T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

IVF TEDAVİSİ GÖREN HASTALARDA İLK GELİŞ, OOSİT TOPLANMA VE B-HCG GÜNÜ CA-125 VE CA 19-9 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. BENGÜ MUTLU SÜTCÜOĞLU

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. RECEP ONUR KARABACAK

ANKARA

HAZİRAN 2019

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

IVF TEDAVİSİ GÖREN HASTALARDA İLK GELİŞ, OOSİT TOPLANMA VE B-HCG GÜNÜ CA-125 VE CA 19-9 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. BENGÜ MUTLU SÜTCÜOĞLU

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. RECEP ONUR KARABACAK

ANKARA

HAZİRAN 2019

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca benden tecrübe ve yardımlarını esirgemeyen, eğitimimde çok önemli bir yere sahip olan, iyi bir akademisyenin nasıl olması gerektiğini gösteren çok kıymetli hocam sayın Prof. Dr. R. Onur Karabacak'a, ve eğitimimde yeri olan, değerli vakitlerini bana harcayan, engin tecrübelerini aktaran, beni yetiştiren çok değerli hocalarıma minnetlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, yolumuzun kesiştiğinden çok mutlu olduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, çok değerli kıdemlilerime ayrıca teşekkür ederim.

Üniversite yıllarından itibaren yan yana olduğumuz sevgili arkadaşlarım Dr. Ekim Özge Gökçe'ye, Dr. Fulya Kürekçi'ye ve Dr. Gamze Göksu'ya çok teşekkür ederim.

Desteği ve sevgisi her zaman benimle olan sevgili eşim Dr. Osman Sütcüoğlu'na, beni yetiştiren, sonsuz sevgilerini her daim hissettiğim, bana hayatı öğreten, her zaman destekçim sevgili annem Fatma Mutlu, sevgili babam Dursun Ali Mutlu ve sevgili ablam İlknur Mutlu'ya teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bengü Mutlu Sütcüoğlu

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

KISALTMALAR iv

ŞEKİLLER DİZİNİ v

TABLOLAR DİZİNİ vi

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 4

2.1. Tümör Markerları 4

2.1.1. Tümör Markerlarının Tarihçesi 4

2.1.2. Tümör Markerlarının Günümüzde Kullanımı 4

2.1.3. CA-125 5

2.1.4. Menstruel Siklus ve CA-125 6

2.1.5. Gebelik ve CA-125 8

2.1.6. CA 19-9 (Serum Karbonhidrat Antijen 19-9) 10

2.1.7. CA 19-9'un Yüksek Saptandığı Durumlar 10

2.1.8. Gebelik ve CA 19-9 11

2.2. İNFERTİLİTE 12

2.2.1. İnfertilitenin Tanımı 12

2.2.2. İnfertilitenin Nedenleri 13

2.2.3. Kadın İnfertilitesi 13

2.3. ENDOMETRİUM 15

2.3.1. Endometriyal Reseptivite 15

2.3.2. Endometriyal Kalınlığın Önemi 17

3. GEREÇ VE YÖNTEM 19
3.1. Hastaların Seçilmesi 19
3.2. İstatistiksel Yöntemler 20
4. BULGULAR 22
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 33
6. KAYNAKLAR 37
7. ÖZET 41
8. SUMMARY 44
9. EKLER 46
Etik Kurul Onay Formu 46

KISALTMALAR

IVF	**:**	İn-Vitro Fertilizasyon
IUI	**:**	İntrauterin İnseminasyon
ET	**:**	Embriyo Transferi
OPU	**:**	Yumurta Toplanması
CA-125	**:**	Kanser Antijen 125
CA 19-9	**:**	Serum Karbonhidrat Antijen 19-9
B-hCG	**:**	İnsan Koryonik Gonadotropin
E2	**:**	Estradiol
FSH	**:**	Folikül Stimülan Hormon
LH	**:**	Lüteinizan Hormon
HMG	**:**	İnsan Menapozal Gonadotropin
CEA	**:**	Karsinoembriyonik Antijen
AFP	**:**	Alfafetoprotein
VKİ	**:**	Vücut Kitle İndeksi
TESE	**:**	Testiküler Sperm Ekstraksiyonu
ART	**:**	Asiste Üreme Teknikleri
PKOS	**:**	Polikistik Over Sendromu
OHSS	**:**	Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu
kDa	**:**	Kilodalton

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Menstruel Siklus Boyunca Serum CA-125 Düzeyleri 7
Şekil 2: Kadın İnfertilitesi Nedenleri 14
Şekil 3: Embriyo İmplantasyon Modeli..... 16
Şekil 4: Embriyo İmplantasyonunda Rol Oynayan Faktörler 17
Şekil 5: CA-125 Değişim Oranlarının Gebelik Sonuçlarıyla İlişkisi 25
Şekil 6: CA 19-9 Değişim Oranlarının Gebelik Sonuçlarıyla İlişkisi 26
Şekil 7: Gruplara Göre Endometrial Kalınlık Artış Oranları 28
Şekil 8: Gruplara Göre E2 Artış Oranı 32

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri 22
Tablo 2: CA-125 Değişim Oranlarının Gruplara Göre Dağılımı 27
Tablo 3: Gb- (Grup 1) ve Gb + (Grup 2) Hastalarda Endometrial Artış Oranlarının Karşılaştırılması 30

1. GİRİŞ

Tümör marker konsantrasyonlarının hücre çoğalması ve farklılaşması ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu sebeple günümüzde malign hastalıklarda malignite yayılımının saptanması ve erken rekürrenslerin tespitinde tümör markerları biyokimyasal bir belirteç olarak sıklıkla kullanılmaktadır [1]. Aynı zamanda hücre çoğalması ve farklılaşmasının yoğun olduğu gebelik durumlarında da tümör markerlarının yüksek konsantrasyonlarda üretimi beklenmektedir [2].

İn vitro fertilizasyon (IVF) ve embriyo transferi (ET) prosedürlerinde, son yıllarda yaşanan gelişmeler sayesinde; oosit toplanması, fertilizasyon ve embriyo oluşumu çoğu işlemde başarıya ulaşmakta ancak transfer olan embriyoların az bir kısmı implante olup klinik bir gebelik ve canlı doğum ile sonuçlanmaktadır [3] IVF ve ET prosedürleri sürecinde yaşanan bu başarısızlıklar, endometrial reseptivitenin etkilediği implantasyon problemlerine bağlanmaktadır. Yapılan çeşitli araştırmalarda endometriyal reseptiviteyi öngörmede kullanılan teknikler transvajinal ultrasonografi ile endometriyal kalınlık ve renkli doppler ultrasonografi ile kan akışının ölçümü, pre-implantasyonel endometriyal biyopsi ile histolojik günleme, pre-embriyo sekresyonların saptanması ve uterusun sekretuar proteinlerinin tespitine dayanmaktadır [3-6]. Ancak reseptiviteyi öngörmede kullanılacak en uygun yöntem non-invaziv yöntemler olmalıdır. Bu yöntemler embriyo transeferinden önce klinisyene bilgi verebilmeli, siklusun devamı ya da total dondurma seçenekleri arasından tercih yapmada yardımcı

olabilmelidir. Dolayısıyla endometriyal reseptiviteyi gerçekten öngörecek bir maker bulunabilirse, bu klinisyenlere IVF sikluslarını yönetme başarısını getirecektir.

Kanser antijen 125 (CA-125) düzeyinin serumda ölçümü epitelyal over karsinomu ve endometrioziste yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu glikoprotein yapıdaki tümör markerının; endoservikal epitel, fallop tüpleri, mezotel hücreleri ve hem glandüler hem de sekretuar endometriumdan salgılandığı gösterilmiştir [7, 8] CA-125 düzeyleri normal menstruel siklus boyu da değişkenlikler gösterir [9]. Periferik sirkülasyonda ölçülen CA-125'in asıl kaynak ya da kaynakları halen tartışmalı olsa da; yapılan bazı çalışmalarda asıl kaynağın endometrium olduğu gösterilmiştir [9-11] Bu nedenle CA-125'in endometriyal reseptiviteyi ve dolayısıyla gebelik başarısını öngörmede bir Serum karbonhidrat antijen (CA 19-9) bazı malignitelerde serum düzeyleri yükselen bir onkofetal antijendir. Onkofetal orjini destekleyecek şekilde, amniyotik sıvıda erken gebelik haftalarından başlayarak terme kadar yüksek düzeyleri [10]. Amniyon hücreleri ve desidua CA 19-9'u sentezler ve amniyotik kaviteye sekrete eder [11]. Bu nedenle CA 19-9'un gebelik oluşumunu öngörmede bir biyokimyasal marker olarak kullanılması düşünülebilir.

Bu çalışmada IVF tedavisi gören hastalarda; adetin 3. günü bakılan, oosit toplanması günü ve B-hCG (İnsan Koryonik Gonadotropin) kontrolü görüldüğü günkü serum CA 125 ve CA 19-9 değerleri değerlendirilmiştir. Bu markerların serum düzeylerinin gebelik oluşumunu öngörmedeki yeri değerlendirilmiştir. Çalışmamız günümüzde halen eksik yanları olan IVF sikluslarını yönetebilme yeterliliği konusunda, klinisyenlere yol gösterici olabileceği düşünülerek planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tümör Markerları

2.1.1. Tümör Markerlarının Tarihçesi

Tarihte ilk tümör markerı; 1846 yılında, H. Bence-Jones tarafından kemik kırıkları olan bir hastanın idrarında tespit edilen ağır çökelti şeklinde bulunmuştur. Yaklaşık 100 yıl sonra bu molekülün multiple myelom hastalarında serumda artan monoklonal hafif zincir immünglobulini olduğu tespit edilmiş ve bu proteine Bence Jones Proteini adı konulmuştur. Tümör markerlarının tarihçesinde ikinci önemli dönem alfafetoprotein (AFP) ve karsinoembriyonik antijenin (CEA) bulunmasıyla olmuştur. 1960'lı yıllarda, insan kolon kanser hücreleriyle immünize edilmiş tavşan denekler üzerinde yapılan çalışmalar ile kolon kanserli hücrelerden salınan bir molekül bulunmuş, daha sonra aynı molekülün embriyonik dokularda da tespit edilmesiyle bu moleküle karsinoembriyonik antijen (CEA) adı verilmiştir [12]. Bu gelişmeler spesifik tümör markerlarının keşfinde yol gösterici olmuştur.

2.1.2. Tümör Markerlarının Günümüzde Kullanımı

Tümör markerları; malign hastalıklarda tedavi cevabını değerlendirmede, hastalığın progresyonunu belirlemede ve erken rekürrensleri saptamada aktif olarak kullanılmaktadır. Kullanılan tümör markerlarının çoğu protein (enzim ve

hormonlar dahil olmak üzere), karbonhidrat, glikoprotein, glikolipid ve proteoglikan yapıdadır [13]. Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, radyonüklid görüntüleme gibi non-invaziv diagnostik yöntemler en az sensiviteye sahiptir, 10^8 - 10^9 hücre çoğalması boyutunda tespit olanağı vardır ve hücrelerin viabilitesini göstermezler. Ancak tümör markerları; 10^6 hücreden daha az hücre sayısında dahi ölçülebilir [14]. Bu sayede normal diferansiasyon ile malign transformasyonu ayırt etmede ve klinik pratikte tanı koyma, prognozu öngörme, tedaviye yanıtı değerlendirme kullanılabilir. Tümör marker düzeylerinin serumda yükselme mekanizmaları hücre lizisi, hücresel sekresyon ve kan – tümör bariyerinden geçiştir [14]. Jinekolojik onkolojide de CEA, AFP ve CA-125 başta olmak üzere tümör markerları klinisyenlere tanı, tedaviye yanıt ve metastazların takibinde yarar sağlamaktadır [15, 16]. CEA müsinöz over kanserlerinde, CA-125 müsinöz olmayan epitelyal over kanserlerinde, AFP germ hücreli tümörlerde serumda yüksek düzeylerde saptanır [14, 16]. Ancak bu markerlar, sağlıklı kadınların serumlarında da saptanabilmektedir. AFP normal yolk sac hücreleri tarafından; CEA over, endometrium, seviks ve vulvadan; CA 19-9 desidua ve amniyon hücreleri tarafından; CA-125 endometrium, desidua ve amniyon hücreleri tarafından üretilmektedir.

2.1.3. CA-125

CA-125 yüksek molekül ağırlıklı non-müsinöz bir glikoproteindir. Molekül ağırlığı 200 kilodalton (kDa) kadardır. Karbondihrat komponenti yaklaşık olarak %25'tir. Genetik olarak MUC 16 geni tarafından kodlandığı için

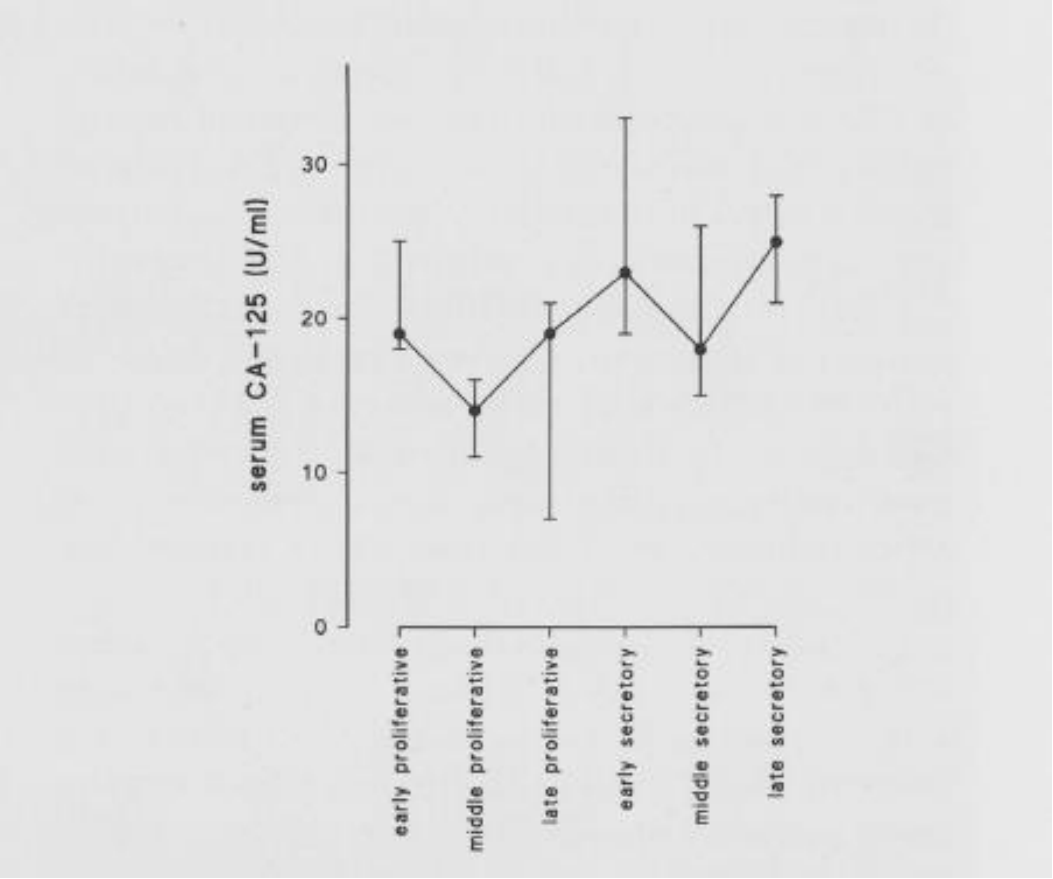
Müsin 16 olarak adlandırılmaktadır İlk defa seröz over kistadenokarsinomunda tespit edilmiştir. İlk defa Dr. Robert Bast tarafından 1981 yılında over kanser hücre dizilerinde (OVCA 433) karşı gelişen OC 125 monoklonal antikorunun tespit edilmesiyle keşfedilmiştir [17]. Asiti olan seröz over karsinomlu hastalarda yüksek konsantrasyonlarda saptanmış ve bundan sonra günümüze kadar non-müsinöz over kanserlerinin monitörizasyonunda kullanılmaya devam etmiştir. Devam eden çalışmalarla seröz, şeffaf hücreli ve endometrioid tip over kanserlerinde de yüksek konsantrasyonlarda olduğu tespit edilmiştir [8]. Müsinöz over tümörleri ile ilgili yapılan çalışmalarda ise yine saptanmış ancak daha düşük konsantrasyonlarda olduğu izlenmiştir [18, 19]. Ancak artık CA-125'in sadece malign transformasyona uğrayan hücreler tarafından değil; aynı zamanda benign over tümörleri ve bazı normal dokular tarafından da salgılandığı bilinmektedir. İmmünohistokimyasal olarak çölom epitelinden kaynaklanan endoserviks, endometrium, fallop tüpleri gibi dokularda ve mezotelden kaynaklanan pleura, perikard, periton gibi dokularda saptanmıştır [20]. Aynı zamanda kolon, pankreas, akciğer, mide, böbrek ve safra kesesi epitelinde de tespit edilmiştir[21].

2.1.4. Menstruel Siklus ve CA-125

Zeimet ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CA-125'in menstruel siklus boyunca ölçümleri alınmış ve serum düzeylerinin siklik değişkenlikler gösterdiği gözlenmiştir. Bu siklik değişikliklerin oral kontrasepitif kullanımı ile bozulduğu saptanmıştır. En yüksek serum düzeyleri geç sekretuar fazda saptanabileceği, ancak bu değerlerin yine de menstruasyonda saptanan değerlere ulaşamayacağı ve

en düşük değerlerin ise proliferatif fazın ortasında saptanabileceği kanıtlanmıştır. Sekretuar fazın erken döneminde ve ortasında alınan serum ile doku konsantrasyonları arasında negatif ilişki saptanması, serumda saptanan siklik değişikliklere overin değil endometrium ve hatta fallop tüplerinin neden olduğu hipotezini ortaya koymuştur. (Şekil 1)

Şekil 1: Menstruel Siklus Boyunca Serum CA-125 Düzeyleri



Grafikte ortanca değerleri verilmiştir. (Zeimet ve ark.)

Grover ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; ooferektomi yapılmamış histerektomize hastaların CA-125 düzeyleri, normal endometriumu olan hastalara göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Bu da aynı hipotezi desteklemiştir.

2.1.5. Gebelik ve CA-125

CA-125'in gestasyonel haftalara göre serum düzeyleri birkaç çalışmada araştırılmıştır. Spitzer ve arkadaşları CA-125 serum seviyelerinin ilk trimesterde (5. – 8. gestasyonel haftalarda) yükseldiğini, sonrasında düştüğünü ve doğum öncesi <35 IU/mL olacak şekilde gerilediğini tespit etmiştir [22]. Touitou ve arkadaşları birinci ve üçüncü trimesterde ikinci trimestere göre serum CA-125 düzeylerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu saptamışlardır [23]. Ülkemizden Ercan ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise her üç trimesterde CA-125 düzeyleri araştırılmış ve üçüncü trimesterde (ortanca değeri 19,6 U/mL) ikinci trimestere (ortanca değeri 15,6 U/mL) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu, birinci (ortanca değeri 19 U/mL) ve ikinci trimesterde fark olmadığı, her üç trimesterde de genele bakıldığında serum düzeylerinin <35 U/mL olduğu tespit edilmiştir [24].

CA-125'in amniyotik sıvıda da tespit edilmesi fetal yapılar tarafından da salgılandığını göstermiş; amniyon hücreleri ve desidua tarafından salgılanıp amniyotik sıvıya sekrete edildiği tespit edilmiştir [25]. CA-125 düzeylerinin ektopik gebeliklerde de yüksek saptanmıştır. Dolayısıyla CA-125 sekresyonu için trofoblast desidua etkileşiminin şart olmadığını düşünülmüştür [26]. Serum CA-

125 düzeylerinin fetal cinsiyet, doğum ağırlığı ve parite ile ilişkisi olmadığı da çalışmalarla gösterilmiştir [10]. Yapılan farklı çalışmalarda gebelik komplikasyonları ile CA-125 düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Preeklampsi tanısı konulan gebelerde CA-125 düzeyleri ilk defa Schrocksnadel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada araştırlımış, sağlıklı gebelerle kıyaslandığında serum düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır [27]. Bundan sonra yapılan Karaman ve arkadaşları ile Cebesoy ve arkadaşlarının çalışmalarında şiddetli preeklampsi ve eklampsi tanılı gebelerde artmış serum seviyeleri saptanmıştır [28, 29]. saptanan bu yüksek değerlerin desidual yıkım ve kronik inflamasyona bağlı olabileceği gibi hipoalbuminemiye bağlı asit nedeniyle de olabileceği tartışılmıştır. 2015 yılında yapılan bir metaanalizde düşük tehtidi tanılı hastalarda gebelik sonucunu öngörmede CA-125'in %90 sensivite ve %88 spesifiteyle kullanılabileceği saptanmıştır [30]. Seong'un yaptığı bir çalışmada ise preterm eylem ile ilişkisi araştırılmış ve eğer intaruterin inflamasyon tespit edildiyse amniyotik mayide düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir [31]. İntrauterin gelişme geriliği mevcut gebeliklerde ise CA-125 serum düzeylerinin sağlıklı gebeliklerden daha yüksek olabileceği de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [32]. IVF başarısını öngörmede CA-125 düzeyleri çeşitli çalışmalarda kontrol edilmiş; hCG günü, OPU günü gibi farklı zamanlarda bakılmış ancak gebelik başarısını öngörmede bir konsensus sağlanamamıştır. [33-35].

2.1.6. CA 19-9 (Serum Karbonhidrat Antijen 19-9)

Ca 19-9 bir Lewis kan grubu derivesidir. Le a- / b- alt grubuna sahip hastaların CA 19-9 sentezleyemediği ispatlanmıştır [36]. Serumda yüksek molekül ağırlıklı (>1000 kDa), karbonhidrattan zengin bir müsin olarak bulunmaktadır. Bu monoklonal antikor ilk defa insan kolon kanser hücreleri ile immünize edilmiş farelerde yüksek molekül ağırlıklı bir glikolipidin keşfiyle tespit edilmiştir [37].

2.1.7. CA 19-9'un Yüksek Saptandığı Durumlar

Serumda yüksek seviyeleri gastrointestinal kanserlerde ve diğer adenokanserlerde saptanabilir. Bu nedenle kolon, pankreas, mide, safra kanalı kanserleri ve akciğer adenokanserlerinin tanı ve tedavi monitörizasyonunda kullanılmaktadır [13]. Jinekolojik kanserlerden ise endometrium kanserlerinde ve özellikle müsinöz over tümörlerinde yüksek düzeyleri tespit edilmektedir [38].

Maligniteler dışında; inflamasyon ve kanseröz olmayan doku proliferasyonu sonucu pek çok benign hastalıkta da serum seviyelerinde yükseklik saptanabilir. Pankreatit, pankreatik kistler, kolanjit, bronşial kistler, bronşiektazi, pnömoni, pulmoner fibrozis, endometriozis ve gebelik durumlarında da yüksek serum seviyeleri saptanabilmektedir. Bazen de diyabet, kronik hepatit, kronik glomerülonefrit gibi durumlarda organ disfonksiyonuna bağlı olarak CA 19-9'un metabolitlerine ayrılmasındaki aksaklık sonucu serum seviyeleri yükselebilir.

Pankreatik ve kolanjial kanal stenozu, papillit, bronşit gibi durumlarda da obtrüksiyona bağlı serumda artmış CA 19-9 düzeyleri saptanabilir [38, 39].

2.1.8. Gebelik ve CA 19-9

CA 19-9 serum düzeylerinin gebelik haftaları ile değişimi Kobayashi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada araştırılmış ve gestasyonel haftalar ilerledikçe serum düzeylerinin arttığı, ancak hiçbir ölçümde 37 kU/L değerini aşmadığı tespit edilmiştir [11]. Yine aynı çalışmada yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede; desidua ve amniyon hücrelerinde CA 19-9 tespit edilirken plasenta ve koryon hücrelerinde olmadığı anlaşılmıştır. (Bu çalışmada CA-125 düzeyleri de değerlendirilmiş ve CA-125'in de plasenta ve koryonda bulunmadığı ancak desidua ve amniyon hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir.) Amniyon hücrelerinde midtrimesterde CA-125 düzeylerinin anlamlı artış gösterdiği, bunun yanında CA 19-9 düzeylerinin düşük olduğu, ancak terme ulaşıldığında CA-125'in düştüğü, CA 19-9'un ise belirgin yükseldiği gösterilmiştir. Bu çalışmada CA 19-9 serum düzeylerinin ortanca değerleri birinci, ikinci ve üçüncü trimesterlerde sırasıyla 7,7 IU/mL, 8 IU/mL ve 11,6 IU/mL olarak tespit edilmiştir [24].

2.2. İNFERTİLİTE

2.2.1. İnfertilitenin Tanımı

Fertilite kelime anlamı olarak dişinin gebe kalabilme ve yavru doğurabilmesi durumudur. Fertilite kavramı gebeliğin oluşmasına kadar geçen süreyle ölçülebilir. Fekundabilite bir menstruel siklusta gebe kalabilme olasılığıdır. Fekundabilite oranları %90'lara ulaşan diğer memeli hayvanlarla kıyaslandığında, insan yaklaşık %20 ile oldukça geride kalmaktadır [40].

İnfertilite; 35 yaş altında olan kadınlarda korunmasız bir yıl süresince, 35 yaş üzerinde korunmasız 6 ay süresince düzenli ilişkiye rağmen gebe kalamamak olarak tanımlanmaktadır [41]. Primer infertilite daha önce hiç gebelik oluşmamasını tanımlarken, sekonder infertilite daha önce gebelik oluşması ancak korunmasız ilişkiye rağmen yeni bir gebeliğin olmaması durumudur.

Üreme çağındaki sağlıklı çiftlerin yaklaşık % 85- 90' nında ilk bir yıl içerisinde gebelik gerçekleşmektedir. Bu rakam 2 yıl sonra %92'ye, 3 yıl sonra ise %93'e yükselir [42]. Bu populasyonun %10-15'ine ise infertilite tanısı konulmaktadır. İnfertilite görülme oranı otuzlu yaşların sonundaki kadınlarda % 25'e ulaşırken, 40 yaşından sonra fertilitede azalma çok daha hızlı olur[43].

Dünya Sağlık Örgütü tarafından infertilite bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmaktadır. Dünya popülasyonunda var olan infertil birey sayısı ise yaklaşık 72,4 milyon olarak tahmin edilmektedir [44]. Gebelik istemiyle başvuran çiftlerin tanı ve tedavi aşamasında birlikte değerlendirilmesi gerekir. Öncelikle

infertilite türü, nedeni ve süresi belirlenir; ovaryan rezerv, hormonal değerlendirme, tubal açıklık değerlendirilmesi ve semen analizi yapılarak çiftler değerlendirmeye alınır. Hastanın anamnezinde menstrual sikluslarda düzensizlik, pelvik enfeksiyon, endometriozis, pelvik cerrahi geçirme, ailede erken menopoz, pelvik radyasyon öyküsü varsa bu faktörler fertiliteyi olumsuz etkileyeceğinden değerlendirme daha erken başlatılmalıdır. Bunun dışında erkek faktörü, kötü sperm kalitesi, testiküler travma, geçirilmiş febril hastalık ve diğer cinsel işlev bozukluğu hikayesi olan hastalarda da değerlendirilmede geç kalınmamalıdır [45].

2.2.2. İnfertilitenin Nedenleri

İnfertilite nedenlerinin %30-40'ını erkeğe ait patolojiler, %40-50'sini kadına ait patolojiler oluşturmakta ve geri kalan %10-15'i ise açıklanamayan infertilite olarak tanımlanmaktadır [46]. Tüm yaşlara bakıldığında infertilitenin en sık nedenleri; ovulatuar bozukluk, tubal ve peritoneal patoloji ve erkek faktörleridir. Uterin patolojiler ise seyrek görülen nedenlerdendir.

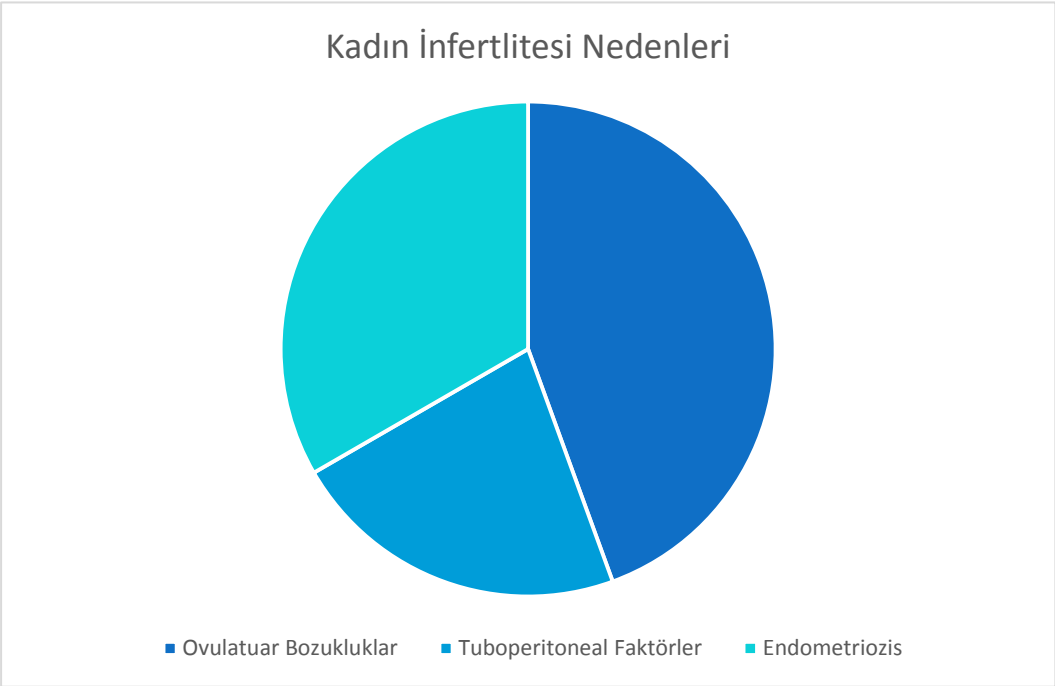
İnfertilite nedenlerinin yaygınlığı yaşa göre farklılık göstermektedir. Ovulatuar bozukluklar genç yaştaki çiftlerde daha sıktır izlenirken erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite yaşlı çiftlerde daha sık görülmektedir. Tubal ve peritoneal patolojiler ise genç ve yaşlı çiftlerde eşit sıklıkta izlenmektedir [46].

2.2.3. Kadın İnfertilitesi

Kadın fertilitesi hipotalamik-pitüiter-overyan aksın birlikte koordinasyonu ve birbiriyle etkileşimleri ile düzenlenir. Bu nedenle kadın infertilitesi tubal ve

peritoneal faktörler, uterin anomalilerden kaynaklanabileceği gibi nöroendokrin sistem ve immün sistemin disfonksiyonundan veya herhangi bir genel hastalıktan da kaynaklanıyor olabilir. Kadın infertilitesinin majör sebepleri; ovulasyon bozuklukları, en sık polikistik over sendromu (PKOS), tubal faktör, endometriozis ve açıklanamayan infertilitedir [47]. Servikal ve uterin patolojiler infertilitenin nadir nedenleridir [48]. (Şekil 2)

Şekil 2: Kadın İnfertilitesi Nedenleri



2.3. ENDOMETRİUM

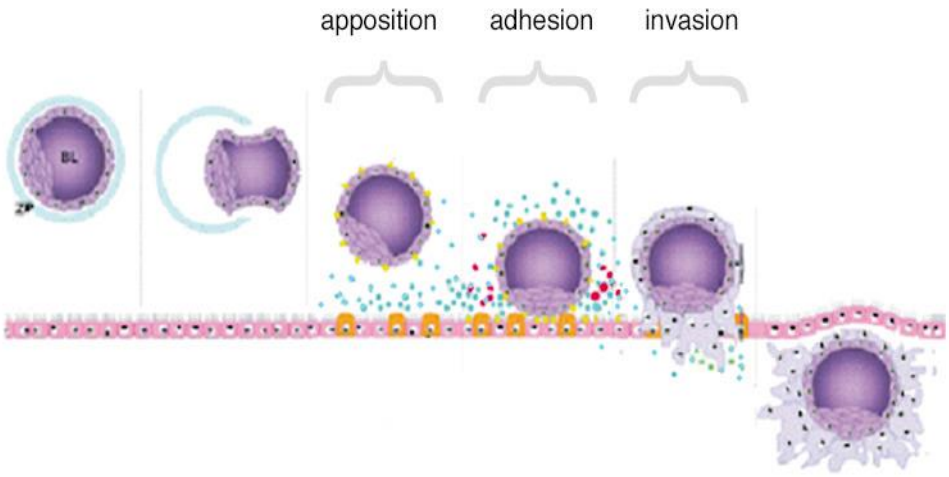
Endometrium pek çok hormon, büyüme faktörü ve sitokin salgılayan bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Gebelik olmadığında kendi kendini yenileme ve invaziv patojenlere karşı koruyuculuk özelliklerine sahip olan endometiumun esas fonksiyonu ise canlı embriyonun zamanında implantasyonuna izin vermek ve başarılı bir gebelik için besleyici lokal çevre sağlamaktır [49]. Endometrium, bazal ve fonksiyonel olmak üzere iki tabakadan oluşmaktadır. Bazal tabaka menstruel periyot boyunca sınırlı değişikliklere uğramakta, menstruasyon sonrası sebat etmekte ve menstrüel dökülme sonrası endometriumu rejenere etmektedir [50]. Fonksiyonel tabakanın proliferasyon, sekresyon ve dejenerasyon fazları mevcuttur, bu tabaka çok hassas olup estrojen, progesteron ve androjenlere yüksek derecede yanıt vermekte ve menstruasyon sırasında dökülmektedir [51]. Fonksiyonel tabakanın esas amacı endometriumu embriyo implantasyonuna hazırlamaktır.

2.3.1. Endometriyal Reseptivite

İmplantasyon embriyonun endometriuma tutunup epiteli geçerek maternal dolaşıma ulaşmasıdır. Başarılı bir implantasyon için sağlıklı blastokistin reseptiv bir endometriuma ulaşması gerekmektedir. Endometrium her siklusun kısa bir döneminde implantasyona uygun hale gelir, bu döneme implantasyon penceresi adı verilmektedir. Bu implantasyon penceresi menstruel siklusun midluteal fazına denk gelmektedir [52]. Endometriumun reseptiv dönemi ovulasyondan yaklaşık olarak 6-8 gün sonra başlayıp 4 gün kadar devam eder [53]. İmplantasyon 3

aşamada gerçekleşir: Birinci aşamada embriyo polarite göstererek bir kutbundan endometriuma yaklaşır. Buna apozisyon denir. Bundan sonra blastokist zona pellusidasından kurtulur, uterin sekresyonlarla endometriuma temas eder ve adezyon gerçekleşir. Son basamak ise blastokistin epiteli geçip stromaya ilerlemesidir. Böylece invazyon başlamış olur. (Şekil 3)

Şekil 3: Embriyo İmplantasyon Modeli



Reseptif endometriyum gelişimi östrojene maruz kalmış endometriyumun progesteronla yeterli değişimine bağlıdır. Hormonal etkilerle endometrial epitel ve stromada önemli değişiklikler meydana gelir. İntegrinler, büyüme faktörleri, sitokinler, musinler, lipidler, homeo kutusu transkripsiyon faktörleri (HOXA gen ürünleri) gibi pek çok molekülün de bu değişim sürecine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. [54, 55]. (Şekil 4)

Şekil 4: Embriyo İmplantasyonunda Rol Oynayan Faktörler

Lipids	*Cytokines*	*Growth Factors*
Prostaglandins	Interleukin-1α	Epidermal growth factor family
Thromboxanes	Interleukin-1β	EGF
	Interleukin-6	Heparin-binding EGF
	Interleukin-11	TGF-α
	Colony-stimulating factor-1	Insulin-like growth factor family
	Tumor necrosis factor-α	IGF-I
	Leukemia-inhibiting factor	IGF-II
	Interferon-γ	IGFBPs 1–6
		Platelet-derived growth factor
		Transforming growth factor-β
		Fibroblast growth factors
		Vascular endothelial growth factors
		Angiopoietins

Genel olarak bakıldığında implantasyon için endometriyumun sekretuar fazda olması, progesteron varlığı ve diğer hormonal faktörlerle mikroçevrenin sağlanması, endometrial kalınlığın ise yaklaşık 10-14mm olması gerekmektedir. [56]

2.3.2. Endometriyal Kalınlığın Önemi

IVF hastalarında yeterli endometrial kalınlık gebelik başarısı için oldukça önemlidir. Folliküler fazda transvajinal ultrasonografi ile yapılan ölçümlerle endometrial kalınlık belirlenmektedir. Ancak ince endometrium sınırlarını belirleyen kesin bir konsensus bulunmamaktadır. Weissman ve ark. Normal endometrium için minimal kalınlığı 7 mm kabul etmişlerdir [57]. Richter ve

arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada gebelik oranları endometrium 9mm altında iken %53, endometrium 16 mm ve üzerinde oduğunda %77'ye çıkmaktadır [58]. Shapiro ve arkadaşları yaptıkları diğer bir çalışmada 6 mm altını ince endometrium olarak kabul etmişler ancak asiste üreme teknikleri (ART) sikluslarında minumum kalınlığın 8 mm olması gerektiğini belirtmişlerdir [59].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi'nde Şubat 2017 – Mart 2019 tarihleri arasında takip edilen, menstruasyonda alınan rutin kan tetkikleri sırasında, OPU günü ve B-hCG kontrolü görüldüğü gün kanda CA-125 ve CA 19-9 değerleri görülen hasta grubunun retrospektif analizini içermektedir. Hastaların serum düzeyleri, kemilüminesans immunoassay yöntemiyle çalışan Beckman Coulter Coulter OV Monitor (Brea, CA, A.B.D.) ile ölçüldü.

Çalışmaya üniversite etik kurulu onayı ve arşive katkısı olan öğretim üyelerinin izni alınarak başlanmıştır. (Ek-1)

3.1. Hastaların Seçilmesi

Bu tez çalışması Şubat 2017 – Mart 2019 tarihleri arasında üremeye yardımcı tedavi merkezine başvurmuş ve menstruasyon gününde alınan rutin kan tetkikleri sırasında, yumurta toplanması (OPU) günü ve B-hCG kontrolü görüldüğü gün kanda CA-125 ve CA 19-9 değerleri görülen hasta grubu ile retrospektif klinik çalışma formatında gerçekleştirildi. Yapılan ultrasonografik incelemede fetal kalp atımı izlenen hastalar gebe olarak değerlendirildi. 268 adet hastanın menstruasyonun üçüncü gününde, 152 adet hastanın menstruasyonun üçüncü günü ve OPU gününde ve 117 adet hastanın menstruasyonun üçüncü günü, OPU günü ve B-hCG kontrolü günü kan CA-125 ve CA 19-9 düzeyleri ölçülmüştü. Serumlar 268 adet menstruasyonun üçüncü gününde kan değerleri

ölçülen hastanın 63 tanesine intrauterin inseminasyon (IUI) tedavisi, 205 tanesine IVF tedavisi uygulanmıştı. IVF tedavisi uygulanan hastaların ölçülen kan düzeyleri; gebelik sonuçları, endometrial kalınlık artış oranı, estradiol (E_2) artış oranı, embriyo transferi adedi, ovulasyon indüksiyon süreleri ve gebelik mevcut ise gebeliğin tekil ya da çoğul olma durumuna göre karşılaştırıldı. Ayrıca kan CA-125 ve CA 19-9 düzeyleri hem menstruasyon günü, hem OPU günü hem de B-hCG kontrolü bakıldığı gün ölçülen hastaların CA-125 ve CA 19-9 değişim oranları hesaplanarak; bu oranların, gebelik sonuçları, folikül stimülan hormon (FSH) kan düzeyi, insan menapozal gonadotropin (HMG) kan düzeyi, progesteron kan düzeyi, lüteinizan hormon (LH) kan düzeyi, endometrial kalınlığın menstruasyon günü ile OPU günü arasındaki artış oranı ve E_2 kan düzeyinin menstruasyon günü ile OPU günü arasındaki artış oranı ile korelasyonu araştırıldı. Verilere hastanemiz üremeye yardımcı tedavi merkezi arşivinden ve bilgisayar sisteminden ulaşıldı. Verilerinde eksiklik bulunan ve ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. İstatistiksel Yöntemler

Elde edilen veriler “SPSS for Windows 22” (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak analiz edildi. Hastaların yaş, vücut kitle indeksi (BMI), infertilite süresi, canlı çocuk sayısı, daha önce IUI yapılma durumu, daha önce IVF yapılma durumu, menstruasyonun üçüncü günü bakılan kan FSH, LH, E_2 ve endometrial kalınlıkları, ovulasyon indüksiyonu süresince kullanılan ajanlar,

ovulasyon indüksiyonu için gereken gonadotropin dozları ve indüksiyonun süresi, ovulasyon indüksiyonu süresince değerlendirilen E_2, HMG, FSH, progesteron ve LH düzeyleri, menstruasyon günü, OPU günü ve B-hCG kontrolü bakıldığı günkü CA-125 ve CA 19-9 kan düzeyleri ve gebelik sonuçları karşılaştırıldı. Hastaların serum düzeyleri, kemilüminesans immunoassay yöntemiyle çalışan Beckman Coulter OV Monitor (Brea, CA, A.B.D.) ile ölçüldü. Kulandığımız immunosensörün, CA-125'in ortalama değeri 23,6 U/mL olan hasta grubunda, interassay varyasyon katsayısı (CV, Coefficient of Variability) % 1,7 ve intraassay varyasyon katsayısı (CV, Coefficient of Variability) % 6,0 idi. CA 19-9 için ise ortalama değeri 17,6 U/mL olan hasta grubunda interassay varyasyon katsayısı (CV, Coefficient of Variability) % 6,4 ve intraassay varyasyon katsayısı (CV, Coefficient of Variability) % 5,7 idi.

Normal dağılıma uyan veriler için ortalama ± standart sapma, normal dağılıma uymayan veriler için ortanca ile 25. ve 75. persentil değerleri kullanıldı, kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması "Chi-Square Test" kullanılarak yapıldı. Bağımsız gruplar arasında normal dağılıma uymayan sayısal iki grup verilerinin karşılaştırılmasında ''Mann Whitney U Test'' ve normal dağılıma uyan sayısal bağımsız gruplar için ''Student T Test'' kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenler arasındaki korelasyonu tespit etmek için ''Spearman'' korelasyon analizi kullanıldı ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada yer alan hastaların demografik ve klinik verilerinin ortanca (O) ve 25-75 persentil değerleri sırayla kadın yaşı için 31 (27-36), erkek yaşı için 34 (30-38), vücut kitle indeksi (VKİ) için 24,7 kg/m^2 (22-28,1), yaşayan çocuk sayısı 0,1 (0-0), infertilite süresi (ay olarak) 36 (24-72), daha önceki IUI tedavi sayısı 0,9 (0-2), daha önceki IVF tedavi sayısı 0,5 (0-1), bazal FSH düzeyi 7,3 IU/L (6,1-9,6), bazal LH düzeyi 5,9 IU/L (4,2-7,4) ve bazal E_2 düzeyi 53 pg/mL (39-72) olarak tespit edildi. Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

		N:268 (O) (25-75 persentil)
Kadın Yaş (yıl)		31 (27-36)
VKİ (kg/m^2)		24,7 (22-28,1)
Canlı Çocuk Sayısı (N)		0,1 (0-0)
İnfertilite Süresi (ay)		36 (24-72)
Daha Önce Uygulanan	IUI (N)	0,9 (0-2)
	IVF (N)	0,5 (0-1)
Bazal FSH Düzeyi (IU/L)		7,3 (6,1-9,6)
Bazal LH Düzeyi (IU/L)		5,9 (4,2-7,4)
Bazal E_2 Düzeyi (pg/mL)		53 (39-72)
Erkek Yaş (yıl)		34 (30-38)

Veriler ortanca değerleridir, parantez içerisinde 25. ve 75. persentil değerleri verilmiştir.

İnfertilite nedenleri incelendiğinde ise; polikistik over sendromu (PKOS) tanısı konulan 57 (%21), tubal faktör saptanan 16 (%5), uterin anomalisi olan 6 (%2), kötü over rezervi tanısı konulan 51 (%19), endometriozis tanısı konulan 9 (%3), açıklanamayan infertilite tanısı konulan 129 (%48) hasta olduğu belirlendi.

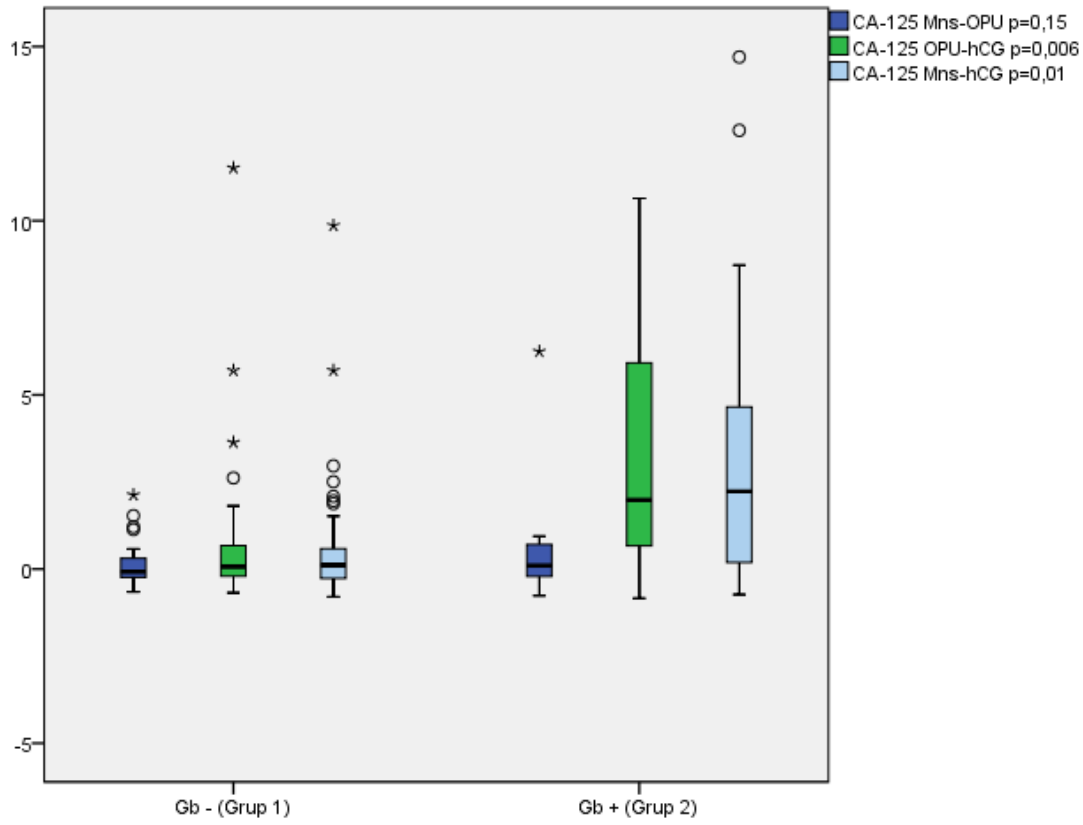
Hastaların 62 (%23,1) tanesine IUI siklusu, 206 (76,8) tanesine IVF siklusu başlanmıştı. IVF siklusu başlanan 43 hastada overin hiperstimülasyon sendromu (OHSS), testiküler sperm ekstraksiyonunda (TESE) sperm elde edilememesi, OPU'da oosit elde edilememesi veya hasta uyumsuzluğu gibi nedenlerden ET iptal edilmişti. Ultrasonografik değerlendirmede fetal kalp atımı saptanan hastalar gebe olarak değerlendirildi. Buna göre IVF sonrası gebelik oluşmayan (Grup 1 = Gb-) ve gebelik oluşan (Grup 2 = Gb +) olarak iki gruba ayrıldı. Grup 1'de 120, Grup 2'de 46 hasta mevcuttu.

Menstruasyon CA-125 serum düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri Gb - (Grup 1) hastalarda 26,8 (± 26,3) ve Gb+ (Grup 2) hastalarda 22,1 (± 18,9) olarak hesaplandı. OPU günü bakılan CA-125 serum düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri Gb- (Grup 1) hastalarda 21,7 (± 15,7) ve Gb+ (Grup 2) hastalarda 32,9 (± 49,7) olarak hesaplandı. B-hCG günü bakılan serum CA-125 serum düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri ise Gb- (Grup 1) hastalarda 49,2 (± 103,9) ve Gb+ (Grup 2) hastalarda ise 125,8 (± 230,3) olarak hesaplandı. Her üç kontrol serum görülen dönemde de serum düzeyi dağılımlarına bakıldığında uç ve aşırı uç değerler olduğu, dağılımın normal dağılıma uygun olmadığı saptandı. Bu nedenle spot kan değerleri hedef alınarak yapılacak bir çalışmanın anlamsız olacağı görüldü. Bu nedenle tüm hastalarda

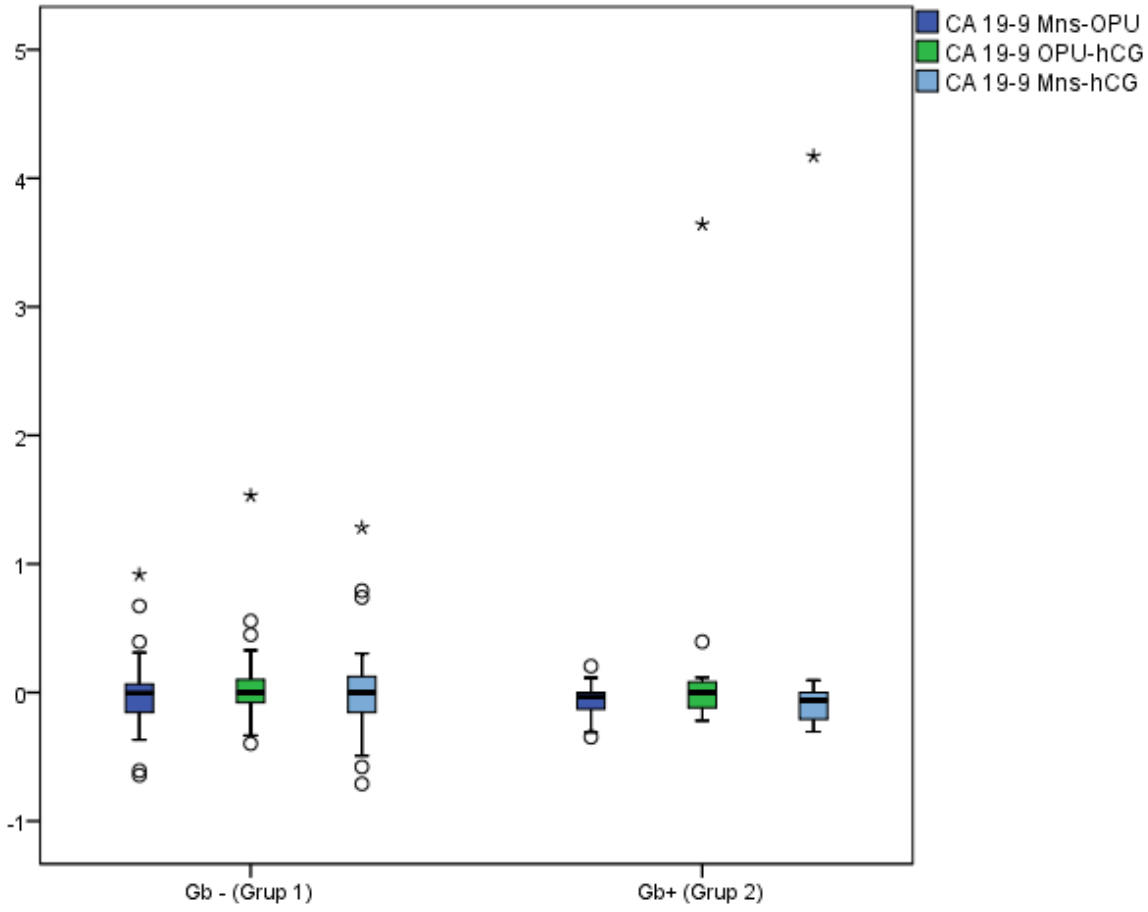
ölçülen CA-125 ve CA 19-9 düzeylerinin değişim oranları hesaplandı. Menstruasyon günü (Mns CA-125 / Mns CA 19-9) bakılan değerler ile OPU günü (OPU CA-125 / OPU CA 19-9) bakılan değerler, menstruasyon günü bakılan değerler ile B-hCG günü (hCG CA-125 / hCG CA 19-9) bakılan değerler ve B-hCG günü bakılan değerler ile OPU günü bakılan değerlerin değişim oranları hesaplandı.

CA-125 ve CA 19-9 düzeylerinin değişim oranları Grup 1 (Gb-) ve Grup 2 (Gb+) hastalarda karşılaştırıldı. CA-125 kan düzeylerinin değişim oranları grafiksel olarak değerlendirildiğinde; gebe kalan hastalarda gebe kalmayan hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı. (Şekil 5) CA 19-9 kan düzeylerinin değişim oranları grafiksel olarak değerlendirildiğinde; gebe kalan hastalar ile gebe kalmayan hastalara arasında anlamlı fark olmadığı izlendi. (Şekil 6)

Şekil 5: CA-125 Değişim Oranlarının Gebelik Sonuçlarıyla İlişkisi



Şekil 6: CA 19-9 Değişim Oranlarının Gebelik Sonuçlarıyla İlişkisi



Gb- (Grup 1) hastaların CA-125 değişim oranlarının ortanca ile 25. Ve 75. persentil değerleri sırasıyla Mns-OPU için (-0,09) ([-0,3] - [+0,13]), OPU-hCG için (+0,13) ([-0,2] - [+0,89]) ve Mns-hCG için (+0,35) ([-0,14] - [+1,03]) olarak hesaplandı. Gb+ (Grup 2) hastaların CA-125 değişim oranlarının ortanca ile 25. Ve 75. persentil değerleri ise sırasıyla Mns-OPU için (+0,06) ([-0,2] - [+0,7]), OPU-hCG için (+1,63) ([+0,6] - [+4,09]) ve Mns-hCG için (+1,56) ([+0,18] - [+4,65]) olarak hesaplandı.

Hesaplanan CA-125 değişim oranları Gb- (Grup 1) ve Gb+ (Grup 2) gruplar arasında karşılaştırıldı. Mns-OPU değişim oranları arasında gebelik açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamazken, OPU-hCG artış oranları arasında anlamlı fark tespit edildi (p=0,006), Mns-hCG arasında da anlamlı fark tespit edildi (p=0,01). (Tablo 2)

Tablo 2: CA-125 Değişim Oranlarının Gruplara Göre Dağılımı

CA-125 Değişim Oranı	Gb- (Grup 1)	Gb+ (Grup 2)	p değeri
Mns-OPU	(-0,09) ([-0,3] - [+0,13])	(0,06) ([-0,27] - [+0,7])	0,15
OPU-hCG	(0,13) ([-0,2] - [+0,89])	(1,63) ([+0,6] - [+4,09])	*0,006
Mns-hCG	(0,35) ([-0,14] - [+1,03])	(1,56) ([+0,18] - [+4,65])	*0,01

Veriler ortanca değerleridir, parantez içerisinde 25. ve 75. persentil değerleri verilmiştir. *p < 0,05 anlamlı kabul edilmiştir. ‘‘Mann-Whitney U Test’’

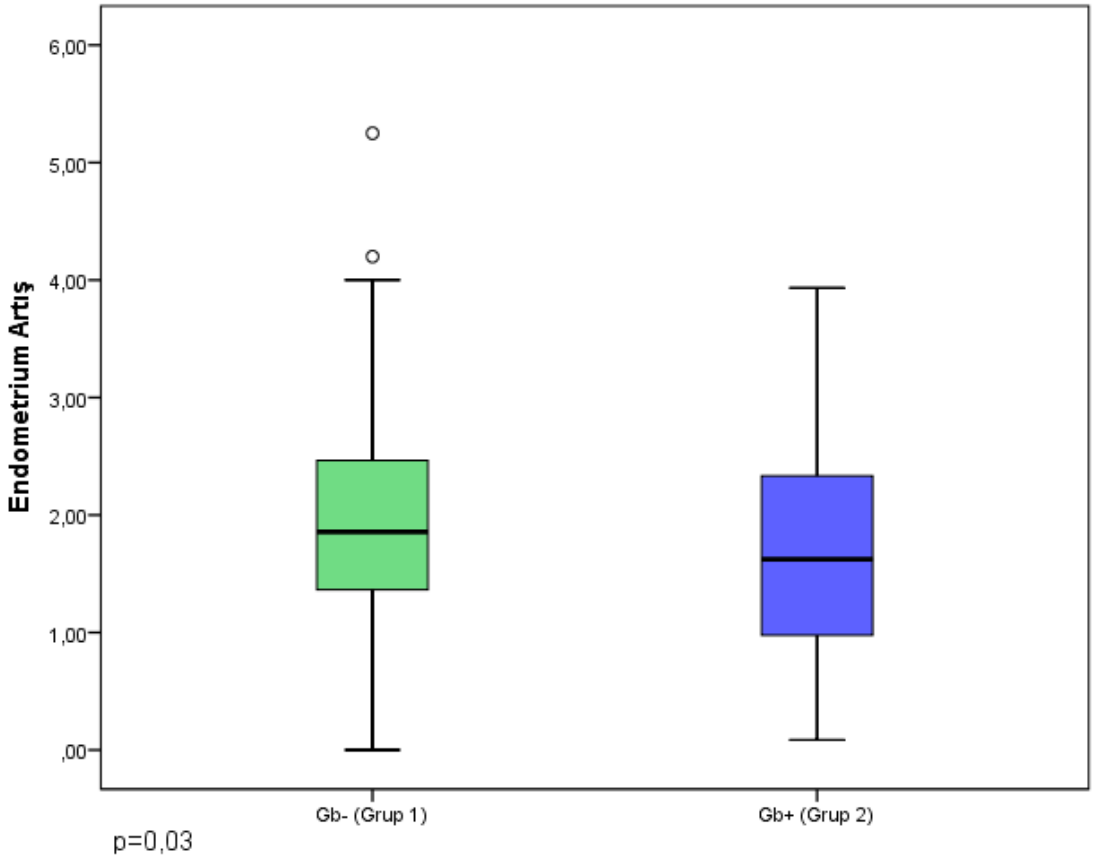
CA-125 Mns-OPU değişim oranları Gb- (Grup 1) ve Gb+ (Grup2) hastalar arasında karşılaştırıldı. Gb- (Grup 1) hastalarda ortalama ve standart sapma değerleri 0,4 (± 1,3) ve Gb+ (Grup 2) hastalarda 0 (±0,5) olarak tespit edildi. Gb+ grupta CA-125 artışı ortalama % 40 olarak tespit edildi. Bu artış oranı gebeliği predikte etmekte istatistiksel olarak anlamlı saptanamadı. (p=0,15) (Independent T Test) Dolayısıyla klinik kullanımda anlamlı olacak şekilde, gebeliği predikte eden Mns-hCG arasındaki artış trendini ET’den önce tespit edebilecek CA-125 Mns-OPU artış oranının %40 olduğu anlaşıldı.

Hastalar Mns-OPU CA-125 artış oranı < %40 ve ≥ %40 olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup ile Gb- (Grup 1) ve Gb+ (Grup 2) karşılaştırıldı. Hastaların kan kontrollerine devamsızlığı nedeniyle kıyaslanan bu grupta 110 hasta mevcuttu (N=110). Bu hastaların 23 tanesinde (%20,9) CA-125 artış oranı ≥ %40 idi. 26 tane gebe kalan hastadan 8 tanesinde (%30,8) CA-125 artış oranı gebeliği predikte etti. Bu rakamlar gebeliği bu vaka genişliğinde predikte etmekte istatistiksel anlamlı fark yaratmadı. (p=0,1) (Chi-Square Test)

Gb- (Grup 1) hastaların CA 19-9 değişim oranlarının ortanca ile 25. Ve 75. persentil değerleri sırasıyla Mns-OPU için 0 ([-0,15] - [+0,11]), OPU-hCG için 0 ([-0,08] - [+0,12]) ve Mns-hCG için 0 ([-0,13] - [+0,14]) olarak hesaplandı. Gb+ (Grup 2) hastaların CA 19-9 değişim oranlarının ortanca ile 25. Ve 75. persentil değerleri ise sırasıyla Mns-OPU için -0,03 ([-0,11] - [0]), OPU-hCG için 0 ([-0,12] - [+0,08]) ve Mns-hCG için -0,01 ([-0,2] - [+0,17]) olarak hesaplandı. Hesaplanan bu CA 19-9 serum düzeylerinin değişim oranları ile gebelik sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Çalışmadaki hastaların menstruasyonda ve OPU günü ölçülen endometrium kalınlık değerlerinin artış oranı hesaplandı. Artış oranlarının ortanca ile 25. ve 75. persentil değerleri Gb- (Grup 1) için 1,86 (1,36-2,46) ve Gb+ (Grup 2) için 1,62 (0,98-2,3) olarak hesaplandı. (Şekil 7)

Şekil 7: Gruplara Göre Endometrial Kalınlık Artış Oranları



Takiben istatistiksel değerlendirmede Gb- (Grup 1) ile Gb+ (Grup 2) hastalar endometrial artış oranları açısından karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p=0,03) (Tablo 3)

Tablo 3: Gb- (Grup 1) ve Gb + (Grup 2) Hastalarda Endometrial Artış Oranlarının Karşılaştırılması

	Endometrial Artış Oranı	p değeri
Gb- (Grup 1)	1,86 (1,36-2,46)	*0,03
Gb+ (Grup 2)	1,62 (0,98-2,3)	

Veriler ortanca değerleridir, parantez içerisinde 25. ve 75. persentil değerleri verilmiştir. *p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir. ‘‘Independent T Test’’

Artış oranlarının Gb- (Grup 1) hastalarda Gb+ (Grup 2) hastalara göre daha yüksek saptanma nedenini araştırmak için iki gruptaki menstruasyon endometrial kalınlık düzeylerinin ortanca ve 25. ve 75. persentil değerleri kontrol edildi. Sırayla Gb- (Grup 1) grupta 3,5 mm (3-4) ve Gb+ (Grup 2) grupta 4 mm (3-5) olarak tespit edildi. OPU günü endometrium kalınlıklarının ortanca ve 25. ve 75. persentil değerleri ise Gb- (Grup 1) grupta 10 mm (8,5-11,9) ve Gb+ (Grup 2) grupta 10,6 mm (9-12) olarak tespit edildi. Gb+ (Grup 2) grubun menstruasyondaki endometrial kalınlıklarının daha kalın olduğu ve Gb- (Grup 1) gruptaki endometrial kalınlık artış oranı yüksekliğinin buna bağlı olduğu izlendi.

Gb+ (Grup 2) grupta Mns CA-125 serum düzeyinin ortanca ve 25. ve 75. persentil değerleri 16,1 U/mL (12-25) olarak saptandı. Gb+ (Grup 2) grubun endometrial kalınlık ortanca değeri 4 mm olarak saptanması nedeniyle hastalar Mns CA-125 > 16 U/mL ve Mns endometrium kalınlığı > 4 mm olanlar ve

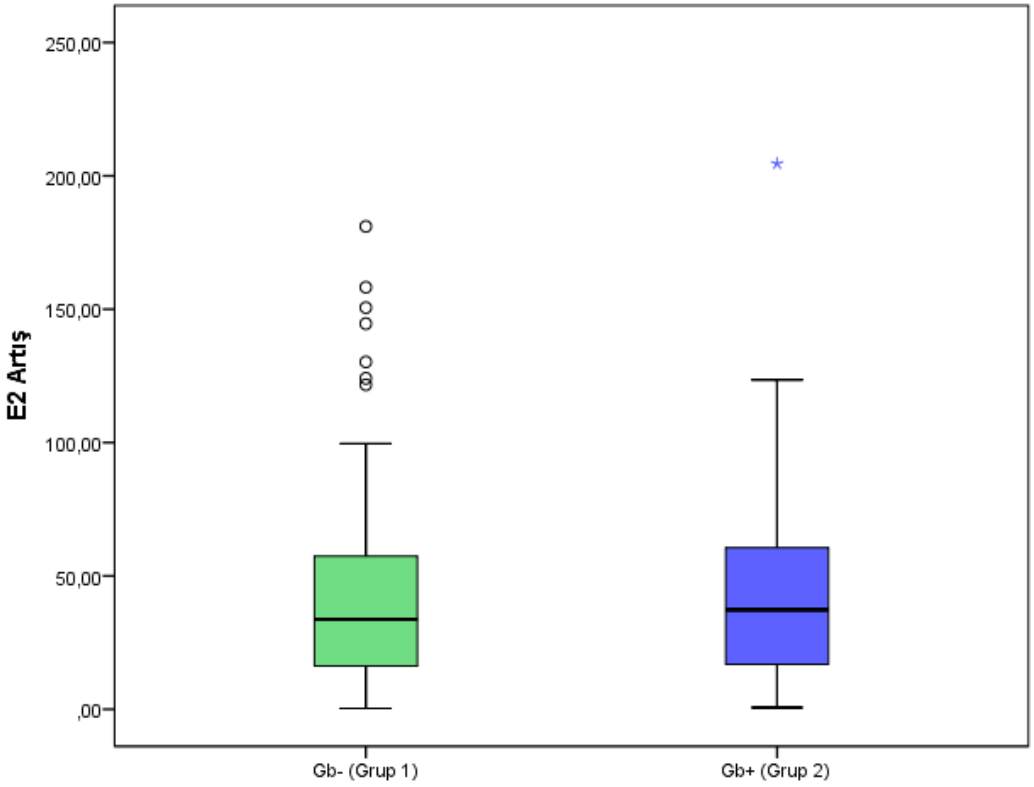
olmayanlar olarak ikiye ayrıldı. Bu iki grup gebe kalıp kalamama açısından karşılaştırıldı. 36 (%22,5) hasta bu kategoriye uyarken 124 (%77,5) hasta uymuyordu. Bu kategoriye uyan hastaların %38,9'unda gebelik oluşmuş olarak saptandı.

Tüm hastalarda hesaplanan Mns-OPU CA-125 değişim oranı ile menstruasyondan OPU gününe endometrial artış oranının korelasyonu araştırıldı. İki artış oranı arasında istatiksel olarak anlamlı korelasyon saptanamadı. Gb+ (Grup 2) hastalarda da aynı korelasyon araştırıldı, anlamlı fark saptanamadı. Sonuç olarak endometriumdaki Mns-OPU günleri arasındaki artış ve CA-125'teki değişim arasında gebeliği predikte edecek öncül anlamlı ilişki bulunamadı.

Hastaların menstruasyon E_2 değerleri ile ovulasyon indüksiyonu boyunca ulaşılan maksimum E_2 düzeyi arasındaki artış oranı hesaplandı. Artış oranlarının ortanca ile 25. ve 75. persentil değerleri Gb- (Grup 1) için 33 (15-58) ve Gb+ (Grup 2) için 37 (16-60) olarak hesaplandı. (Şekil 8)

Takiben istatistiksel değerlendirmede Gb- (Grup 1) ve Gb+ (Grup 2) hastalar arasında E_2 artış oranı karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi .

Şekil 8: Gruplara Göre E2 Artış Oranı



CA-125'in Mns-OPU değişim oranı ile E_2 artış oranı arasındaki korelasyon araştırıldı. İki oran arasında doğru yönde, düşük derecede, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptandı. (p=0,006) Aynı korelasyon analizi Gb+ (Grup 2) hastalarda kontrol edildi. Gebelik oluşan grupta iki oran arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanamadı.

Gb– (Grup 1) ve Gb+ (Grup 2) hastalarda ovulasyon indüksionu boyunca ulaşılan maksimum progesteron, E_2, FSH, LH düzeyleri ile CA-125 ve CA 19-9 değişim oranları da kıyaslandı, istatistiksel anlamlı fark bulunamadı.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kliniğimize başvuran ve çalışmamızda yer alan hastaların yaş dağılımına bakıldığında ortanca değeri 31 olarak saptanmıştır. Hem erkek hem de kadın yaşı ile fertilite hızının azalıp infertilite riskinin arttığı bilinmektedir. Kadın yaşının infertilite ile daha güçlü bir ilişkiye sahip olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır [41]. Geçmişten günümüze yapılan çalışmalarla fertilitenin 32 yaşından sonra azaldığı, 37 yaşından sonra ise düşüşün daha da hızlandığı gösterilmiştir [60]. Yaş dağılımı açısından bakıldığında, kliniğimize başvuran hastaların dünyadaki infertilite yaş grubuyla benzer olduğu gözlenmektedir.

Çalışmamızda hastaların menstruasyon, OPU ve B-hCG kontrolü günü CA-125 ve CA 19-9 serum değerlerinin değişim oranları hesaplanmıştır. Amacımız serum değerlerindeki değişim oranları ile gebelik arasında bir ilişki olup olmadığını saptamak ve eğer değişim oranları ile bir ilişki varsa; klinisyenlerin o IVF siklusundaki gebelik oluşma yüzdesini hesaplayıp gerekirse o siklusu iptal ederek embriyoları total dondurup bir sonraki siklusta kullanmak ya da o siklusa devam etmek kararını kolay ölçülebilir, sayısal ve objektif verilerle verebilimesini sağlamaktır. Çalışmanın daha doğru anlamlandırılabilmesi için; her bir hastanın kendi içerisindeki serum değerlerinin değişim oranını hesaplayarak istatistik analiz yapılmıştır. Dolayısıyla her bir hastadaki değişim o noktada tespit edilmiştir. Bu amaçla yapılan değerlendirmede CA-125 değişim oranlarının menstruasyondan B-hCG kontrol gününe değişim oranı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,01). CA-125'in menstruasyondan OPU gününe (p=0,15) ve

OPU gününden B-hCG (p=0,006) gününe değişim oranları kontrol edildiğinde istatistiksel anlamlı farkı yaratan aralığın OPU gününden B-hCG gününe olan değişimden kaynaklandığı izlenmiştir. Çalışmayı yapmaktaki temel amacımız olan serum değerlerinin ET'den önce gebelik prediksiyonunu sağlayıp sağlamadığının kontrolü olması nedeniyle gebe hastalardaki Mns-OPU CA-125 değişim oranına bakılmıştır. Gebe hastalardaki CA-125 Mns-OPU artış oranının %40 olduğu saptanmıştır.

Literatüre bakıldığında; 2005 yılında yayınlanan Urbanscek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ET'den 2 hafta sonra CA-125 düzeyi ölçülmüş ve gebe hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür [61]. 1990 yılında Lanzone ve arkadaşlarının yaptığı serum ölçümlerinde ovaryen stimülasyon boyunca CA-125 düzeylerinin stabil seyrettiği tespit edilmesine rağmen sonrasında yapılan pek çok çalışmada serum düzeylerinin değişiminden faydalanılmıştır [62]. 1999 yılında Noci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise OPU günü CA-125 serum düzeyleri bakılmış, konsepsiyonel sikluslarda CA-125 düzeyleri daha yüksek saptanmasına rağmen gebelik prediksiyonunda CA-125'ten faydalanılamayacağı bildirilmiştir [63]. Çalışmamıza benzer ancak örneklem büyüklüğü bizim çalışmamızdan daha dar olacak şekilde Hauzman ve arkadaşları stimülasyonun birinci günü ve OPU günü serum CA-125 düzeylerine bakmış, gebe hastalarda serum düzeylerinin OPU gününe kadar düştüğü ancak bu ölçümlerin gebelik prediksiyonunda fark yaratmayacağını belirtmişlerdir [64]. Tavmergen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise OPU günü bakılan serum CA-125 düzeyi için cut-off değeri belirlenmiş, >10 IU/mL değerinin gebelik

prediksiyonunda oldukça anlamlı olduğu saptanmıştır [65]. Fish ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı bir başka çalışmada ise 386 hastanın hCG günü CA-125 düzeyleri ölçülmüş ve hem 10 IU/mL hem de 16 IU/mL değerleri cut-off olarak belirlenerek gebelik ilişkisi bakılmış, her iki cut-off değeri için de anlamlı fark saptanamamıştır [34].

Görüldüğü üzere literatürde daha önce yapılmış çalışmalarda çoğunlukla spot serum değerlerinin bakılmıştır. Bizim çalışmamızda ise her hastanın kendi içerisinde değerlendirmesi yapılarak serum değerlerinin değişim oranları hesaplanmıştır. CA-125 Mns-OPU artış oranı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da OPU-hCG artış oranı gebelik prediksiyonunda yüksek anlama sahip olduğundan bulduğumuz %40 değeri klinik olarak kullanılabilir gözükmektedir.

Bu çalışmayla elimizdeki vaka genişliğinde istatistiksel olarak anlamlı saptanamayan %40 artış oranının sensitivite ve spesifite değerlerinin, bundan sonraki çalışmalarda güç analizi yapılarak hasta sayısı hesaplanıp bulunabileceği görülmektedir.

Çalışmada yer alan vakalarda endometrial kalınlık ölçümü ve E_2 serum düzeyleri Mns-OPU-hCG dönemlerinin her üç seferinde de bakılmadığından CA-125'in bu parametrelerle korelasyonunu yapılamamıştır. Ancak bu üç noktada da serum E_2 düzeyi ve endometrial kalınlık bakılmış olsaydı, gebe hastalarda zaten bu değerler artmış olacağından, CA-125 düzeylerinin korele saptanacağını düşünmekteyiz. Bu nedenle de yaptığımız çalışma sonucunda saptadığımız artış gösteren CA-125 düzeylerinin over mi yoksa endometrium kaynaklı mı olduğunu

tahmin etmek mümkün olmamaktadır. Ancak bundan sonra yapılacak çalışmalarla üç noktada da endometrial kalınlık ve E_2 serum düzeyleri ölçülerek CA-125'in asıl kaynağının saptanabileceğine bu çalışma ışık tutmaktadır. Saptanan Mns-OPU arasındaki %40 artış oranı; IVF sikluslarında <%40 ise total dondurma, >%40 ise siklus devamı kararını akla getirmektedir. Bundan sonraki çalışmalarla <%40 artış oranı olup donmuş çözünmüş sikluslarla devam eden hastalardaki gebelik hızının tespit edilmesi gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Farghaly, S.A., *Tumor markers in gynecologic cancer.* Gynecol Obstet Invest, 1992. **34**(2): p. 65-72.
2. Sarandakou, A., E. Protonotariou, and D. Rizos, *Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy.* Crit Rev Clin Lab Sci, 2007. **44**(2): p. 151-78.
3. Vujisić, S., et al., *Evaluation of serum CA 125 concentration before and during hormonal induced cycles as predictor of IVF/ET outcome.* American Journal of Reproductive Immunology, 2002. **48**(6): p. 355-360.
4. Graf, M.J., et al., *Histologic evaluation of the luteal phase in women following follicle aspiration for oocyte retrieval.* Fertility and sterility, 1988. **49**(4): p. 616-619.
5. Beier-Hellwig, K., et al., *Contribution to the physiology and pathology of endometrial receptivity: the determination of protein patterns in human uterine secretions.* Human reproduction, 1989. **4**(suppl_1): p. 115-120.
6. Daya, S., *Prediction of outcome following transfer of in vitro fertilized human embryos by measurement of embryo-associated suppressor factor.* Reproductive immunology, 1986.
7. Quirk Jr, J.G., et al., *CA 125 in tissues and amniotic fluid during pregnancy.* American journal of obstetrics and gynecology, 1988. **159**(3): p. 644-649.
8. Kabawat, S.E., et al., *Immunopathologic characterization of a monoclonal antibody that recognizes common surface antigens of human ovarian tumors of serous, endometrioid, and clear cell types.* American journal of clinical pathology, 1983. **79**(1): p. 98-104.
9. Zeimet, A.G., et al., *Tumor marker CA-125 in tissues of the female reproductive tract and in serum during the normal menstrual cycle.* Fertility and sterility, 1993. **59**(5): p. 1028-1035.
10. Kiran, G., et al., *Maternal serum and umbilical cord tumor marker levels at term pregnancy.* Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 2005. **84**(1): p. 85-89.
11. Kobayashi, F., et al., *Immunohistochemical localization and tissue levels of tumor-associated glycoproteins CA 125 and CA 19-9 in the decidua and fetal membranes at various gestational ages.* American journal of obstetrics and gynecology, 1989. **160**(5): p. 1232-1238.
12. Magdelénat, H., *Tumour markers in oncology: past, present and future.* Journal of immunological methods, 1992. **150**(1-2): p. 133-143.
13. Sarandakou, A., E. Protonotariou, and D. Rizos, *Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy.* Critical reviews in clinical laboratory sciences, 2007. **44**(2): p. 151-178.
14. Farghaly, S.A., *Tumor markers in gynecologic cancer.* Gynecologic and obstetric investigation, 1992. **34**(2): p. 65-72.
15. Tholander, B., et al., *Pretreatment serum levels of CA-125, carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, and placental alkaline phosphatase, in patients with ovarian carcinoma, borderline tumors, or benign adnexal masses: relevance for differential diagnosis.* Gynecologic oncology, 1990. **39**(1): p. 16-25.

16. Sarandakou, A., et al., *Tumour-associated antigens CEA, CA125, SCC and TPS in gynaecological cancer.* European journal of gynaecological oncology, 1998. **19**(1): p. 73-77.
17. Bast, R.C., et al., *Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma.* The Journal of clinical investigation, 1981. **68**(5): p. 1331-1337.
18. Nouwen, E., et al., *Tumor markers in the human ovary and its neoplasms. A comparative immunohistochemical study.* The American journal of pathology, 1987. **126**(2): p. 230.
19. Ferguson, A. and H. Fox, *A study of the Ca antigen in epithelial tumours of the ovary.* Journal of clinical pathology, 1984. **37**(1): p. 6-9.
20. Kabawat, S., et al., *Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125.* International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists, 1983. **2**(3): p. 275-285.
21. Jacobs, I. and R.C. Bast Jr, *The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature.* Human reproduction, 1989. **4**(1): p. 1-12.
22. Spitzer, M., N. Kaushal, and F. Benjamin, *Maternal CA-125 levels in pregnancy and the puerperium.* The Journal of reproductive medicine, 1998. **43**(4): p. 387-392.
23. Touitou, Y., et al., *Tumour marker antigens during menses and pregnancy.* British journal of cancer, 1989. **60**(3): p. 419.
24. Ercan, Ş., et al., *Serum concentrations of CA 125, CA 15-3, CA 19-9 and CEA in normal pregnancy: a longitudinal study.* Archives of gynecology and obstetrics, 2012. **285**(3): p. 579-584.
25. Barbati, A., et al., *Ontogeny of CA 125 antigen in pregnancy: immunoradiometric determination in amniotic fluid and immunohistochemical localization in fetal membranes.* American journal of obstetrics and gynecology, 1989. **160**(2): p. 514-517.
26. Jacobs, I., et al., *Serum levels of CA 125 during the first trimester of normal outcome, ectopic and anembryonic pregnancies.* Human Reproduction, 1990. **5**(1): p. 116-122.
27. Schröcksnadel, H., et al., *Tumor markers in hypertensive disorders of pregnancy.* Gynecologic and obstetric investigation, 1993. **35**(4): p. 204-208.
28. Cebesoy, F.B., et al., *CA-125 and CRP are elevated in preeclampsia.* Hypertension in pregnancy, 2009. **28**(2): p. 201-211.
29. Karaman, E., et al., *Maternal serum CA-125 level is elevated in severe preeclampsia.* Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health, 2014. **4**(1): p. 29-33.
30. Pillai, R.N., et al., *Role of serum biomarkers in the prediction of outcome in women with threatened miscarriage: a systematic review and diagnostic accuracy meta-analysis.* Human reproduction update, 2015. **22**(2): p. 228-239.
31. Seong, W.J., *Amniotic fluid CA-125 as a marker of intra-amniotic inflammation associated with preterm delivery: a preliminary single center study.* Archives of gynecology and obstetrics, 2016. **293**(1): p. 55-59.
32. Takahashi, K., et al., *Studies on serum CA125 levels in pregnant women.* Nihon Sanka Fujinka Gakkai zasshi, 1985. **37**(9): p. 1931-1934.

33. Miller, K.A., J.L. Deaton, and D.E. Pittaway, *Evaluation of serum CA 125 concentrations as predictors of pregnancy with human in vitro fertilization.* Fertility and sterility, 1996. **65**(6): p. 1184-1189.
34. Fish, K.E., et al., *CA-125 serum levels and pregnancy outcome in in vitro fertilization.* Fertility and sterility, 2004. **82**(6): p. 1705-1707.
35. Bischof, P., T.M. Mignot, and L. Cédard, *Are pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and CA 125 measurements after IVF-ET possible predictors of early pregnancy wastage?* Human Reproduction, 1989. **4**(7): p. 843-847.
36. Tempero, M.A., et al., *Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer.* Cancer research, 1987. **47**(20): p. 5501-5503.
37. Goonetilleke, K. and A. Siriwardena, *Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer.* European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2007. **33**(3): p. 266-270.
38. ITO, S. and F. GEJYO, *Elevation of serum CA19-9 levels in benign diseases.* Internal Medicine, 1999. **38**(11): p. 840-841.
39. Yamamoto, M., et al., *A case of idiopathic interstitial pneumonia with marked increase of CA19-9 in serum and BALF.* Nihon Kokyuki Gakkai zasshi= the journal of the Japanese Respiratory Society, 1998. **36**(3): p. 273-277.
40. Nardo, L.G. and S. Chouliaras, *Definitions and Epidemiology of Unexplained Female Infertility*, in *Unexplained Infertility*. 2015, Springer. p. 21-25.
41. Medicine, P.C.o.t.A.S.f.R., *Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion.* Fertility and sterility, 2013. **99**(1): p. 63.
42. Te Velde, E.R., R. Eijkemans, and H. Habbema, *Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction.* The Lancet, 2000. **355**(9219): p. 1928-1929.
43. Speroff, L., et al., *Klinik jinekolojik endokrinoloji ve infertilite*. 2007, Ankara: Guhes Tip Kitabevleri.
44. Boivin, J., et al., *International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care.* Human reproduction, 2007. **22**(6): p. 1506-1512.
45. Medicine, P.C.o.t.A.S.f.R., *Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion.* Fertility and sterility, 2012. **98**(2): p. 302-307.
46. Miller, J.H., et al., *The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age.* American journal of obstetrics and gynecology, 1999. **181**(4): p. 952-957.
47. Smith, S., S.M. Pfeifer, and J.A. Collins, *Diagnosis and management of female infertility.* Jama, 2003. **290**(13): p. 1767-1770.
48. Speroff, L. and M.A. Fritz, *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 2011, Philadelphia (Pa): Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins.
49. Johnson, M.H., *Essential reproduction*. 2018: John Wiley & Sons.
50. Aplin, J.D., S.R. Glasser, and A.T. Fazleabas, *The endometrium: molecular, cellular and clinical perspectives*. 2008: Informa.
51. Tabibzadeh, S., *Molecular control of the implantation window.* Human reproduction update, 1998. **4**(5): p. 465-471.
52. Vinatier, D. and J. Monnier, *The fetal-maternal interface. Description of its elements from an immunologic perspective.* Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction, 1990. **19**(6): p. 691-700.

53. Bergh, P.A. and D. Navot, *The impact of embryonic development and endometrial maturity on the timing of implantation.* Fertility and sterility, 1992. **58**(3): p. 537-542.
54. Aghajanova, L., C. Simón, and J.A. Horcajadas, *Are favorite molecules of endometrial receptivity still in favor?* Expert Review of Obstetrics & Gynecology, 2008. **3**(4): p. 487-501.
55. Giudice, L.C., *Potential biochemical markers of uterine receptivity.* Human reproduction, 1999. **14**(suppl_2): p. 3-16.
56. Speroff, L. and M.A. Fritz, *Clinical gynecologic endocrinology and infertility.* 2005.
57. Weissman, A., L. Gotlieb, and R.F. Casper, *The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program.* Fertility and sterility, 1999. **71**(1): p. 147-149.
58. Richter, K.S., et al., *Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos.* Fertility and sterility, 2007. **87**(1): p. 53-59.
59. Shapiro, H., C. Cowell, and R.F. Casper, *The use of vaginal ultrasound for monitoring endometrial preparation in a donor oocyte program.* Fertility and sterility, 1993. **59**(5): p. 1055-1058.
60. van Noord-Zaadstra, B.M., et al., *Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy.* Bmj, 1991. **302**(6789): p. 1361-1365.
61. Urbancsek, J., et al., *Serum CA-125 levels in the second week after embryo transfer predict clinical pregnancy.* Fertility and sterility, 2005. **83**(5): p. 1414-1421.
62. Lanzone, A., et al., *Serum CA-125 levels do not depend on ovarian steroidogenesis.* Fertility and sterility, 1990. **54**(3): p. 415-418.
63. Noci, I., et al., *Serum CA-125 values on the day of oocyte retrieval are not predictive of subsequent pregnancy with in-vitro fertilization.* Human Reproduction, 1999. **14**(7): p. 1773-1776.
64. Hauzman, E.E., et al., *Prognostic value of serum CA-125 measurements on stimulation day 1 and on the day of oocyte pickup in the prediction of IVF treatment outcome.* Journal of assisted reproduction and genetics, 2005. **22**(6): p. 265-268.
65. Tavmergen, E., et al., *Value of serum CA-125 concentrations as predictors of pregnancy in assisted reproduction cycles.* Human Reproduction, 2001. **16**(6): p. 1129-1134.

7. ÖZET

Ivf Tedavisi Gören Hastalarda İlk Geliş, Oosit Toplanma ve B-Hcg Günü Ca-125 Ve Ca 19-9 Düzeylerinin Karşılaştırılması

İn vitro fertilizasyon (IVF) ve embriyo transferi (ET) prosedürlerinde, son yıllarda yaşanan gelişmeler sayesinde; oosit toplanması, fertilizasyon ve embriyo oluşumu çoğu işlemde başarıya ulaşmakta ancak transfer olan embriyoların az bir kısmı implante olup klinik bir gebelik ve canlı doğum ile sonuçlanmaktadır. IVF ve ET prosedürleri sürecinde yaşanan bu başarısızlıklar, endometrial reseptivitenin etkilediği implantasyon problemlerine bağlanmaktadır. Reseptiviteyi öngörmede kullanılacak en uygun yöntem non-invaziv yöntemler olmalıdır. Bu yöntemler embriyo transeferinden önce klinisyene bilgi verebilmeli, siklusun devamı ya da total dondurma seçenekleri arasından tercih yapmada yardımcı olabilmelidir.

Çalışmamız Şubat 2017 – Mart 2019 tarihleri arasında üremeye yardımcı tedavi merkezine başvurmuş ve menstruasyon gününde alınan rutin kan tetkikleri sırasında, yumurta toplanması (OPU) günü ve B-hCG kontrolü görüldüğü gün kanda CA-125 ve CA 19-9 değerleri görülen hasta grubu ile retrospektif klinik çalışma formatında gerçekleştirildi. Yapılan ultrasonografik incelemede fetal kalp atımı izlenen hastalar gebe olarak değerlendirilmiştir. Buna göre hastalar gebelik oluşan ve oluşmayan olarak iki gruba ayrılmıştır.

Serum CA-125 ve CA 19-9 düzeyleri hem menstruasyon günü, hem OPU günü hem de B-hCG kontrolü bakıldığı gün ölçülen hastaların CA-125 ve CA 19-9 artış oranları hesaplanarak; bu oranların gebelik sonuçları ile ilişkisi araştırıldı.

Değerlendirme yapılırken normal dağılıma uyan veriler için ortalama ± standart sapma, normal dağılıma uymayan veriler için ortanca ile 25. ve 75. persentil değerleri kullanıldı, kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması "Chi-Square Test" kullanılarak yapılmıştır. Bağımsız gruplar arasında normal dağılıma uymayan sayısal iki grup veri ve oranlarının karşılaştırılmasında ''Mann Whitney U Test'' ve normal dağılıma uyan sayısal bağımsız gruplar için ''Student T Test'' kullanılmıştır.

Çalışmamızda her hastanın kendi içerisinde değerlendirmesi yapılarak, serum değerlerinin artış oranları hesaplanmıştır. Yapılan değerlendirmede CA-125 artış oranlarının menstruasyondan B-hCG kontrol gününe artış oranı gebelik prediksiyonu için istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,01). CA-125'in menstruasyondan OPU gününe (p=0,15) ve OPU gününden B-hCG (p=0,006) gününe artış oranları kontrol edildiğinde istatistiksel anlamlı farkı yaratan aralığın OPU gününden B-hCG gününe olan artıştan kaynaklandığı izlenmiştir. Çalışmayı yapmaktaki temel amacımız olan serum değerlerinin ET'den önce gebelik prediksiyonunu sağlayıp sağlamadığının kontrolü olması nedeniyle gebe hastalardaki Mns-OPU CA-125 artış oranına bakılmıştır. Gebe hastalardaki CA-125 Mns-OPU artış oranının %40 olduğu saptanmıştır. CA-125 Mns-OPU artış oranı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da OPU-hCG artış oranı gebelik

prediksiyonunda yüksek anlama sahip olduğundan bulduğumuz %40 değeri klinik olarak kullanılabilir gözükmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada bulunan ve tekrarlayan çalışmalarca doğrulanması gereken: ‘‘Eğer CA-125’in Mns-OPU arasındaki artış % 40’ın altında ise ve bu değer gebe kalmamayı predikte ediyor ise bu vakaların embriyoları dondurulabilir; tam tersi olarak artış % 40’ın üzerinde ise taze siklus transferi yapılabilir.’’ hipotezini açığa çıkarmış olduk.

Anahtar Kelimeler: CA-125, CA 19-9, Endometrial Reseptivite, Gebelik Prediksiyonu

8. SUMMARY

In vitro fertilization (IVF) and embryo transfer (ET) procedures, due to recent developments in oocyte retrieval, fertilization and embryo formation are successful procedures, but only a few of the transferred embryos are implanted and resulted a clinical pregnancy and live birth. Failures of IVF/ ET procedures are attributed to implantation itself, affected by endometrial receptivity. Non-invasive methods for predicting receptivity able to provide information to clinician prior to ET, and might be helpful in continuation of the fresh cycle or to total freezing.

In our study we investigated patients, who referred Gazi University Center for Assisted-Reproduction between February 2017 – March 2019. We retrospectively investigated the serum levels of CA-125 and CA 19-9, during routine blood tests on the day of menstruation, on the day of egg collection (OPU) and on the day of B-hCG control. In the ultrasonographic examination, the patients with fetal heart beat were evaluated as pregnant. Patients were divided into two groups as pregnant and non-pregnant.

The increase rates of CA-125 and CA 19-9 blood levels at 3 points were calculated. Then the relationship between these rates and pregnancy outcomes was investigated.

For normal distributed data mean ± standard deviation was used, For non homogenius data median and 25th and 75th percentile values were used. All categorical data were given as percentage (%). The distribution of non parametric

data for categorical variables are compared by "Chi-SquareTest'. Continous variables are compared by ''Mann Whitney U Test''. The distribution of parametric continous data for numerical indepenedent groups are compared by ''Student T Test''.

The % change of serum values of CA125 and CA 19-9 were calculated for each individual. CA-125 % change from menstruation to B-hCG control day was significantly increased for pregnant group. (p=0,01). CA-125 % change from menstruation to OPU was insignificant (p=0,15) and from OPU day to B-hCG day (p=0,006) were significantly increased. Non significant 40% increase in Ca 125 at Mns-OPU CA-125. Significantly predictived following serum % changes as Opu-HCG and Mens- HCG undermines 40% increase in precedent event can safely be used to increase success rate in IVF by shifting all freeze cycles when % change do not qualify the expected 40% increase/.

As a result, we have a true hypothesis needs to confirmed by following studies, ''If the increase in Mns-OPU of CA-125 is below 40 % predicts not to conceive, embryos of these cases may be frozen, conversely if the increase is above 40 % fresh cycle transfer can be performed with a sdignificant increase in pregnancy rate.

Key words: CA-125, CA 19-9, Endometrial Receptivity, Pregnancy Prediction

9. EKLER

Etik Kurul Onay Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 19/02/2019-E.2267 9

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Etik Komisyonu

Sayı : 77082166-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Prof. Dr. Onur KARABACAK
İnfertilite Üreme Endokrinolojisi Bilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı **Arş.Gör.Dr.Bengü MUTLU SÜTCÜOĞLU'nun,** uzmanlık tez çalışması olan ***"IVF Tedavisi Gören Hastalarda İlk Geliş, Oosit Toplanması Günü ve B-hCG Kontrolü Görüldüğü Gün Ca-125 ve Ca-19-9 Düzeylerinin Karşılaştırılması"*** adlı çalışması ile ilgili konu Komisyonumuzun **08.01.2019** tarih ve **01** sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanızın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Alper CEYLAN
Komisyon Başkanı

Araştırma Kod No: 2019-074

Ek: 1 Liste

Ankara
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
İnternet Adresi :http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/

Bilgi için :Esengül BOŞNAK
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:03122022666

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
ETİK KOMİSYONU KATILIM LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ : 08.01.2019	TOPLANTI SAYISI : 01
ADI-SOYADI	**İMZA**
Prof.Dr.Alper CEYLAN BAŞKAN	
Prof.Dr.Mustafa N.İLHAN BAŞKAN YRD.	
Prof.Dr.Rahmi ÜNAL	
Prof.Dr.Mehmet Sayım KARACAN	KATILAMADI
Prof.Dr.Mustafa SARIKAYA	
Prof.Dr.İbrahim DOĞAN	
Prof.Dr.C.Haluk BODUR	
Prof.Dr.Mustafa İLBAŞ	KATILAMADI
Prof.Dr.Füsun DEMİREL	
Prof.Dr.Aymelek GÖNENÇ	
Doç.Dr.Nihan KAFA	KATILAMADI
Doç.Dr. Zehra GÖÇMEN BAYKARA	
Doç.Dr.Latif AYDOS	KATILAMADI