T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

TÜP BEBEK TEDAVİSİ SIRASINDA GÖRÜLEN SUPRAFİZYOLOJİK DÜZEYDEKİ ÖSTROJEN SEVİYELERİNİN KARDİYAK ELEKTROFİZYOLOJİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Burhan SAVAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

TÜP BEBEK TEDAVİSİ SIRASINDA GÖRÜLEN SUPRAFİZYOLOJİK DÜZEYDEKİ ÖSTROJEN SEVİYELERİNİN KARDİYAK ELEKTROFİZYOLOJİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Burhan SAVAŞ

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Dilay GÖK KORUCU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KONYA/2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER iv

TEŞEKKÜR vi

KISALTMALAR vii

TABLO DİZİNİ ix

ŞEKİL DİZİNİ ix

ÖZET x

ABSTRACT xi

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1 İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ *3*

2.1.1. Anamnez 3

2.1.2. Fizik Muayene 3

2.1.3. Laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri 3

2.1.3.1. Semen analizi: 3

2.1.3.2. Overyan Rezerv Testleri: 4

2.1.3.3. Görüntüleme yöntemleri: 5

2.2. İNFERTİLİTE NEDENLERİ: *6*

2.2.1. Erkek faktörü 6

2.2.2. Kadına ait faktörler 7

2.2.2.1. Ovulatuar Bozukluklar: 7

2.2.2.2. Uterin faktörler: 8

2.2.2.3. Tubal/Peritoneal Faktör: 9

2.2.2.4. Endometriozis: 9

2.2.2.5. Düşük Over Rezervi: 9

2.2.3. Açıklanamayan infertilite nedenleri 9

2.3. ENDOMETRİAL RESEPTİVİTE *10*

2.4. IVF *10*

2.4.1. Tanımı ve Endikasyonları 10

2.4.2. IVF Başarısını Etkileyen Faktörler 11

2.4.3. IVF öncesi değerlendirme 12

2.4.4. Ovaryan Stimülasyon 12

2.4.4.1. Klomifen sitrat protokolü: 12

2.4.4.2. Uzun Protokol: 13

2.4.4.3. Kısa Protokol: 15

2.4.5. Ovulasyonun Tetiklenmesi 17

2.4.6. Folikül Aspirasyonu 18

2.4.7. Fertilizasyon 19

2.4.8. Embriyo kültürü 19

2.4.9. Embriyo transferi 19

2.5. KALBİN ELEKTROFİZYOLOJİSİ VE İLETİM SİSTEMİ *20*

2.6. EKG *20*
2.6.1. EKG' deki Dalga, Segment ve Aralıklar 22
2.7. Kardiyak Aksiyon Potansiyelinin Elektrokardiyograma Yansıması *23*
2.8. Depolarizasyon-Repolarizasyon Anormallikleri ve Aritmi *24*
2.8.1.Uzun QT Sendromu (LQTS) 24
2.8.2.Kısa QT Sendromu (SQTS) 24
2.8.3. Brugada Sendromu 24
2.8.4. Erken Repolarizasyon Sendromu 24
2.9. EKG'DE ARİTMİ RİSKİNİ ÖNGÖREBİLEN PARAMETRELER *24*
2.9.1. QT-QTc 24
2.9.2. QTd 25
2.9.3. Tp-e 25
2.9.5. iCEB- iCEBc 26

3. GEREÇ VE YÖNTEM 26
3.1. ETİK KURUL ONAYI *26*
3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ, TÜRÜ VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ *27*
3.3. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ *28*

4. BULGULAR 27

5.TARTIŞMA 40

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 47

7. KAYNAKLAR 60

8.EKLER 68
8.1: ETİK KURUL ONAY FORMU *68*
8.2: TUEK ONAY FORMU *70*
8.3: TEZ KONUSU ONAY FORMU *71*
8.4. ÖZGEÇMİŞ *76*

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde deneyimleriyle yol gösteren, bilgi birikimi ve anlayışıyla en iyi şekilde yetişmemiz için çaba veren eğitim sorumlumuz ve başhekimimiz Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan GÜNENC'e,

Her türlü sorunumuzda yanımızda olan, eğitimimiz süresince bizlere olan sonsuz güvenini her zaman hissettiğimiz, tez yazım sürecinde desteğini esirgemeyen, tez danışmanım kıymetli hocam Dr Öğr. Üyesi Dilay GÖK KORUCU'ya

Asistanlık sürecimizde deneyimleriyle yol gösteren, bilgi birikimi ile disiplinli ve iyi birer hekim olmamız için destekleyen değerli hocalarım Doc. Dr. Nur Gözde KULHAN, Dr. Öğr. Üyesi Melike GEYİK BAYMAN, Doç. Dr. Sevcan SARIKAYA ve Dr. Öğr. Üyesi Ümmügülsüm ESENKAYA'ya

Asistanlık sürecimizde bizlere abi samimiyetinde destek olan, bilgi ve birikiminden her daim istifade edebildiğimiz herkesin hocası iken bizim abimiz olan kıymetli Dr. Öğr. Üyesi Mete BERTİZLİOĞLU'na

Öğrencilikten asistanlığa zorlu meslek hayatımın her sürecinde yanımda olan, varlığı ve güveni ile bana güç veren, yaşamımdaki en büyük destekçim ve şansım, Yağız'ımın meleği, kıymetli eşim Hande NUR SAVAŞ'a

En büyük gururum, eğitim hayatım süresince büyük fedakârlık gösteren ve bugünlere gelmemde benden daha çok emeği olan, annem Çiğdem SAVAŞ ve babam Mahir SAVAŞ'a, varlıklarıyla her zaman kendimi şanslı hissettiğim, birlikte büyüyüp birlikte öğrendiğimiz dert ortağım abim Burak SAVAŞ ve kardeşlerim Hüda Nur SAVAŞ ve Feride SAVAŞ'a teşekkür ederim.

Dr. Burhan SAVAŞ

Konya, 2025

KISALTMALAR

EKG : Elektrokardiyografi

IVF : In Vitro Fertilizasyon

hCG : İnsan Koryonik Gonadotropin

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

USG : Ultrasonografi

Tv : Transvajinal

BUN : Kan Üre Azotu

LH : Lüteinleştirici Hormon

TSH : Tiroid Uyarıcı Hormon

E2 : Estradiol

pg : Pikogram

ml : Mililitre

mmol : Milimol

AMH : Antimülleryen Hormon

FSH : Folikül Uyarıcı Hormon

IU : İnternasyonel Ünite

U : Ünite

L : Litre

ng : Nanogram

dl : Desilitre

g : Gram

mm : Milimetre

ms : Milisaniye

AFC **:** Antral Folikül Sayısı

dk **:** Dakika

GnRH **:** Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

OHSS **:** Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu

ICSI **:** Mikroenjeksiyon

NA **:** Sodyum

K **:** Potasyum

HB **:** Hemoglobin

WBC **:** White Blood Cell

AST **:** Aspartat Aminotransferaz

ALT **:** Alanin Aminotransferaz

TABLO DİZİNİ

Tablo 1 İnfertilite Nedenleri(29).....6
Tablo 2 GnRH analogları ve doz şeması (48).....14
Tablo 3 EKG'de elektrot yerleşimi (75).....22
Tablo 4 Gonadotropin Tedavisi Alan Katılımcıların Tanıtıcı Bilgiler ve Kan Parametrelerinin Dağılımı (N=62).....27
Tablo 5 Gonadotropin Tedavisi Alan Katılımcıların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Kan Parametrelerine Ait Değerlerinin Analizi (N=62).....28
Tablo 6 Gonadotropin Tedavisi Alan Katılımcıların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası EKG'de Bakılan Parametrelere Ait Değerlerinin Öntest-Sontest Analizi (N=62).....30
Tablo 7 Gonadotropin Tedavisi Alan Katılımcıların Tedavi Öncesi ile Tedavi Sonrası Farkı Estradiol Düzeyleri ile Tedavi Öncesi ile Tedavi Sonrası Farkı EKG'de Bakılan Parametreler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (N=62).....31
Tablo 8 Gonadotropin Tedavisi Alan Katılımcıların Tedavi Öncesi ile Tedavi Sonrası Farkı Estradiol Düzeylerinin Tedavi Öncesi ile Tedavi Sonrası J-TP Düzeyleri Üzerindeki Etkisini İncelemek Amacıyla Yürütülen Basit Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçları (N=62).....32

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1 Kadınlarda Yaşlanma ile Doğurğanlık ve Düşük Oranı (4).....11
Şekil 2 GnRH agonist ve Gonadotropin uygulaması protokolü (58).....14
Şekil 3 GnRH antagonist ve Gonadotropin uygulaması protokolü ((51).....17
Şekil 4 Oosit toplanması (66).....18
Şekil 5 Standart EKG Çekiminde Ekstremite (a) ve Göğüs Elektrodları (b).....21
Şekil 6 EKG dalgaları (80).....23

ÖZET

Amaç: In vitro fertilizasyon (IVF) planlanan hastalarda görülen suprafizyolojik düzeydeki estradiol (E2) seviyelerinin kardiyak elektrofizyoloji üzerine etkilerinin araştırılmasını amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma 15 Aralık 2024-31 Ocak 2025 tarihleri arasında Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Tüp Bebek Ünitesi'ne başvuran hastalarda gerçekleştirildi. Çeşitli nedenlerle tüp bebek tedavisi başlanan 18-40 yaş aralığındaki 62 hastanın dahil edilmesiyle gerçekleştirilen bu çalışma prospektif niteliktedir. Obezitesi (vücut kitle indeksi(vki) >30 kg/m2), sürekli ilaç kullanımı, kardiak hastalığı ve ailede ani kardiyak ölüm öyküsü, bilinen kronik hastalığı olan hastalar, polikistik over sendromu, endometrioma/endometriozis olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüp bebek tedavisi planlanan hastalarda gonadotropin tedavisinin başlanacağı adetin 2. ya da 3. gününde ilk elektrokardiyografi (EKG) çekimi, gonadotropin tedavisi sonrasında E2 seviyesinin pik yaptığı insan koryonik gonadotropini (hcg) uygulaması gününde ise kontrol EKG çekimi yapıldı. Rutin olarak değerlendirilen kan tetkikleri sabah saatlerinde ve günlük değişiklikleri önlemek amacıyla EKG çekimleri 10:00'da yapıldı. EKG örnekleri tarandı, dijital ölçümler yapıldı ve değerlendirmesi kardiyolog tarafından yapıldı. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi ve E2 düzeyi ile ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 31.06±5.37 yıl ve VKİ ortalaması 26.85±1.87kg/m^2 olarak bulundu. Katılımcıların IVF endikasyonları sırayla, açıklanamayan infertilite (N=..%29'), erkek faktör (N=..%33.9) ve kötü over rezervi (N=.. %37.1) idi. Katılımcıların kan üre azotu (BUN), kreatin, tiroid uyarıcı hormon (TSH), E2, white blood cell (WBC), hemoglobin (HB), hematokrit (HCT), sodyum (Na) ve luteinleştirici hormon (LH) değerlerinin gonadotropin tedavisi sonrası anlamlı olarak farklılaştığı bulunmuş ($p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.05$) olup BUN, kreatin, HB, HCT, Na ve LH değerleri tedavi öncesinden tedavi sonrasına doğru azalmışken; TSH, E2 ve WBC değerleri artmıştır. Hastaların EKG parametrelerinden, P-R, J-TP, QTc ve TP-E2 değerlerinin gonadotropin tedavisi sonrasında anlamlı olarak farklılaştığı bulunmuş ($p<0.001$, $p<0.01$) olup P-R, J-TP, QTc ve TP-E2 değerleri tedavi öncesinden tedavi sonrasına doğru artmıştır. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası oluşan E2 düzeyleri farkı ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası QTc düzeyleri arasında orta düzeyde negatif yönlü ($r_S=-0.326$, $p<0.05$) ve J-TP düzeyleri arasında düşük düzeyde pozitif yönlü ($r=0.252$, $p<0.05$) anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada, IVF sırasında görülen suprafizyolojik düzeydeki E2 seviyelerinin tedavi sonrası dönemde öncesi döneme göre kardiyak elektrofizyoloji parametreleri üzerinde etkili olduğu gösterildi. Özellikle P-R, J-TP, QTc ve TP-E2 değerlerinin anlamlı olarak yükseldiği, E2 düzeylerindeki farkın ise QTc düzeyinde negatif yönlü, J-TP düzeyinde ise pozitif yönlü ilişkisi bulundu. Çalışma ile tüp bebek tedavisi planlanan hastaların kardiyak etkiler açısından takibi ve bilinen kardiyak hastalığı olanlar ile ailesel kalp hastalığı olanlarda önleyici tedaviler geliştirilmesi amacıyla daha kapsamlı çalışmalar yapılması faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: In vitro fertilizasyon, estradiol, kardiyak elektrofizyoloji, elektrokardiyografi, P-R, J-TP, CQT, TP-E2

ABSTRACT

Purpose: We aimed to determine the effects of supraphysiological levels of estradiol (E2) provided by in vitro fertilization (IVF) on cardiac electrophysiology.

Materials and Methods: This study was conducted on patients who applied to Konya City Hospital, Gynecology and Obstetrics Clinic, IVF Unit between December 15, 2024 and January 31, 2025. This prospective observational study was conducted by including 62 patients between the ages of 18-40 who were going to start IVF treatment for various reasons. Patients with obesity (body mass index (BMI) >30 kg/m2), medication use, family history of sudden cardiac death, and known chronic diseases were excluded from the study. In patients planned to receive IVF treatment, the first ECG was taken on the day gonadotropin treatment was started, and a control ECG was taken on the day human chorionic gonadotropin (hCG) was administered after gonadotropin treatment. Routine blood tests were performed in the morning hours, and ECGs were taken at 10:00 to prevent daily changes. ECG samples were scanned, digital measurements were taken and evaluated by the cardiologist. The data obtained were evaluated statistically and their relationship with estradiol level was evaluated.

Results: The mean age of the patients participating in the study was 31.06±5.37 years and the mean BMI was 26.85±1.87kg/m2. The IVF indications of the participants were unexplained infertility (N=.. %29), male factor (N=..%33.9) and poor ovarian reserve (N=..%37.1), respectively. It was found that the blood urea nitrogen (BUN), creatine, thyroid stimulating hormone (TSH), E2, white blood cell (WBC), hemoglobin (HB), hematocrit (HCT), sodium (Na) and luteinizing hormone (LH) values of the participants differed significantly after gonadotropin treatment ($p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.05$), and BUN, creatine, HB, HCT, Na and LH values decreased from pre-treatment to post-treatment, while TSH, E2 and WBC values increased. Among the ECG parameters of the patients, it was found that P-R, J-TP, QTc and TP-E2 values differed significantly after gonadotropin treatment ($p<0.001$, $p<0.01$) and P-R, J-TP, QTc and TP-E2 values increased from pre-treatment to post-treatment. A moderate negative correlation ($rS=-0.326$, $p<0.05$) was found between the difference in E2 levels before and after treatment and the pre-treatment and post-treatment QTc levels and a low positive correlation ($r=0.252$, $p<0.05$) was found between J-TP levels.

Conclusion: In this study, it was shown that E2 levels at supraphysiological levels seen during IVF had an effect on cardiac electrophysiology parameters in the post-treatment period compared to the pre-treatment period. In particular, P-R, J-TP, QTc and TP-E2 values were found to increase significantly, and the difference in E2 levels was found to have a negative correlation with QTc level and a positive correlation with J-TP level. It may be useful to conduct more comprehensive studies to follow up patients planned for IVF treatment in terms of cardiac effects and to develop preventive treatments for those with known cardiac disease and those with familial heart disease.

Keywords: IVF treatment, estradiol level, cardiac electrophysiology, electrocardiography, P-R, J-TP, CQT, TP-E2

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, çiftlerin en az bir yıl boyunca hiçbir doğum kontrol yöntemi kullanmadan düzenli cinsel ilişkiye rağmen çocuk sahibi olamamaları durumudur (1). Eğer daha önce hiç gebelik gerçekleşmemişse primer infertilite, canlı doğumla sonuçlansın ya da sonuçlanmasın en az bir gebelik yaşanmışsa buna sekonder infertilite denir (2). Menstrüel döngüde gebe kalma ihtimaline fekundabilite, bir menstrüel döngüde canlı doğum olasılığına ise fekundite denir. Genç ve sağlıklı çiftlerde her ovulasyon döngüsünde gebe kalma şansı, yani fekundabilite %20-25 civarındayken, kadın yaşı ilerledikçe bu oran düşmektedir (3). Kadın yaşının ilerlemesi ile infertilite oranı artar. Ayrıca leiomyomlar, tubal patolojiler, endometriozis gibi fertiliteyi azaltan patolojilerin görülme sıklığı artarken, cinsel birliktelik sıklığındaki azalma ile fertilite de azalır (4).

Birinci yılın sonunda çiftlerin %85-90 'ında gebelik meydana gelir. Yani, infertilite, üreme çağındaki çiftlerin %10-15 'inde görülmektedir. Ancak 35 yaş üzerinde değerlendirme 1 yıldan önce yapılmalıdır (5).

İnfertilite değerlendirmesi 35 yaşın altındaki kadınlarda 1 yıldan uzun süredir düzenli ve korunmasız ilişki sonrası gebe kalınamadığında gerekir, 35 yaş üzeri kadınlarda ise bu süre 6 aydır (6,7). Fakat 35 yaş altındaki kadınlarda endometriozis, pelvik enflamatuar hastalık, reprodüktif kanal malformasyonlar gibi infertiliteye sebep olacak faktörlerin varlığında 1 yıldan daha önce değerlendirmeye başlanması gerekebilir (7).

İnfertilite tedavisinde kullanılan gonadotropinler fizyolojik düzeyin üzerinde estradiol (E2) seviyelerine sebep olur. Menstrüel siklusun foliküler fazında görülen E2 düzeyleri 27-123 pikogram/milimetre (pg/ml) düzeyinde iken luteal fazda ise 96-436 pg/ml civarındadır (8).

Yapılan çalışmalar seks hormonlarının kardiyak potansiyele ve EKG parametreler üzerindeki etkisini göstermiştir. Bu etki endojen progesteron'un QT aralığını kısaltma, östrojenin ise QT aralığını uzatması şeklindedir. Menstrüel döngüde hormon seviyelerindeki değişikliklerin QT aralığına etkisi görülmemiştir. Ayrıca östrojen ve progesteron içeren hormon replasman tedavilerinin QT aralığı üzerinde etkisi yoktur (8).

Çalışmamızda, IVF planlanan hastalarda rutin olarak uygulanan tedaviler neticesinde görülen yüksek doz E2 değerlerinin EKG değerlendirilmesi ile kardiyak etkilerinin belirlenmesini amaçladık. Bu doğrultuda menstrüel döngü başında kontrol edilen EKG çekimi ve tedavi sonrası E2 düzeyinde yükselmelerin olduğu insan koryonik gonadotropin (hCG) uygulaması gününde çekilen EKG ile E2 'nin kardiyak etkilerinin gözlemlenmesini hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İnfertil çiftler, anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilerek, infertilitenin sebebi belirlendikten sonra nedene yönelik tedavi ile gebelik elde edilmesi amaçlanmaktadır.

2.1.1. Anamnez

Hasta yaşı ile infertilite süresi, coit sıklığı, dismenore, disparoni, cerrahi öyküsü, ilaç kullanımı, aile öyküsü, sigara alkol gibi alışkanlıklar, meslek, menstrüel düzensizlikler gibi bilgiler sorgulanır.

Ovulasyon öncesi bir haftalık süreçte veya ovulasyon döneminde nonsteroid anti inflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı mevcut siklustaki gebelik ihtimalini azaltmaktadır (9). Sigara kullanımı kadınlarda ve erkeklerde fertiliteyi azaltır. Bu etkiyi erkekte spermiyogram parametrelerini bozarak ve semen volümünü azaltarak, kadınlarda ise fekunditeyi azaltarak gösterir (10).

2.1.2. Fizik Muayene

Fizik muayenede infertiliteye neden olabilecek belirtiler değerlendirilmeli, VKİ hesaplanmalı ve IVF tedavisi öyküsü bilinmelidir. İnsülin direnci belirteci olması yönüyle obezite ve hirşutizm, akne, virilizasyon gibi hiperandojenizm bulgusu olabilecek anormallikler açısından değerlendirilmelidir.

Jinekolojik muayenede pelvik ve abdominal hassasiyet, kitle varlığı, spekulum muayenesinde yapısal anomaliler ve enfeksiyon/premalign lezyonlar açısından servikal veya vajinal sekresyonlar, adneksiyel patolojiler değerlendirilmelidir.

2.1.3. Laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri

2.1.3.1. Semen analizi:

2 ila 7 günlük cinsel perhiz sonrası alınmalıdır. Numune alındıktan sonra 30 ila 60 dk içinde değerlendirilmeli ve gerekiyorsa tekrarlanmalıdır. Örneklerin laboratuvara 20 °C ila 27 °C arasında sıcaklıkta taşınması önerilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2021 kılavuzuna göre semen analizi sonrası parametreler

değerlendirildiğinde; semen hacmi 1,4 ml, 16 milyon/ml sperm konsantrasyonu, %42 sperm toplam hareketliliği ve progresif sperm hareketliliği %30 olmalıdır (11).

2.1.3.2. Overyan Rezerv Testleri:

Yaş, Folikül uyarıcı hormon (FSH), E2, İnhibin B, Anti mülleryen hormon (AMH) düzeyleri ve over boyutu, antral folikül sayısı ile veya Klomifen sitrat challenge test (CCCT), GnRH agonist stimulation test (GAST), Exogenous FSH ovarian reserve test (EFORT) gibi dinamik testlerle değerlendirme yapılabilir. Ancak bu testlerin hiçbiri diğerine üstün bulunamamıştır (12). Over rezerv testleri özellikle azalmış over rezervine sahip kadınlarda yapılmalı ve anlamlı sonuçların elde edilebilmesi için eşik değerlerin spesifik aralıkta kullanılması gerekmektedir. Özellikle 35 yaş üstündeki kadınlar, ailede erken menapoz öyküsü olması, sigara kullanımı olması, over cerrahisi-kemoterapi veya radyoterapi öyküsü olan hasta grubunda tercih edilmelidir (4,13).

FSH:

Azalmış over rezervinde FSH düzeyinin 10 internasyonel ünite/litre (IU/L) ve üzerinde olması %83-100 spesifiteye sahiptir (14). Menstrüel siklusun 3.gününde bakılan bazal FSH düzeyi, E2 ve inhibin B aracılığı ile hipofiz üzerindeki negatif feedback etkiye bağlı indirekt etkiyi gösterir. İnfertiliteyi öngörme açısından FSH düzeyinin etkisi düşüktür (15–17).

Estradiol (E2):

Bazal serum E2 konsantrasyonunun tek başına bir over rezerv testi olarak değeri düşüktür (4). Reprodüktif yaşlanma ile erken foliküler evrede estradiol düzeyi 60-80 pg/ml üzerindedir.

AMH:

Primordial folikül havuzunun büyüklüğünün göstergesi olarak bilinen bir glikoproteindir (18). AMH düzeyindeki düşüş, FSH seviyelerindeki yükselmeden daha önce gerçekleşir. Over rezervini yansıtmadaki bu hassas ve erken yansıma nedeniyle diğer belirteçlere göre daha anlamlıdır (19). Düzeyi siklustan bağımsızdır (20). AMH için 2-4 nanogram (ng) /ml seviyesi normal kabul edilmektedir (21).

AMH düzeyinin 1 ng/ml altında olması kötü embriyo transferi, azalmış over yanıtı ve kötü sonuçlarla ilişkili, 3.5 ng/ml üzerinde olmasının hiperstimülasyon riskini arttırdığı gösterilmiş olsa da kesin bir eşik değeri yoktur (22).

İnhibin B:

Glikoprotein yapıdadır, preantral ve antral foliküllerden salgılanır (23). Eksojen gonadotropin stimülasyonuna yanıtın düşük olduğu kadınlarda, yanıtın normal olduğu kadınlara göre inhibin B düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen düşük seviyelerde zayıf yanıtı öngörme açısında %64-90 spesifiteye sahiptir (4).

Kadınlarda ileri yaşlarda oosit sayısının azalması sonrası düzeyi azalır. Negatif feedback etki ile FSH üzerine etki gösterir ve inhibin B düzeyindeki azalma ile foliküler fazın erken döneminde FSH artışı görülür (24).

Antral Folikül Sayısı (AFC):

Antral foliküller 2 milimetre (mm)'den büyük 10 mm'den küçük foliküllerdir. Primordial folikül sayısı ile orantılıdır. Menstrüel siklusun ilk günlerinde yapılan değerlendirmede over rezervinin yeterli olduğunun değerlendirilmesi için folikül sayısının 6 'nın üzerinde olması gerekir. Değerlendirmede 4 'ün altındaki AFC kötü rezervin göstergesidir (25). Folikül sayısı ileri yaş kadınlarda azalır. Bu azalma miktarı yaş ilerledikçe %5 düzeyinde iken 37 yaşından sonra yıllık %12'lik seviyededir. Yaşla birlikte AFC azalır. 37 yaşa kadar yaklaşık %5 lik azalma görülürken, sonraki her yıl yaklaşık %12 lik bir gerileme gerçekleşir (26).

Dinamik testler:

Klomifen sitrat challenge test (CCCT), GnRH agonist stimulation test (GAST), Exogenous FSH ovarian reserve test (EFORT) gibi dinamik testler menstrüel siklusun 2. veya 3. gününde uygulanmaya başlanır. Testler sikluslar arası farklılık gösterebilir. Günümüzde rutin olarak kullanılmamaktadır.

2.1.3.3. Görüntüleme yöntemleri:

Uterin kavite patolojileri değerlendirilmesi amacıyla ofis ortamında salin infüzyon sonohisterografi (SIS) veya tubal geçiş ve uterin kavite histerosalpingografi (HSG) ile değerlendirilebilir.

Over rezervi hakkında fikir vermesi amacıyla over volümü ve AFC değerlendirilmesinde Ultrasonografi (USG) kullanılır.

Over volümü 3 ml altında olması stimülasyon yanıtını değerlendirmede %80-90 gibi spesifiteye sahipken sensivitesi %11-80 seviyesindedir (27).

2.2. İNFERTİLİTE NEDENLERİ:

1) Erkeğe ait nedenler (%35)

2) Kadına ait nedenler (%55)

Ovulatuar Bozukluklar

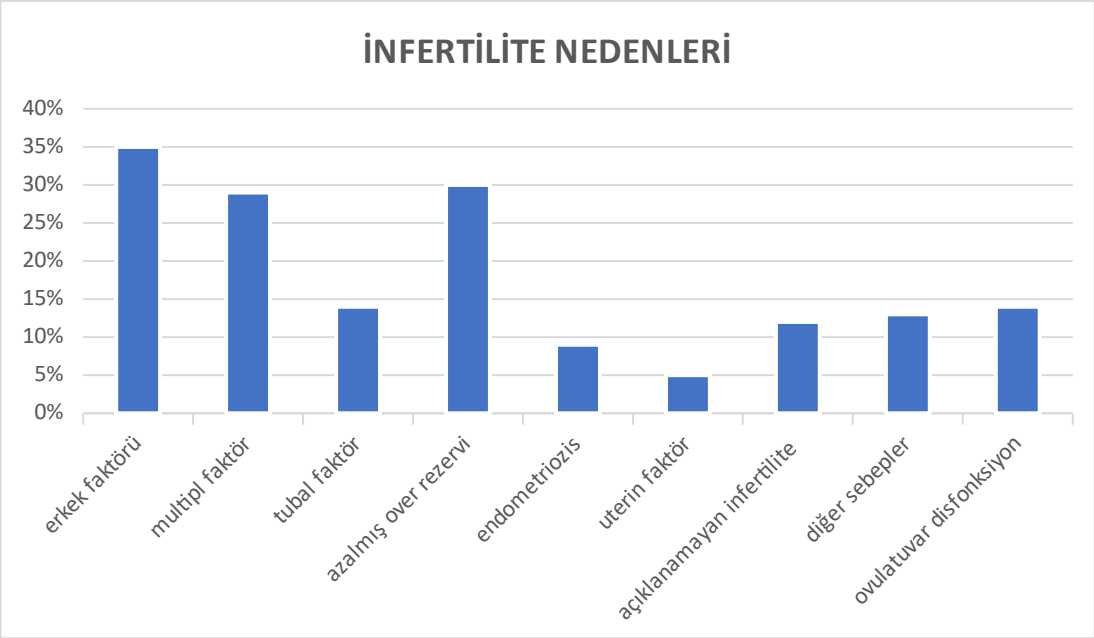
Tubal/Peritoneal Faktör

Endometriozis

Düşük over rezervi

Uterin Faktör

3) Açıklanamayan nedenler (%10)



Tablo 1 İnfertilite Nedenleri *(28)*

2.2.1. Erkek faktörü

İnfertil çiftler değerlendirilirken yaklaşık %30-40 gibi oranda erkek faktörü neden olabileceği için dikkatli değerlendirilmelidir. Bu nedenle yapılacak ilk adım semen analizidir. Genital anormallikler, travma, cerrahi, cinsel işlev bozuklukları gibi durumlar incelenmelidir (4).

Spermiyogram değerlendirilmesinde semen hacmi en az 1.4 ml, toplam hareketlilik %42, progresif hareketlilik %30, canlılık %54 üzerinde olmalıdır (11).

2.2.2. Kadına ait faktörler

2.2.2.1. Ovulatuar Bozukluklar:

Kadına bağlı infertilite nedenlerinin büyük bir kısmını oluşturur (%15). Ovulasyonun gerçekleşip gerçekleşmediğinin değerlendirilmesi için bazı yöntemler kullanılabilir. Bu yöntemlerin birbirine üstünlüğü olmasa da siklusu düzenleyen hormonal dengelerle ilişkili olduğu için ovulasyonu gösterebilir (4). Bu testler;

-Menstrüel siklus hikayesi
-Bazal vücut sıcaklığı ölçümü
-Serum progesteron konsantrasyonu ölçümü
-Üriner LH atılımı
-Endometrial örnekleme
- Transvajinal (Tv) USG ile ovulasyonun gözlenmesi

Menstrüel siklus hikayesi:

Düzenli adet gören kadınların çoğunda ovulasyon görülmektedir. Düzensiz siklusu olan kadınlar ovule olabilirler fakat kesin değildir. Bu kadınlarda anovulasyonun kanıtlanması gerekmez (4).

Bazal vücut sıcaklığı:

Maliyetinin düşük olması diğer testlere göre avantajıdır. Ovulasyon zamanını net gösteremeyeceği için tercih edilen bir yöntem değildir.

Serum progesteron konsantrasyonu ölçümü:

Luteal faz değerlendirilmesinde kullanılır. Ovulasyon fonksiyonu değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan testtir. Progesteron düzeyi LH dalgalanması olan dönemde yükselme eğilimindedir, ovulasyon sonrası 7. günde en yüksek seviyeye ulaşır ve mens öncesi dönemde tekrar seviyesi azalır.

Ovulasyon göstergesinde kullanılacağı zaman değerlendirilirken en yüksek seviyede olduğu dönem olan beklenen mensden yaklaşık 1 hafta öncesinde kontrol edilmelidir (4).

Üriner Lüteinleştirici Hormon (LH) atılımı:

48 saatlik sürede görülen LH dalgalanmasında, LH 'ın yarı ömrünün kısa olması ve idrarla atılımı sayesinde belirli eşik düzeyin üzerine çıktığında idrar LH kitleri ile pozitiflik tespit edilebilir. Menstrüel siklus incelendiğinde LH dalgalanmasının olacağı midsiklus döneminden 2-3 gün öncesinde başlayarak test yapılmalıdır. Günlük ve uygun şekilde yapılan testler sayesinde ovulasyonun gerçekleştiği sikluslarda LH tespit edilecektir (4).

Endometrial örnekleme:

Korpus luteumun fonksiyonu ve uterin yanıt değerlendirilir. Progesteronun endometrial değişime etkisi ve ovulasyonun gerçekleşmiş olması gözlemlenir. Anovulatuar kadınlarda endometrium sürekli olarak proliferatif fazdadır. Endometrial örnekleme ile diğer yöntemlerden farklı olarak luteal faz eksikliği belirlenir. Luteal faz yetmezliğinin görülme oranı infertil kadınlarda %5 civarındadır. Endometrial örnekleme premenstrüel dönemde yapılmalıdır. Histolojik süre ile örnekleme yapılan gün arasındaki fark iki günden uzun ise luteal faz yetmezliği düşünülür (29,30).

Normal ovulasyon gerçekleşse bile sporadik olarak luteal faz yetmezliği görülebileceği için en az iki kez örnekleme yapılması gerekmektedir.

Tv USG ile ovulasyonun gözlenmesi:

Ovum atılmasından öncesi ve sonrası değerlendirilebilir. Preovulatuar folikül ovulasyon öncesi günde ortalama 2 mm büyür. Ovulasyon sonrası küçülür, çevresi düzensizleşir ve sıvı dansitesi artar (31,32).

2.2.2.2. Uterin faktörler:

Uterusun fonksiyonel ve anatomik bozuklukları infertiliteye sebep olabilir. Bu anomaliler genelde muayene sırasında tesadüfen veya Tv USG, histerosalpingografi (HSG), histeroskopi ile tanıda kullanılabilir.

Uterus içi adhezyonlar (asherman sendromu gibi), endometrial polipler, kronik endometrit, myom gibi sebeplere bağlı fertilite azalabilir (4).

Örneğin myomlar serviksin pozisyonunu değiştirerek sperm girişinin engellenmesi sonucunda, uterin kavitede deformasyon oluşması neticesinde transportun bozulmasıyla, adneksiyel anatominin bozulması gibi sebeplerle infertiliteye sebep olabilir (4).

2.2.2.3. Tubal/Peritoneal Faktör:

Geçirilmiş cerrahiye, enfeksiyonlara veya endometriozis gibi patolojilere bağlı tubal fonksiyonlarda bozulma görülür (33).

Hidrosalpenkse bağlı distal tüp tıkanıklığı sonrası IVF başarısı azalır. Hidrosalpenks bu etkiyi sperm migrasyonunu bozarak gösterir. Laparoskopi operasyonu ile tubal geçiş gözlemlenir ve yapışıklıkların giderilmesi ile tedavi başarısı artar (34).

2.2.2.4. Endometriozis:

Endometriozis üreme dönemindeki kadınların %10-15' inde görülür (35). Endometriozisli kadınların yaklaşık %30-50 'sinin ise infertil olduğu tahmin edilmektedir (36,37). Endometriozis, pelvik adezyon oluşumu ve buna bağlı anatominin bozulması; artan prostanoid, sitokin üretimine bağlı olarak normal ovulasyon, fertilizasyon ve implantasyon fonksiyonlarının bozarak infertiliteye neden olur. Ayrıca endometriomanın over rezervinde azalmaya sebebiyet verdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (38).

2.2.2.5. Düşük Over Rezervi:

Düzenli siklusları olan kadınlarda benzer yaş grubuna göre ovulasyon indüksiyonuna yetersiz cevabı yansıtır. Over rezervlerinin değerlendirilmesi ile infertilite tedavisinde başarıyı öngörmek mümkün değildir. Temel belirleyici faktör yaştır (39,40). Günümüzde over rezervini kesin tanımlayan faktör bulunmamaktadır. Yaş, bazal FSH düzeyi, E2-AMH seviyesinin değerlendirilmesi gibi birçok test yapılabilir (41).

2.2.3. Açıklanamayan infertilite nedenleri

İnfertil çiftler incelendiğinde herhangi bir neden bulunamaması durumudur (%10-30). Tanı konmadan önce diğer nedenler dışlanmalıdır. Gebeliği olumsuz etkileyebilecek nedenler ortadan kaldırılmalı ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir. İnfertilite süresi uzayan ve yaşı ileri olan kadınlarda fertilite ihtimali azalır (42).

Olası tüm nedenlerin tedavisine rağmen gebelik elde edilemeyebilir. Bunun nedeni over, uterus veya tubal faktörler gibi infertilite nedenlerinin açıklanamayan nedenlerle birliktelik gösterebilmesidir. Tedavinin amacı fekundabiliteyi normal popülasyona benzer seviyeye çıkartmaktır (4).

Açıklanamayan infertilitede IVF tedavisi diğer tedavilerden daha başarılıdır ve en etkin tedavidir. Çiftin yaşı, gebelik öyküsü önemlidir. Tedavi başlangıcından önce over rezervinin değerlendirilmesi başarı şansını arttırmak açısından gereklidir (4).

2.3. ENDOMETRİAL RESEPTİVİTE

Uterusun endometriyum tabakası, biyokimyasal faktör üreten ve vasküler yapılar içeren olarak kompleks bir dokudur. İmplantasyon süresince endometrium kalitesinin anlaşılmasında bazı kriterler önerilmektedir. Bu değerlendirmeler subjektif olması sebebiyle tartışmalıdır (43).

İmplantasyon; blastosist hücreleri ile endometrial doku arasında gelişmektedir.

Yetersiz uterin reseptivite, implantasyon başarısızlığının yaklaşık %66'sından sorumludur (44).

Normal döngü incelendiğinde embriyo ve endometrium arasında uyum vardır. Endometrium ile embriyo arasındaki bu ilişkinin bozulması IVF tedavisinde görülen implantasyon başarısızlıklarından sorumludur (45).

2.4. IVF

2.4.1. Tanımı ve Endikasyonları

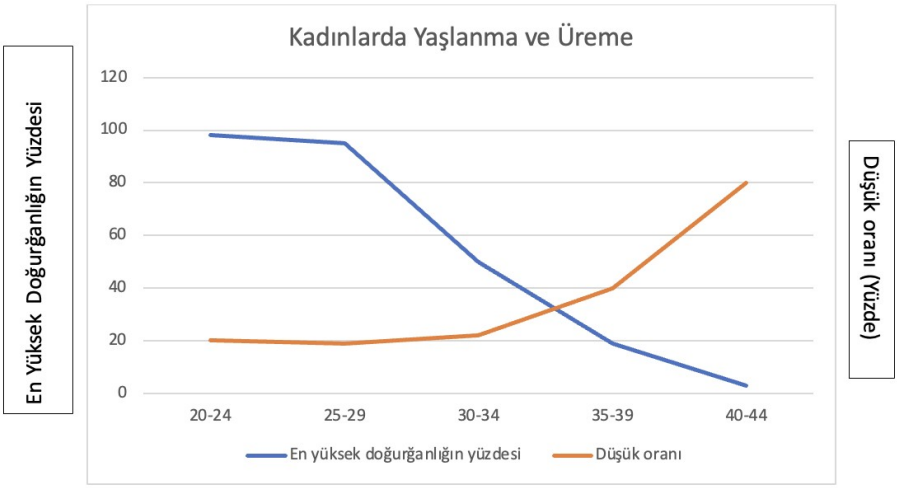
IVF tedavisi ile ilk canlı doğum 1978 yılında gerçekleşmiştir. Uzun yıllardır gerçekleşen yeni çalışmalar sayesinde gelişmektedir. IVF tedavisinin dezavantajları

maliyetin yüksek olması, ilaç kullanımına bağlı riskler ve çoğul gebelik riskinde artış olmasıdır. Bu nedenle her iki tubanın açık olması ve ciddi erkek faktörünün olmadığı durumlarda ilk tercih IVF değildir ve alternatif tedaviler uygulanmaktadır (46). Etkin tedavisi olmayan veya birden fazla nedene bağlı infertilite durumlarında ve diğer tedavi seçenekleri ile gebelik elde edilemiyorsa başvurulabilecek yöntem IVF'dir (47).

2.4.2. IVF Başarısını Etkileyen Faktörler

IVF tedavisi ile başarı elde edilebilmesi birçok faktöre bağlıdır. Tedavi öncesi başarıyı öngörmede en önemli faktörler kadın yaşı ve over rezervidir (47).

Yaş ilerledikçe normal popülasyonda gebelik ihtimali azaldığı gibi IVF tedavisi ile elde edilebilecek gebelik ihtimali de yaşla birlikte azalır. Ayrıca 40 yaş üzerinde yaşlanmaya bağlı oluşabilecek infertilite nedenlerinin IVF ile tedavi ihtimali düşüktür. Fakat genç yaşlarda görülebilecek nedenlerde IVF çözüm olarak daha başarılıdır. Yapılan bir çalışmada ilerleyen yaşlarda oosit toplanmadan önce siklus iptal edilme oranının arttığı, tedavi siklusunun canlı doğumla sonuçlanma ihtimalinin azaldığı gösterilmiştir(4).



Şekil 1 Kadınlarda Yaşlanma ile Doğurğanlık ve Düşük Oranı (4)

Over rezervi, folikül miktarının ve kalitesinin göstergesidir. Yapılan bir çalışmada oosit miktarı ile canlı doğum arasında güçlü bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. Kadında bulunan oosit miktarı genetik olarak belirlenmiştir ve yaşla

birlikte belirli düzeyde azalmaktadır. Oosit düzeyindeki bu azalma ile inhibin B seviyesi azalır. İnhibin B'nin negatif feedback etkisinin ortadan kalkması neticesinde FSH düzeyinde artış görülür. Yükselen FSH menstrüel siklus başında folikül gelişimini uyararak E2 seviyesinin daha erken yükselmesine, menstrüel siklusun kısalmasına neden olur. Bazal FSH düzeylerinde görülen artış neticesinde gebelik ihtimali azalmaktadır. Artışın 10 IU/l üzerinde olduğu artışlarda stimülasyon yanıtının kötü olabileceği öngörülebilir (47).

2.4.3. IVF öncesi değerlendirme

Temel olarak over rezerv testleri, mevcut semen kalitesi, uterin kavite değerlendirilmelidir. Bazal FSH ve AMH seviyesi, AFC, tedavi tercihini etkileyebileceği için siklus öncesi semen analizi, hastalıklar açısından tarama yapılmalıdır. İmplantasyon etkilenebileceği için uterin kavite IVF tedavisi öncesinde değerlendirilmelidir (47).

2.4.4. Ovaryan Stimülasyon

Tedavide amaç bir menstrüel siklusta birden fazla folikül gelişimini sağlamaktır. Böylece sayı ve kalite olarak yeterli düzeyde oosit elde edilmesi hedeflenmektedir. Fertilizasyona hazır hale getirilen spermler foliküllerden elde edilen kaliteli oositler ile fertilize edilir ve embriyo gelişimi sağlanır. Embriyolar uterin kaviteye transfer edilir. Bu süreçte en önemli aşamalardan biri elde edilen oositlerin sayı ve kalitesidir. Bu amaçla kullanılabilecek birçok tedavi protokolleri mevcuttur. Protokol tercihinde hasta yaşı, VKİ, over rezervi gibi birçok faktör etkilidir. Tercih edilebilecek protokoller zamanla değişiklik göstermiştir. Over hiperstimülasyonu veya yetersiz yanıt nedeniyle siklusun iptal edilmesi gibi durumlardan dolayı serum E2 düzeyi ve foliküler yanıta göre hastalar değerlendirilmelidir (48).

Tipik bir rejimde 3 aşama mevcuttur. İlk olarak eksojen gonadotropin tedavisi ile birden fazla folikül gelişimini uyarmak, sonraki aşamada GnRH antagonisti verilerek oosit toplanmadan önce ovulasyon gerçekleşmesini engellemek, üçüncü ve son aşama ise maturasyon indüksiyonu amacıyla hCG tipindeki LH 'ın aktive edilmesidir (47).

Herhangi bir uyarının yapılmadığı doğal siklus, klomifen sitrat ile minimal, klomifen sitrat tedavisine ek olarak ekzojen gonadotropinin uygulandığı hafif uyarım veya gonadotropinlerin yüksek dozda uygulaması gibi birden fazla rejim tanımlanmıştır.

2.4.4.1. Klomifen sitrat protokolü:

Stimülasyonda ilk kullanılan rejimlerdendir. Yerini daha etkin olması nedeniyle GnRH agonist-antagonistiyle hMG veya FSH'ın birlikte uygulandığı tedavi rejimlerine bırakmıştır (47).

Menstrüel siklusun 3.gününde tedaviye 100 miligram (mg)/gün dozda başlanır ve siklusun 8-10. gününe kadar uygulanabilir. Doğal sikluslara oranla siklus iptal oranları daha düşüktür. Elde edilecek oosit miktarı ve gebelik ihtimali daha fazladır. GnRH antagonistlerinin eklenmesi ve endojen LH pikinin suprese edildiği protokoller uygulanabilir (49).

Klomifen tedavisinin son gününde düşük dozda başlanan eksojen gonadotropinin kombine uygulaması ile multifoliküler gelişim amaçlanmaktadır. Maliyet olarak uzun protokole göre uygun olsa da elde edilen oosit sayısının yetersiz olması sebebiyle gebelik ihtimali daha düşüktür (47).

Ovaryan stimülasyonu dışında IVF tedavi sürecinde görülen prematür LH pikinin önlenmesinde de etkilidir. Yapılan çalışmalar klomifen stimülasyonunun bu piki önlemede etkin olduğunu göstermişir (50).

2.4.4.2. Uzun Protokol:

GnRH Agonist Down Regülasyonu ile Gonadotropin Stimülasyonu

GnRH agonisti ile hipofizer gonadotropin sekresyonu baskılanır. Endojen sekresyonun yerine eksojen agonist ile yönetilir. Bu sayede erken LH piki önlenmiş olur. Bu önlenme ile istenen boyut ve olgunlukta folikül elde edilinceye kadar tedaviye devam edilebilir (47).

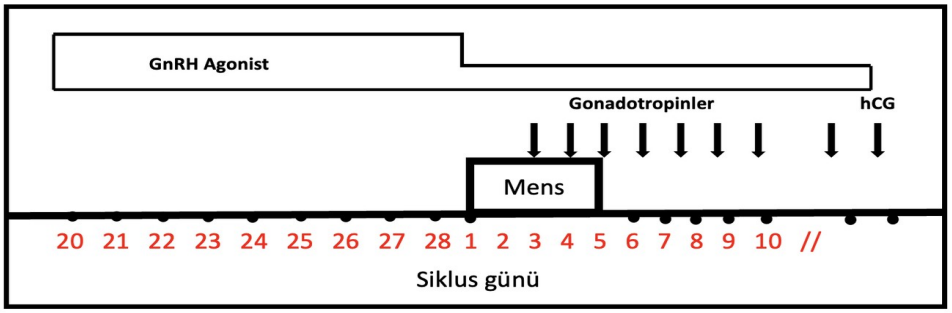
Çalışmalar bu rejimin yalnızca ekzojen gonadotropin ile uyarıldığı rejime göre oosit elde edilmesi ve gebelik ihtimali açısından daha başarılı olduğunu göstermiştir. Maliyet olarak daha yüksektir. Fakat GnRH agonistlerinin avantajlarının daha fazla olması nedeniyle antagonist protokoller yaygınlaşıncaya kadar temel tedavi olarak kullanılmıştır.

Ovulasyon sonrası ilk haftada endojen gonadotropin düzeyi düşük seviyededir. Hipofizer etki ile gonadotropin salınımına bağlı folikül gelişiminin en az tetiklendiği bu dönemde GnRH agonistine başlanır. 28 gün kabul edilen bir siklusta tahmini 21. güne denk gelen bu süreçte veya progesteron düzeyi ile teyit edilmesi sonrası tedaviye başlanır. Mentrüel düzensizliğe bağlı tedavi günü belirlenemeyen ve oral kontraseptif kullananlarda oral kontraseptif bırakılmadan 1 hafta öncesinde tedaviye başlanabilir (51). Ovaryan supresyon sağlandıktan sonra baskı sağlanabilecek dozda tedavi verilirken idame GnRH analoğu kullanılır (52).

Tablo 2 GnRH analogları ve doz şeması (47)

GnRH Analoğu	Kullanım şekli	Doz
Löprolit asetat	Subkutan	1 mg/gün
Nafarelin asetat	İntranazal	1200 mcg
Triptorelin	Subkutan	500-100 mcg
Buserelin asetat	Subkutan/intranazal	900 mcg

GnRH agonisti ile supresyon sağlandıktan sonra gonadotropin stimülasyonuna başlanır. Supresyonda kriter olarak estradiol düzeyinin 30-40 pg/ml, folikül çapının 10 mm üzerinde olmaması önemlidir. Bu süreçte agonist tedavisinin süresi arttırılabilir veya overde kist gelişimi görülebilir (47). Yüksek doz gonadotropin tedavisi sonrası östradiol düzeyindeki yükselmelere bağlı prematür LH piki görülür. GnRH agonist veya antagonistlerinin verilmesinin nedeni bu piki önlemektir. Bu durum gonadotropin desensitizasyonundan kaynaklanır (53).



Şekil 2 GnRH agonist ve Gonadotropin uygulaması protokolü (54)

Eksojen gonadotropinler hastanın değerlendirilmesi neticesinde 150 ile 300 IU arasında değişen dozlarda üriner FSH (uFSH), rekombinant FSH (rFSH) veya üriner hMG (menotropin) şeklinde uygulanabilir (47).

FSH analoglarından birinin tek başına uygulandığı çoğu hastada mevcut LH düzeyinin folikül gelişiminde yeterli olduğu görülmüştür (47).

Stimülasyon sonrası cevap E2 düzeyi ve Tv USG değerlendirilmesi ile yapılır. E2 düzeyinin değerlendirmesi için tedavi başlangıcından sonra 3-5 gün gerekir. 1-3 gün arayla yapılan E2 düzey ölçülmesi ile tedavinin doz düzenlemesi yapılır. Tedavi süreci seçilen foliküllerin 18 mm boyutunda, harici folikül boyutlarının 14 mm civarında iken maturasyonun da gerçekleşmiş olacağı aşamaya kadar devam edilir. Bu düzenlemeler neticesinde tedavi süresi 12 güne kadar uzayabilir. Bu süreçte endometrial kalınlık takibi yapılabilir. Fakat sadece endometrial kalınlık değerlendirilmesi ile tedavi protokolünün değiştirilmesi veya siklusun iptal edilmesi güvenilir değildir (47).

Folikül maturasyonu sağlandığında gelişimin tamamlanması için gereken evrede hCG uygulanması yapılır. Aşırı yanıt nedeniyle tedavi sürecinde ovaryan hiperstrimülasyon sendromu (OHSS) riski açısından dikkat edilmesi gerekir. Bu nedenle siklus iptali, tetikleme sonrası 7 güne kadar dopamin agonisti uygulaması, oosit toplanıp embriyo elde edildikten sonra transferin bekletilmesi gibi seçenekler uygulanabilir (47).

Yanıtın yetersiz olması gibi zorluklar nedeniyle yöntemler geliştirilmiştir. Kısa doz protokolleri veya günlük yüksek doz gonadotropin uygulanması gibi farklı tedavi yöntemleri uygulanabilir (47). Uzun protokollerde tedavi süresi uzun olsa da folikül gelişimi senkronize gerçekleşir. Fakat bu durum oosit kalitesini yansıtmaz.

Özetle GnRH analoğu kullanımı ve endojen sekresyon dolayısı ile over fonksiyonu baskılanarak eksojen tedavi sayesinde folikül gelişimi takip edilir ve yönetilir. FSH aracılığı ile gerçekleşen folikül seçimi engellenir ve eksojen tedavi ile birden fazla folikülün senkronize gelişmesi sağlanır. Bu sayede bazal FSH seviyesi yüksek olan hasta grubunda avantajlıdır. Bir diğer etkisi de endojen LH pikinin önlenmesi sayesinde kontrolsüz ovulasyon riski önlenebilir.

2.4.4.3. Kısa Protokol:

GnRH Agonist ‘flare’ gonadotropin stimülasyon protokolü

Rutin uygulanan kısa protokolde löprolid asetat 1 mg/gün dozda menstrüel siklusun başlangıcı ile başlanır ve doz azaltılması şeklinde devam eder. Tedavinin 3. gününde gonadotropin stimülasyonuna başlanır ve yanıt değerlendirilmesi ile doz düzenlemesi yapılabilir (47). Uzun süreli baskılamadan ziyade maksimum stimülasyon hedeflenir.

Kısa GnRH tedavisi antagonist rejimle eş düzeydeki gonadotropin uygulaması sonrasında daha fazla sayıda oosit elde edilmesini sağlar (47). Özellikle over rezervi azalmış, yetersiz yanıt veren hastalarda kullanılabilir (55,56).

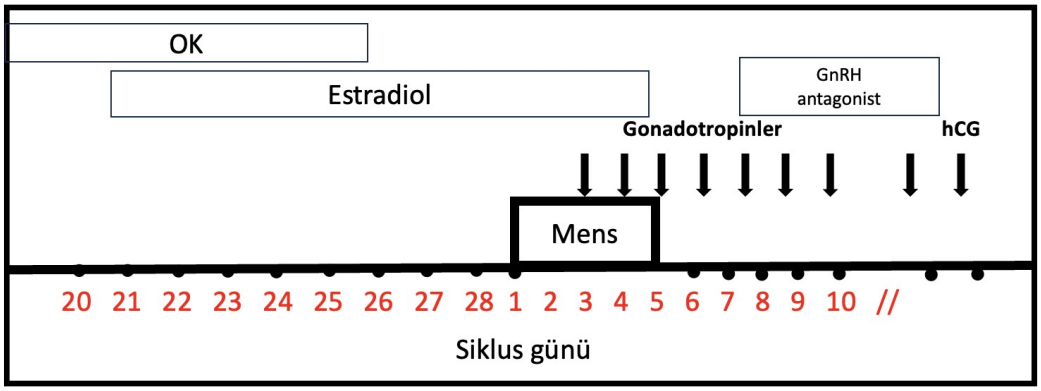
Endojen gonadotropinlerin suprese edilmemesinden kaynaklı LH piki de önlenmemiş olur. Ovulasyon riski daha fazladır. %10 civarındaki bir LH yükselmesi bile bu ovulasyonu gerçekleştirebilir. Folikül boyutu 12 mm civarında iken LH düzeyi kontrol edilmeli ve folikül takibi yapılmalıdır. Folikül gelişiminde önerilen sınır 18 mm civarındadır (57).

GnRH Antagonist Gonadotropin Stimülasyon Protokolü

GnRH antagonistlerinin agonistlere göre tedavi süresinin kısa olması ve daha az doz uygulanması gibi avantajları vardır. GnRH antagonist tedavisinde hedef erken pik yapabilecek LH ’ı suprese etmektir. Daha hızlı etki etmesi sebebiyle de daha geç dönemde uygulanabilir. Bu dönemde E2 düzeyi daha yüksektir ve östrojen eksikliğine bağlı bulguların görülmesi engellenir. GnRH antagonistleri agonistlere göre gonadotropinlerin salınımını daha fazla suprese eder. Güncel çalışmalar agonist ve antagonist rejimler arasında gebelik oranlarında anlamlı fark olmadığını göstermiştir (47).

Rutinde kullanılan tedavilerin protokolü standarttır ve gonadotropin stimülasyonundan 5-6 gün sonrasında veya folikül çapı değerlendirilmesinde çapının 14 mm’ye ulaşması ile başlanabilir. Gonadotropin stimülasyonundan ziyade folikül çapının değerlendirilmesi sonrası bireysel tedavi uygulanması ile daha başarılı sonuçlar elde edilebilir.

Tedaviden 5 gün öncesinde oral kontraseptif kullanımı foliküler senkronizasyon sağlanmaya çalışılır. Gonadotropin uygulama sürecini belirlemek için menstrüel siklusun başlangıcında E2 uygulanabilir. Bu uygulama ile FSH uyarılır ve folikül gelişimi baskılanır ve tedavi bitiminde gonadotropin başlanır. E2'nin farklı uygulandığı rejimler olsa da tedavide amaç FSH'ın baskılanmasıdır. E2 tedavisinin sonlanması ile FSH düzeylerinde yükselme görülür ve folikül gelişimi tetiklenir (47) (şekil 3).



Şekil 3 GnRH antagonist ve Gonadotropin uygulaması protokolü ((47)

Polikistik over sendrom (PCOS)'lu hastalarda LH 'ın sekrete olma ve pik yapma eğilimi vardır. Bu hastalar gonadotropin stimülasyonu sonrasında OHSS açısından daha risklidirler. Antagonist tedaviler yerine agonistlerin kullanımı ve oosit maturasyonunun hCG tedavisi ile başlatılması neticesinde OHSS riski daha düşüktür (47).

2.4.5. Ovulasyonun Tetiklenmesi

Matür oositler içeren foliküller geliştiğinde ovulasyon tetiklenir. Tetiklemede amaç oositin metafaz II evresine geçmesini sağlamaktır. Zaman içerisinde yapılan çalışmalar sayesinde bu amaçla farklı tedaviler uygulanmıştır. Günümüzde rekombinant hCG veya rekombinant LH kullanılmaktadır. Bunun yanında antagonist sikluslarında ovulasyon tetiklenmesinde GnRH analoğu kullanılabilir. OHSS riski GnRH analog kullanımında daha az görülsede luteal fazda yetmezlik görülebilir ve ek tedavi gerekebilir (58).

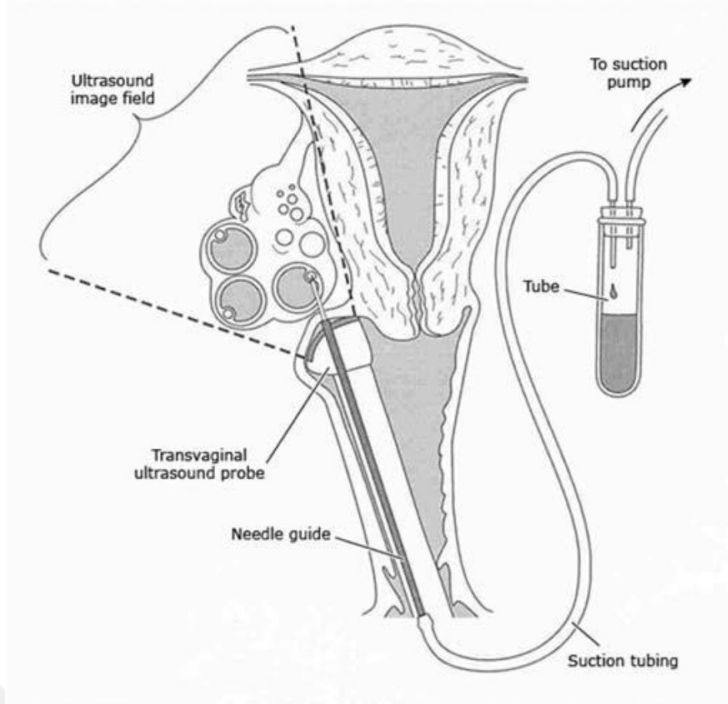
Ovulasyon tetiklemesinde Leuprolide asetat (1 mg), Buserelin asetat (0,5 mg), Triptorelin (0,2 mg) gibi GnRH analogları kullanılır (59).

Oosit maturasyonu sürecinde en fazla 8 oositin amaçlandığı bir stimülasyon rejimi önerilir (60).

Stimülasyon rejiminde hedef komplikasyonların azalması ve bir veya iki kaliteli embriyo transferinin gerçekleştirilmesidir. Transfer edilen embriyo sayısında kısıtlamadaki temel neden çoğul gebeliklerde görülen komplikasyonlardır. Ülkemizde 35 yaşının altında tek embriyo, 35 yaş üzerinde iki embriyo transfer edilmesi önerilmiştir (61).

2.4.6. Folikül Aspirasyonu

hCG uygulanır ve ortalama 34-36 saat sonrasında oosit toplanması açısından planlama yapılır. Oosit toplanmasında altın standart yöntem intravenöz sedasyon ve USG eşliğinde gerçekleştirilmesidir. Klavuz iğne ile hazırlanmış vajinal prob eşliğinde overler görüntülenerek yaklaşık 16 gauge çapında iğne ile foliküllere girilerek içerik aspire edilir. Aspirasyon sürecinde en fazla 3 ayrı noktadan olmak şartıyla 10 mm üzerindeki tüm folikül içerikleri aspire edilmelidir (47,62).



Şekil 4 Oosit toplanması (62)

İşlem sürecinde sık olmamakla birlikte vajinal kanama, ağrı, çok düşük oranda da olsa pelvik enfeksiyon gibi komplikasyonlar görülebilir.

Aspirasyon neticesinde elde edilen oositlerin yaklaşık %30'u bu süreçte immatür olabilir (47).

İmmatür oosit durumlarında beklenebilir. Matürite değerlendirilmesinde kumulus ve korona hücrelerinin morfolojik genişlemesi, polar cisimciğin varlığına, germinal vezikül yıkımı kullanılır. Matür oositler metafaz II evresinde ve polar cisimcikleri yoktur. Germinal vezikül kaybolmuştur. Germinal vezikülün kaybı mayoz devamının göstergesidir. Fertilizasyon sürecinde germinal veziküllerin %20'si spontan olarak 24 saat içinde metafaz II aşamasına geçer (63).

2.4.7. Fertilizasyon

Fertilizasyon işlemi mikroinseminasyon veya mikroenjeksiyon (ICSI) yöntemi ile gerçekleştirilebilir. ICSI tercihinde erkek faktörünün olması veya fertilizasyon ihtimalinin düşük olması önemlidir (47).

Sprem mastürbasyon ile elde edilir. Elde edilen ejekulattan sperm elde edilmesinde swim up veya dansite gradient santrifügasyonu yöntemleri kullanılır.

Elde edilen ve matür haldeki oositler, 50 binin üzerindeki hareketli spermin %20 civarı oksijen, %7 karbondioksit içeren %94 nemli ortamda 37 C'de 12-18 saatlik süre boyunca inkübe edilir (47).

Başarısız fertilizasyon öyküsünde veya erkek faktörlü infertilite durumlarında başarı oranlarını erkek faktörü olmayan faktör düzeyinde yükselten ICSI yöntemi kullanılır. Erkek faktörü olmayan çiftlerde konvansiyonel IVF yöntemine göre ICSI yönteminin üstün olmadığı gösterilmiştir (47).

2.4.8. Embriyo kültürü

İnkübatörler içinde gerekli ortam şartları sağlanır ve 2-5 gün bekletilerek embriyo gelişimi sağlanır. Bu sayede birden fazla embriyo gelişimi ile kaliteli olanın transfer amaçlı seçilmesi, dondurularak muhafaza edilmesi sağlanmış olur. Embriyoların kalitesinin belirlenmesinde blastomer sayısı, blastokistlerin morfolojisi, hatching gözlenmesi (zona pellusida dışına embriyo çıkmış olması), pronükleus skoru, insan lökosit antijeni (HLA-G) ekspresyonu gibi kriterler kullanılır (64).

2.4.9. Embriyo transferi

Embriyo transferi için ideal zaman oosit toplamasından sonraki 5. gün olsa da erken gelişimin herhangi bir evresinde transfer gerçekleştirilebilir. 3. veya 5.gün embriyosunun transfer edilmesinin başarı yönünden anlamlı farkı olmadığı gösterilmiştir. Blastokist kalitesi 5. gün transferinde önemlidir (64,65).

Transservikal yoldan yapılan transfer için farklı kataterler mevcuttur. Süreçte dikkat edilmesi gereken husus travma oluşturmadan fundusa 1 santimetre (cm) kadar yakın seviyeye embriyo bırakmaktır. Herhangi bir yaşta öploid olan embriyonun transfer edilmesi başarı ihtimalini arttırır (47).

2.5. KALBİN ELEKTROFİZYOLOJİSİ VE İLETİM SİSTEMİ

Kalp, kanın pompalanması gibi hayati fonksiyonları aksiyon potansiyeli sonrası kasılma ve ardından gevşeme gibi hareketleri düzenleyerek yerine getirir (66). Kalpte elektriksel iletimin kontrolü otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Otonom sinir sisteminin parasempatik lifleri negatif kronotrop ve negatif kronotrop etki gösterir (67).

Kalpte iletim sisteminde hücreler arası düğümler ve his demetleri mevcuttur. Bu lifler sayesinde ritmik kasılmalar gerçekleşir.

Kalpte özelleşmiş ve uyarılma özelliğine sahip lifler bulunur. Bunlardan en belirgin olanı sağ atriumda bulunan sinüs düğümü (SA nod)'dür. Sinüs düğümünde oluşan uyarı sağ atrium ve ventriküller arası düğüme iletilir (68). Bu düğüm triküspit kapak çevresindedir ve gecikmeli olarak iletiyi ventriküle yönlendirir. Bu gecikme ventrikülün dolumuna imkan tanır. Atrioventriküler düğümden ventriküle iletim his purkinje lifleri sayesinde olur (69).

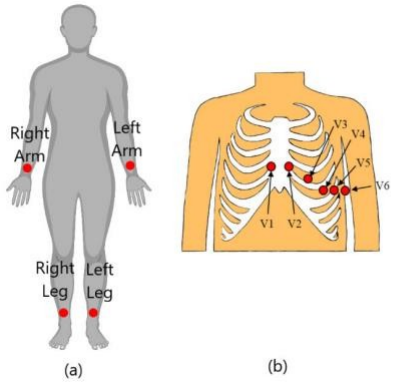
2.6. EKG

Kalpte elektriksel aktivitenin oluşmasında etkili olan depolarizasyon ve repolarizasyonun vücuda yerleştirilen elektrotlar aracılığı ile ölçülmesi ve kağıda dökümante edilmesidir. 1902 yılında bulunmuştur ve noninvaziv tanı yöntemidir (70).

Elektrokardiyografi kâğıdında bulunan 1 mm genişliğindeki küçük karelerden her biri 0,1 mV genliğindedir ve bu da 0.04 saniyedir. Her 5 küçük kare bir büyük kareyi oluşturur. Kâğıdın yatay ekseni zamanı grafiğini, dikey ekseni voltajı gösterir (71).

Derivasyon, ekstremiteye yerleştirilen elektrot çiftleri arasındaki potansiyel farkı yansıtır. D I, sağ kol ile sol arasındaki, D II sol bacak ile sağ kol arasındaki, D III ise sol bacak sol kol arasındaki potansiyel farkı gösterir (72). Bu ekstremite derivasyonları bipolardır.

Vücut yüzeyine yerleştirilen 10 elektrod ve 12 adet derivasyondan (6'sı göğüs, 6'sı ekstremite) oluşur. aVR, aVL, aVF ve göğüs derivasyonları unipolardır ve pozitif elektrodlardır. Ekstremitede derivasyonlar olan DI, DII, DIII ise bipolar derivasyonlarıdır. Göğüs derivasyonları Louis açısı kullanılarak vücut yüzeyine yerleştirilir (73) (şekil 5). Tablo 3'de EKG'de elektrot yerleşiminden bahsedilmiştir (74).



Şekil 5 Standart EKG Çekiminde Ekstremite (a) ve Göğüs Elektrodları (b) Yerleşimi (73)

Tablo 3 EKG'de elektrot yerleşimi (74)

Derivasyon	**Pozitif Elektrod**	**Negatif Elektrod**
Bipolar Ekstremite		
D I	Sol kol	Sağ kol
D II	Sol bacak	Sağ kol
D III	Sol bacak	Sol kol
Unipolar Ekstremite		
AVR	Sağ kol	Santral Terminal
AVL	Sol kol	Santral Terminal
AVL	Sol bacak	Santral Terminal
Göğüs		
V1	Sağ 4. İnterkostal aralık ile sternumun birleştiği nokta	Santral Terminal
V2	Sol 4. İnterkostal aralık ile sternumun birleştiği nokta	Santral Terminal
V3	V2-V4 arası mesafenin orta noktası	Santral Terminal
V4	5. interkostal mesafenin midklavikular hat ile kesiştiği nokta	Santral Terminal
V5	V4 ile V6 arası	Santral Terminal
V6	5. interkostal mesafenin midaksiller hat ile kesiştiği nokta	Santral Terminal

2.6.1. EKG' deki Dalga, Segment ve Aralıklar

Elektriksel aktivite ile oluşan defleksiyonlar EKG'de dalgalanma şeklinde görülür. Pozitif elektroda yaklaşan depolarizasyon/repolarizasyon ile pozitif, uzaklaşan yanıt ile negatif dalga görülür. Değişim olmaması durumunda düz çizgi olarak devam eder. EKG üzerinde oluşan dalgalar arasındaki kısımlara segment, uzaklıklara ise interval denir. Bu dalgalar, P, Q, R, S, T ve U dalgalarıdır (75). EKG dalgalarından aşağıda bahsedilmiş ve şekil 6'da gösterilmiştir (76).

P dalgası amplitüd olarak 2,5 mm altındadır ve süresi 0,11 sn üzerinde olmamalıdır (77). Atrial depolarizasyonu temsil eder.

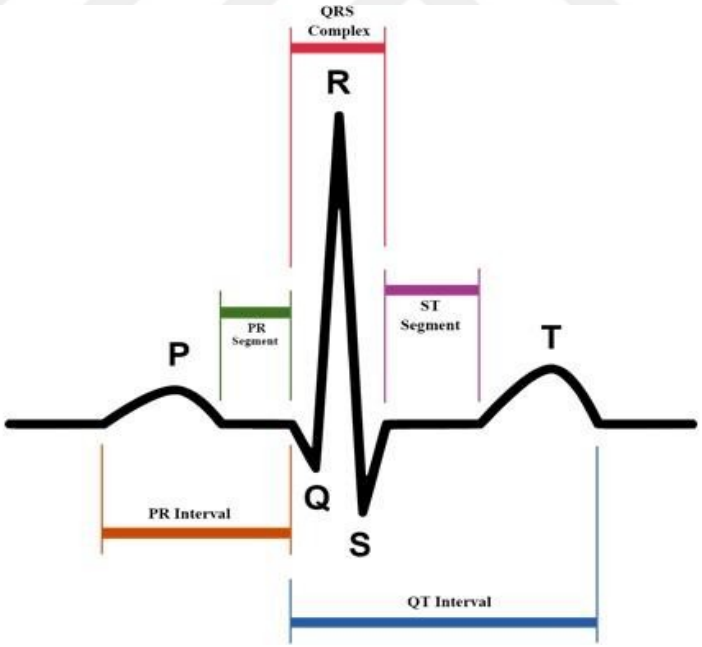
PR intervali: P dalgasının başından QRS kompleksinin başladığı zamana kadar geçen bölümdür. Atriumdan gelen uyarının atrioventriküler alanı geçtiği bu süre 0,12 sn ile 0,2 sn arasındadır ve ventriküler doluşun gerçekleştiği zamana karşılık gelir (77).

QRS kompleksi: Ventriküler depolarizasyona temsil eden QRS kompleksi 0.10 sn altındadır. Uyarı sürecinde gelişecek dal bloğu bu süreyi uzatır (77).

ST segmenti: Ventriküler repolarizasyona karşılık gelir. QRS kompleksi ile T dalgası arasındaki mesafedir. Bu arada J noktası bulunur (77).

T dalgası: Ventriküler repolarizasyonun ST segmentinden sonraki kısmına karşılık gelir. Net bir amplitüd sınırı olmasa da önerilen derivasyon amplitüd değeri ekstremitede 5 mm, göğüs derivasyonlarında ise 10 mm'dir (78).

U dalgası: T dalgasını takiben görülür ve ventriküler repolarizasyonun son aşamasına karşılık geldiği düşünülür (77).



Şekil 6 EKG dalgaları (76)

2.7. Kardiyak Aksiyon Potansiyelinin Elektrokardiyograma Yansıması

Miyositlerd transmemabran potansiyeline bağlı aksiyon potansiyeli gözlenir. Kardiyak depolarizasyon Na^+'un içe akımı ile oluşurken repolarizasyon dalgası ise Ca^+'un içe geçişi, dışa K^+ geçişi neticesinde oluşur. Depolarizasyon ve repolarizasyonu oluşturan bu elektrolit transferlerindeki bozulmalara bağlı QRS ve QT aralığında değişimler görülür (79).

2.8. Depolarizasyon-Repolarizasyon Anormallikleri ve Aritmi

2.8.1.Uzun QT Sendromu (LQTS)

Kardiyak repolarizayon uzaması ile karakterize EKG değerlendirilmesinde QT süresinde uzamaya sebep olan genetik ve çevresel faktörler neticesinde görülebilen T dalga patolojilerinin izlendiği bir sendromdur. İlaç kullanımı, hastalıklar sonrasında iyon kanallarında değişimlere neden olabileceği için kazanılmış olarak sonradan da gelişebilir (80,81).

Konjenital uzun QT sendromunda birçok gen ve iyon kanalı etkilenebileceğinden farklı sendromlarla ilişkisi belirlenmiştir (82). Kazanılmış uzun QT sendromunda sebep olarak ilaç kullanımları, hastalıklar gösterilmiştir (83).

2.8.2.Kısa QT Sendromu (SQTS)

Kesin tanısında schwatz skorunun kullanıldığı veya 360 ms ve altındaki QT aralığına sahip kişilerde aritmiye yatkınlığa sebep olabilecek iyon kanalındaki bozukluklardır (84,85). Refrakter evredeki ve repolarizasyon süresindeki kısalmalaa bağlı aritmiler gelişebilir (84).

2.8.3. Brugada Sendromu

Sebebi net olarak belirlenememiş genelde uykuda görülen kardiyak arreste bile sebep olabilecek bir J dalga sendromudur. Depolarizasyon ve repolarizasyon dalgaları arasındaki uyumsuzluktan kaynaklandığı düşünülmektedir (86).

2.8.4. Erken Repolarizasyon Sendromu

EKG değerlendirmesinde en az iki ardışık derivasyon değerlendirilmesinde J noktası ve ST segmentinde yükselmenin görüldüğü bir J dalga sendromudur. Genelde semptom vermemesi ve düşük mortaliteye sahip olması, toplumun yaklaşık

%10'unda görülebilse de kötü huylu olarak değerlendirilmeyen bir sendromdur. Depolarizasyon ve repolarizasyon dalgalarını etkileyerek aritmi oluşumuna sebep olabilir (87).

2.9. EKG'DE ARİTMİ RİSKİNİ ÖNGÖREBİLEN PARAMETRELER

2.9.1. QT-QTc

QT aralığı kardiyak aritmi ile ilişkilidir. EKG'de stabil bir çizgi üzerinde birkaç atımın olduğu artefaktların izlenmediği alanlarda belirlenir.

QRS başlangıcı ile T dalgasının tamamlandığı ara mesafedir. Ventriküler depolarizasyon-repolarizasyonu yansıtan mesafedir. Kalp hızının artması ile bu mesafe kısalırken, kalp hızının azalmasıyla QT intervali uzar (77). Farklı formüllerle kalp hızı ile QTc değeri belirlenebilir.

Kalp atım hızı ile belirlenen ve düzeltilen QT 0,33 ile 0,44 saniye aralığındadır (77).

2.9.2. QTd

12 farklı derivasyona ait QT'den elde edilen QTd, repolarizasyon farklılıklarını yansıtır. Artimide QT farkı için hata payları neticesinde 80-100 ms kabul edilir. Fakat teorik olarak derivasyondan derivasyona kabul edilen QT sınırı 50 ms 'dir (88,89). Re-entry aktivitesi için aralıklı olarak repolarize olması ile miyokardda akım gerçekleşir. Myokardial liflerde görülen akım ile uyarılmalar görülür ve iletimde devre oluşturur (90). Repolarizasyon ile oluşan bu devreler arası bağlantı sonrası QTd'de görülen değişimlerin aritmiyi öngörebileceği düşünülmüştür. Aritmiyi kesin yansıttığı bilinmemektedir. Kardiyak hastalık durumları bulunan hastalarda QTd'nın aritmi ile ilişkisinin bulunduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (91).

2.9.3. Tp-e

T dalgasının pik yaptığı mesafe ile sonlandığı mesafedir. Transmural repolarizasyonu temsil eder (92,93). Tp-e ile aritmi riskinin belirlenebileceğini savunan çalışmalar mevcuttur (94). V5 derivasyonunda süresi ortalama 92-94 milisaniye (ms) 'dir (95). Yapılan çalışmalarda aritmi göstergesi olması açısından net

bir eşik değer belirlenememiştir. Eşlik eden hastalıklar varlığında anlamlı olan süre farklılık göstermiştir (96).

T dalgasının tepesini epikardiyal hücreler gösterir ve repolarizasyon ilk burada tamamlanır. T dalgasının bitişi ise midmiyokardiyal hücrelerin son olarak tamamlandığı aşamaya karşılık gelir. Repolarizasyonun başlaması ve sonlanması arasındaki süreçte repolarizasyon dağılımı görülür (97). Bu sürecin süre olarak karşılığı 40 ile 110 ms'dir ve bu süre normal kabul edilir. Sürenin uzadığı durumlarda aritmi görülme ihtimali artar (88).

2.9.5. iCEB- iCEBc

Depolarizasyon dalgasının refrakter dönem mesafesi dalga boyunu temsil eder ve λ ile ifade edilir. Bu mesafe ile iletim hızının çarpılması sonucu dalga boyu uzaması veya kısalması aritmiye sebep olabilir. Bahsedilen bu dalga boyunun EKG'deki karşılığına iCEB denir. Non invaziv bir ölçüm yöntemidir (98).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

T.C. KTO Karatay Üniversitesi Rektörlüğü Tıp Fakültesi Dekanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu, 26.09.2024 tarihli toplantısında, "Tüp bebek tedavisi sırasında görülen suprafizyolojik düzeydeki östrojen seviyelerinin kardiyak elektrofizyoloji üzerine etkileri" başlıklı araştırma proje önerisini 2024/026 karar sayısı ile değerlendirip etik açıdan uygun bulmuştur. Çalışmamız, belirlenen etik kurallara uygun olarak yürütülmüştür (Ek-1).

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ, TÜRÜ VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Bu prospektif ve gözlemsel çalışma, 15 Aralık 2024 ile 31 Ocak 2025 tarihleri arasında Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Tüp Bebek Ünitesine başvuran ve tüp bebek tedavisi uygulanan 62 hastayı kapsamaktadır. Çalışma süresince, belirtilen tarih aralığında başvuran ve çalışma kriterlerini karşılayan olgular seçilmiştir. Dahil edilme kriterleri arasında, kardiyoloji polikliniğine yapılan konsültasyon sonucunda herhangi bir kardiyak patoloji bulunmamış olması yer almaktadır. Katılım kriterleri aşağıdaki gibidir:

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardır:

- 18 ile 40 yaş arası tüp bebek tedavisi planlanan hastalar.

Çalışmanın dışlama kriterleri ise aşağıdaki gibidir:

- 18 yaş altı ve 40 yaş üstü hastalar.
- Adetin 2. günü ölçülen bazal hormon değerlerinde estradiol seviyesi 50 ng/L üzerinde olan hastalar.
- Bilinen kronik hastalığı olanlar (diabetes mellitus, hipertansiyon, romatolojik hastalıklar, hipertiroidi, hipotiroidi vb.).
- Tüp bebek tedavisi dışında ilaç kullanımı olanlar.
- Sigara ve alkol kullananlar.
- Ailede kalp hastalığı öyküsü olanlar.
- Daha önce miyokard infarktüsü (MI) öyküsü, anjiyo öyküsü, kalp yetmezliği ve herhangi bir kalp hastalığı olanlar.
- Daha önce kalp damar cerrahi operasyon öyküsü olanlar.

Çalışmaya alınan tüm hastalar menstrüasyonun 2-3. günü ovaryan stimülasyona başlamaya engel bir durum olup olmadığı yönünde TV USG ile değerlendirilmiş ve antral folikül sayıları belirlenmiştir. Tüm hastalara kısa flexible antagonist protokol başlandı. Antagonist protokolde; menstrual siklusun 3. gününde hastanın USG bulgularına, VKİ ve varsa önceki tedavi öyküsüne göre başlangıç dozu belirlenerek 150-300 IU doz aralığında günlük gonadotropin (Meriofert, IBSA, İsviçre ve/veya Gonal F, Merck, Almanya) enjeksiyonları başlanmıştır. 2-3 gün aralarla yapılan USG takiplerinde önde giden folikül çapı 12-14 mm'ye ulaştığında, hipofizer baskılama amacıyla günlük 0,25 mg GnRH antagonist (Cetrotide, Merck, Almanya) enjeksiyonları başlanmış ve hCG ile tetikleme yapılacak güne kadar devam edilmiştir. Her iki protokolde de önde giden folikül ortalama çapı 18 mm'i geçtiğinde ve eğer varsa takip eden foliküller 14 mm veya üzerinde ise ovulasyonun tetiklenmesi için 250 µgr rekombinant hCG (Ovitrelle, Merck-Serono, İtalya)

uygulanmıştır. Ovulasyonun tetiklenmesini takiben 34-35. saatlerde, sedoanaljezi altında TV olarak oosit toplama işlemi gerçekleştirilmiştir.

Tüp bebek tedavisi başlangıcında ilk EKG çekilmiş, tedavi sürecinin sonunda, hCG uygulaması yapıldığı gün ise kontrol EKG'si alınmıştır. Rutin kan tetkikleri sabah saatlerinde gerçekleştirilmiş, günlük varyasyonları minimize etmek amacıyla EKG çekimleri saat 09:00'da yapılmıştır. EKG örnekleri taranmış, dijital ölçümler yapılmış ve kardiyolog tarafından değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler istatistiksel olarak incelenmiş ve estradiol düzeyleri ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

3.3. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Araştırmada verilerin analiz edilmesi için IBM SPSS 27 paket programı kullanılmıştır. Sürekli veriler normal dağılım gösterenlerde ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyenlerde medyan (25-.75. çeyreklik) olarak, kategorik veriler ise frekans ve yüzde olarak gösterilmiştir. Kan parametreleri ve EKG'de bakılan parametrelerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırmasında normal dağılım gösterenler için bağımlı gruplar t-testi, normal dağılım göstermeyenler için Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır. Bağımlı gruplar t-testi ve Wilcoxon işaretli sıralar testi için etki büyüklükleri hesaplanmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkide iki değişken de normal dağılım gösteriyorsa Pearson momentler çarpım korelasyon testi, iki değişkenden en az biri normal dağılım göstermiyorsa Spearman'ın sıralama korelasyon testi kullanılmıştır. Bir bağımsız değişkenin normal dağılım gösteren bağımlı değişkeni yordamasında basit doğrusal regresyon analizi kullanılmıştır. Tüm analizler için istatiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Gonadotropin tedavisi alan katılımcıların tanıtıcı bilgiler ve kan parametrelerinin dağılımı Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4 Gonadotropin Tedavisi Alan Katılımcıların Tanıtıcı Bilgiler ve Kan Parametrelerinin Dağılımı (N=62)

Tanıtıcı Bilgiler				**N**	**%**
IVF Endikasyonu	Açıklanamayan İnfertilite (n)			18	29.0
	Erkek Faktör (n)			21	33.9
	Kötü Over Rezervi (n)			23	37.1
		Min.	**Maks.**	**x̄**	**SS**
Yaş		21	40	31.06	5.37
VKİ		22	29	26.85	1.87
Kan Parametreleri		**Min.**	**Maks.**	**x̄**	**SS**
WBC (10^3/µL)		3.87	16.68	7.50	2.37
HB (g/dl)		9.6	15.2	13.01	1.66
HCT (%)		28.6	46,4	41.15	7.44
AST (U/L)		7	38	18.66	5.37
ALT (U/L)		8	64	17.21	9.46
BUN (mg/dl)		4	15	9.37	2.36
Ürik Asit (mg/dl)		1.9	18.0	4.44	2.02
Kreatin (mg/dl)		0.40	0.86	0.63	0.09
NA (mmol/L)		135	144	140.03	1.98
K (mmol/L)		3.6	5.0	4.55	0.68
Prolaktin (µg/L)		7.8	23.2	15.93	4.46
TSH (mU/L)		0.40	2.57	2.17	0.98
FSH (U/L)		3.33	17.60	7.34	2.66
LH (U/L)		1.96	19.40	7.17	3.30
Estradiol (ng/L)		22	50	39.01	7.92

Tablo 4 incelendiğinde yaş ortalaması 31.06±5.37 yıl ve VKİ ortalaması 26.85±1.87kg/m^2 olan gonadotropin tedavisi alan katılımcıların IVF endikasyonu olarak %29'unda açıklanamayan infertilite, %33.9'unda erkek faktör ve %37.1'inde kötü over rezervi vardır.

Gonadotropin tedavisi alan katılımcıların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan parametrelerine ait değerlerinin analiz sonuçları Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5 Gonadotropin Tedavisi Alan Katılımcıların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Kan Parametrelerine Ait Değerlerinin Analizi (N=62)

Kan Parametreleri	**Tedavi Öncesi** **x̄±SS**		**Tedavi Sonrası** **x̄±SS**		**t**	**p***	**Etki Büyüklüğü**
BUN (mg/dl)	9.37±2.36		8.51±2.76		2.256	**0.028**	0.287
Kreatin (mg/dl)	0.63±0.09		0.60±0.09		3.090	**0.003**	0.392
Prolaktin (µg/L)	15.93±4.46		15.69±6.60		0.263	0.793	0.033
TSH (mU/L)	2.17±0.98		2.50±1.06		-2.894	**0.005**	0.368
Estradiol (ng/L)	39.01±7.92		2619.97±1630.62		-12.453	**<0.001**	1.582
	Med. (25.-75. Ç.)	**x̄±SS**	**Med. (25.-75. Ç.)**	**x̄±SS**	**Z**	**p****	**Etki Büyüklüğü**
WBC(10^3/µ)	6.98 (5.91-8.76)	7.50±2.37	9.44 (8.41-10.87)	9.6±2.16	-5.711	**<0.001**	0.725
HB (g/dl)	13.50 (12.48-14.20)	13.01±1.66	12.95 (11.75-13.50)	12.50±1.51	-5.058	**<0.001**	0.653
HCT (%)	41.20	41.15±	39.65	38.20±	-4.468	**<0.001**	0.572

	(39.10-43.53)	7.44	(36.65-42.10)	32.19			
AST (U/L)	18.00 (15.00-22.00)	18.66± 5.37	18.00 (14.00-23.00)	20.65± 13.58	-0.197	0.844	0.027
ALT (U/L)	15.00 (12.00-19.00)	17.21± 9.46	15.50 (12.00-21.50)	21.36± 16.92	-1.055	0.291	0.137
Ürik Asit (mg/dl)	4.25 (3.48-5.05)	4.44±2.02	4.15 (3.40-4.70)	4.06±1.01	-1.229	0.219	0.163
NA (mmol/L)	140.0 (139.0-141.0)	140.03± 1.98	139.0 (137.8-140.0)	136.92± 15.47	-3.611	**<0.001**	0.487
K (mmol/L)	4.50 (4.20-4.60)	4.55±0.68	4.40 (4.20-4.60)	4.62±1.64	-1.332	0.183	0.183
FSH (U/L)	6.88 (5.57-8.23)	7.34±2.66	7.10 (5.87-9.05)	8.16±3.67	-1.524	0.128	0.197
LH (U/L)	6.53 (5.10-8.43)	7.17±3.30	3.86 (2.36-6.72)	5.22±4.38	-3.744	**<0.001**	0.475

*Bağımlı gruplar t-testi, **Wilcoxon işaretli sıralar testi, x̄=Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, Med: Medyan, 25.-75. Ç: 25. ve 75. çeyreklik

Tablo 5 incelendiğinde gonadotropin tedavisi alan katılımcıların BUN, kreatin, TSH, estradiol, WBC, HB, HCT, NA ve LH değerlerinin öntest-sontest açısından anlamlı olarak farklılaştığı bulunmuş ($p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.05$) olup BUN, kreatin, HB, HCT, NA ve LH değerleri tedavi öncesinden tedavi sonrasına doğru azalmışken; TSH, estradiol ve WBC değerleri artmıştır.

Gonadotropin tedavisi alan katılımcıların tedavi öncesi ve tedavi sonrası EKG'de bakılan parametrelere ait değerlerinin öntest-sontest analiz sonuçları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6 Gonadotropin Tedavisi Alan Katılımcıların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası EKG'de Bakılan Parametrelere Ait Değerlerinin Öntest-Sontest Analizi (N=62)

EKG'de Bakılan Parametreler	**Tedavi Öncesi**		**Tedavi Sonrası**				
	x̄±SS		**x̄±SS**		**t**	**p***	**Etki Büyüklüğü**
HR***	79.24±14.22		81.18±14.45		-1.510	0.136	0.192
P-R	138.50±20.59		144.53±19.31		-2.811	**0.007**	0.357
J-TP	208.74±30.52		216.56±30.98		-2.943	**0.005**	0.374
	Med. (25.-75. Ç.)	**x̄±SS**	**Med. (25.-75. Ç.)**	**x̄±SS**	**Z**	**p****	**Etki Büyüklüğü**
R-R	76.00 (68.75-85.25)	77.87± 13.99	73.00 (67.25-83.00)	76.29± 14.56	-1.758	0.079	0.239
QRS	86.50 (81.00-91.25)	86.92± 9.30	87.00 (81.00-92.00)	100.97± 103.71	-0.191	0.849	0.025
QT	357.0 (342.8-378.5)	364.76± 37.58	363.0 (347.0-378.3)	363.95± 26.18	-0.632	0.527	0.081
QTc	410.0 (396.0-426.3)	412.97± 26.17	422.0 (405.3-436.0)	418.79± 21.35	-2.928	**0.003**	0.375
TP-E2	80.00 (70.00-82.00)	77.44± 13.66	83.50 (80.00-89.25)	84.26± 10.97	-5.291	**<0.001**	0.683

*Bağımlı gruplar t-testi, **Wilcoxon işaretli sıralar testi, x̄=Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, Med: Medyan, 25.-75. Ç: 25. ve 75. Çeyreklik ***HR: Kalp hızı

Tablo 6 incelendiğinde gonadotropin tedavisi alan katılımcıların P-R, J-TP, QTc ve TP-E2 değerlerinin öntest-sontest açısından anlamlı olarak farklılaştığı bulunmuş ($p<0.001$, $p<0.01$) olup P-R, J-TP, QTc ve TP-E2 değerleri tedavi öncesinden tedavi sonrasına doğru artmıştır.

Gonadotropin tedavisi alan katılımcıların tedavi öncesi ile tedavi sonrası farkı estradiol düzeyleri ile tedavi öncesi ile tedavi sonrası farkı EKG'de bakılan parametreler arasındaki ilişkinin sonuçları Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7 Gonadotropin Tedavisi Alan Katılımcıların Tedavi Öncesi ile Tedavi Sonrası Farkı Estradiol Düzeyleri ile Tedavi Öncesi ile Tedavi Sonrası Farkı EKG'de Bakılan Parametreler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (N=62)

	Estradiol	
	r	**p**
HR	-0.065	0.617
R-R	*0.116*	0.370
P-R	*-0.021*	0.870
QRS	*-0.105*	0.415
QT	*-0.077*	0.551
QTc	*-0.326**	**0.010**
TP-E2	*0.011*	0.931
J-TP	0.252*	**0.048**

*p<0.05, İtalik olarak verilen korelasyon katsayıları Spearman'ın sıralama korelasyon testi, diğerleri ise Pearson momentler çarpım korelasyon testiyle hesaplanmıştır.

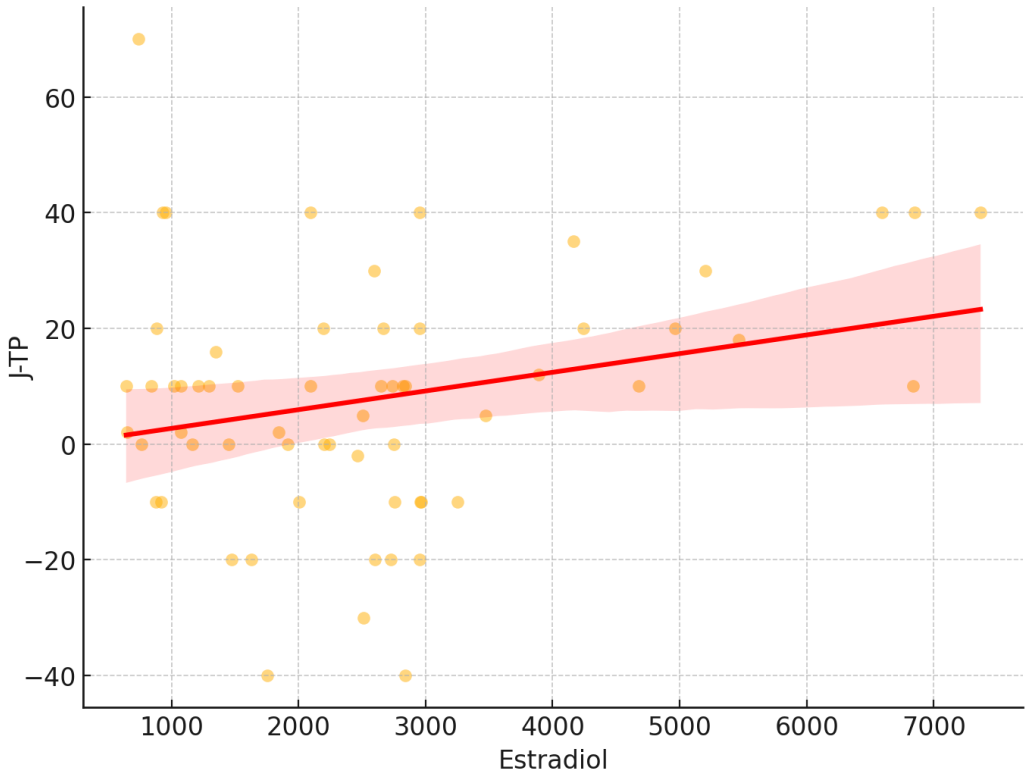
Tedavi öncesi ile tedavi sonrası estradiol düzeyleri farkı ile tedavi öncesi ile tedavi sonrası QTc düzeyleri arasında orta düzeyde negatif yönlü (r_S=-0.326, $p<0.05$) ve J-TP düzeyleri arasında düşük düzeyde pozitif yönlü ($r=0.252$, $p<0.05$) anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Gonadotropin tedavisi alan katılımcıların tedavi öncesi ile tedavi sonrası farkı estradiol düzeylerinin tedavi öncesi ile tedavi sonrası J-TP düzeyleri üzerindeki etkisini incelemek amacıyla yürütülen basit doğrusal regresyon analizi sonuçları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8 Gonadotropin Tedavisi Alan Katılımcıların Tedavi Öncesi ile Tedavi Sonrası Farkı Estradiol Düzeylerinin Tedavi Öncesi ile Tedavi Sonrası J-TP Düzeyleri Üzerindeki Etkisini İncelemek Amacıyla Yürütülen Basit Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçları (N=62)

Model	**B**	**SH**	**β**	**t**	**p**
Sabit	-0.510	4.882	-	-0.104	0.917
Estradiol	0.003	0.002	0.252	2.015	**0.048**
R=0.252, R^2=0.063, $F_{(1-60)}$=4.059, **p=0.048**					

Oluşturulan regesyon modelinin anlamlı olduğu tespit edilmiştir (R=0.252, $F_{(1-60)}$=4.059, p<0.05). Tedavi öncesi ile tedavi sonrası farkı estradiol düzeyleri tedavi öncesi ile tedavi sonrası J-TP düzeylerine ilişkin varyansın % 6.3'ünü açıklamaktadır (R^2=0.063).



Grafik 1. Gonadotropin Tedavisi Alan Katılımcıların Tedavi Öncesi ile Tedavi Sonrası Farkı Estradiol Düzeylerinin Tedavi Öncesi ile Tedavi Sonrası J-TP Düzeyleri Üzerindeki Etkisinin Regresyon Grafiği

E2'deki her 1 birimlik artış, J-TP'de 0.003 birimlik bir artışa neden olmakta olup ancak bu etki çok küçüktür ($B=0.003$, $p<0.05$).

5.TARTIŞMA

Doğal ölümlerin yaklaşık %10-15'inde sebep ani kardiyak ölümlerdir. Ani kardiyak ölümler genel olarak kalp yetmezliği gibi yapısal patolojisi bulunan kişilerde görülür. Yapısal kardiyak patolojisi olmayanlarda aritmiye bağlı ölüm sıklığı kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir (8). Kadınlar erkeklere göre kardiyovasküler hastalık açısından daha düşük riske sahiptirler. Menapoz sonrası dönemde bu risk artmaktadır. Bu durum östrojen düzeyindeki düşüklüğe bağlanmış ve östrojen seviyelerindeki azalma ile kardiyovasküler hastalık riskinin artabileceğini düşündürmüştür. Fizyolojik düzeyde görülen düzeylerin kardiyovasküler hastalıklar üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğu bilimektedir (99).

Kadınlar erkeklere göre ventriküler aritmi açısından iki kat daha fazla riske sahiptir (100). Ayrıca konjenital uzun QT sendromu ve ilaçla ilişkili torsades de pointes gelişimi için de bağımsız risk faktörüdür (101). Aritmi riskinin artışına sebep olan nedenleri belirlemek amacıyla günümüzde çalışmalar yapılmaktadır.

Dünyada yılda 1,5 milyon kadın infertilite nedeniyle tedavi edilmektedir. Bu hastalarda eksojen gonadotropinlere bağlı estradiol düzeyinde yükselmeler görülür. E2 düzeyindeki yükselmelerin kardiyak elektrofizyoloji üzerine etki etmesi ve kardiyak disritmiler açısından risk oluşturup oluşturmadığı amacıyla bu çalışma yapıldı.

Çalışmamızda gonadotropin tedavisi sonrasında östradiol düzeyinde yükselme görülen katılımcıların P-R, J-TP, CQT ve TP-E2 değerlerinin anlamlı olarak farklılaştığı bulunmuş ($p<0.001$, $p<0.01$) olup P-R, J-TP, QTc ve TP-E2 değerleri tedavi öncesinden tedavi sonrasına doğru artmıştır.

QT aralığına cinsiyet hormonlarının etkisinin değerlendirildiği farklı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda etki kesin olarak gösterilmese de E2'nin genelde QTc aralığında uzamaya neden olduğu, progesteronun ise tam tersi etki ettiği düşünülmektedir. Ayrıca bu hormonların prematüre ventriküler kasılmalar (PVC) ve

prematür atriyal kasılmalar (PAC) gibi belirli aritimiler üzerindeki etkileri ile ilgili de kısıtlı çalışma bulunmaktadır (102).

Hormonal değişimlerle QT aralığındaki değişikliklerin incelendiği literatürde çeşitli çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmiştir. Hulot ve arkadaşlarının menstrüel döngü esnasında estradiol düzeylerindeki değişikliklerin QT süresi üzerine etkilerini incelediği çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde anlamlı bir fark saptanmamıştır (103).Buna karşın, Nakagawa ve arkadaşlarının 2006 yılındaki çalışmalarında, QT aralığında bir kısalma gözlemlendiği rapor edilmiştir (101).

Hormon replasman tedavisi alan hastalar üzerinde yapılan diğer çalışmalar, farklı bulgular sunmaktadır. Gökçe ve arkadaşlarının, östrojen tedavisi gören hastalarda QT aralığında uzama gözlemlendiğini, ancak progesteron ilavesiyle bu değişimin önlendiğini bildirdikleri çalışma, hormonların QT aralığı üzerindeki etkisine dair mevcut teorileri destekler niteliktedir (11,104). Öte yandan, Doğan ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan ve 20 hastayı kapsayan bir çalışmada, menstrüel döngü sırasında östrojen düzeylerindeki değişikliklerin kardiyak repolarizasyon üzerinde bir etkisi olmadığı bulunmuştur (105). Bu bulgular, çalışmamızdaki sonuçlarla uyumlu olup, estradiol düzeyindeki suprafizyolojik artışın QT aralığı üzerinde bir değişime neden olmadığını göstermektedir.

Bu çelişkili sonuçlar, hormonal değişimlerin kardiyak repolarizasyon süreçleri üzerindeki etkilerinin karmaşık doğasını yansıtmakta ve bu etkileşimlerin daha derinlemesine incelenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Elektrokardiyogram (EKG) değerlendirmelerinde, QRS başlangıcı ile T dalgasının tamamlandığı süre arasında ölçülen QT aralığı, çeşitli formüller kullanılarak kalp hızına göre düzeltilerek QTc değeri olarak ifade edilir. Kadınlarda QTc aralığının normal ortalama değeri 360-460 ms arasındadır ve sağlıklı bireylerde bu aralık içerisinde %10-20 gibi değişimler gözlenebilir (106). QTc değerindeki bu değişiklikler bazı durumlarda aritmi ile ilişkilendirilebilir.

Üçkuyu ve arkadaşları tarafından 2012 yılında 40 hasta üzerinde yapılan çalışmada, ovulasyon indüksiyonu sonrası EKG ile QTc aralığı değerlendirilmiştir. Menstrüel döngü boyunca, siklusun ikinci gününde, hCG uygulamasından 36 saat sonra ve ovulasyon sonrası 6-8. günlerde yapılan ölçümlerde, QT ve QTc aralığında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (105,107). Çalışmada, aşamalar arası ortalama QTc düzeyi 396,3±12,7 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise, tedavi öncesi ortalama QTc düzeyi 412,97±26,17 iken, estradiol düzeyinin suprafizyolojik seviyelere ulaştığı tedavi sonrası dönemde ortalama QTc düzeyi 418,79±21,35 olarak ölçülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (107). Ancak, bu yükselişin klinik önemi, ortalama değerlerin referans aralığı içinde kalması nedeniyle sınırlıdır. Üçkuyu ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak elde edilen bu istatistiksel yükseliş, çalışmamıza daha fazla hastanın katılması veya estradiol düzeylerindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Ayrıca, Yiğiner ve arkadaşlarının 59 tüp bebek tedavisi gören hastayı değerlendirdikleri çalışmada, tedavi sonrası EKG incelemelerinde ortalama QTc aralığı değerlendirilmiştir (8). Ovulasyon indüksiyon öncesi dönemde ortalama QTc değerleri 411,9±23,7 ms, 418,6±23,2 ms ve 411,1±20,1 ms iken, suprafizyolojik estradiol düzeyine ulaşılan tedavi sonrası dönemde 420,7±23,3 ms, 426,3±27 ms ve 418,7±24,1 ms aralığına yükselmiştir. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı olmuş, ancak elde edilen değerlerin referans aralığında olması nedeniyle aritmi riski açısından klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, estradiol düzeylerindeki artış ile QTc aralığının uzadığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, hormon düzeylerindeki değişikliklerin QTc süresi üzerinde etkili olabileceğini, ancak bu değişikliklerin klinik öneminin daha fazla araştırılması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda tedavi sonrası görülen suprafizyolojik düzeydeki östradiol değerlerinde etkilenim gösteren bir diğer parametre, T dalgasının zirvesinden sonuna kadar olan süreyi gösteren Tpeak-Tend (Tp-E) aralığıdır. Tp-E aralığı, ventriküler repolarizasyonun bir göstergesi olup, ventriküler disritmileri yansıtır ve kardiyak aritmilerin tahmininde kullanılan güncel bir aritmogenez parametresidir (108).

Aritmi, kalp yetersizliği ve ani kardiyak ölüm ile ilişkili olduğuna dair mevcut literatür bulunmaktadır (105).

Gupta ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Tp-E değerinin aritmiye karşı duyarlılığı temsil ettiği bildirilmiştir (109). Öte yandan, Yiğiner ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılan bir çalışmada, suprafizyolojik düzeydeki östrojen seviyelerinin ventriküler repolarizasyon üzerine etkileri incelenmiş ve Tp-E değerinde anlamlı bir artış gözlenmemiştir (8). Ancak bizim çalışmamızda, Yiğiner ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, Tp-E değerinde anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Bu farklılığın sebebi, Yiğiner ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama estradiol düzeyinin 1656±878 iken, bizim çalışmamızda ortalama estradiol değerinin 2619.97±1630.62 düzeyinde olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda, estradiol düzeylerindeki yükselmelerle ilişkili olarak Tp-E değerlerindeki uzama gözlemlenmiştir ve bu durum ventriküler disritmiler açısından potansiyel bir risk oluşturabilir.

Bu bulgular, özellikle tüp bebek tedavisi sürecinde ventriküler disritmi riskinin Tp-E takibi ile öngörülebileceğine işaret etmektedir. Ancak, risk oluşturabilecek eşik estradiol değeri henüz belirlenememiştir. Bu konuda yapılacak yeni ve daha kapsamlı çalışmalarla, bu riskin daha iyi anlaşılması ve yönetilmesi mümkün olabilir.

EKG değerlendirmelerinde ventriküler aktiviteyi yansıtan QRS kompleksi ve bu kompleks ile T dalgasını birleştiren ST segmentinin birleşim noktasındaki pozitif sapmaya J noktası denir. J-Tp mesafesi, J noktasından T dalgasının zirvesine kadar olan süreyi ifade eder ve bu mesafe erken repolarizasyon fazını yansıtır.

Doğan ve arkadaşlarının 2016 yılında fizyolojik menstrüel döngü süresince repolarizasyon parametrelerini inceledikleri çalışmada, menstrüel dönemde J-Tp mesafesi ortalama 201,1±28,6 ms olarak bulunmuşken, estradiol düzeyinin yükseldiği dönemlerde bu mesafe 193±27,7 ms olarak ölçülmüştür (110). Bizim çalışmamızda ise tedavi öncesi ortalama J-Tp mesafesi 208,74±30,52 ms iken, tedavi sonrası bu değer 216,56±30,98 ms olarak saptanmış ve bu uzama istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları, Doğan ve arkadaşlarının fizyolojik

döngü sırasında elde ettikleri bulgularla karşılaştırıldığında, eksojen gonadotropinlerin etkisi altında oluşan daha yüksek düzeyde estradiol seviyeleri bu farklılığın sebebi olabilir.

Literatürde, hormonal değişimlerin, özellikle de kalsiyum iyon kanalları üzerindeki etkileri ve bu kanalların erken repolarizasyonda rolü olduğu bilinmektedir; bu kanalların östrojen gibi hormonlardan etkilendiği gösterilmiştir (111). Ancak, estradiol düzeylerindeki yükselişlerin erken repolarizasyon üzerine etkilerini değerlendiren yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, estradiol düzeyindeki yükselişin J-Tp aralığında uzamaya yol açtığı ve bu uzamanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası estradiol düzeyindeki değişimin J-Tp mesafesi üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde, bu artışın J-Tp mesafesinde artışa neden olduğu görülmüş, ancak bu artış için bir eşik estradiol düzeyi belirlenememiştir. Bu durum, J-Tp mesafesi üzerindeki etkilerin yalnızca estradiol düzeylerine bağlı olmayabileceğini ve diğer bağımsız parametrelerin de rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, erken repolarizasyon sürecinin hormonal düzenlemelerle nasıl etkilendiğini daha derinlemesine anlamak için ek çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Bailey ve arkadaşları ile Doğan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar, kalp hızının ovulasyon döneminde görülen estradiol düzeyindeki artışa bağlı olarak artabileceğini göstermiştir. Bu etkinin artan sempatik aktivite ve otonomik tonus değişikliklerine bağlı olabileceği düşünülmektedir (110,112). Doğan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, fizyolojik menstrüel döngü sürecinde mens döneminde ortalama kalp hızı 81.4±10 atım/dakika iken, estradiol düzeyinin yükseldiği ovulasyon döneminde bu değer 84.6±8 atım/dakika olarak saptanmış ve bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (110).

Bizim çalışmamızda ise, Doğan ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, mens döneminde ortalama kalp hızı 79.24±14.22 atım/dakika ölçülürken, gonadotropin tedavisi sonrası kalp hızı 81.18±14.45 atım/dakika olarak artmış olsa da ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca, Doğan ve arkadaşlarının çalışmasında kalp hızındaki artış istatistiksel olarak anlamlı olmasına

rağmen, estradiol düzeyinin yükselmesiyle ilişkili olarak görülen kalp hızındaki artış, çalışmamızda olduğu gibi, referans değerler içinde kalmaktadır. Bu bulgular, estradiol düzeyindeki artışın kalp hızı üzerindeki etkisinin, farklı çalışmalarda değişkenlik gösterebileceğini ve bu etkinin mekanizmasının daha detaylı incelenmesi gerektiğini göstermektedir.

P-R mesafesi P dalgasının başından QRS kompleksinin başladığı zamana kadar geçen süredir. Atriumdan gelen uyarının atrioventriküler alanı geçtiği bu süre, ventriküler doluşun gerçekleştiği zamana karşılık gelir (77). P-R değerinin atrial fibrilasyon, hipertansiyon, diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklarda uzadığı gösterilmiştir. Kadınlarda hormonal etki neticesinde PR mesafesinin etkilendiğini inceleyen çalışma sayısı kısıtlıdır. Literatürde P-R mesafesinin hormonal döngü ile değişimini inceleyen ilk çalışma Yiğiner ve arkadaşları tarafından 2018 yılında 59 infertil kadın katılımcı ile yapılmış ve suprafizyolojik düzeydeki östrojen seviyelerinin ventriküler repolarizasyon üzerine etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada E2 düzeyindeki değişim ile P-R mesafesinin değişimi arasında ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda ise Yiğiner ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadan farklı olarak P-R mesafesi tedavi öncesi 138.5±20.59 iken tedavi sonrası 144.53±19.31 düzeyine yükselmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu farkın sebebi bahsedilen yüksek ortalama estradiol düzeyinden kaynaklanıyor olabilir. Bu konuda literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Yapılacak çalışmalar neticesinde E2 düzeyinin yükseldiği ve yüksek riskli hasta gruplarında P-R aralığının değerlendirilmesi aritmi açısından öngörü sağlayabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tüp bebek tedavisi sırasında E2 düzeyinde artış görülmektedir. Yükselen E2 düzeylerinin kardiyak etkileri noninvaziv bir yöntem olan EKG çekilmesi ile değerlendirilebilmektedir. EKG parametrelerinin değerlendirilmesi ile aritmi gelişimi öngörülebilecektir. Çalışmamızda E2 düzeyinde yükselmesi görülen katılımcılarda P-R, J-TP, QTc ve TP-E2 değerlerinin anlamlı olarak farklılaştığı bulunmuştur.

Çalışmamızda hastalar kronik hastalığı olmayan ve ilaç kullanımı olmayan popülasyondan seçildi. Kardiyak aritmiler açısından yüksek riskli gruplarda farklı sonuçlar elde edilebilir. Yapılacak daha kapsamlı çalışmalar neticesinde tüp bebek tedavisi planlanan hastalarda ailesel kalp hastalığı öyküsü ve ilaç kullanımının olması neticesinde gelişebilecek aritmi gibi problemlere karşı dikkatli olunması açısından fayda sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Infertility. World Health Organisation 2009;
2. Huang MC, ve diğerleri. GnRH agonist long protocol versus GnRH antagonist protocol for various aged patients with diminished ovarian reserve: A retrospective study. 2018. e0207081.
3. Spira, A. Epidemiology of human reproduction. Hum Reprod. 1986. 1(2): p. 111-5.
4. Taylor, H.S., et al., Chapter 25. 9 ed. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 2020 : Lippincott Williams & Wilkins. 973-1027.
5. The Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile woman: a committee opinion. Fertility and Sterility. 2012. 98(5):1103-1111.
6. Practice Committee of tAmerican Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2008; 90:S60.
7. Kuohung W, Hornstein MD. Causes of female infertility. Uptodate.com. Feb 2016.
8. Yiginer, O., Dogan, M., Gun, I., Kutlu, H. T., Degirmencioglu, G., Guliyev, İ., Tokatli, A., & Kilicaslan, F. (2018). The effects of supraphysiological oestrogen levels on ventricular repolarisation parameters. Kardiologia polska, 76(6), 974–979. .
9. Li DK, Lui L ve Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. BMJ. 2003.327(7411):368.
10. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and Infertility. Fertility and Sterility. 2012. 98(6):1400-1406.
11. Chung, E., Atmoko, W., Saleh, R., Shah, R., & Agarwal, A. (2023). Sixth edition of the World Health Organization laboratory manual of semen analysis: Updates and essential take away for busy clinicians. Arab journal of urology, 22(2), 71–74. https://doi.org/10.1080/20905998.2023.2298048.
12. Speroff, L, Fritz, MA, Clinical gynecologic endocrinology and infertility, 7 th. Philadelphia: Lippincottt Williams and Wilkins, 2005.
13. Nikolaou D, Templeton A, Early ovarian ageing: a hypothesis: detection and clinical relevance, Hum Reprod 18:1137, 2003.
14. McLaren JF. Infertility evaluation. Obstet Gynecol Clin North Am. 2012. 39(4):453-63.
15. Bancsi, L.á.F., et al. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. Fertility and sterility. 2003. 79(5): p. 1091-1100.
16. Phophong P, Ranieri DM, Khadum I, Meo F, Serhal P, Basal 17beta-estra- diol did not correlate with ovarian response and in vitro fertilization treat- ment outcome, Fertil Steril 74:1133, 2000.
17. Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P, Serum antimullerian hormone/mullerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology out- come than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol, Fertil Steril 82:1323, 2004.

18. Nelson, S.M. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. Fertility and sterility. 2013. 99(4): p. 963-969.
19. La Marca A, ve diğerleri. Anti Mullerian hormone (AMH) as apredictive marker in assisted reproductive technology (ART). Hum Reprod Update. 2010. 16:113-30.
20. Jirge PR. Ovarian reserve tests. J Hum Reprod Sci. 2011. 4(3):108-13.
21. Kupka MS, ve diğerleri. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE†. Hum Reprod Oxf Engl. 2014.29(10):2099–113.
22. Ecochard R, ve diğerleri. Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation. BJOG. 2001. 108:822-9.
23. Rosencrantz, M.A., et al. Comparison of inhibin B and estradiol responses to intravenous FSH in women with polycystic ovary syndrome and normal women. Human Reproduction. 2010. 25(1): p. 198-203.
24. Seifer, D.B., et al. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. Fertility and sterility. 1999. 72(1): p. 63-65.
25. Broekmans FJ, ve diğerleri. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. Fertil Steril . 2010. 94(3):1044-51.
26. Ng EH, ve diğerleri. Effects of age on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve in Chinese women with proven fertility. Hum Reprod. 2003. 18(10):2169-74.
27. Broekmans FJ, ve diğerleri. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. Human Reproduction Update. 2006. 12(6):685-718.
28. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology, 2015 Assisted Reproductive Technology National Summary Report, 2017. .
29. A. Wentz, “Endometrial biopsy in the evaluation of infertility,” Fertil Steril, vol. 33, p. 121, 1980.
30. A. Wentz, “Physiologic and clinical considerations in luteal phase defects,” Clin Obs., vol. 22, p. 169, 1979.
31. L. C. de Crespigny, C. O’Herlihy, and H. P. Robinson, “Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation,” Am. J. Obstet. Gynecol., vol. 139, no. 6, pp. 636–639, 1981.
32. R. Ecochard et al., “Sensitivity and specificity of ultrasound indices of ovulation in spontaneous cycles,” Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., vol. 91, no. 1, pp. 59–64, 2000.
33. 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.
34. Fritz MA ve Speroff L. Female infertility in Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins. 2011. 8:1137-1190.
35. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. N Engl J Med 2001; 345:266.
36. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. Obstet Gynecol Clin North Am 2012; 39:535.

37. Prescott J, Farland LV, Tobias DK, et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. Hum Reprod 2016; 31:1475.
38. Hock, D.L., et al., Contribution of diminished ovarian reserve to hypofertility associated with endometriosis. The Journal of Reproductive Medicine, 2001. 46(1): p. 7-10.
39. Ferraretti, A., et al., ESHRE consensus on the definition of 'poor response'to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Human reproduction, 2011. 26(7): p. 1616-1624.
40. Tremellen, K. and J. Savulescu, Ovarian reserve screening: a scientific and ethical analysis. Human reproduction, 2014. 29(12): p. 2606-2614.
41. Gnoth, C., et al., Relevance of anti-Mullerian hormone measurement in a routine IVF program. Human Reproduction, 2008. 23(6): p. 1359-1365.
42. Mol BW, Hart RJ. Unexplained Infertility. Semin Reprod Med. 2020 Jan;38(1):1-2. doi: 10.1055/s-0040-1721425. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33232985.
43. B. Maugey-Laulom, M. Commenges-Ducos, V. Jullien, A. Papaxanthos- Roche, V. Scotet, and D. Commenges, "Endometrial vascularity and ongoing pregnancy after IVF," Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., vol. 104, no. 2, pp. 137–143, 2002.
44. N. Lédée-Bataille, G. Laprée-Delage, J.-L. Taupin, S. Dubanchet, R. Frydman, and G. Chaouat, "Concentration of leukaemia inhibitory factor (LIF) in uterine flushing fluid is highly predictive of embryo implantation.," Hum. Reprod., vol. 17, no. 1, pp. 213–218, 2002.
45. S. K. Dey et al., "Molecular cues to implantation," Endocrine Reviews, vol. 25, no. 3. pp. 341–373, 2004.
46. Speroff, L, Fritz, MA, Clinical gynecologic endocrinology and infertility, 7 th. Philadelphia: Lippincottt Williams and Wilkins, 2005.
47. Taylor, H.S., et al., Chapter 28. 9 ed. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 2020 : Lippincott Williams & Wilkins. 1104-1164.
48. Arslan, M., et al., Controlled ovarian hyperstimulation protocols for in vitro fertilization: two decades of experience after the birth of Elizabeth Carr. Fertility and sterility, 2005. 84(3): p. 555-569.
49. Ingerslev HJ, Hojgaard A, Hindkjaer J, Kesmodel U,A randomized study ComparingIVF In the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate, Hum Reprod16:696,2001.
50. Kawachiya SST, Kato K, Takehara Y, Teramoto S, Kato O, The effective- ness of clomiphene citrate in suppressing the LH surge in the minimal stim- ulation IVF protocol, Fertil Steril 86:S412, 2006.
51. El-Nemr A, Bhide M, Khalifa Y, Al-Mizyen E, Gillott C, Lower AM, Al-Shawaf T, Grudzinskas JG, Clinical evaluation of three different gonad- otrophin-releasing hormone analogues in an IVF programme: a prospective study, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 103:140, 2002.
52. Kahraman, S ve Yakın K. Ovülasyon indüksiyonu. İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi. 2000.
53. Ortmann, O., J. Weiss, and K. Diedrich, Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists: mechanisms of action. Reproductive biomedicine online, 2002. 5: p. 1-7.

54. McDonnell R, Marjoribanks J, Hart RJ, Ovarian cyst aspiration prior to in vitro fertilization treatment for subfertility, Cochrane Database Syst Rev (12):CD005999, 2014.
55. I. Kligman and Z. Rosenwaks, “Differentiating clinical profiles: Predicting good responders, poor responders, and hyperresponders,” Fertil. Steril., vol. 76, no. 6, pp. 1185–1190, 2001.
56. B. C. Tarlatzis, L. Zepiridis, G. Grimbizis, and J. Bontis, “Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: A systematic review,” Human Reproduction Update, vol. 9, no. 1. pp. 61–76, 2003.
57. S. Spandorfer, J. Navarro, L. M. Kump, H. C. Liu, O. K. Davis, and Z. Rosenwaks, “‘Co-Flare’ stimulation in the poor responder patient: Predictive value of the flare response,” in Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2001, vol. 18, no. 12, pp. 629–633.
58. P. Humaidan, E. G. Papanikolaou, and B. C. Tarlatzis, “GnRHa to trigger final oocyte maturation: A time to reconsider,” Human Reproduction, vol. 24, no. 10. pp. 2389–2394, 2009.
59. Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği, “Yardımla Üreme Teknikleri,” inUygulama Kılavuzu, 2011.
60. B. C. J. M. Fauser et al., “Mild ovarian stimulation for IVF: 10 years later,” Human Reproduction, vol. 25, no. 11. pp. 2678–2684, 2010.
61. B. Urman and K. Yakin, “New Turkish legislation on assisted reproductive techniques and centres: A step in the right direction?,” Reproductive BioMedicine Online, vol. 21, no. 6. pp. 729–731, 2010.
62. Sunkara SK, ve diğerleri. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. Hum Reprod Oxf Engl. 2011. 1768- 74.
63. J. Smitz and R. Cortvrindt, “Oocyte in-vitro maturation and follicle culture: current clinical achievements and future directions.,” Hum. Reprod., vol. 14 Suppl 1, pp. 145–61, 1999.
64. B. Balaban and B. Urman, “Embryo culture as a diagnostic tool.,” Reprod. Biomed. Online, vol. 7, no. 6, pp. 671–682, 2003.
65. B. Balaban, B. Urman, C. Alatas, R. Mercan, S. Aksoy, and A. Isiklar, “Blastocyst-stage transfer of poor-quality cleavage-stage embryos results in higher implantation rates,” Fertil. Steril., vol. 75, no. 3, pp. 514–518, 2001.
66. Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. Physiol Rev. 2005;85(4):1205-53.
67. TANDOĞAN İ. Dr. Osman BETON. Turkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics. 2011;4(6):1-8.
68. Oberman R, Bhardwaj A. Physiology, Cardiac. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
69. Wei X, Yohannan S, Richards JR. Physiology, Cardiac Repolarization Dispersion and Reserve. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
70. Sattar Y, Chhabra L. Electrocardiogram. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

71. Meek S, Morris F. ABC of clinical electrocardiography.Introduction. I-Leads, rate, rhythm, and cardiac axis. Bmj. 2002;324(7334):415-8.
72. Breen, C. J., Kelly, G. P., & Kernohan, W. G. (2022). ECG interpretation skill acquisition: A review of learning, teaching and assessment. Journal of electrocardiology, 73, 125–128.
73. Hasnul MA, Aziz NAA, Alelyani S, Mohana M, Aziz AA. Electrocardiogram- Based Emotion Recognition Systems and Their Applications in Healthcare-A Review. Sensors (Basel). 2021;21(15).
74. Jacabson C. (2008) ECG Diagnosis of Acute Coronary Sndrome. AACN Advanced Critical Care 19(1).
75. İlerigelen B. Pratik Yaklaşımla EKG: Nobel Tıp Kitabevi; 2013.
76. Dosya:ECG-PQRST+popis.svg - Vikipedi [İnternet]. 2009 [a.yer 02 Aralık 2023]. Erişim adresi: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:ECG-PQRST%2Bpopis.svg.
77. Alexei Shvilkin Ary L. Goldberger ZDG. Goldberger's Clinical Electrocardiography, 9th Edition. Philadelphia, PA; 2017.
78. Kenny BJ, Brown KN. ECG T Wave. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 24 Nisan 2023]. Erişim adresi:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538264/.
79. Postema PG, Wilde AA. The measurement of the QT interval. Curr Cardiol Rev. 2014;10(3):287-94.
80. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. Circulation. 2009;120(18):1761-7.
81. Lankaputhra M, Voskoboinik A. Congenital long QT syndrome: a clinician's guide. Intern Med J. 2021;51(12):1999-2011.
82. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetics of long QT syndrome. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2014;10(1):29-33.
83. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. Lancet. 1999;354(9190):1625-33.
84. Dewi IP, Dharmadjati BB. Short QT syndrome: The current evidences of diagnosis and management. J Arrhythm. 2020;36(6):962-6.
85. Suzuki H, Horie M, Ozawa J, Sumitomo N, Ohno S, Hoshino K, et al. Novel electrocardiographic criteria for short QT syndrome in children and adolescents. Europace. 2021;23(12):2029-38.
86. Krahn AD, Behr ER, Hamilton R, Probst V, Laksman Z, Han HC. Brugada Syndrome. JACC Clin Electrophysiol. 2022;8(3):386-405.
87. Bourier F, Denis A, Cheniti G, Lam A, Vlachos K, Takigawa M, et al. Early Repolarization Syndrome: Diagnostic and Therapeutic Approach. Front Cardiovasc Med. 2018;5:169.
88. Staikou C, Stamelos M, Stavroulakis E. Impact of anaesthetic drugs and adjuvants on ECG markers of torsadogenicity. Br J Anaesth. 2014;112(2):217- 30.
89. Vasheghani M, Sarvghadi F, Beyranvand MR, Emami H. The relationship between QT interval indices with cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: a case control study. Diabetol Metab Syndr. 2020;12(1):102.
90. Han J. The concepts of reentrant activity responsible for ectopic rhythms. Am J Cardiol. 1971;28(3):253-62.

91. Bazoukis G, Yeung C, Wui Hang Ho R, Varrias D, Papadatos S, Lee S, et al. Association of QT dispersion with mortality and arrhythmic events-A meta-analysis of observational studies. J Arrhythm. 2020;36(1):105-15.
92. Xia Y, Liang Y, Kongstad O, Holm M, Olsson B, Yuan S. Tpeak-Tend interval as an index of global dispersion of ventricular repolarization: evaluations using monophasic action potential mapping of the epi- and endocardium in swine. J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing. Kasım 2005;14(2):79-87.
93. Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX, Sicouri S, Weissenburger J, Nesterenko VV, vd. The M cell: its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. J Cardiovasc Electrophysiol. Ağustos 1999;10(8):1124-52.
94. Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, Terai H, Uchiyama K, Oe K, et al. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. Clin Sci (Lond). 2003;105(6):671-6.
95. Haarmark C, Graff C, Andersen MP, Hardahl T, Struijk JJ, Toft E, vd. Reference values of electrocardiogram repolarization variables in a healthy population.J Electrocardiol.2010;43(1):31-9.
96. Tse G, Gong M, Wong WT, Georgopoulos S, Letsas KP, Vassiliou VS, vd. The T peak − T end interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. Heart Rhythm. Ağustos 2017;14(8):1131-7.
97. Yılmaz M, Kayançiçek H, Gözel N, Bilen MN, Kurtoğlu E, Seçen Ö, et al. Spotlights on some electrocardiographic paradigms: How should we evaluate normal reference values of Tp-Te interval, Tp-Te dispersion and Tp-Te/QT ratio? Adv Clin Exp Med. 2020;29(9):1091-9.
98. Robyns T, Lu HR, Gallacher DJ, Garweg C, Ector J, Willems R, et al. Evaluation of Index of Cardio-Electrophysiological Balance (iCEB) as a New Biomarker for the Identification of Patients at Increased Arrhythmic Risk. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2016;21(3):294-304.
99. Javed, A., Ravi, P. C., Bilal Delvi, S., Faraz Hussain, I., Acosta G, A. J., Iqbal, W., Krishnamaneni, V., Alasaadi, S., Pradhan, S., Vashisht, R., & Modi, S. (2023). The Relationship Between Myocardial Infarction and Estrogen Use: A Literature Review. Cureus, 15(9), e46134. https://doi.org/10.7759/cureus.46134.
100. Tanaka Y, Tada H, Ito S, Naito S, Higuchi K, Kumagai K, Hachiya H, ve diğerleri. İdiyopatik ventriküler aritmilerde radyofrekans kateter ablasyonu adaylarında cinsiyet ve yaş farklılıkları. Circ J 2011; 75:1585–1591.
101. Nakagawa M, Takahashi N, Nobe S, Ichinose M, Ooie T, Yufu F, Shigematsu S, ve diğerleri Çeşitli idiyopatik ventriküler taşikardilerde cinsiyet farklılıkları. J Cardiovasc Electrophysiol 2002; 13:633–638.
102. Tsougos, E., Korakas, E., Kolovos, V., Koliou, G. A., Papageorgiou, G., Kountouri, A., Balampanis, K., Pliouta, L., Loizos, S., Karamichalakis, N., Gatos, E., Ikonomidis, I., Kazakou, P., Raptis, A., & Lambadiari, V. (2021). The Effects of Different Hormones on Supraventricular and Ventricular Premature Contractions in Healthy Premenopausal Women. Medicina (Kaunas, Lithuania), 57(11), 1154. https://doi.org/10.3390/medicina57111154.

103. Hulot JS, Demolis JL, Riviere R, Strabach S, Christin-Maitre S, Funck-Brentano C. Endojen östrojenlerin QT aralığı süresi üzerindeki etkisi. Eur Heart J 2003; 24: 1663-7.
104. Haseroth K, Seyffart K, Wehling M, ve diğerleri. Postmenopozal kadınlarda QT dağılımı üzerinde progestin-östrojen replasman tedavisinin etkileri. Int J Cardiol. 2000; 75(2-3): 161–165, doi: 10.1016/s0167-5273(00)00317-x, Pubmed'de indekslendi : 11077128.
105. Gellert KS, Rautaharju P, Snyder ML, ve diğerleri. Elektrokardiyografik Tpeak- Tend ve QT interaktivitesinin kısa süreli tekrarlanabilirliği vals. J Electrocardiol. 2014; 47(3): 356–361, doi: 10.1016/j.jelectrocard.2014.03.002, Pubmed'de indekslendi : 24792986.
106. Rezuş C, Moga VD, Ouatu A, Floria M. QT interval variations and mortality risk: Is there any relationship? Anatol J Cardiol. Mart 2015;15(3):255-8.
107. Uckuyu A, Ciftci FC, Ciftci O, ve diğerleri. Ovulasyon indüksiyonunun elektrokardiyografide QT dispersiyonu üzerindeki etkisi. Turk J Med Sci. 2012; 42(3): 491–496, doi: 10.3906/sag-1010-1249.
108. Kirbas, O., Biberoglu, E. H., Kirbas, A., Daglar, H. K., Kurmus, O., Uygur, D., & Danisman, N. (2014). P-wave duration changes and dispersion in preeclampsia. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology, 183, 141–145. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.10.042.
109. Gupta P, Patel C, Patel H, ve diğerleri. Aritmogenezin bir indeksi olarak T(pe)/ QT oranı. J Electrocardiol. 2008; 41(6): 567–574, doi: 10.1016/ j.jelectrocard.2008.07.016, Pubmed'de indekslendi : 18790499.
110. Dogan M, Yiginer O, Uz O, ve diğerleri. Kadın Cinsiyet Hormonlarının Fizyolojik Adet Döngüsünde Ventriküler Erken Atımlar ve Repolarizasyon Parametreleri Üzerindeki Etkileri. Pacing Clin Electro-physiol. 2016; 39(5): 418–426, doi: 10.1111/pace.12821, Pubmed'de indekslendi : 26842421.
111. Bett GCL. Hormonlar ve cinsiyet farklılıkları: gebelikle birlikte kardiyak elektrofizyolojideki değişiklikler. Clin Sci (Lond). 2016; 130(10): 747—759, doi: 10.1042/CS20150710, Pubmed'de indekslendi : 27128800.
112. Bailey MS, Curtis AB. Hormonların kadınlarda aritmiler üzerindeki etkileri. Curr Womens Health Rep 2002; 2:83–88.