in frozen-thawed embryo transfer: a literature review of clinical evidence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Aug 29;14:1250847. doi: 10.3389/fendo.2023.1250847. PMID: 37711892; PMCID: PMC10497870.
- 16) Zhang X, Liang L, Hu Y, Zhang Z, Wu Y, Zhang X, Wu X. A thinner endometrium is associated with lower newborn birth weight during in vitro fertilization-frozen-embryo transfer: a cohort study. *Gynecol Endocrinol*. 2023 Dec;39(1):2217269. doi: 10.1080/09513590.2023.2217269. PMID: 37282886.
- 17) Liao Z, Liu C, Cai L, Shen L, Sui C, Zhang H, Qian K. The Effect of Endometrial Thickness on Pregnancy, Maternal, and Perinatal Outcomes of Women in Fresh Cycles After IVF/ICSI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Feb 11;12:814648. doi: 10.3389/fendo.2021.814648. PMID: 35222264; PMCID: PMC88742
- 18) Shaodi Z, Qiuyuan L, Yisha Y, Cuilian Z. The effect of endometrial thickness on pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles which underwent hormone replacement therapy. *PLoS One*. 2020 Sep 24;15(9):e0239120. doi: 10.1371/journal.pone.0239120. PMID: 32970718; PMCID: PMC7513995.
- 19) Huang J, Lin J, Lu X, Gao H, Song N, Cai R, Kuang Y. Association between endometrial thickness and neonatal outcomes in intrauterine insemination cycles: a retrospective analysis of 1,016 live-born singletons.

- Reprod Biol Endocrinol. 2020 May 14;18(1):48. doi: 10.1186/s12958-020-00597-w. PMID: 32410619; PMCID: PMC7222451.
- 20) Choe J, Shanks AL. In Vitro Fertilization. [Updated 2023 Sep 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562266/>
 - 21) Resnik, R. (2023). Maternal-Fetal Medicine. In: Creasy, R. K., Resnik, R., Iams, J. D., & Lockwood, C. J. (Eds.), *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice* (pp. 810-825). Elsevier
 - 22) Resnik, R. (2023). Maternal-Fetal Medicine. In: Creasy, R. K., Resnik, R., Iams, J. D., & Lockwood, C. J. (Eds.), *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice* (pp. 102-126). Elsevier
 - 23) Resnik, R. (2023). Maternal-Fetal Medicine. In: Creasy, R. K., Resnik, R., Iams, J. D., & Lockwood, C. J. (Eds.), *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice* (pp. 688-722). Elsevier
 - 24) Gardner, D. K., Weissman, A., Howles, C. M., & Shoham, Z. (Eds.). (2020). *Textbook of Assisted Reproductive Techniques: Laboratory and Clinical Perspectives* (6th ed.). CRC Press.
 - 25) Mumusoglu S, Polat M, Ozbek IY, Bozdog G, Papanikolaou EG, Esteves SC, Humaidan P, Yarali H. Preparation of the Endometrium for Frozen Embryo Transfer: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jul 9;12:688237. doi: 10.3389/fendo.2021.688237. PMID: 34305815; PMCID: PMC8299049.
 - 26) Mumusoglu S, Erden M, Ozbek IY, Ince O, Esteves SC, Humaidan P, Yarali H. The true natural cycle frozen embryo transfer - impact of patient and follicular phase characteristics on serum progesterone levels one day prior to warmed blastocyst transfer. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023 Sep 18;21(1):86. doi: 10.1186/s12958-023-01136-z. PMID: 37723581; PMCID: PMC10506193.
 - 27) ASRM GUIDANCE ON THE LIMITS TO THE NUMBER OF EMBRYOS TO TRANSFER: A COMMITTEE OPINION (2021)
 - 28) T.C. Sağlık Bakanlığı 2010 yönetmeliği 6. Bölüm 18.madde (8B)

- 29) Luger RK, Kight BP. Hypertension In Pregnancy. [Updated 2022 Oct 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430839/>
- 30) Karrar SA, Hong PL. Preeclampsia. [Updated 2023 Feb 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570611/>
- 31) Chew LC, Verma RP. Fetal Growth Restriction. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562268/>
- 32) Osuchukwu OO, Reed DJ. Small for Gestational Age. [Updated 2022 Nov 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563247/>
- 33) Magley M, Hinson MR. Eclampsia. [Updated 2023 Jan 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554392/>
- 34) Kamath-Rayne, Beena & Box, T & Simpson, M & Hernandez, JA. (2008). Infants born at the threshold of viability in relation to neonatal mortality: Colorado, 1991 to 2003. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 28. 354-60. 10.1038/sj.jp.7211918.
- 35) Quinn JA, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C, Mallett-Moore T, Kissou A, Wittke F, Das M, Nunes T, Pye S, Watson W, Ramos AA, Cordero JF, Huang WT, Kochhar S, Buttery J; Brighton Collaboration Preterm Birth Working Group. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*. 2016 Dec 1;34(49):6047-6056. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.045. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27743648; PMCID: PMC5139808.
- 36) Sinkey RG, Battarbee AN, Bello NA, Ives CW, Oparil S, Tita ATN. Prevention, Diagnosis, and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Comparison of International Guidelines. *Curr Hypertens Rep*. 2020 Aug 27;22(9):66. doi: 10.1007/s11906-020-01082-w. PMID: 32852691; PMCID: PMC7773049.

- 37) Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, Hughes BL, Bell J, Aagaard K, Edwards RK, Gibson K, Haas DM, Plante L, Metz T, Casey B, Esplin S, Longo S, Hoffman M, Saade GR, Hoppe KK, Foroutan J, Tuuli M, Owens MY, Simhan HN, Frey H, Rosen T, Palatnik A, Baker S, August P, Reddy UM, Kinzler W, Su E, Krishna I, Nguyen N, Norton ME, Skupski D, El-Sayed YY, Ogunyemi D, Galis ZS, Harper L, Ambalavanan N, Geller NL, Oparil S, Cutter GR, Andrews WW; Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med*. 2022 May 12;386(19):1781-1792. doi: 10.1056/NEJMoa2201295. Epub 2022 Apr 2. PMID: 35363951; PMCID: PMC9575330.
- 38) Koot YE, van Hooff SR, Boomsma CM, van Leenen D, Groot Koerkamp MJ, Goddijn M, et al. An endometrial gene expression signature accurately predicts recurrent implantation failure after IVF. *Sci Rep* 2016;6: 19411.
- 39) Allen VM, Joseph K, Murphy KE, Magee LA, Ohlsson A. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004;4:17.
- 40) Benshushan A, Ezra Y, Simon A, Mordel N, Lewin A, Laufer N. The effect of gonadotropin-releasing hormone agonist on embryo quality and pregnancy rate following cryopreservation. *Fertil Steril*. 1993 May;59(5):1065-9. doi: 10.1016/s0015-0282(16)55929-9. PMID: 8486175.
- 41) Casper RF. It's time to pay attention to the endometrium. *Fertil Steril* 2011; 96:519–21
- 42) Chen, H., Zhang, X., Cai, S., Li, J., Tang, S., Hocher, C. F., ... & Hocher, B. (2022). Even high normal blood pressure affects live birth rate in women undergoing fresh embryo transfer. *Human Reproduction*, 37(11), 2578-2588.
- 43) Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Quenby S, Brosens JJ, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019;25:202–23

- 44) Dal Prato L, Borini A. Best protocol for frozen-thawed embryo transfer-cost benefit analysis needed. *Fertil Steril* 2006; 86: 1554-5.
- 45) El-Toukhy T, Campo R, Khalaf Y, Tabanelli C, Gianaroli L, Gordts SS, et al. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 2614-21.
- 46) Eserol, F., Celik, H. G., Aytan, A. N., Celik, A., Celik, E., Buyru, F., & Bastu, E. (2021). The effect of diagnostic hysteroscopy performed before fresh and frozen-thawed embryo transfer in IVF cycles on reproductive outcomes. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 22(3), 206.
- 47) Glujovsky D, Pesce R, Fiszbajn G, Sueldo C, Hart RJ, Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;10:CD006359
- 48) Guo Z, Xu X, Zhang L, Zhang L, Yan L, Ma J. Endometrial thickness is associated with incidence of small-for-gestational-age infants in fresh in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer cycles. *Fertil Steril*. 2020;113(4):745–52.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.12.014>
- 49) Gupta P, Banker M, Patel P, Joshi B. A study of recipient related predictors of success in oocyte donation program. *J Hum Reprod Sci*. 2012;5:252–7
- 50) He T, Li M, Li W, Meng P, Xue X and Shi J (2022) Endometrial thickness is associated with low birthweight in frozen embryo transfer cycles: A retrospective cohort study of 8,235 singleton newborns. *Front. Endocrinol.* 13:929617
- 51) Huang, J., Lin, J., Xia, L., Tian, L., Xu, D., Liu, P., ... & Wu, Q. (2021). Decreased endometrial thickness is associated with higher risk of neonatal complications in women with polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 766601.
- 52) Jing, S., Li, X., Zhang, S. et al. The risk of placenta previa and cesarean section associated with a thin endometrial thickness: a retrospective

- study of 5251 singleton births during frozen embryo transfer in China. *Arch Gynecol Obstet* 300, 1227–1237 (2019).
- 53) Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJC, Mol BW, Opmeer BC, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20:530–41.
- 54) Kingdom JC, Kaufmann P. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. *Placenta* 1997;18:613–21. Liu KE, Hartman M, Hartman A, Luo ZC, Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Hum Reprod* 2018;33:1883–8.
- 55) Lensen S, Osavlyuk D, Armstrong S, Stadelmann C, Hennes A, Napier E, et al. A Randomized Trial of Endometrial Scratching before In Vitro Fertilization. *N Engl J Med* 2019; 380: 325-34
- 56) Liu, X., Wang, J., Fu, X., Li, J., Zhang, M., Yan, J., ... & Ma, J. (2021). Thin endometrium is associated with the risk of hypertensive disorders of pregnancy in fresh IVF/ICSI embryo transfer cycles: a retrospective cohort study of 9,266 singleton births. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 19, 1-9.
- 57) Liu X, Wen W, Wang T, et al. Comparison of endometrial preparation protocols (natural cycle versus hormone replacement cycle) for frozen embryo transfer (COMPETE): a study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2022;12:e063981. doi:10.1136/bmjopen-2022-063981
- 58) Loutradi KE, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Pados G, Bontis I, et al. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2008;90:186–93
- 59) Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update* 2018;24:35–58
- 60) Mayrink J, Souza RT, Feitosa FE, Rocha Filho EA, Leite DF, Vettorazzi J, et al. Mean arterial blood pressure: Potential predictive tool for

preeclampsia in a cohort of healthy nulliparous pregnant women, vol. 19; 2019. p. 1–8

- 61) Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016;387(10022):999–1011
- 62) Oron G, Hiersch L, Rona S, Prag-Rosenberg R, Sapir O, Tuttnauer-Hamburger M, et al. Endometrial thickness of less than 7.5 mm is associated with obstetric complications in fresh IVF cycles: a retrospective cohort study. *Reprod BioMed Online*. 2018;37(3):341–8.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.05.013>
- 63) Papanikolaou EG, Pados G, Grimbizis G, Bili E, Kyriazi L, Polyzos NP, et al. 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*. 2012;27:1822–8
- 64) Rachoń, D., & Teede, H. (2010). Ovarian function and obesity—interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. *Molecular and cellular endocrinology*, 316(2), 172-179.
- 65) Ramos J, Caligara C, Tocino A, Rodriguez I, Carranza F, Fernandez Sanchez M. Prospective randomized study to compare frozen-thawed embryo transfer cycles outcome in women with functioning ovaries and hrt for endometrium preparation with or without prior GnRH α suppression. *FertilSteril* 2007; 88: S114-S5.
- 66) Saito K et al (2017) Increased incidence of post-term delivery and Cesarean section after frozen-thawed embryo transfer during a hormone replacement cycle. *J Assist Reprod Genet* 34(4):465–470
- 67) Shakerian, B., Turkgeldi, E., Yildiz, S., Keles, I., & Ata, B. (2021). Endometrial thickness is not predictive for live birth after embryo transfer, even without a cutoff. *Fertility and Sterility*, 116(1), 130-137.
- 68) Smit JG, Kasius JC, Eijkemans MJC, Koks CAM, van Golde R, Nap AW, et al. Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 2622-9.

- 69) Singh M, Chaudhry P, Asselin E. Bridging endometrial receptivity and implantation: network of hormones, cytokines, and growth factors. *J Endocrinol* 2011; 210: 5-14.
- 70) Tong R, Zhou Y, He Q, Zhuang Y, Zhou W, Xia F. Analysis of the guidance value of 3D ultrasound in evaluating endometrial receptivity for frozen-thawed embryo transfer in patients with repeated implantation failure. *Ann Transl Med.* 2020 Aug;8(15):944. doi: 10.21037/atm-20-5463. PMID: 32953744; PMCID: PMC7475420.
- 71) van Hoogenhuijze NE, Kasius JC, Broekmans FJM, Bosteels J, Torrance HL. Endometrial scratching prior to IVF; does it help and for whom? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open* 2019; 2019: hoy025.
- 72) Venetis CA. Pro: fresh versus frozen embryo transfer. Is frozen embryo transfer the future? *Hum Reprod* 2022;37:1379–87
- 73) Versen-Höyneck F, Schaub AM, Chi YY, Chiu KH, Liu J, Lingis M, et al. Increased preeclampsia risk and reduced aortic compliance with in vitro fertilization cycles in the absence of a Corpus luteum. *von Hypertension* 2019;73(March 3):640–9,
- 74) Vinsonneau L, Labrosse J, Porcu-Buisson G, Chevalier N, Galey J, Ahdad N, et al. Impact of endometrial preparation on early pregnancy loss and live birth rate after frozen embryo transfer: a large multicenter cohort study (14 421 frozen cycles). *Hum Reprod Open* 2022;2022:hoac007.
- 75) von Versen-Hoyneck F, Narasimhan P, Selamet Tierney ES, Martinez N, Conrad KP, Baker VL, et al. Absent or excessive corpus luteum number is associated with altered maternal vascular health in early pregnancy. *Hypertension* 2019;73:680–90.
- 76) Yuan X, Saravelos SH, Wang Q, Xu Y, Li T-C, Zhou C. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy outcomes in 10787 fresh IVF-ICSI cycles. *Reprod BioMed Online.* 2016;33:197–205.
- 77) Zhang, M., Li, J., Fu, X., Zhang, Y., Zhang, T., Wu, B., ... & Gao, S. (2022). Endometrial thickness is an independent risk factor of hypertensive disorders of pregnancy: a retrospective study of 13,458 patients in frozen-

thawed embryo transfers. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 20(1), 93.

- 78) Zheng Y, Chen B, Dai J, Xu B, Ai J, Jin L and Dong X (2022) Thin endometrium is associated with higher risks of preterm birth and low birth weight after frozen single blastocyst transfer. *Front. Endocrinol.* 13:1040140.
- 79) Weissman A. Results: frozen-thawed embryo transfer. 2020. Available at: <https://ivf-worldwide.com/survey/frozen-thawed-embryo-transfer/results-frozen-thawed-embryo-transfer.htm>. Accessed March 23, 2021