

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazma hüququnda

**KÖMƏKÇİ REPRODUKTİV TEXNOLOGİYALAR
PROQRAMINDA SONSUZLUĞUN
DİAQNOSTİKASI VƏ MÜALİCƏSİNİN YENİ
ASPEKTLƏRİ**

İxtisas: 3215.01 – Mamalıq və ginekologiya

Elm sahəsi: Tibb

İddiaçı: **Mahirə Kamil qızı İsmayılova**

Elmlər doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı – 2024

Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin Allerqologiya və İmmunologiya kafedrasında, “İmmunologiya” laboratoriyasında, Mərkəzi Klinikanın Mamalıq və ginekologiya şöbəsində yerinə yetirilmişdir.

Elmi məsləhətçi:

tibb elmləri doktoru, professor
Cəmilə Fazil qızı Qurbanova

Rəsmi opponentlər:

əməkdar elm xadimi,
tibb elmləri doktoru, professor
Hicran Firudin qızı Bağirova

tibb elmləri doktoru, professor
Leyla Musa qızı Rzaquliyeva

tibb elmləri doktoru
Rəfiəli Maşalla oğlu Novruzov

tibb elmləri doktoru
Nailə Akif qızı Şahbazova

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən ED 2.06 Dissertasiya şurası

Dissertasiya şurasının sədri:

tibb elmləri doktoru, professor
Fariz Hidayət oğlu Camalov

Dissertasiya şurasının katibi:

tibb elmləri doktoru, professor
Eldar Allahverdi oğlu Əliyev

Elmi seminarın sədri:

tibb elmləri doktoru, professor
Səadət Həsən qızı Sultanova

İŞİN ÜMUMİ SƏCİYYƏSİ

Mövzunun aktuallığı və işlənmə dərəcəsi. Sonsuzluq təkcə xarici ölkələrdə deyil, elə Azərbaycanda da aktual tibbi, sosial və dövlət əhəmiyyətli problemlərdən biridir^{1,2}. Xarici mənbələrin verdiyi məlumatlara əsasən reproduktiv dövrdə olan populyasiyanın 15%-i sonsuzdur. Çoxsaylı tədqiqatların məlumatlarına görə bugünkü gündə qadın sonsuzluğunun payı 40%, kişi sonsuzluğunun payı 45% təşkil edir, 15% hallarda isə sonsuzluğun səbəbi məlum olmur³.

Bugünkü gündə ekstrakorporal mayalanma (EKM) və onunla bağlı olan köməkçi reproduktiv texnologiyalar (KRT) adını almış proqram və üsullar sonsuzluğun müalicəsində kulminasiyon nöqtə kimi qəbul edilmişdir^{4,5}. Ekstrakorporal mayalanma üsulu ilə müalicənin hazırlıq mərhələsində aktual məsələ kimi xəstələrin ilkin müayinəsi dərinliyinin təyini, sonsuzluğun səbəblərinə əsasən düzgün diaqnozun qoyulması, reproduktiv funksiyanın vəziyyətinin, həmçinin somatik, endokrin, infeksiyon və immunoloji

-
1. Керимова С.Н. Применение экстракорпорального оплодотворения при длительном бесплодии / С.Н.Керимова, Э.М.Алиева - 2019. - с. 12-15.
 2. Хорошкеева О.В. Роль антигенов главного комплекса гистосовместимости в реализации привычного выкидыша / О.В.Хорошкеева, Н.К.Тетруашвили, О.В.Бурменская [и др.] // Акушерство гинекология. - 2016. №3. - с. 5-10.
 3. Cicinelli E. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E.Cicinelli, M.Matteo, R.Tinelli [et. al.] // Hum. Reprod. - 2015. –Vol.30(2). - p.323-330.
 4. Pau Nicolau. Alcohol consumption and in vitro fertilization: a review of the literature / N. Pau, E.Miralpeix, I.Sola [et. al.] // Gynecological Endocrinology. - 2014. – Nov., Vol.30, Issue 11. - p.759-763.
 5. Franasiak J.M. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit / J.M. Franasiak, M.D. Werner, C.R. Juneau [et. al.] // J.Assist. Reprod. Genet. -2016. – Vol.33. – p.129-136.

statusun öyrənilməsi olmuşdur⁶. Ekstrakorporal mayalanma üsulunun effektivliyi təkcə yumurta hüceyrələrin və embrionların kəmiyyət və keyfiyyəti ilə deyil, həm də endometriumun vəziyyəti ilə əlaqədardır^{7,8}. Uşaqlıq boşluğuna köçürülmüş embrionun uğurlu implantasiyası üçün vacib şərt endometriumun bu rüşeymi qəbul etməyə hazır olmasıdır⁹.

Hamiləliyin başlanğıcında ana orqanizmi ilə embrion arasında fetoplasentar toxuma vasitəsilə immunoloji qarşılıqlı əlaqələri həyata keçirən HLA sisteminin II sinif genlərinə görə hər iki partnyorun immunogenetik uyğun olmasının əhəmiyyətli rolu vardır. HLA sisteminə görə partnyorların yüksək dərəcədə uyğunluğunun yetərsiz immun cavabın və düşüyn səbəbi ola bilər¹⁰.

Qadınlar arasında kifayət qədər tezlikdə rast gəlinən yumurtalıqların polikistoz sindromu (YPS) da sonsuzluğun müalicəsində heç də az aktual olmayan bir məsələdir¹¹.

6. Васюхина А.А. Иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием / А.А.Васюхина, Л.С.Целкович // Аспирантский вестник Поволжья. - 2016. №1-2, - с.13-16.
7. Курбанова Дж.Ф. Преждевременная недостаточность яичников. Тотальный овариальный резерв / Дж.Ф.Курбанова, Г.Х.Ганиева, З.Г.Ахмедова, В.А.Гусейнова / Müasir ginekologiya və perinatologiyanın aktual məsələləri - 2014. № 4, - с. 44-47.
8. Курбанова Дж.Ф. Correlation among inhibin A and B, anti-mullerian hormone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone and estradiol hormones in infertile women / Дж.Ф.Курбанова, А.А.Аbdullayeva Journal of Medical, Biomedical and Applied Sciences – 2018, - s. 19-22.
9. Мальцева Л.И. Хронический эндометрит в практике акушера-гинеколога / Л.И.Мальцева, Г.Р.Смолина, Р.И.Шарипова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. –Т.15. №5. - с. 102-105.
10. Zheng J. Analysis of the association of human leukocyte antigen DG gene polymorphisms with unexplained recurrent spontaneous abortion among ethnic Han Chinese from Wenzhou region / J.Zheng, H.Zhang, X. Xu [et.al.] // - 2016. – Vol. 33 № 1, - p.81-84.
11. Азизова М.Э. Синдром поликистозных яичников с позиций современных представлений// - Баку: Азербайджанский Медицинский Университет / Казанский Медицинский Журнал, - 2015, Том 96, № 1, - с. 77-80.

YPS-li qadınlar da həmçinin, onlarda superovulyasiyanın induksiyası prosesində yumurtalıqların hiperstimulyasiyası sindromunun (YHS) inkişaf etməsinə görə risk qrupunu təşkil edirlər¹². YHS KRT-nin tətbiqi zamanı baş verən təhlükəli ağırlaşmalardan biridir. YHS baş verməsi qadının səhhətinə neqativ təsir etməkdən əlavə, həm də implantasiya edilmiş embrionun inkişaf etməsi üçün əlverişsiz şərait yaradır¹³.

Çoxsaylı tədqiqatların təhlili göstərdi ki, KRT üsullarının daimi təkmilləşdirilməsinə baxmayaraq, EKM proqramında hamiləliyin baş tutması ehtimalı təqribən 30% təşkil edir¹⁴. Əksər hallarda sonsuzluğa görə EKM proqramı keçmiş qadınlar arasında hamiləlik həmişə təyin olunmuş vaxtda başa çatmır və ya ümumiyyətlə fetopləntar sistemdə trombozların əmələ gəlməsinə görə inkişaf etmir. Trombozların əmələgəlmə səbəbləri hemostazın genetik defektləri və qazanılma pozulmalar – antifosfolipid sindromdur (AFS), hansı ki trombofiliyanın formalaşması xarakterinə görə hemostazın genetik defektləri ilə bərabərləşdirilə bilər¹⁵.

Son illərdə KRT praktikasında implantasiyaöünü genetik diaqnostika (İGD) üsulu geniş tətbiq edilməyə başlanılıb.

12. Abbara A. Clinical parameters of ovarian hyperstimulation syndrome following different hormonal triggers of oocyte maturation in IVF treatment / A.Abbara, R.Islam, SA.Clarke [et.al.] // *Clinical Endocrinology* 88(6), - 2018, - p.920-927/
13. Kuc P. The dynamic of endometrial growth and the triple layer appearance in different controlled ovarian hyperstimulation protocols and their influence on IVF outcomes / P.Kuc, A.Kuczynska, M.Topczewska // *Gynecol. Endocrinol.* -2011. –Vol.27, № 11. – p.867-873.
14. Liselotte H. A fruitful alliance: the synergy between *Atopobium vaginae* and *Gardenella vaginalis* in bacterial vaginosis-associated biofilm / [et. al.] H.Liselotte, J.Vicky, S.Abdellati // *Sexually Transmitted Infections.* – 2016. - p.1-5.
15. Di Nisio M. Effects of multiple inherited and acquired thrombophilia on outcomes of in-vitro fertilization / Di Nisio, A.Ponzano, GM.Tiboni [et. al.] // *Trombosis research.* Vol. 167. - 2018, - p.26-31.

İGD genetik təməyəli embrionların seleksiyasını həyata keçirməyə imkan verir, bu da EKM praktikasında hamiləliyin baş tutma şansını artırır, qısa müddət ərzində genetik mutasiyaları təyin etməyə və uşaqılıq boşluğuna yalnız sağlam embrionları köçürməni həyata keçirməyə imkan verir¹⁶. İmplantasiya üçün embrionun seçimi planlaşdırılmış hamiləliyin uğurlu sonluğu üçün çox mühüm rol oynayır və embrionların morfoloji hüceyrəvi təhlilinə əsaslanır. Embrional morfolojiya ilə uğurlu implantasiyaların sayı arasında korrelyasiyanın sübutlarına baxmayaraq, bir çox tədqiqatların məlumatları müxtəlif xromosom pozulmalarına, əsasən də aneuploidiyaya malik morfoloji “normal embrionların” yüksək faizini (30-40%) göstərir¹⁷. Müvafiq tədqiqatların kifayət qədər sayına baxmayaraq, hal-hazırda bu və ya digər amillərin EKM proqramlarının effektivliyinə təsirinin əhəmiyyəti, həmçinin partnyorların preqavidar hazırlıq mərhələsindəki müalicə nəticəsinin proqnozlaşdırılmasının mümkünlüyü haqda vahid fikir mövcud deyil¹⁸. Ədəbiyyat məlumatlarının təhlili hamiləliyin baş tutmasının kifayət qədər stabil, yüksək olmayan tezliyini sübut edir – embrionların köçürülməsində 38-40% hesabı ilə, hətta 35 yaşa qədər olan qadınlar üçün¹⁹.

-
16. Assisted Reproductive Technology. National Summary Report / National Center for Chronic Disease Prevention; Healthy Promotion of the Centers for Disease Control and Prevention in consultation; American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. – Atlanta (GA): US Dept of Healthy and Human Services. - 2015. - p.76
 17. Capalbo A. The impact of biopsy of human embryo developmental potential during preimplantation genetic diagnosis // Hum. Reprod. – 2014. –Vol.29, № 6. - p.1173-1181.
 18. Jenine K. Harris. Primer on binary logistic regression. Family Medicine and Community Health 9 (Suppl. 1), - 2021. - p.183-189.
 19. Kupka M.S. Assisted reproductive technology in Europe , 2011: results generated from European registers by ESHRE / M.S.Kupka, T.D’Hooghe, A.P.Ferraretti [et. al.] // Human Reproduction . - 2016. -Vol.31. № 2. - p.233-248.

Sonsuz nikahda olan partnyorların əsas klinik xüsusiyyətlərinin əhəmiyyətli heterogenliyi şəraitində, EKM-in effektivlik proqnozlaşdırıcılarının təhlilinin yeni statistik üsullarının istifadə olunması prioritetdir, bu da ki hazırki tədqiqatın metodikasının aktuallığını şərtləndirdi. Bununla əlaqədar olaraq sonsuzluğun daha tez-tez rast gəlinən formalarında hamiləliyin əldə edilməsinin effektiv yollarının proqnozlaşdırılmasına kömək edən kriteriyaların işlənməsinə və sistemləşdirilməsinə ehtiyac var. Belə proqnozlaşdırılma bir tərəfdən ekstrakorporal mayalanmanı sonsuzluğun müalicəsində maksimal effektivliklə istifadə etməyə imkan verir, digər tərəfdən isə bu və ya digər prosedurların aparılmasına sərf olunan lazımsız xərclərin əhəmiyyətli dərəcədə azaldılmasına səbəb olar. Yuxarıda göstərilənlər bu tədqiqatın aktuallığını müəyyənləşdirdi.

Tədqiqatın obyektı və predmeti. Tədqiqatın obyektı - sonsuzluğu olan (birincili və ikincili) və Bakı şəhəri Mərkəzi Klinik Xəstəxanasına EKM/İSSİ (intrasitoplazmatik sperma inyeksiyası) üsulu vasitəsilə müalicəyə 2007-2020-ci illər ərzində yönləndirilmiş qadınlar olmuşlar.

Qarşıya qoyulmuş vəzifələrin yerinə yetirilməsi üçün 690 EKM/İSSİ tsikli keçirmiş 518 sonsuzluğu olan xəstənin tədqiqatı aparılmışdır.

EKM-İSSİ-nin nəticələrinə görə bütün xəstələr iki qrupa bölünmüşdür: baş tutmuş hamiləliyi olan, yəni EKM/İSSİ-nin müsbət nəticələri ilə olan xəstələr – A qrupu - əsas qrupu (234 nəfər) və EKM / İSSİ-nin mənfi nəticələri ilə olan xəstələr – B qrupu - nəzarət qrupu (284 nəfər), hansılarda ki EKM – İSSİ prosedurasından sonra hamiləlik baş tutmamışdır.

Bundan başqa, EKM/İSSİ üsulu vasitəsilə müalicə aparılmış qadınlar tədqiqatın vəzifələrinə uyğun olaraq iki yarımqrupa bölünmüşdür: ovulyasiya stimulyasiyasının aparılması zamanı mövcud ola bilən ağırlaşmaların – yumurtalıqların hiperstimulyasiyası sindromunun (YHS) olduğu – 1-ci yarımqrup (55 nəfər) və olmadığı (YHS – siz) – 2-ci yarımqrup (69 nəfər).

Tədqiqatın məqsədi – logistik regressiya üsulunun əsasında sonsuzluğu olan qadınlarda ekstrakorporal mayalanmanın müxtəlif nəticələrinin optimal proqnostik modelini yaratmaq və

yumurtalıqların hiperstimulyasiyası sindromunun inkişaf etmə ehtimalını təyin etmək olmuşdur.

Tədqiqatın vəzifələri

1. Anamnez məlumatlarını təhlil etmək, ekstrakorporal mayalanma proqramının müxtəlif nəticələri ilə sonsuzluğu olan qadınlarda antropometrik, instrumental, histoloji, embrioloji və klinik-laborator göstəricilərin öyrənilməsi.
2. Ekstrakorporal mayalanmanın müxtəlif nəticələri ilə sonsuzluğu olan qadınlarda immunoloji və immunogenetik göstəricilərin öyrənilməsi.
3. “Əsas komponentlər” statistik üsulunun köməyi ilə öyrənilən göstəricilərin proqnostik dəyərinin təyin edilməsi, faktoral təhlil üsulu əsasında tədqiq olunan qadınlarda seçilmə parametrlərinin, gələcəkdə ekstrakorporal mayalanmanın nəticəsinin proqnostik formuluna daxil etmək üçün təyin edilməsi.
4. Ginekoloji patologiyaların təhlilinə, kiçik çanaq orqanlarının ultrasəs müayinə nəticələrinin xüsusiyyətlərinə və endometriumun histoloji müayinəsinin məlumatlarına görə sonsuzluğu olan qadınlarda EKM nəticələrinin proqnozunun daha optimal statistik üsulunun təyin edilməsi.
5. İmmunoloji və immunogenetik markerlərin (CD4/CD8, AFS trombinə qarşı İgM və İgG, HLA – DQB1*0201, HLA – DQB1*05, HLA – DQB1 0501 allelləri) öyrənilməsi əsasında sonsuzluğu olan qadınlarda ekstrakorporal mayalanma nəticələrinin proqnozunun daha optimal statistik üsulunun təyin edilməsi.
6. Öyrənilən parametrlərin multifaktorial təhlili əsasında sonsuzluğu olan qadınlarda ekstrakorporal mayalanmanın nəticələrinin və proqnozunun daha optimal statistik üsulunun təyin edilməsi.
7. Klinik-anamnestik, antropometrik, laborator, immunoloji və immunogenetik göstəricilərin öyrənilməsi, onların sonsuzluğu olan qadınlarda yumurtalıqların hiperstimulyasiyası sindromunun inkişafında proqnosik əhəmiyyətinin müəyyən edilməsi.
8. Ginekoloji statusu nəzərə almaqla sonsuzluğu olan qadınlarda yumurtalıqların hiperstimulyasiyası sindromunun inkişaf etmə

ehtimalını proqnozlaşdırmağın optimal statistik üsulunun hazırlanması.

9. Müasir köməkçi reproduktiv texnologiyalar proqramı çərçivəsində ekstrakorporal mayalanma üsulunun nəticələrinin proqnozlaşdırılması üçün logistik regression modelin hazırlanması.

Tədqiqat metodları. Ekstrakorporal mayalanma və embrion transferi prosedurunun aparılması üçün seçilən və sonsuzluğu olan 518 xəstənin müayinəsi həyata keçirilmişdir. Tədqiqatın nəticələrinə görə xəstələr 2 qrupa bölünmüşdür: müsbət və mənfi EKM nəticələri. Tədqiqat üsullarına daxil edilmişdir: ümumi klinik müayinə, rutin laborator müayinələr (qanın ümumi analizi, hemostazioqramma, hormonal, bakterioloji müayinə, eyakulyatın müayinəsi), instrumental müayinələr (ultrasəs müayinə, histereskopiya, laparoskopiya), xüsusi laborator diaqnostika üsullarına daxil olan pasiyentlərin ümumi statusunun təhlili, immunogenetik və genetik tədqiqatlar, endometrial biopstatın patomorfoloji təhlili, embrionların implantasiyaönu genetik diaqnostikası, həmçinin pasiyentlərin kliniki psixoloji təhlili də aparılmışdır. EKM nəticələrinin və yumurtalıqların hiperstimulyasiyası sindromunun ehtimalının proqnozlaşdırılması logistik regressiyası üsulu və faktor analizi əsasında həyata keçirilmişdir.

Müdafiyyə çıxarılan əsas müddəalar:

- hamiləlikönu hazırlıq mərhələsində partnyorlarda EKM üsulunun effektivlik prediktorlarını müəyyən etmək lazımdır;
- EKM proqramının uğurlu nəticəsinin fərdi ehtimallığını müəyyən edən zaman əhəmiyyətli proqnostik faktorları: xəstənin yaşı, əvvəlki hamiləliklərin nəticələri, yetkin ovositlərin və köçürülmə günündə keyfiyyətli embrionların sayı, AMH, HLA-DQB1*05, AFS IgM/T səviyyəsi, YPS, uşaqlıq yolunun mikrobiozunun pozulması, xroniki salpinqooforit, antral follikulların sayı, proliferasiya fazasında endometriumun qalınlığı və keyfiyyətini nəzərə almaq lazımdır;
- Sonsuzluğu olan qadınlarda YHS-nin inkişaf etməsinin risk amillərinə: yaş, BÇİ, yumurtalıqlarda antral follikulların sayı, yumurtalıqların polikistoz sindromu aiddir;

- Hazırlanmış və klinik praktikaya tövsiyə edilmiş proqnozlaşdırma modeli EKM-nin müsbət və mənfi nəticələrini müəyyən etməyə imkan verən yüksək informativlik xüsusiyyətinə (75%-dən yuxarı), yüksək həssaslığa və spesifikliyə malikdir;
- Partnyorların hamiləlikönü hazırlıq mərhələsində tətbiq edilən logistik reqressiya modeli ekstrakorporal mayalanma nəticəsində hamiləliyin baş tutma ehtimalını daha dəqiq müəyyən etməyə imkan verir.

Tədqiqatın elmi yeniliyi. Aparılan tədqiqatda əsas komponentlər riyazi üsulunun tətbiqi sayəsində sonsuzluğu olan qadınlarda ekstrakorporal mayalanma proqramının effektivliyinin əsas proqnostik amilləri: ikincili sonsuzluq zamanı əvvəlki hamiləliklərin nəticəsi (düşük), spontan hamiləliyinin itirilməsi, əvvəlki KRT-də yetişmiş ovositlərin və köçürülmə günündəki yüksək keyfiyyətli embrionların sayı, yaş, AMH-in səviyyəsi, HLA: DQB1*05, AFS IgM/r, YPS, uşaqlıq yolunun mikrobiosenozunun pozulması, xroniki salpinqooforit, antral follikulların sayı, proliferasiya fazasında endometriumun qalınlığı və keyfiyyəti təyin edilmişdir.

Tədqiqatda binar logistik reqressiya üsulu tətbiq edilmiş, köməkçi reproduktiv texnologiyalar çərçivəsində fərqli nəticələri olan və sonsuzluqdan əziyyət çəkən qadınlara fərdi yanaşmanın həyata keçirməyə imkan verən ekstrakorporal mayalanma üsulunun effektivliyini proqnozlaşdırmaq üçün model hazırlanmışdır.

Logistik reqressiya üsulundan istifadə etməklə sonsuzluğu olan qadınlarda ekstrakorporal mayalanma çərçivəsində induksiya edilmiş hamiləliyin nəticələri proqnozlaşdırılmış və bu məqsədlə təklif edilmiş modellərin proqnostik əmsalları öyrənilmişdir: yaş, AMH, əvvəlki KRT-də yetişmiş ovositlərin və köçürülmə günündə yüksək keyfiyyətli embrionların sayı kimi prediktorlar əsasında qurulmuş modelin ümumi informativlik qabiliyyəti 94,29%, həssaslığının 89,0% və spesifikliyinin 96,4% olması müəyyən edilmişdir. Digər modeldə ikincili sonsuzluğu olan qadınlarda əvvəlki hamiləliklərin nəticələri (düşük), spontan hamiləliyin itirilməsi, əvvəlki ekstrakorporal mayalanmanın diri dölün doğulması ilə nəticələnməsi, yetişmiş ovositlərin sayı, yüksək keyfiyyətli embrionların sayı və yaş kimi prediktorlar nəzərə alınmış, bu zaman ümumi informativlik

qabiliyyətinin 86,93%, həssaslığın 84,7% və spesifikliyin 88,88% olması müəyyən edilmişdir.

YHS-nin inkişaf etməsi ehtimalının yüksək həssaslığa (83,63%) və spesifikliyə (83,82%) malik olan, əhəmiyyətli proqnostik əmsalı (83,74%) olan optimal proqnostik modeli hazırlanmış və təklif olunmuşdur. Ekstrakorporal mayalanma proqramı çərçivəsində sonsuzluğu olan qadınlarda yumurtalıqların hiperstimulyasiyası sindromunun inkişaf etməsi ehtimalını təyin edən daha əhəmiyyətli proqnostik meyarlar: yaş, BÇİ, yumurtalıqlarda antral follikulların sayı, yumurtalıqların polikistoz sindromu və AMH təqdim olunmuşdur. Tədqiqata ekstrakorporal mayalanma proqramına hazırlıq mərhələsində prosedurun uğurlu nəticəsini proqnozlaşdırmağa və YHS-nin inkişaf etməsi ehtimalını təyin etməyə imkan verən riyazi üsul daxil edilmişdir.

Tədqiqatın nəzəri və praktiki əhəmiyyəti. Tədqiqatın nəticələrinin praktik təbabətə tətbiqi EKM/İSSİ proqramının köməyi ilə qadınlarda sonsuzluğun müalicəsinin effektivliyini yüksəltmişdir.

Ekstrakorporal mayalanma proqramı çərçivəsində hamiləliyin baş tutmasını proqnozlaşdırmaq üçün EKM ilə müsbət və mənfi əlaqələnən proqnostik meyarlar müəyyən edilmişdir. Belə ki, ekstrakorporal mayalanmanın uğurlu nəticəsi ilə AMH, əvvəlki KRT-də yetişmiş ovositlərin və köçürülmə günündə yüksək keyfiyyətli embrionların sayı, antral follikulların miqdarı, proliferasiya fazasında endometriyumun qalınlığı və keyfiyyəti müsbət əlaqələnən, ekstrakorporal mayalanmanın uğursuz nəticəsi ilə HLA-DQB1*05, ikincili sonsuzluq zamanı əvvəlki hamiləliklərin nəticələri (düşük), spontan hamiləliyin itirilməsi, YPS, uşaqlıq yolunun mikrobiosenozunun pozulması, xroniki salpinqooforit mənfi əlaqələnən meyarlar hesab edilmişdir.

Təyin edilmiş proqnostik meyarlar ekstrakorporal mayalanma proqramı çərçivəsində implantasiya imkanlarının artırılmasına və hamiləliyin uğurla yekunlaşmasına kömək etmişdir.

Tədqiqatın nəticələri ekstrakorporal mayalanma proqramına tətbiq edilmiş və sonsuzluğu olan xəstələrin ilkin müayinəsi və EKM-dən əvvəl hazırlanması üçün kompleks tədbirlərə dair tövsiyələr verilmişdir. Bu isə müalicənin effektivliyini yüksəltməyə, hamiləlik

ağırlaşmalarının və perinatal patologiyaların tezliyini azaltmağa imkan vermişdir. Ekstrakorporal mayalanma zamanı yumurtalıqların hiperstimulyasiyası sindromunun inkişaf etməsi ehtimalının proqnozlaşdırılması və proqnostik üsulların klinik praktikaya geniş şəkildə daxil edilməsi sonsuzluğu olan ailələrdə müalicənin nəticələrinin yaxşılaşdırılmasına şərait yaratmış və bu sindromun ciddi fəsadlarının qarşısını almışdır. Ekstrakorporal mayalanmadan əvvəl proqnostik düsturların istifadə edilməsi və müvafiq meyarların integrativ qiymətləndirilməsi əsasında selektiv olaraq bir embrionun köçürülməsinə üstünlük verilmiş, çoxdöllü hamiləliklərin törətdiyi fəsadların qarşısı alınmış və müxtəlif prosedurların aparılmasına sərf olunan lazımsız xərclər əhəmiyyətli dərəcədə azaldılmışdır.

Dissertasiyanın nəticələrinin aprobeiasiyası və tətbiqi.

Dissertasiyanın mövzusu üzrə aşağıdakı yerli və beynəlxalq elmi-praktiki konfranslarda məruzələr edilib.

- I Beynəlxalq elmi-praktiki virtual konfransı, “İnsan genetikası və genetik xəstəliklərin inkişaf perspektivləri” – “Pre-implantation genetic diagnosis”, İzmir, Türkiyə, s. 48, 26-27 sentyabr 2020
- “İnfertil qadınlar tüp bebek sonuqlarının tahmini”, Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (TJOD) Online Sempozyumu - “Kısırlığı olan qadınlarda tüp bebek (invitro fertilizasyon) yöntemiyle tedavi olunma sonuqlarının tahmin edilmesi”, Türkiyə Cumhuriyyəti, SS-100, 4-6 Aralık 2020
- “Urologiya və Reproduktiv tēbabətin genetik aspektləri”, Azərbaycan Uroloq və Androloqların XV Simpoziumu - “Ekstrakorporal mayalanma üsuluna göstərişdə genetik faktorların rolu”, Azərbaycan, Bakı, 21 dekabr 2019
- “Ginekologiya və Perinatologiyanın İnkişafına dəstək” assosiasiyasının təşkilati dəstəyi ilə keçirilən konfrans - “Köməkçi reproduktiv texnologiyalar proqramında qadınlarda reproduktiv anamnezin xarakteristikası və hamiləliyin gedişatının xüsusiyyətləri”, Bakı, 28 fevral 2020
- “İnsan genetikası və genetik xəstəliklər mövzusunda Elmi praktik konfrans” – “Role of preimplantation genetic diagnostic in fertilization”, Azərbaycan, Bakı, 30 may 2020

- Azərbaycan Uroloq və Androloqların XIX simpoziumu – “Köməkçi reproduktiv texnologiyalarda kişilərdə patozoospermiya hallarında asılı olaraq embrionlarda aneuploidiyanın inkişaf riski”, Azərbaycan, Quba, 17-19 iyun 2022
- Naxçıvan Dövlət Universiteti “Ustad dərsi” proqramı çərçivəsində - “Yardımcı reproduktiv texnologiyalar (Süni mayalanma EKO)”, Naxçıvan MR, 03 dekabr 2021
- Gürcüstanın “Tibbi Təhsilin və Sübut edən təbabət” assosiasiyasında, “Klinik təcrübənin Beynəlxalq standartı” konfransı - "Прогнозирование вероятности развития синдрома гиперстимуляции яичников у бесплодных женщин при проведении экстракорпорального оплодотворения", Gürcüstan, Çakvi ş., 9-17 iyul 2022
- VI Uluslararası Koru Gebelik Doğum Lohusalık Kongresi – “Eksrakorporal mayalanma nəticələrinin optimal proqnostik modelinin yaradılmasında binar logistik reqressiya üsulunun tətbiqi”, Bolu, Türkiyə, 26-30 aprel 2023
- Azərbaycan Uroloq və Androloqlarının XX simpoziumu - “Patozoospermiyalar və embrionların implantasiya önü genetik diaqnostikasi”, Qəbələ, 9-11 iyun 2023
- Səhiyyə Nazirliyinin ET Mamalıq və Ginekologiya İnstitutunun Avropa Asiya Mama Ginekoloqlar dərnyəyinin Elmi-praktik Regional Konfransı – “EKM nəticələrinin proqnozlaşmasına müasir yanaşma”, Quba, 23-25 iyun 2023.

İşin ilkin müzakirəsinin iclası Azərbaycan Tibb Universitetinin I Mamalıq və ginekologiya kafedrasının və II Mamalıq və ginekologiya kafedrasının əməkdaşlarının birgə iştirakı ilə keçirilmişdir (9 mart 2023-cü il, protokol №08). Dissertasiya işinin aprobasiyası ATU-nun nəzdində yaradılan ED2.06 Dissertasiya Şurasının Elmi Seminarında keçirilib (29 noyabr 2003-cü il, protokol №03).

Tədqiqat nəticələri ET Mamalıq və Ginekologiya İnstitutunun elmi-tədqiqat proqramına və Mərkəzi Klinikanın mamalıq və ginekologiya şöbəsinin elmi-praktiki fəaliyyətinə daxil edilmişdir.

Dissertasiya üzrə ümumi 40 məqalə və tezis nəşr edilmişdir: 27 xarici, 13 yerli. Beynəlxalq xülasələndirmə və indeksləmə sistemlərinə (bazalarına) daxil olan - 5 jurnal Web of Science, 4 SCOPUS. Həmmüəllifsiz - 18 məqalə, 7 tezis (3 yerli, 4 xarici), 11 çıxış (7 yerli, 4 xaricdə).

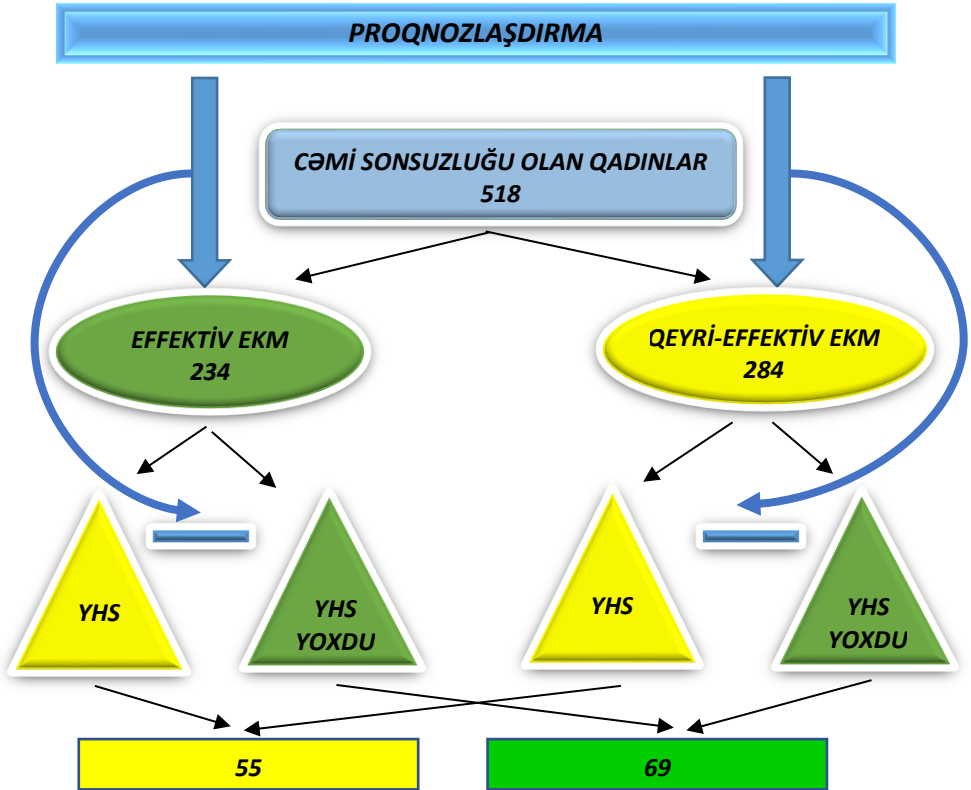
Dissertasiya işinin yerinə yetirdiyi təşkilatın adı. Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin Allerqologiya və İmmunologiya kafedrasında, “İmmunologiya” laboratoriyasında, Mərkəzi Klinikanın Mamalıq və ginekologiya şöbəsində yerinə yetirilmişdir.

Dissertasiyanın strukturu və həcmi: Dissertasiya işi kompüter mətnindən ibarət olaraq 321 səhifədə (404803 işarə) şərh edilmişdir. Dissertasiya girişdən (22066 işarə), 5 fəsildən (fəsil I (100240 işarə), fəsil II (105177 işarə), fəsil III (74110 işarə), fəsil IV (30784 işarə), fəsil V (32.106 işarə), yekun (35.145 işarə), nəticələr (3606 işarə), praktik tövsiyələr (1569 işarə), istifadə edilmiş ədəbiyyat siyahısı və istifadə edilmiş ixtisarlara siyahısından ibarətdir. Dissertasiyada 79 cədvəl, 9 tənlik, 5 qrafik, 19 şəkil verilmişdir. Ədəbiyyat siyahısına 343 nümunə daxil edilmişdir.

İŞİN DİZAYNI VƏ TƏDQIQAT METODLARI

Tədqiqatın obyektı – sonsuzluğu olan (birincili və ikincili) və Bakı şəhəri Mərkəzi Klinik Xəstəxanasına EKM/İSSİ üsulu vasitəsilə müalicəyə 2007-2020-ci illərdə yönləndirilmiş qadınlar olmuşlar. Qarşıya qoyulmuş vəzifələrin yerinə yetirilməsi üçün 690 EKM/İSSİ sikli keçirmiş 518 sonsuz xəstənin tədqiqatı aparılmışdır. EKM/İSSİ-nin nəticələrinə görə bütün xəstələr iki qrupa bölünmüşdür: baş tutmuş hamiləliyi olan, yəni EKM/İSSİ-nin müsbət nəticələri ilə olan xəstələr – A qrupu - əsas qrupu (234 nəfər) və EKM/İSSİ-nin mənfi nəticələri ilə olan xəstələr – B qrupu - nəzarət qrupu (284 nəfər), hansılarda ki EKM/İSSİ prosedurasından sonra hamiləlik baş tutmamışdır. Bundan başqa, EKM/İSSİ üsulu vasitəsilə müalicə aparılmış qadınlar tədqiqatın vəzifələrinə uyğun olaraq iki qrupa bölünmüşdür: ovulyasiya stimulyasiyasının aparılması zamanı mövcud ola bilən ağırlaşmaların - yumurtalıqların hiperstimulyasiyası sindromunun

(YHS) olduğu - 1-ci yarımqrup (55 nəfər) və olmadığı (YHS - siz) - 2-ci yarımqrup (69 nəfər) Şəkil 1.



Şəkil 1. Tədqiqatın dizaynı.

Cütlüklərin ilkin müayinəsi

Cütlüklərin ilkin müayinəsi Bakı şəhəri Mərkəzi Klinikada ambulator şəraitdə aparılırdı və özündə ümumi klinik və xüsusi müayinə üsullarını cəmləşdirirdi: ümumi və xüsusi ginekoloji müayinələr; kiçik çanaq orqanlarının ultrasəs müayinəsi; qan qrupu və rezus - faktorun təyini; qanın ümumi analizi; hemostazoqramma; qanın siflis, HİV (Human immunodeficiency virus), B və C hepatitləərə görə müayinəsi; uretra və servikal kanaldakı floranın müayinəsi, uşaqlıq yolunun təmizlik dərəcəsinin təyini; uşaqlıq boynundan olan yaxmaların sitoloji müayinəsi və kolposkopiya; infeksiyalara görə müayinələr (xlamidioz, ureaplazmoz, mikoplazmoz, sadə herpes virusu, sitomeqaliya, toksoplazmoz, məxmərək); qanda hormon profili - FSH (follikulostimuləedici hormon), LH (lüteinedici hormon), E2 (estradiol), Pr (prolaktin), T (ümumi testosteron), kortizol, P (progesteron), TTH (tireotrop hormon), STH (somatotrop hormon), Sərbəst T4 (tiroksin4), Sərbəst T3 (tiroksin3), AMH (antimüller hormon), 17-OHP, DHEAS, histamin, serotonin; müalicə həkiminin xəstənin sağlamlıq vəziyyəti və hamiləliyin aparılmasının mümkünlüyü haqqında rəyi; göstərişə görə digər mütəxəssislərin rəyi; funksional müayinə üsulları, ultrasəs müayinəsi; endoskopik müayinələr: histereskopiya, laparoskopiya. Həmçinin kişinin spermogramması; tibbi-genetik konsultasiya; immunoloji və immunogenetik müayinələr, HLA – tipləşdirmə, qadının kliniki-psixoloji müayinəsi.

EKM üsulu ilə müalicəyə daxil idi: sonsuzluğun səbəblərinin diaqnostikası və cütlüklərin seçilməsi; superovulyasiyanın stimulyasiyası; follikulların böyümə və inkişafının monitorinqi (ultrasəs və hormonal); USM-in nəzarəti altında follikulların transvaginal punksiyası və ovulyasiyaönu ovositlərin əldə edilməsi; spermanın əldə edilməsi və onun in vitro inseminasiyaya hazırlanması; yumurta hüceyrələrin in vitro inseminasiyası, cinsi hüceyrələrin və embrionların kultivasiyası, yumurta hüceyrələrin mayalanması və embrionların bölünməsi faktının təyini; embrionların ananın uşaqlığına köçürülməsi; müalicəvi menstrual siklin lütein fazasının dəstəyi; hamiləliyin diaqnostikası, onun aparılması və yekunlaşdırılması.

Superovulyasiyanın stimulyasiyası. Superovulyasiyanın stimulyasiyası qonadotrop dərmanlarla aparılırdı Puregon 300 BV/0,36ml, Puregon 600 BV/0,72 ml, Puregon 900 BV/1,08 ml - G 036 A06 Follitropin beta, Organon (3,3 mkg), Gonal F – 450 BV/0,75 ml, follitropin Alfa G 03GA05, “Serona”Menogon 75 (menotropin) “Ferring Pharmaceuticals”, G03GA02 Merional 75 (menotropin), G03GA02 “İBSA İnstitut Biochimique, S.A”, Menapur 75 BV, Ferring İnternation Centery G036A02, Menagon 75, Organon G03GA02, Metrodin 75 BV “Serona”, G036A04 (urofollitropin), Fostimon 75/150 BV (urofollitropin), İBSA (İnstitut Biochimique, S.A” G03GA04. Dərmanların dozası və sxemi hormonal status (LH, FSH-nın səviyyələri), həmçinin follikulların böyüməsinin və endometriyumun qalınlığının ultrasəs monitorinqinin göstəriciləri nəzərə alınmaqla fərdi olaraq təyin edilirdi. Biz superovulyasiyanın stimulyasiyasının aşağıdakı protokollarını istifadə edirdik:

1. **“Uzun” protokol** - QnRH-nin aqonistlərinin depo formalarının tətbiqi ilə ((Lyukrin depo “ABBOTT Laboratories” (İ-8-242 №009895 10.12.97 PPR), Zoladeks “AstraZeneca” (İ №013307 / 02-2001 03.09.01), Dekapeptil depo “Ferring Parmaceutical” (İ - 8-248 № 008612 28.04.98 PPR), Diferelin “Beafour Ipsen International” (İ - №011452 / 01-1999 28.10.99)). Bu dərmanlar menstrual tsiklin 19-22-ci günlərində (lütein fazasının ortası) istifadə edilirdi, hipofizin desensitizasiyasının əldə edilməsindən sonra isə qonadotropinlər istifadə edilirdi.
2. **“Antagonist” protokol** - Menstrual tsiklin 2-3-cü günündə qonadotropin hormolar tətbiq edilir, stimulyasiyanın 6-7-ci günündən dominant folekul 13-14 mm çatdıqda QnRH-ların antagonistlər başlanılır (“Orgalutron” - 0,25 mg “Ganirelix”, “Organon”- 0,5 ml, H01CC01 (Almaniya), “Cetrotide”- 0,25 mg (Ceftrolex), “Merck UE ATHCARE, KGOA” (Almaniya), H01CC02.
3. **“Qısa protokol”** – QNRH-nin aqonistləri qonadotrop hormonlarla eyni vaxtda menstrual siklin 2-3-cü günlərindən tətbiq edilirdi; qonadotrop hormonlar menstrual siklin 2-3-cü günlərindən tətbiq edilirdi, aparıcı follikulun 14mm-lik diametrinin əldə edilməsindən sonra (stimulyasiyanın 6-7-ci günləri) QnRH-nin

aqonistləri ((Orgalutran “Organon” (İ №014324/01/2002 27.08.02), Setrotid “Serono ” (İ №014978/01-2003 16.05.03)) təyin edilirdi.

Folikulların punksiyasını xorionik qonadotropinin ovulyator dozasının istifadə edilməsindən 35-36 saat sonra aparılmışdır. Diamteri 14 mm-dən böyük olan bütün follikullar punksiya və aspirasiya edilmişdir. Bu zaman xüsusi başlıqlı - iynəsi olan vaginal ultasəs ötürücüdən (7,5 MHs) istifadə edilmişdir. Transvaginal USM aparan zaman xarici diametri 1,6 mm, uzunluğu 25 sm, exo-kontrast cızıqları olan iynələrdən istifadə edilmişdir. İynəyə follikulyar mayenin aspirasiya edilməsi üçün sistem birləşdirilmiş və punksiyadan sonra aspirasyon sistemdə mənfi təzyiq (təqribən 120-150 mm. c.s.) yaratmaq yolu ilə follikulyar mayenin sınaq şüşəsinə sorulması həyata keçirilmişdir. Bir və ya bir neçə follikuldan alınan aspirasyon maye bir sınaq şüşəsinə toplanılmışdır. Bu şüşələr dolan kimi başqa şüşələrlə əvəz olunmuşdur. Sonradan şüşələrlə dolu konteynerlər steril havanın şaqüli axını və masanın qızdırılan səthi ilə “K - System” laminar boksuna köçürülmüşdür. Aspirasiya olunmuş follikulyar mayenin ml-lə ümumi miqdarı qeyd edilmiş və sonra hər şüşənin tərkibindəki maye ovulyasiyaönü yumurta hüceyrələrin identifikasiyası üçün steril plastik Petri kasasına tökülmüşdür. Tapılmış və vizual olaraq massiv gümüşü kumulyusa (1-5 mm) görə təyin edilən yumurta hüceyrələr diyircəkli pipetlərlə birləşdirilmiş steril plastik kapillyarların köməyi ilə NUNC və ya Petri kasalarında qidalı mühitə köçürülmüşdür. Kumulyusun qan çirklərindən yuyulmasından sonra “kumulyus - tac - yumurta hüceyrə” kompleksi əldə edilmiş yumurta hüceyrələrin ovulyasiyaönü keyfiyyətini və yetişmə dərəcəsini müəyyən etmək üçün binokulyar mikroskopda iyirmi, qırx dəfəyədək böyüdülmədə tətqiq edilmişdir. Əldə edilmiş ovulyasiyaönü komplekslərin sayından asılı olaraq onlar NUNC kasalarının 0,6 ml təzə qidalı mühitində bir və ya daha çox oyuqlara yerləşdirilmişdir.

Əvvəlcədən spermatozoidlər mikroskopik olaraq Ümumdünya Səhiyyəsi Təşkilatının tövsiyələrinə müvafiq rənglənmiş preparatlarda dəyərləndirilmişdir. (WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Fourth edition,

2000, Cambridge). Analizin aparılmasından sonra eakulyat toxum plazmasından yuyulmaq üçün steril sentrifuqalı Falcon sınaq şüşələrinə köçürülmüşdür. Yuyulma iki üsuldən biri ilə aparılmışdır: sadə sentrifuqalama və sıxlıq qradientində sentrifuqalama üsulları ilə. Sadə sentrifuqalamada eakulyat yuyulma mühitinin üç-beş qatlı həcmi ilə qarışdırılmış və 10 dəqiqə olmaqla iki dəfə 500 dərəcədə fırlanan şeykerdə çöküntünün aralıq homogenizasiyası ilə və çöküntü üstü mayenin əvəz olunması ilə sentrifuqalaşdırılmışdır. Yuyulmuş spermatozoidlərdən ibarət olan çöküntüyə daha hərəkətli spermatozoidlərin flotasiyası üçün 0,5-1,0 ml kultivasiyaedici qidalı mühit əlavə edilmişdir. Sıxlıq qradiyentində spermatozoidlərin hazırlanması üçün SilSelect, SupraSperm dəstləri, bəzi hallarda 55% və 80% Percoll qradienti istifadə olunmuşdur. Bu üsul zamanı ikiqatlı sıxlıq qradiyentinin səthinə eakulyat qoyulmuş və 300 dərəcədə 20 dəqiqə müddətində sentrifuqalama aparılmışdır. Çöküntü nazik iynə ilə aspirasiya olunmuş, digər bir sınaq şüşəsinə köçürülmüş və 500 dərəcədə 10 dəqiqə müddətində çöküntünün fırlanan şeykerdə aralıq homogenizasiyası və çöküntüstü mayenin əvəz olunması ilə iki dəfə sentrifuqalaşdırılmışdır. Əldə edilmiş çöküntünün üzərinə qidalı kultivasiya mühiti də tökülmüşdür. Yuyulmuş spermatozoidlərin olduğu sınaq şüşəsi laminar boksdə masanın səthində 36° temperaturda 0,5-8 saat ərzində yumurta hüceyrələrin inseminasiyasına qədər inkubasiya olunmuşdur.

Ovositlərin mayalanması. Yumurta hüceyrələr tək spermatozoidin intrasitoplazmatik inyeksiyası (İCSİ - Intracytoplasmic sperm injection) - üsulunun tətbiq edilməsi ilə mayalandırılmışdır.

İSSİ üsulu. Əldə edilmiş preovulyator yumurta hüceyrələr “Corona radiata - Cumulus oophorus” kompleksinin hüceyrələrindən 33 vahid hialuronidazadan ibarət olan qidalı mühitdə ardıcıl pipetləmə yolu ilə azad olunmuşlar. Hialuronidaza mühitində 1 dəqiqədən çox olmayan müddətdə ekspanziya olunmuş yumurta hüceyrələr sonradan hialuronidazadan yuyulmaq və təmizlənmək üçün qidalı mühit olan oyuqlara köçürülmüşdür. “Corona radiata - Cumulus oophorus” kompleksi hüceyrələrindən azad edilmiş yumurta hüceyrələr yetkinlik dərəcəsinə görə dəyərləndirilmişdir: rüşeym

qovucuğu mərhələləri (CV - cellular variation), M1 və M2 (Maturation), sitoplazmanın vəziyyəti - vakuolların mövcudluğu, yüksək dərəcədə dənəvərlik, rəng, zonae pellucida - nın qalınlığı. CV və M1 mərhələlərində olan yumurta hüceyrələr bir neçə saat ərzində sonrakı in vitro yetişmə üçün ayrıca bir oyuğa köçürülmüşdür. 1-ci polyar cismi ayırd edilən M2 mərhələsində olan yetkin ovulyasiyaönlü hüceyrələr İSSİ proseduruna məruz qalmışlar.

Ziqot və embrionların in vitro kultivasiyası

Mayalanmış yumurta hüceyrələr aşağıda sadalanan mühitlərin birində yuxarıda göstərilmiş şərtlər daxilində inkubatorada saxlanılmışdır: 1. INRA Menezo B2 (Fransa) qidalı mühiti; 2. INRA Menezo Upgrade (Fransa) qidalı mühiti; 3. FertiCult (Danimarka) qidalı mühiti; 4. Mayalanma, inkişafın ilk günləri və embrionların blastosit mərhələsinə qədər böyüməsi mühitlərindən ibarət olan MediCult (İsveç) qidalı mühitlər kompleksi; 5. HTF qidalı mühiti (Irvin, ABŞ).

Yumurta hüceyrələr mayalanmadan 16-20 saat sonra binokulyar böyüdücü (40-75 dəfə böyütmə) və / və ya 200 dəfə böyütmə ilə invertasiya olunmuş mikroskop altında vizual yoxlanışa məruz qalmışlar. Standart üsul ilə mayalanmış yumurta hüceyrələr corona radiata hüceyrələrindən azad olunmaq üçün pipetləşdirməyə məruz qalmışlar. Yumurta hüceyrələr üçün ICSI prosedurundan sonra bu cür manipulyasiya gərəkli olmamışdır. Mikroskopik tədqiqat zamanı pronukleusların mövcudluğu və onların sayı, pronukleolların yerləşmə xüsusiyyətləri, həmçinin sitoplazmanın vəziyyəti müəyyən edilmişdir. Mayalanma patologiyası əlamətləri: üç və daha çox pronukleuslar, kobud dənəvərlik və ya sitoplazmanın lizisi, vakuolizasiya olan ziqotlar sonrakı iş zamanı istifadə olunmamış və məhv edilmişlər.

Seçilmiş normal ziqotlar təzə qidalı mühiti olan oyuqlara köçürülmüş uşaqlıq boşluğuna köçürülən anadək 30 saat və daha çox müddətdə (4, 8 blastomerlər, morula, blastosit mərhələləri) kultivasiya edilmişlər. İmplantasiya önlü embrionların bölünmə xüsusiyyətlərinə iş günü ərzində iki dəfə nəzarət edilirdi. Embriyonların köçürülməsi və kateterin xaric edilməsindən sonra embrionların kateterdə qalıb-qalmadığını yoxlamaq məqsədilə kateter mikroskop altında yoxlanılmışdır. Köçürülmüş embrionların sayı 1-dən 3-ə qədər

dəyişmişdir. Xəstələr köçürülmədən sonra 2 saat ərzində üfüqi vəziyyətdə arxası üstə uzadılmış, sonra isə mərkəzi tərk etmişlər. Bütün prosedurlar ambulator şəraitdə aparılmışdır. Embrionların implantasiya ölü diaqnostikası (PGD - Preimplantation Genetic Diagnosis) aparıldıqda kultivasiyanın 3-cü günündə embrionlardan biopsiyası xüsusi lazer vasitəsilə aparılmış, embrionların zərləri penetrasiya edilmiş və aspirasion iynə vasitəsilə (20-40 MKN) 1-2 hüceyrə blastomer alınmışdır, sınaq şüşəsinə fiksə edilmiş və genetik laboratoriyaya göndərilmişdir. Alınan örnəklərdən molekulyar sitogenetik təhlili FISH (Fluorescence in situ hybridization) üsulu ilə aparılmışdır. Xromosomların DNT-si hazır DNT (EBOT firmasının zondları ilə) hibridizasiya aparılmışdır. Hazır preparatlar Zeiss firmasının mikroskopu vasitəsilə təhlil edilmişdir. Say və struktur anomaliyaları 9 xromosom üzərində aparılmışdır (13, 15, 16, 18, 21, 22 XY 17). Təhlilin cavabları 24 saat ərzində təqdim olunmuş və uşaqlıq daxilinə embrionlar blast səviyyəsində punksiyanın 5-ci günündə transfer edilmişdir.

Lütein fazasının tam dəyərli olmasının təminatı məqsədilə bütün xəstələrə əlavə olaraq XQ (“Profazi”, Serono) 500-2000 BV əzələ daxilinə embrionların köçürülmə günündə, daha sonra isə embrionların köçürülməsinin hər dördüncü günündə yeridilmişdir, bundan başqa mikroionizasiya olunmuş progesteron (“Uterogestan”, “Esco – Iscoveseco”, Fransa, Gera progesteron, Biogest, Progestan) intravaginal olaraq 600 mq/sutkada istifadə olunmuşdur. Yumurtalıqların hiperstimulyasiyası sindromun yumurtalıqların hiperstimulyasiyası sindromu diaqnozu qoyulan hallarda xorionik qonadotropin preparatı təyin edilməmişdir. Endometriumun inkişafının ləngiməsi olan hallarda estradiol – valerat (proginova, estrofem) 2-4 mq/sutkada olmaqla follikulun punksiyası gündən etibarən hamiləliyin diaqnozlaşdırıldığı ana qədər və sonra da onun gedişindən asılı olaraq 5-6-cı həftəsinə qədər təyin edilmişdir.

Punksiyadan sonrakı 21-ci gündə hamiləliyin diaqnostikası üçün sidikdə (keyfiyyət analizi) XQ-nin olması və ya qan zərdabında (kəmiyyət analizi) XQ-nin β subvahidi təyin edilmişdir. Baş tutmuş hamiləlik faktının təsdiq edilməsi və implantasiya olunmuş

embrionların lokalizasiyası və sayının müəyyən edilməsi məqsədi ilə kiçik çanaq orqanlarının transvagenal yolla USM-i aparılmışdır. Hamiləliyin üç və daha çox embrionla baş tutması zamanı xəstələrin təkidinə əsasən onların sayının instrumental reduksiyası aparılmışdır. Embrionların sayını ikiyə qədər, qadının kəskin etirazı zamanı isə hətta birə qədər reduksiya edilmişdir. Embrionların seleksiyası onların ölçülərindən, uşaqlıqda lokalizasiyalarından və aparılacaq manipulyasiyanın əlçatanlığından asılı olmuşdur. Daha iri ölçülü, aydın struktur konturlarına malik, uşaqlığın dibinə yaxın yerləşmiş embrionlar saxlanılmışdır. Manipulyasiya hamiləliyin 10-11-ci həftələrində, dölün büzdüm – tərə ölçüsü (BTÖ) 45-50 mm təşkil edəndə həyata keçirilmişdir. Belə dövrlərdə əməliyyat saxlanılacaq embrionlar üçün daha az travmatik və daha təhlükəsiz olmuşdur.

Embrionların sayının reduksiya texnikası aşağıdakı kimi olmuşdur: qarının ön divarını premedikasiyası və sanasiyasından sonra cərrahi əməliyyat şəraitində abdominal ötürücü (7,5 MHz) ilə ultrasəs müayinənin nəzarəti altında 25 sm uzunluqda 22G iynəsi ilə uşaqlığın ön divarından döl punksiya edilmişdir, bu zaman məqsəd iynənin dölün döş qəfəsi və ürək boşluğuna düşməsi olmuşdur. İynənin kanulyası çıxarılaraq daxilinə 1-2 ml KCl (Potassium Chloride 75 mg/ml) yeridilmişdir. Reduksiya zamanı və ondan sonrakı ilk 3 sutka ərzində ağırlaşmalar olmamışdır. USM - nəzarəti əməliyyatdan 3, 24 və 72 saat sonra yerinə yetirilmişdir. Əməliyyatdan sonrakı dövrdə bütün xəstələr antibakterial terapiya almışlar. Onlara ampisillin və ya ampioks 1,0 q 4 dəfə sutkada per os 5 gün ərzində təyin edilmişdir. Proqressivləşən ektopik hamiləlik (boru) diaqnozu qoyulduğu hallarda xəstələr hospitalizasiya edilmiş və laparoskopik yolla “STORZ” şirkətinin avadanlıqlarının köməyi ilə tubektomiya aparılmışdır. Baş tutmuş uşaqlıq hamiləlikləri müasir mamalıqın ümumi qəbul edilmiş prinsiplərinə uyğun olaraq aparılmışdır.

Klinik və laborator müayinələrin əldə edilmiş məlumatları STATISTICA 10 (STATISTICA proqram paketi, ABŞ, Windows 8 üçün 10 versiyası) statistik analiz sistemində variasyon statistika üsulları ilə işlənmişdir. Alınmış kəmiyyət göstəricilərinin orta qiyməti (M) və onun standart xətası (m), əlamətlərin isə rast gəlinməsinə görə mütləq sayı və onun payı (%-lə) hesablanmışdır.

Bütün nümunələrdə normallığa paylanma xüsusiyyətləri Kolmoqorov - Smirnov, Şapiro - Uilki və Leven kriteriyalarına görə müəyyən edilib. Əgər normal paylanma təsdiq olunarsa və ya tədqiqat obyektlərinin sayı çox böyük olanda (100-dən çox) müqayisəli təhlil üçün parametrik meyardan - Styudentin t-testindən, əks halda qeyri-parametrik meyar olan Manna - Uitni meyarından istifadə edilmişdir. Əlamətlərin rast gəlinməsinə görə qruplar arasındakı fərqin statistik əhəmiyyətliyi Pirsonun χ^2 meyarı və ya “Fişerin dəqiq metodu” (Fisher’s exact test) ilə müəyyən edilmişdir. Sonuncunun istifadəsinə 2x2 cədvəllərində xanalarından birində göstərici 5-dən kiçik olduqda, daha çox üstünlük verilir. Göstəricilər arasındakı fərqin statistik əhəmiyyətliyi $p < 0,05$ səviyyəsində qəbul edilmiş sayılır.

Xəstələrin fərdi əlamətlərinin və onların miqdar koeffisientlərinin EKM nəticələrinə və onun ağırlaşmalarına (YHS-nin olması) təsirini Statistika 10 (ABS) proqramında loqistik reqressiyon analizinin köməyi ilə tədqiq edirdilər. Asılı olan kəmiyyət binar olduqda (yəni, hə / yox, vardır / yoxdur kimi dəyərlər götürülür, məsələn: EKM-in nəticəsi müsbətdir və ya EKM-in nəticəsi mənfidir) loqistik reqressiya istifadə olunur və onun nəticəsinə müxtəlif xarakterdə asılı olmayan dəyişənlər (keyfiyyət və / və ya kəmiyyət) təsir edir. Faktiki olaraq öyrənilən əlamətlərin təsiri altında bu iki ifadədən birini qəbul etmək ehtimalı qiymətləndirilir. Bu ehtimalın logiti - təbii loqarifm “ *müsbət effekt* ” (p) ehtimalının “ *mənfi effekt* ” ($1-p$) ehtimalına olan nisbətidir.

$$\text{Logit}(p) = \ln \frac{p}{1-p}$$

logit(p) dəyəri davamlıdır və 0-dan 1-ə qədər intervalda dəyərlər qəbul edir (mənfi effektdən müsbət effektdə doğru). Loqistik reqressiya prosedurunun işi aşağıdakı tipdə tənliyin yaradılmasından və qiymətləndirilməsindən ibarətdir:

$$\text{Logit}(p) = Y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \dots$$

X_1, x_2, x_3 – *asılı olmayan dəyişənlər.*
 $b_0, b_1, b_2, b_3,$ - *davamlı koeffisientlər.*

Onda müsbət effektin ehtimalı:

$$p = Y = \frac{1}{1 + e^{-Y}} = \frac{1}{1 + 2,72^{-Y}} = A$$

EKM-in mənfi nəticəsinin ehtimalı “A”-ya, EKM-in müsbət nəticəsinin ehtimalı isə (1-A)-ya bərabərdir, və ya EKM-in mənfi nəticəsinin ehtimalı (A x 100) %, EKM-in müsbət nəticəsinin ehtimalı isə [(1 - A) x 100] % - ə bərabərdir. Parametrlərin (ədədi dəyərlərdə) və ya 1 (əlamətin olduğu zaman) və 0 (əlamətin olmadığı zaman) rəqəmlərinin tədqiqat gedişində əldə edilmiş orta dəyərləri verilir, Y dəyəri alınır.

Regressiyon analizinin məqsədi asılı dəyişən ilə bir (qoşa regressiyon analiz) və ya bir neçə (çoxsaylı) asılı olmayan dəyişənlər arasında əlaqənin ölçülməsidir. Asılı olmayan dəyişənləri faktorlu, izahədən, müəyyənədən, regressorlar və prediktorlar da adlandırılır. Asılı olan dəyişəni bəzən müəyyən edilə bilən, izah edilə bilən, “cavab” adlandırılır.

Hazırkı işdə asılı olmayan dəyişənlər sonsuzluğu olan xəstələri xarakterizə edən ayrı-ayrı əlamətlərdir, asılı olan dəyişənlər isə EKM-in nəticəsidir, xüsusən də - hamiləliyin baş tutması (yəni effektiv EKM) və ya EKM kursunun aparılmasından sonra hamiləliyin baş tutmamasıdır (yəni, qeyri-effektiv EKM). Asılı olan dəyişən həm də YHS-nin inkişaf etməsi və ya bu ağırlaşmanın olmamasıdır.

Sonsuzluğu olan qadınları xarakterizə edən mühüm əlamətləri regressiyon analizə daxil etmək üçün əvvəlcədən asılı olmayan əlamətlərin informativliyinin təyini aparılır. Təsnifat funksiyalarının rəsmiləşdirilməsi üçün olan informativ əlamətlərin seçimi EKM-in müsbət və mənfi nəticələri olan xəstələrdə müqayisə edilən əlamətlərin etibarlılığının təyin edilməsi əsasında aparılır.

Xətti təsnifat funksiyalarının (XTF) maksimal dəyərlərinin məlumatlarına görə xəstələri bu və ya digər proqnozlaşdırma qruplarına ayırd edirdilər. Proqnozlaşdırmanın xətti təsniflərinin effektivliyinin qiymətləndirilməsi üçün 2x2 şərti cədvəllər və həssaslıq və spesifiklik kimi göstəricilər tətbiq edilirdi. Həssaslıq – müayinə edilən xəstələr

arasında müsbət EKM nəticələri ilə olan şəxslərin payıdır. Bu göstərici EKM-in həqiqi müsbət nəticəsinin ehtimalılığını xarakterizə edir. Onun dəyərini HƏSSASLIQ - HP / HP + YN düsturuna görə hesablayırdılar. Spesifiklik – xəstələr arasında mənfi EKM nəticələri ilə olan şəxslərin payıdır. Bu göstəricini SPESİFİKLİK - HN / YP + HN düsturu ilə hesablayırdılar.

HP - həqiqi pozitiv; YN - yalançı neqativ; HN - həqiqi neqativ;
 YP - yalançı pozitiv.

Cədvəl 1

Regressiyanın əldə edilmiş tənləklərinin effektivliyi

Test edilən üsula görə həll	Obyektlərin faktiki vəziyyəti	
	Müsbət	Mənfi
Müsbət	TP	FP
Mənfi	FN	TN

Xüsusiyyətlərin tərifləri aşağıdakı kimidir:

– TP (True Positives) - düzgün təsnif edilmiş müsbət nümunələr (həqiqi müsbət hallar);

– TN (True Negatives) - düzgün təsnif edilmiş mənfi nümunələr (həqiqi mənfi hallar);

– FN (False Negatives) - mənfi kimi təsnif edilmiş müsbət nümunələr (I növ səhv). Bu “yalançı keçid” adlandırılan haldır - bu zaman bizi maraqlandıran hadisələr səhvən aşkar edilmirlər (yalançı mənfi nümunələr);

– FP (False Positives) - müsbət kimi təsnif edilmiş mənfi nümunələr (II növ səhv). Bu yalançı aşkarlanmadır, belə ki, hadisənin olmadığı zamanı səhv olaraq onun mövcudluğu haqda qərar verilir (yalançı müsbət hallar).

Diaqnostik testin keyfiyyətinin təhlili zamanı əksər hallarda mütləq göstəricilərlə deyil, nisbi göstəricilərlə - üsulun həssaslığı və spesifikliyi kimi təriflərə çevrilən faizlə ifadə olunmuş paylar ilə işləyirlər.

Həssaslıq (Sensitivity) - test edilən üsul ilə düzgün identifikasiya edilmiş həqiqi müsbət halların payıdır:

$$Sp = \frac{TP}{TP + FN} \times 100\%$$

Spesifiklik (Specificity) – həqiqi mənfi halların payı:

$$Sp = \frac{TN}{TN + FP} \times 100\%$$

Regressiyon analizdə tədqiqat üçün parametrlərin seçimini proqnozun prediktorları yaxınlığında və ya faktor analizi üsulu ilə Statistica 10 proqramında (ABŞ) aparılırdı. Faktor analizi təhlil edilən əlamətlərin real mövcud əlaqələri, müşahidə olunan obyektlərin özlərinin əlaqələri əsasında gizli (aydın olmayan, latent) orqizə olunmuş strukturların ümumiləşdirici xüsusiyyətlərini və öyrənilən hadisələrin, proseslərin inkişaf mexanizmini aşkar etməyə imkan verən üsulların toplusudur.

Tədqiqat təcrübəsindəki faktor analizi üsulları əsasən elementar əlamətlərin (R – faktor analiz texnikası) dəyişkənliyini (dispersiyanı) və ya müşahidə edilən obyektlərin (Q – faktor analiz texnikası) dəyişkənliyini izah edən məlumatların sıxlaşdırılması, az sayda ümumiləşdirici əlamətlərin əldə edilməsi məqsədilə tətbiq edilir. Faktor analizinin alqoritmi qoşa korrelyasiyaların (kovariasiyaların) reduksiya olunmuş matriksinin istifadə edilməsinə əsaslanır. Reduksiya olunmuş matriks - bu o matriksdir ki, onun əsas diaqonalında tam korrelyasiyanın vahidləri (qiymətlər) və ya tam dispersiyanın qiymətləri deyil, onların reduksiya olunmuş, bir qədər azaldılmış dəyərləri yerləşdirilmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, faktor analizi sindromoloji yanaşmanın tibbdəki riyazi modelidir. Faktor analizi çox sayda əlamətləri “xəstəlik sindromu” anlayışına identik olan bir neçə qrupda birləşdirməyə kömək edir. Bu zaman birinci faktor tədqiq edilən halın əlaqələri haqda maksimal məlumatı əks etdirir. Növbəti amillərin hər biri əlamətlərin əlaqələri haqda məlumatı tamamlayırdı.

ŞƏXSİ TƏDQIQATLARIN NƏTİCƏLƏRİ

Tədqiqatın məqsədləri və qarşıya qoyulmuş vəzifələrinə uyğun olaraq, həmçinin EKM/İSSİ nəticələrinə əsasən bütün müayinə edilmiş xəstələr iki qrupa bölünmüşdür. A qrupunu (234 qadın) hamiləliyi baş tutmuş, yəni EKM/İSSİ-nin müsbət nəticələri ilə olan xəstələr təşkil edirdilər. B qrupunu (284 qadın) EKM / İSSİ-nin mənfi cəhdləri ilə olan, yəni aparılmış prosedurdan sonra hamiləliyin baş tutmadığı xəstələr təşkil edirdilər.

Tədqiqata daxil edilmiş qadınların klinik - anamnestik, antro-pometrik, laborator parametrlər, sosial status, USM məlumatların, histoloji, embrioloji göstəricilərin xüsusiyyətləri ətraflı olaraq təhlil edilmişdir. Reproduktiv anamnezin xüsusiyyətləri təqdim edilmişdir. EKM-in müxtəlif nəticələri ilə olan qadınların psixo-emosional mühiti öyrənilmişdir. İmmunoloji parametrlərin, genetik, immunogenetik göstəricilərin tədqiqi aparılmışdır. Xəstələrin orta yaşı qeyri-effektiv EKM proseduraları ilə olan qadın qrupunda (B qrupu) $34,9 \pm 4,2$ təşkil etmişdir, A qrupunda (effektiv EKM kursu) isə $30,9 \pm 3,4$ yaş ($p < 0,01$) təşkil etmişdir. Tədqiq edilən qruplar arasında antropometrik göstəricilər fərqlənmirdi. Tədqiq edilən qruplar arasında sosial statusa, zərərli vərdişlərin tezliyinə, təhsildə fərqə görə əhəmiyyətli fərqlər qeyd edilməmişdir. Ektragenital patologiyalar və cinsi sferanın keçirilmiş iltihabi xəstəlikləri də müqayisə edilən qruplar arasında əhəmiyyətli fərqlərə malik deyildi.

Əhəmiyyətli fərqlər xəstələrin laborator göstəricilərində, xüsusən də hormonal profildə aşkar edilmişdir: EKM-in effektiv olduğu qrupda AMH və LH-nun əhəmiyyətli dərəcəli yüksək rəqəmləri. Eyni zamanda da, bu qrupda kortizolun səviyyəsi EKM-in qeyri-effektiv olduğu qrupla müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə aşağı olmuşdur. Koaqulyasiyon göstəricilərinin tədqiqi zamanı A qrupunda Pİ-nin də aşağı dəyərləri təyin edilmişdir. EKM-in müsbət nəticələri ilə olan qrupda qan zərdabında histaminin səviyyəsinin əhəmiyyətli dərəcədə yüksək nəticələri, serotoninin səviyyəsinin isə aşağı dəyərləri təyin edilmişdir.

Ginekoloji anamnezin öyrənilməsi B qrupunda YPS və salpinqooforitin nisbi tezliyinin artmasını təyin etdi, ultrasəs müayinə zamanı isə antral follikulların sayının azalması aşkar edildi.

Histerosalpinqoqrafiyanın, histeroskopiyanın və laparoskopiyanın məlumatları müqayisə edilən qruplarda əhəmiyyətli fərqlər aşkar etmədi, eyni zamanda da endometriumun histoloji müayinəsi zamanı endometritlə olan qadınların faizinin artması və EKM-in mənfi nəticələri ilə olan qrupda endometriumun proliferasiya fazasında olduğu şəxslərin sayının azalması təyin edilmişdir.

Reproduktiv anamnezin öyrənilməsi B qrupunda abortların ümumi say tezliyinin artması, üç və daha çox abortların, iki və daha çox düşüklərin tezliklərinin artmasını təyin etdi. Menstrual funksiyanın təhlili müqayisə qruplarında ciddi fərqlər göstərmədi. Xüsusən də diri doğulma ilə nəticələnmiş özbaşına hamiləliklərin və effektiv EKM ilə olan qadın qruplarında EKM nəticəsində baş vermiş və diridoğulma ilə nəticələnmiş hamiləliklərin yüksək tezliyini qeyd etmək vacibdir. Sonsuzluğun müddəti, onun səbəbləri və sonsuz nikahın strukturu (birincili və ya ikincili nikah) EKM-in nəticəsinə təsir etmədi.

KRT vasitəsi ilə xəstələrdə sonsuzluğun əvvəllər aparılmış müalicələrinin və EKM nəticələrinin xüsusiyyətləri göstərdi ki, diridoğulma ilə nəticələnmiş EKM sikllərinin sayı, yetkin yumurtahüceyrələrin miqdarı, köçürülmə günündəki yaxşı keyfiyyətə malik embrionların sayı effektiv EKM-in olduğu qrupda əhəmiyyətli dərəcədə tez-tez hallarda müşahidə olunurdu, bir sikldə bölünmüş embrionların sayı isə qeyri-effektiv EKM-in olduğu qrupda daha çox qeyd edilirdi.

B qrupunun xəstələri EKM-in aparılmasından əvvəl immun sistemin göstəricilərinin dəyişiklikləri ilə xarakterizə olunurdu. Xüsusən də, T - supressorların (CD8 +) faizlə miqdarının yüksəlməsi və immunorequlyator indeksin azalması təyin edilmişdir. İmmun sistemin disbalansının nəticəsi trombinə, $\beta 2$ - qlipoprotein I və fosfatidilserinə qarşı anticislərin titrinin yüksəlməsidir.

EKM-in mənfi nəticələri ilə olan xəstələr HLA-DRB1*15 (5,8%) və HLA-DQB1*0201 allellərinin əhəmiyyətli dərəcədə az hallarda və HLA-DQB1*05 və HLA-DQB1*0501 allellərinin əhəmiyyətli dərəcədə tez - tez hallarda daşıyıcıları olurdular.

EKM-in müsbət nəticələri ilə olan qadında HLA-DQA1/DQB1*0101/2-0501/2 haplotipinin tezliyi əhəmiyyətli dərəcədə aşağı idi, eyni zamanda da bu qrupun 8 xəstəsində HLA-DQA1/DQB1*0201-0201 haplotipi qeydə alınmışdı. EKM-in mənfi nəticələri ilə olan qrupda qeyd edilən haplotipin heç bir daşıyıcısı qeyd edilməmişdir.

Qadının psixo-emosional mühitinin tədqiqi bir neçə psixoloji tiplərin mövcudluğunu təyin etdi: narahat, narahat - depressiv, depressiv və nevroitik. Bununla bərabər, müqayisə qrupları arasında əhəmiyyətli fərqlər təyin edilməmişdir. Qruplar arasında fərq stressin səviyyəsinə görə təyin edilmişdir. Stressin yüksək səviyyəsi EKM prosedurunun qeyri – effektiv qrupunda əhəmiyyətli dərəcədə tez-tez hallarda müşahidə olunurdu.

EKM proqramında embrionların implantasiyaöünü xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi EKM-in effektiv olduğu qrupda EKM-in mənfi nəticələri ilə olan qrup ilə müqayisədə xromosom patologiyasız embrionların daha yüksək göstəricilərini və xromosom patologiyalı embrionların nisbi tezliyinə görə aşağı göstəricilərini təyin etdi. EKM-in əlverişli nəticəsi ilə olan qrupda 35 yaşdan yuxarı olan qadınlarda tez-tez hallarda yaşamaqabiliyyətli embrionlar və az hallarda yaşamaqabiliyyətli olmayan embrionlar rast gəlinirdi. Tədqiq edilən qadınlarda xromosom patologiyalarının xüsusiyyətləri müqayisə qrupları arasında əhəmiyyətli fərqlər göstərmədi.

Yumurtalıqların hiperstimulyasiyası ilə olan qadınların EKM- İSSİ proqramının aparılması zamanı xüsusiyyətləri

YHS ilə olan qadınlarda və EKM-i ağırlaşmalar olmadan keçdiyi qadınlarda (55 və 69 müvafiq) antropometrik, klinikolaborator, anamnestic göstəricilərin öyrənilməsi göstərdi ki, YHS

aşağı yaş qrupuna daxil olan çəki defisitli qadınlarda (35 yaşdan aşağı) əhəmiyyətli dərəcədə tez-tez rast gəlinirdi.

Sosial struktur və peşə zərərlərinin olması YHS-nin inkişaf etmə tezliyinə təsir etmir. Qırmızı qanın göstəriciləri yarımqruplar arasında fərqlər aşkar etmədi, hər iki yarımqrupun koagulasyon göstəriciləri isə Pİ istisna olmaqla (YHS ilə olmayan yarımqrupda əhəmiyyətli dərəcədə yüksək idi), ümumilikdə böyük fərqlərə malik deyildilər. Əhəmiyyətli fərq, müqayisə edilən yarımqruplardakı qadınların hormonal profilinin göstəricilərində aşkar edilmişdir. YHS ilə olan qadın yarımqrupunda LH, AMH, estradiolun səviyyəsi əhəmiyyətli dərəcədə yuxarı, FSH-ın səviyyəsi isə əhəmiyyətli dərəcədə aşağı olmuşdur. Kortizolun göstəriciləri üçün mübahisəli dəyişikliklər əldə edilmişdir. YHS ilə olan qadınların əksəriyyətində (58,2%) qeyd edilən hormon YHS ilə olmayan yarımqrupun xəstələri ilə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur. Bununla bərabər, 1-ci yarımqrupdakı qadınların 41,8%-də qeyd edilən hormonun dəyərləri YHS ilə olmayan yarımqrup ilə müqayisədə aşağı olmuşdur. Anamnezində yumurtalıqların kistası olan YHS ilə olan xəstələr erkən və ya gec menarxe ilə, menstruasiyaların qeyri-müntəzəmliliyi, ağırlı və uzunmüddətli sikllər ilə olması ilə xarakterizə olunur. YHS ilə olan qadınların müayinəsi zamanı əhəmiyyətli dərəcədə tez-tez hallarda YPS, endometrioz, xroniki endometrit, yumurtalıqların kistası kimi ginekoloji xəstəliklər təyin edilirdi və əhəmiyyətli dərəcədə az hallarda hidrosalpinks diaqnozlaşdırılırdı. YHS ilə olan xəstələrdə cinsiyyət orqanlarının infeksiyaları da həmçinin tez-tez aşkar edilirdi: xlamidiya, ureaplazma, mikoplazma, trixomonadlar. Sonsuzluğun müddəti, strukturu və səbəbləri müqayisə yarımqruplarında əhəmiyyətli fərqlərə malik deyildi. YHS-ni provokasiya edən faktorlar kimi endometriumun vəzili hiperplaziyası ola bilər, hansı ki 1-ci yarımqrupda əhəmiyyətli dərəcədə müşahidə olmuşdur.

Tədqiq edilən yarımqruplar arasında əhəmiyyətli fərqlər laparoskopik müayinə zamanı aşkar edilmişdir: fimbrioplastika, stomatoplastika, salpinqoovariolizis, uşaqlıq artımlarında I-IV dərəcəli bitişmə prosesləri 1-ci yarımqrupda, yumurtalıqların

rezeksiyası isə 2-ci yarımqrupda daha tez-tez hallarda rast gəlinirdi. Ovarial rezervin göstəriciləri 1-ci yarımqrupda yüksək dəyərlərə malik idi. EKM proqramında hiperstimulyasiyanı stimulyasiya edəcək preparatın seçimi də həmçinin vacibdir. Stimulyasiyanın İMQ-nin köməyi ilə aparılması FSH ilə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə tez-tez hallarda YHS – nin əmələ gəlməsinə səbəb olurdu.

EKM-in NƏTİCƏLƏRİNİN və YHS-nin PROQNOZLAŞDIRILMASI

EKM-in nəticələrinin proqnozlaşdırılmasını logistik reqressiyon təhlilin köməyi ilə aparılmışdır. Təhlil edilən göstəricilər müqayisə edilən xəstə qrupları arasında əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənirdilər. Logistik reqressiya tədqiq edilən obyektin əvvəllər məlum olan iki qrupdan birinə təsnif edilməsi məsələlərinin həlli üçün tətbiq edilir. Qeyd edilən model bizim tərəfimizdən sonsuzluğu olan qadınlarda öyrənilmiş bəzi göstəricilərdən (antropometrik, anamnestik, sosial, kliniki, laborator, psixoemosional, immunoloji, genetik, immunogenetik və s.) asılı olaraq EKM-in nəticələrinin və onun ağırlaşmalarının (YHS) proqnozlaşdırılması üçün tətbiq edilirdi. Bununla bərabər, qeyd edilən göstəricilərin EKM-in nəticəsinə təsir dərəcəsi təhlil edilmişdir, yəni EKM-in nəticələrinin və YHS-nin inkişaf etmə tezliyinin proqnozlaşdırılmasının mümkünlüyü öyrənilirdi.

Proqnozlaşdırma modeli retrospektiv məlumatların və prospektiv tədqiqatların əsasında qurulmuşdur. Bunun üçün müşahidə edilmiş obyektlərin sayına (EKM-in nəticələri və YHS-nin olması) bərabər sətirlərin sayı ilə və tədqiq edilən faktorların sayına bərabər olan sütunların sayı ilə müşahidələrin qəlibini təmsil edən ilkin məlumatlar bazası (təlimedici məlumat) formalaşdırılmışdır. Proqnozlaşdırıcı cavab EKM-in müsbət və ya mənfi nəticəsinin baş vermə ehtimalı, YHS-nin olması və ya olmamasıdır. Qeyd edilən proqnozlaşdırıcı cavablar asılı olan dəyişənlərdir. Öyrənilən parametrlər (reqressorlar və prediktorlar) asılı olmayan dəyişənlərdir.

Təklif olunan proqnostik model müayinə anındakı ginekoloji xəstəliklərin (uşaqlıq yolunun residivverən disbiozu, YPS, xroniki salpinqooforit) təhlilinə, kiçik çanaq orqanlarının ultrasəs patologiyalarının (antral follikulların sayına) xüsusiyyətinə və endometriumun histoloji müayinəsinin məlumatlarına (endometrit və proliferasiya fazasındakı endometrium) əsaslanmışdır. EKM-in nəticələrinin proqnozlaşdırılması üçün olan reqressiyon təhlil modeli belədir: hamiləliyin olması zamanı nəticə müsbətdir (hamiləlik var - HV) və hamiləliyin olmadığı zaman nəticə mənfidir (hamiləlik yoxdur - HY). Hamiləliyin olması və olmaması asılı olan, yuxarıda sadalanan əlamətlər isə asılı olmayan dəyişənlərdir. Bu halda qurulmuş reqressiyon modelin əhəmiyyətinin p - səviyyəsi 5% -dən aşağı oldu, yəni mövcud model ilə yalnız sərbəst üzvdən ibarət olan model arasındakı fərq üçün Valdın xi -kvadratının statistikasının dəyəri yüksək əhəmiyyətlidir, $Chi^2(6) = 62,345$ p = ,00000 (cədvəl2). Buna əsasən belə bir nəticəyə gələ bilərik ki, yuxarıda sadalanan seçilmiş dəyişənlər (əlamətləri proqnozlaşdıran) EKM-in nəticəsinə təsir edirlər. “Endometrit” əlaməti üçün olan əmsaldan başqa, tənliyin bütün əmsalları 5% səviyyədə əhəmiyyətlidir (p – level < 0,05).

Bütün digər faktorların təsirini şansların nisbətinin (ŞN) ölçüsünə və onların etibarlılıq intervalına görə dəyərləndirmək olar (cədvəl 2). EKM-in mənfi nəticə ehtimalını “YPS” əlaməti əhəmiyyətli dərəcədə artırır - 7, 967 dəfə. Daha sonra “uşaqlığın residivverən disbiozu” - 4, 65 dəfə və “xroniki salpinqooforit” - 2,77 dəfə əlaməti gəlir. EKM-in müsbət nəticəsinin ehtimalını “antral follikulların sayı” – ŞN = 0, 94 və “proliferasiya fazasındakı endometrium” əlaməti də artırır, lakin sonuncu adı çəkilən göstəricinin dəyəri yüksək olmamışdır - ŞN = 0,49.

Cədvəl 2.

Ginekoloji patologiyanın təhlilinin nəticələrinə əsasən EKM-in nəticələrinin proqnozlaşdırılması üçün regressiya tənliyinin əmsalları

Model: Logistic regression (logit) N of 0's: 112 1's: 124 (Spreadsheet EXO 2) Dep. var: EKM Nəticəsi müsbətdir - 1, Mənfidir - 0 Loss: Max likelihood (MS-err. scaled to 1) Final loss: 132,10482596 Chi ² (6) = 62,345 p =,00000 Include cases: 1:234;238:521							
	Const. B0	Uşaqlıq yolunun residiv verən disbi ozu	YPS	xroniki salpin qooforit	Usm antral follikul ların sayı	histol endometri t	histol proliferasiy a fazasin da endometriu m
Estimate	-0,37534	1,537431	2,07532	1,019017	0,058204 8	0,202821	-0,7093028
Standard Error	0,57395	0,370387 3	0,570407 4	0,320073 2	0,021062 21	0,356350	0,3483777
t(229)	-0,65396	4,150874	3,638313	3,183701	-2,763474	0,569163 9	-2,036017
p-value	0,513792	0,000046 730	0,000339 11	0,001655 945	0,006184 05	0,569802	0,04289984
-95%CL	-1,50625	0,807628 2	0,951402 6	0,388352 4	- 0,099705 3	-0,49932	-1,395738
+95%CL	0,755566	2,267234	3,199238	1,649682	- 0,016704 36	0,904966	- 0,02286733
Wald's Chi-square	0,427666	17,22975	13,23732	10,13595	7,636786	0,323947	4,145364
p-value	0,513141	0,000033 206	0,000274 86	0,001455 443	0,005722 23	0,569248	0,04175688
Odds ratio (unit ch)	0,687051	4,652622	7,967098	2,770471	0,943456 6	1,224854	0,4919871
-95%CL	0,221738	2,242583	2,589339	1,474549	0,905104	0,606941	0,2476501
+95%CL	2,128817	9,65266	24,51385	5,205325	0,983434 4	2,471848	0,9773921
Odds ratio (range)		4,652622	7,967098	2,770471	0,220176 3	1,224854	0,4919871
-95%CL		2,242583	2,589339	1,474549	0,074844 71	0,606941	0,2476501
+95%CL		9,65266	24,51385	5,205325	0,647709 2	2,471848	0,9773921

Model: Loqistik regressiya (Loqit). Asılı olan dəyişən - EKM Nəticə müsbətdir - (1), Nəticə mənfidir (0). X² - 62,345, p=0,0000, Müşahidələrin sayı. 1 - 234, 238 - 521
Qeyd: Estimate - tənliyin sərbəst üzvü, Standard Error - standart xəta, p - value - tənliyin əmsallarının əhəmiyyət səviyyəsi - 95 % CL +95 % CL - etibarlılıq intervalı, Wald's Chi-square - Valdın xi kvadratı, p - value Valdın əhəmiyyət səviyyəsi

Aparılmış hesablamaların nəticələri aşağıdakı reqressiya tənlikləri ilə təsvir edilmişdir:

Tənlik 1

$$Y = -0,375 + 1,5 \text{ UYRD} + 2,07 \text{ YPS} + 1,02 \text{ XS} - 0,058 \text{ AnFS} + 0,2 \text{ E} - 0,7 \text{ PFE}$$

Qeyd: UYRD – uşaqlıq yolunun residivverən disbiozu, YPS – yumurtalıqların polikistoz sindromu, XS - xroniki salpinqooforit, AnFS – yumurtalıqlarda antral follikulların sayı, E - Endometrit, PFE – proliferasiya fazasında endometrit.

“Endometrit” əlaməti üçün tənliyin əmsalı statistik olaraq əhəmiyyətli deyil ($p = 0,569$), buna görə də qeyd edilən prediktoru 5.2 reqressiya tənliyindən çıxarmaq olar:

Tənlik 2

$$\text{Logit}(p) = Y = -0,375 + 1,5 \times \text{UYRD} + 2,07 \times \text{YPS} + 1,02 \text{ XS} - 0,058 \times \text{AnFS} - 0,7 \times \text{PFE}$$

Tənlikdə parametrlərin tədqiqi zamanı əldə edilmiş orta dəyərlər (ədədi dəyərlərdə) və ya 1 rəqəmi (əlamətin olduğu zamanı) və 0 rəqəmi (əlamətin olmadığı zamanı) qoyulur, bununla da Y dəyərini əldə edirlər.

Sonrakı hesablama belə bir şəkil alır:

$$\text{Logit } p = Y = \frac{1}{1+e^{-Y}} = \frac{1}{1+2,72^{-Y}} = A$$

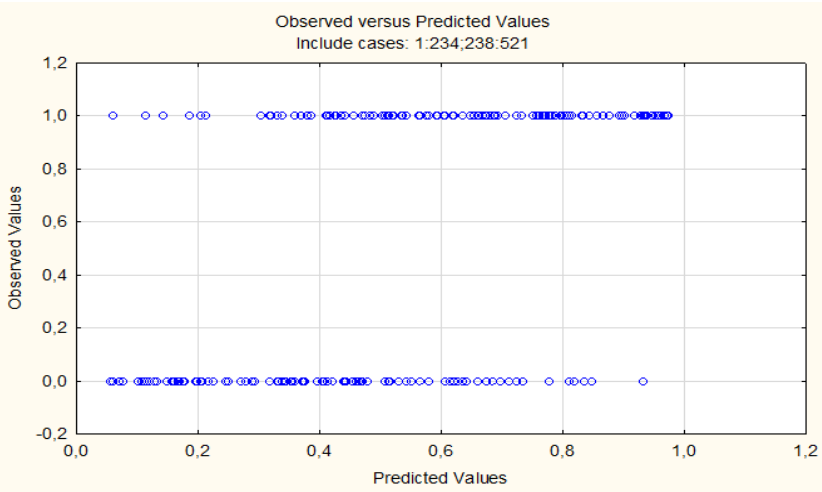
EKM-in mənfi nəticələnməsinin ehtimalı “A”, müsbət nəticələnməsinin ehtimalı isə “1 - A” dəyərinə bərabərdir.

Qurulmuş modelin keyfiyyətini “anlaşmazlıq nisbəti” parametrinin köməyi ilə qiymətləndirilmişdir. Qurulmuş reqressiya tənliyinin həssaslığı və spesifikliyi hesablanmışdır. Qurulmuş reqressiya tənliyinin həssaslığını və spesifikliyini müəyyən etmək üçün EKM-in nəticələrini əlavə olaraq nəzərdən keçirilmişdir. Ümumilikdə, modelin məlumatlandırma qabiliyyəti 71,6% ($169 / 236 * 100 \% = 71,6\%$) təşkil edir. Odd nisbəti (şansların nisbəti) - 6,325; düzgün proqnozların faizi – 71,61%; xəstələrin sayı – 1:234; 238:521.

Şansların nisbəti göstərir ki, ginekoloji patologiya üçün reqressiyon modelə görə sinifləndirmə etmək EKM-in nəticəsini təsadüfi olaraq proqnozlaşdırmaqdan 6,3 dəfə düzgündür. Qurulmuş

modelin həssaslığı 68,75%-ə, spesifikliyi isə 74,19 %- ə bərabərdir. 0,5-dən az və ya ona bərabər olan proqnozlaşdırılan dəyərlər (ehtimallar) ilə olan bütün müşahidələri uğursuz kimi (hamiləlik yoxdur) təsnif edirdilər, 0,5-dən yuxarı proqnozlaşdırılmış dəyərlər ilə olan digər müşahidələri isə uğurlu kimi (hamiləlik baş tutmuşdur) təsnif edirdilər.

Anlaşmazlıq nisbəti düzgün təsnif edilmiş müşahidələrin sayının düzgün təsnif edilməmiş müşahidələrin sayına nisbəti kimi hesablanır. Anlaşmazlıq nisbətinin 1-dən yuxarı olması göstərir ki, qurulmuş təsnifat təsadüfi aparılmış təsnifatdan daha yaxşıdır. Loqistik reqressiyanın proqnoz modelinin qrafikindən də görüldüyü kimi (qrafik 1), EKM-in prediktorlarının proqnozlaşdırılmış dəyərlərinin əksər hissəsi müşahidə olunan dəyərlər altında yerləşir, bu da ki, proqnostik modelin adekvatlığını göstərir.



Qrafik 1. Loqistik reqressiyanın qurulmuş proqnoz modeli üçün EKM-in prediktorlarının proqnozlaşdırılmış və müşahidə edilmiş dəyərlərinin qrafiki.

EKM proqramının həyata keçirilməsində immunoloji və genetik parametrlərin vacib rolunu nəzərə alaraq, ikinci proqnostik modelin qurulması üçün bizim tərəfimizdən bu immunoloji və immunogenetik markerlər seçilmişdir: CD4/CD8 nisbəti, AFS trombinə qarşı IgM, AFS trombinə qarşı IgG, HLA-DQB1* 0201,

HLA-DQB1* 05 və HLA-DQB1* 0501 alleli. Öyrənilmiş göstəricilərin loqistik regressiya üsulu ilə aparılmış statistik təhlili proqnozun əldə edilmiş modelinin etibarlı əhəmiyyətini göstərdi ($p < 0,001$; $\text{Chi}^2 = 115,43$, $p = 0,0000$).

EKM-in nəticəsi üçün proqnostik əlverişsiz amil xəstələrdə HLA-DQB1*05 allelinin mövcud olmasıdır. Qeyd edilən allelin mövcudluğu mənfi nəticələnmə riskini 23,7 dəfə artırır. EKM-in mənfi nəticələnmə riskini həmçinin AFS trombinə qarşı IgM də artırır - 2, 86 dəfə ($\text{ŞN} = 2, 86$) (cədvəl 3).

Regressiyon modelin əldə edilmiş əmsallarını qarşılaşdıraraq 3-cü regressiya tənliyini əldə edirik :

Tənlik 3

$$Y = -1,04 - 1,86 \times \text{CD4/CD8} + 1,05 \times \text{AFS IgM/T} - 0,24 \times \text{AFS IgG/T} - 0,85 \times \text{HLA-DQB1* 0201} + 3,16 \times \text{HLA-DQB1* 05} + 1,5 \times \text{HLA-DQB1* 0501}$$

AFS IgM/T, AFS IgG/T və HLA-DQB1* 05 üçün tənliyin əmsalları 5% səviyyəsində ($p - \text{level} < 0,05$) etibarlı olduğuna, digər göstəricilər üçün isə regressiyon əmsalların etibarlı olmadığına görə regressiya tənliyindən CD4 / CD8, HLA-DQB1*05 və HLA-DQB1*0501 parametrləri çıxarılır. Nəticədə regressiya tənliyi aşağıdakı kimi şəkil alır (tənlik 4).

Tənlik 4

$$Y = \text{Logit}(p) - 1,04 + 1,05 \times \text{AFS IgM/T} + 0,24 \times \text{AFS IgG/T} + 3,16 \times \text{HLA} + \text{DQB1 05}$$

Aparılmış hesablamalar göstərdi ki, modelin məlumatlandırıcılıq qabiliyyəti 83,87 % təşkil edir, yəni, əldə edilmiş model sonsuzluğu olan qadınlarda EKM-in nəticəsini 83,87 % halda düzgün proqnozlaşdırır. Qeyd edilən modelin həssaslığı 87,12 %-ə, spesifikliyi isə 81,17 % – ə bərabərdir. Şansların nisbəti göstərir ki, bu model, nəticələrin təsadüfi proqnozlaşdırılması ilə müqayisədə EKM-in nəticəsini 29, 2 dəfə düzgün proqnozlaşdırır. Əldə edilmiş modelin dəyərləndirilməsi ehtimal və müşahidə edilmiş dəyərlərin qrafikinə görə də təqdim edilə bilər, harada ki, EKM-in nəticəsinin tədqiq edilən prediktorlarının proqnozlaşdırılmış və müşahidə edilmiş dəyərlərinin böyük bir uyğunluğu görünür.

Cədvəl 3

İmmunoloji və genetik parametrlərin nəticələrinə əsasən EKM- in nəticələrinin proqnozlaşdırılması üçün reqressiya tənliyinin əmsalları.

Model: Logistic regression (logit) N of 0's: 70 1's: 85 (Spreadsheet EXO3) Dep. var: EKM NƏTİCƏ Müsbət 1, Mənfi 0 Loss: Max likelihood (MS-err. scaled to 1) Final loss: 48,995274592 Chi ² (6) = 115,43 p = 0,0000 Include cases: 1:285							
	Const.B 0	CD4/C D8	AFS, trombinə qarşı IgM	AFS, trombinə qarşı IgG	HLA- DQB1* 0201 alleli	HLA- DQB1* 05 alleli	HLA- DQB1* 0501 Alleli
Estimate	-1,04918	- 1,86685	1,052878	-0,24842	-0,8539	3,1694	1,500169
Standard Error	2,028515	1,00112 2	0,203643	0,108294	0,63317	1,0239	0,8593105
t(511)	-0,51721	- 1,86476	5,170204	-2,29398	-1,3486	3,0953	1,745782
p-value	0,605776	0,06419 4	0,000000	0,023198	0,17949	0,0023	0,08292402
-95%CL	-5,05777	- 3,84519	0,650453	-0,46242	-2,1051	1,1460	-0,1979342
+95%CL	2,959409	0,11148	1,455302	-0,03442	0,39726	5,1929	3,198271
Wald's Chi-square	0,267514	3,47733 9	26,73101	5,262383	1,81898	9,5809	3,047754
p-value	0,605007	0,06222 3	0,000000	0,021797	0,17744	0,0019	0,08085847
Odds ratio (unit ch)	0,350223	0,15460 9	2,865888	0,780028	0,42572	23,794	4,482444
-95%CL	0,006359	0,02138 2	1,91641	0,629752	0,12182	3,145	0,8204238
+95%CL	19,28657	1,11793 7	4,28578	0,966162	1,48775	179,99	24,49016
Odds ratio (range)		0,10643 4	24529,45	0,089839	0,42572	23,794	4,482444
-95%CL		0,00990 9	515,0971	0,011270	0,12182	3,1456	0,8204238
+95%CL		1,14314 4	1168117	0,716123	1,48775	179,99	24,49016

Qeyd : Estimate – tənliyin sərbəst üzvü, Standard Error – standart xəta, p - value – tənliyin əmsallarının əhəmiyyət səviyyəsi – 95 % CL +95 % CL - etibarlılıq intervalı, Wald's Chi-square – Valdın xi kvadratı, p - value Valdın əhəmiyyət səviyyəsi

Əsas komponentlər üsulu və loqistik regressiya ilə EKM-in nəticələrinin proqnozlaşdırılması. EKM prosedurunun aparıldığı bütün qadınlar çoxsaylı əlamətlər ilə təsvir edilmişdir: antropometrik məlumatlar, anamnestik göstəricilər, ginekoloji anamnez, reproduktiv anamnez, kliniki, immunoloji, immunogenetik göstəricilər və s. Lakin, yuxarıda qeyd edilmiş faktorların sonsuzluğun aparılmış müalicəsinin nəticəsinə, xüsusən də EKM-in nəticəsinə təsirinin xüsusiyyəti göstərilməmişdir. Bununla birgə, çox sayda məlumatın olması tədqiqatın nəticələrinin interpretasiyasını çətinləşdirir.

Ən əsas əlamətləri ayırd etmək və onların ədədi əmsallarını təyin etmək məqsədi ilə bizim tərəfimizdən faktor təhlili – əsas komponentlər üsulu istifadə edilmişdir. Qeyd edilən üsulun köməyi ilə mövcud olan bütün əlamətlər dörd faktorlar qrupunda birləşdirilmişdir.

Hər bir faktor dəyərinə görə nisbətən yüksək ədədi əmsallar ilə olan əlamətlər toplusu ilə xarakterizə olunur. Əldə edilmiş faktor qruplarından aşağı ədədi əmsallar ilə olan əlamətlər xaric edilmişdir. Əldə edilmiş məlumatların təhlili əsas əlamətlərə görə 4 qruplaşdırıcı faktor aşkar etdi: 1 – ci faktor – ginekoloji faktor; 2 – ci faktor – reproduktiv anamnez; 3 – cü faktor – embrioloji parametrlər; 4 – cü faktor – kombinləşdirilmiş parametrlər.

Çox sayda əlamətlərdən az sayda keçidin edilməsi əzməlumatlı əlamətləri siyahıdan çıxarmaq və daha tez – tez görülən əlamətləri bir qrupda birləşdirmək məqsədi ilə aparılmışdır.

1 – ci faktor “ Ginekoloji anamnez ” adlandırılmışdır, belə ki, qeyd edilən simptomokompleksə böyük ədədi əmsallara malik iki əlamət daxil olmuşdur: “ikincili sonsuzluq zamanı əvvəlki hamiləliklərin nəticəsi” (0, 787) və “spontan uşaqlıq hamiləliyinin itirilməsi” (0, 788). Qeyd edilən faktor sistemin 14,23 % dispersiyasını izah edir.

2 – ci faktor “Reproduktiv anamnez” adlandırılmışdır, belə ki, qeyd edilən simptomokompleksə böyük ədədi əmsala malik göstərici daxil olmuşdur – “EKM nəticəsində baş tutmuş hamiləlik, diridoğulma ilə” (– 0, 87). Qeyd etmək lazımdır ki, qeyd edilən faktorun tərkibinə yüksək ədədi əmsala malik olan “yaş” göstəricisi (0, 72) də daxil olmuşdur. Digər parametrlərin qeyd edilən faktor üçün ədədi yükü yüksək deyil. Qeyd edilən qruplaşdırıcı faktor sistemin 7,85% dispersiyasını izah edir.

3 – cü qruplaşdırıcı faktora böyük ədədi əmsallar ilə bu parametrlər daxil olmuşdur: “əvvəlki KRT – yetişmiş ovositlərin sayı” (0, 73) və “əvvəlki KRT – köçürülmə günündəki yüksək keyfiyyətli embrionların sayı” (0, 72). Qeyd edilən qruplaşdırıcı faktor şərti olaraq – “ Embrioloji parametrlər ” adlandırılmışdır və sistemin 7,36 % dispersiyasını izah edir.

Sistemin 6,53 % dispersiyasını izah edən 4 – cü qruplaşdırıcı faktorun – “ Kombirləşdirilmiş parametrlər ” – in tərkibinə kiçik ədədi əmsallar ilə olan çoxsaylı əlamətlər daxil olmuşdur (mikoplazmoz, yaş, YPS, xlamidioz). Buna görə də, qeyd edilən faktor sonrakı tədqiqatlardan xaric edilmişdir.

Bütün parametrlər sistemin 35,94 % istifadə edilmiş dispersiyasını izah edən dörd simptomokomplekslər qrupunda birləşdirilmişdir. Bununla bərabər, ən böyük gücə 1 – ci qruplaşdırıcı faktor – “Ginekoloji anamnez” malikdir, hansı ki, qurulmuş dispersiyon modelin 14,23 % dəyişkənliyini müəyyən edir, 2 – ci qruplaşdırıcı faktor – “Reproduktiv anamnez + yaş” sistemin dəyişkənliyinə 7,85 % qatqı ilə, 3 – cü qruplaşdırıcı faktor – “Embrioloji göstəricilər” sistemin dispersiyasının 7,36 % – ə cavahdeh olan, 4 – cü qruplaşdırıcı faktor – “Kombirləşdirilmiş göstəricilər” – 6,53%. Həmçinin qruplaşdırıcı faktorların tərkibinə daxil olan əlamətlərin ədədi əmsalları müəyyən edilmişdir.

Beləliklə, EKM – in mənfi və müsbət nəticələri ilə olan qadın qrupları arasında əhəmiyyətli fərqlənən öyrənilən bütün əlamətlər sırasından faktor təhlili üsulu ilə EKM – ə hazırlıq zamanı qadınları xarakterizə edən proqnozistik əhəmiyyətli parametrlər əldə edilmişdir. EKM – in nəticələrinin proqnozlaşdırılması üçün faktor təhlili nəticəsində əldə edilmiş yüksək ədədi əmsallara malik olan parametrlər istifadə edilmişdir.

Qeyd edilən parametrlər bunlardır: “yaş”, “ikincili sonsuzluq zamanı əvvəlki hamiləliklərin nəticəsi – düşüklər (HN / D)”, “spontan uşaqlıq hamiləliyinin itirilməsi (SHİ)”, “EKM nəticəsində baş tutmuş hamiləlik, diri doğulma ilə (ƏEKM / DH)”, “əvvəlki KRT – yetişmiş ovositlərin sayı (YOM)”, “əvvəlki KRT – köçürülmə günündəki yüksək keyfiyyətli embrionların sayı (YKES)”.

Regressiyon təhlilin modeli belədir: nəticə müsbətdir (1) – hamiləlik var (HV) və nəticə mənfidir (0) – hamiləlik yoxdur (HY). HV (1) və HY (0) asılı olan, yuxarıda sadalanan əlamətlər isə asılı olmayan dəyişənlərdir.

Tənliyin əmsalları aşağıda sadlanan göstəricilər üçün 5 % səviyyədə ($p - \text{level} < 0,05$) əhəmiyyətli oldu: “ikincili sonsuzluq zamanı əvvəlki hamiləliklərin nəticəsi – düşüklər (4, 702)”, “spontan uşaqlıq hamiləliyinin itirilməsi (5, 48)”, “əvvəlki KRT – yetişmiş ovositlərin sayı (– 0, 22)”, “əvvəlki KRT – köçürülmə günündəki yüksək keyfiyyətli embrionların sayı (– 2, 28)” və “yaş (0, 72)”.

Qeyd edilən bu halda, qurulmuş regressiyon modelin $p -$ səviyyə əhəmiyyəti 5%-dən aşağı oldu, Valdın $\chi^2 -$ kvadratının cari model ilə yalnız sərbəst üzvlərdən ibarət olan model arasında fərq üçün statistika dəyəri yüksək əhəmiyyətlidir. Buna əsasən belə bir nəticəyə gəlmək olar ki, yuxarıda sadalanan seçilmiş dəyişənlər (proqnozlaşdırıcı əlamətlər) EKM-in nəticəsinə təsir edirlər. EKM-in nəticələrinin proqnozu üçün regressiyon təhlilin nəticəsi statistik etibarlıdır, ($\chi^2 = 117,80$ $p = 0, 0000$).

Aparılmış hesablamaların nəticələri regressiyanın aşağıdakı kimi tənliyini göstərdi: (Tənlik 5).

Tənlik 5

$$Y=5,61+4,7 \times \Theta\text{HN}/D+0,72 \times Y+5,84 \times \text{SH}\dot{\text{I}}-0,41 \times \Theta\text{EKM}/\text{DH}-0,22 \times \text{YOM}-2,28 \times \text{YKES}$$

Qeyd: $\Theta\text{HN} / D$ – ikincili sonsuzluq zamanı əvvəlki hamiləliklərin nəticəsi – düşüklər; $\text{SH}\dot{\text{I}}$ – spontan uşaqlıq hamiləliyinin itirilməsi; $\Theta\text{EKM} / \text{DH}$ - əvvəlki EKM KRT sikli, diridoğulma ilə; YOM – yetişmiş ovositlərin sayı; YKES – yüksək keyfiyyətli embrionların sayı; Y – yaş.

Tənlik 6

$$\text{Logit}(p)=Y=5,61 + 4,7 \times \Theta\text{HN}/D+5,84 \times \text{SH}\dot{\text{I}}+0,72 \times Y-0,22 \times \text{YOM}-2,28 \times \text{YKES}$$

Loqistik regressiyanın proqnozlaşdırıcı tənliklərinin effektivliyinin qiymətləndirilməsi üçün 2×2 konyuqasiyon cədvəli əsasında hesablanmış həssaslıq və spesifiklik kimi göstəriciləri tətbiq edirdilər.

Həssaslıq – müayinə edilmiş xəstələr arasında EKM – in müsbət nəticələri ilə olan şəxslərin payıdır. Bu göstərici EKM – in həqiqi müsbət nəticə ehtimalını xarakterizə edir. Spesifiklik – xəstələr arasında EKM – in mənfi nəticələri ilə olan şəxslərin payıdır.

Regressiyanın qurulmuş tənliklərinin həssaslığının və spesifikliyinin müəyyən edilməsi üçün əlavə olaraq xəstələrdə EKM – in müsbət və mənfi nəticələrini təhlil edilmişdir. Regressiyanın tənliyi statistik olaraq əhəmiyyətlidir ($p < 0,001$). Yuxarıda sadalananlardan görüldüyü kimi, qurulmuş proqnozlaşdırma modeli EKM – in nəticəsini yuxarıda göstərilən parametrlər əsasında 86,93 % proqnozlaşdırmağa qadirdir. Əlamətlərin belə kombinasiyası EKM – in nəticəsini ehtimal edə bilər və o etibarlıdır, həm də proqnoz kifayət qədər yüksəkdir. Qeyd edilən proqnozun həssaslığı 84,7 % – ə, spesifikliyi isə 88,8 % – ə bərabərdir.

Qeyd edilən göstəricilər sonsuzluğu olan qadınlarda EKM – in müsbət və mənfi nəticələrini bu prosedurun aparılmasından əvvəl yaxşı proqnozlaşdırmağa qadirdir. Şansların nisbəti göstərir ki, model üzrə təsnifat EKM – in nəticəsini təsadüfi şəkildə proqnozlaşdırmaqdan 44, 3 dəfə düzgündür.

EKM – in nəticələrinin qurulmuş modelinin və loqistik regressiyanın əldə edilmiş tənliyinin yüksək proqnostik əhəmiyyəti prediktorların ehtimal və müşahidə edilən dəyərlərinin qurulmuş qrafiki ilə təsdiqlənir. Qrafikdə, prediktorların ehtimal və müşahidə edilən dəyərlərinin kifayət qədər böyük uyğunluğu görünür.

Yaş, AMH və embrioloji göstəricilər əsasında qurulmuş EKM – in nəticəsinin daha bir proqnostik model təqdim edilmişdir. Proqnoz modelinə bu göstəricilər daxil olmuşdur: yaş, AMH, əvvəlki KRT – yetmişmiş ovositlərin sayı və əvvəlki KRT – köçürülmə günündəki yüksək keyfiyyətli embrionların sayı.

Tənlik 7

$\text{Logit}(p) = Y = 0,379 + 0,175 \times Y + 1,19 \times \text{AMH} + 0,39 \times \text{YOM} + 2,59 \times \text{YKES}$

Qeyd: $\text{Logit}(p) = Y = \text{EKM} - \text{in NƏTİCƏSİ}$

Regressiya tənliyi 7 – dən də görüldüyü kimi, tənliyin üç parametri – AMH, YOM və YKES EKM – in uğursuz nəticələri ilə tərs mütənəsbdir, yəni AMH – nin səviyyəsi nə qədər yüksəkdirsə,

YOM və YKES nə qədər çoxdursa, EKM – in mənfi nəticə ehtimalı bir o qədər aşağıdır. Qadınların yaşı EKM – in mənfi nəticəsi ilə düz mütənasibdir, yəni yaş nə qədər çoxdursa, EKM – in mənfi nəticəsi bir o qədər yuxarıdır.

Proqnoz modelinin ümumi proqnostik əhəmiyyəti kifayət qədər yüksəkdir –94,29 %, ŞN = 338,92, modelin həssaslığı 89,09 % – ə, modelin spesifikliyi isə 97,64 % – ə bərabərdir, (cədvəl 4).

Cədvəl 4

EKM–in nəticələrinin proqnozlaşdırılması üçün olan reqressiya tənliyinin həssaslığı və spesifikliyi

Test edilən üsul üzrə həll	Obyektlərin faktiki vəziyyəti		
	Müsbət	Mənfi	Düzgün proqnozlar %
Müsbət	49	2	89,09091
Mənfi	6	83	97,64706

Qeyd: Odd nisbəti – 338,92, düzgün proqnozların faizi – 94,29 %, müşahidələrin sayı - 1:234;238:521.

Qurulmuş modelin adekvatlığı reqressiyanın qrafiki ilə təsdiqlənir, hansında ki, ehtimal və müşahidə edilən dəyərlərin yüksək uyğunluğu görünür.

Beləliklə, EKM-in nəticələrinin proqnozlaşdırılması loqistik reqressiya modelinin köməyi ilə, EKM-in müsbət və mənfi nəticələri ilə olan qadınlar arasında əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənən əlamətlər kompleksinə görə aparılmışdır. Proqnozlaşdırma ginekoloji və reproduktiv anamnezin parametrləri (uşaqlıq yolunun residivverən disbiozu, YPS, xroniki salpinqooforit, kiçik çanaq orqanlarının patologiyalarının ultrasəs xüsusiyyətləri, əsasən də antral follikulların sayı) və endometriumun histoloji müayinəsinin məlumatları (endometrit və proliferasiya fazasında endometrium) əsasında aparılmışdır. Qeyd edilən modelin proqnostik əhəmiyyəti 71,61 % – ə bərabər olmuşdur. Modelin həssaslığı 68,75 % – ə, spesifikliyi isə 74,19 % – ə bərabər olmuşdur. Qeyd edilən proqnostik model proqnozlaşdırmanın gücünə görə orta dərəcəlidir.

İmmunoloji parametrlər əsasında qurulmuş proqnostik model bir qədər güclü oldu. Onun proqnostik dəyəri 83,87 % – ə bərabərdir. Qeyd edilən modelin həssaslığı 87,12% – ə və spesifikliyi isə 81,17 %

– ə bərabərdir. Böyük proqnostik gücə HLA–DQB1*05 parametri malikdir. Qadınlarda qeyd edilən parametrin mövcudluğu EKM – in mənfi nəticəsinin olma ehtimalını bir neçə dəfə yüksəldir. Sonuncu iki proqnostik model üçün parametrlər faktor təhlilinin – əsas komponentlər üsulunun köməyi ilə əldə edilmişdir. Qeyd edilən statistikanın köməyi ilə qruplaşdırıcı faktorlar üzərində yüksək ədədi yüklərə malik olan parametrlər seçilmişdir. Parametrlər bunlardır – “ikincili sonsuzluq zamanı əvvəlki hamiləliklərin nəticəsi – düşüklər (ƏHN / D)”, “ spontan uşaqlıq hamiləliyinin itirilməsi (SHİ)”, “əvvəlki KRT – yetişmiş ovositlərin sayı (YOM)”, “ əvvəlki KRT – köçürülmə günündəki yüksək keyfiyyətli embrionların sayı (YKES)” və “yaş (Y)”. Qeyd edilən məlumatlar əsasında qurulmuş proqnostik model kifayət qədər effektiv oldu. Onun proqnostik dəyəri 86,93 % – ə bərabər oldu. Qeyd edilən proqnostik modelin həssaslığı 84,7 % – ə, spesifikliyi isə 88,8 % – ə bərabərdir. Qeyd edilən model EKM – in nəticəsinə bizim edəcəyimiz təsadüfi proqnozlaşdırmadan 44, 3 dəfə düzgün proqnozlaşdırır.

Parametrlərin faktor təhlilinin köməyi ilə seçilmiş olduğu EKM nəticəsinin ikinci proqnoz modeli ən effektiv olmuşdur. Bu model üçün prediktorlar bunlar olmuşdur: “ yaş ”, “ AMH ”, “ YOM ” və “ YKES ”. Bu modelin proqnostik dəyəri ən yüksəkdir və 94,29 % – ə bərabərdir, həssaslığı 89,09 % – ə və spesifikliyi isə 97,64 % – ə bərabərdir.

Sonsuzluğu olan qadınlarda EKM aparılan zaman YHS – nin inkişaf etməsi ehtimalının proqnozlaşdırılması. EKM prosedurlarının aparılması zamanı YHS – nin inkişaf etməsi ehtimalının proqnozlaşdırılması üçün YHS – nin inkişaf etməsinin ümumi qəbul edilmiş kliniki – laborator prediktorlarının loqistik reqressiyon təhlili aparılmışdır. Prediktorlar bunlardır: yaş, BÇİ, Pİ, estradiol, FSH, LH, kortizol, AMH, menstrual funksiyanın təhlili, yumurtalıqda kistanın olması, müayinə anında ginekoloji xəstəliklərin olması (xroniki endometrit, YPS, endometrioz, hidrosalpinks, yumurtalığın kistası), salpinqoovariolizis, ovarial rezervin göstəriciləri, stimulyasiyanın müxtəlif üsulları.

YHS – nin olduğu qadınlarda loqistik reqressiya üsulu ilə bu göstəricilər öyrənilmişdir: yaş, BÇİ, laparoskopıyanın məlumatları

(salpinqoovariolizis, polikistoz yumurtalıqlar sindromu və ya polikistoz yumurtalıqlar), ovarial rezerv (sağ yumurtalıqda antral follikulların sayı, sol yumurtalıqda antral follikulların sayı), həmçinin endometriumdə histoloji dəyişikliklər – endometriyumun vəzili hiperplaziyasının olması.

Əldə edilmiş proqnozun nəticələri göstərdi ki, reqressiyon təhlilin ümumi modeli statistik əhəmiyyətli olmuşdur ($\chi^2 = 80, 249, p = 0,000$), yəni bu proqnoz modeli adekvatdır və YHS – nin olması və ya olmaması ehtimalını proqnozlaşdırma bilər.

YHS asılı olan dəyişəndir, yuxarıda sadalanan digər göstəricilər isə asılı olmayan dəyişənlərdir. Yaş, BÇİ, EVH, sağ və sol yumurtalıqların antral follikullarının sayı və salpinqoovariolizis kimi parametrlər YHS ilə bağlı olmuşdur. Yaş və BÇİ YHS ilə tərs mütənasib olmuşdur, EVH, sağ və sol yumurtalıqların AnFS, AMH və salpinqoovariolizis isə düz mütənasib olmuşdur. Asılı olmayan dəyişənlər üçün əmsalları qoyaraq reqressiyanın aşağıdakı tənliklərini əldə edirik.

Tənlik 8

$\text{Logit}(p) = Y = -2,48 - 0,11x \text{ Yaş} - 0,14 x \text{ BÇİ} + 0,86 x \text{ EVH} + 0,31x \text{ SYAnFS} + 0,21 x \text{ S.YAnFS} + 3,72 x \text{ PKYS/PKY} + 0,21 x \text{ AMH} + 0,97 x \text{ SOL}$

$\text{Logit}(p) = Y - \text{YHS} - \text{nin inkişaf etmə ehtimalı}$

Qeyd: Y – yaş, BÇİ – bədən çəki indeksi, EVH – endometriyumun vəzili hiperplaziyası, S.YAnFS – sağ yumurtalıqda antral follikulların sayı, SYAnFS – sol yumurtalıqda antral follikulların sayı, YPS – yumurtalıqların polikistoz sindromu, AMH – antimüllerian hormonu, SOL – salpinqoovariolizis.

Aparılmış statistik təhlil göstərdi ki, etibarlı əhəmiyyətli əmsallar bu parametrlər üçün təyin edilmişdir: yaş, BÇİ, yumurtalıqların polikistoz sindromu, sağ yumurtalıqda antral follikulların sayı, sol yumurtalıqda antral follikulların sayı və AMH. Salpinqoovariolizisin ($-0,97$), endometriyumun vəzili hiperplaziyasının ($-0,86$) göstəricilərində əmsallar statistik əhəmiyyətli deyillər və buna görə də loqistik reqressiyanın yekun düsturuna daxil olmadılar.

Tənlik 9

$$\text{Logit}(p) = Y = -2,48 - 0,11x \text{ Yaş} - 0,14 x \text{ BÇİ} + 0,31x \text{ SYAnFS} + 0,21 x \text{ S.YAnFS} + 3,72 x \text{ YPS} + 0,21 x \text{ AMH}$$

Tənlik 9 – dan görünür ki, etibarlı informativ göstəricilər yaş, BÇİ, sağ yumurtalıqda antral follikulların sayı, sol yumurtalıqda antral follikulların sayı, yumurtalıqların polikistoz sindromu və AMH – dir.

BÇİ və yaşın artması YHS – nin ehtimalını azaldır, sağ və sol yumurtalıqdakı AnFS dəyərlərinin, AMH – nin və YPS – nin səviyyəsinin yüksəlməsi EKM prosedurunun aparılması zamanı YHS – nin inkişaf etmə ehtimalını artırır. Qeyd etmək lazımdır ki, ən böyük əmsal YPS və yumurtalıqlarda antral follikulların sayı göstəriciləri üçün təyin edilmişdir. Daha sonra AMH, BÇİ və yaşın səviyyələri gəlir, müvafiq olaraq 0,14 və 0,11 əmsalları ilə.

Tədqiq edilən populyasiyada (xüsusilə də azərbaycanlı) əldə edilmiş statistik əhəmiyyətli əlamətlərin orta dəyərlərini loqistik reqressiya tənliyinin düsturuna daxil edərək müəyyən bir dəyər əldə edirlər. Qeyd edilən bu dəyər YHS – nin olması və olmaması arasında sərhəddir. Müayinə edilmiş qadınlarda YHS – nin inkişaf etmə ehtimalının proqnozlaşdırılması üçün əldə edilmiş dəyərləri reqressiya tənliyinə daxil edirlər. Əldə edilmiş dəyərlər sərhəd göstəricidən aşağı olduğu halda YHS diaqnozlaşdırılır, əldə edilmiş dəyərlər sərhəddən yuxarıdırsa, onda YHS – nin inkişaf etmə ehtimalı kəskin azalır.

Yuxarıda da göstərilirdi kimi, qurulmuş proqnostik model statistik etibarlıdır ($p < 0, 05$). Ümumilikdə, bu modelin proqnostik dəyəri 83,74 % – ə bərabərdir. Modelin həssaslığı 83,63 % – ə, spesifikliyi isə 83,82 % – ə bərabərdir

EKM – in həyata keçirilməsi zamanı YHS – nin əmələ gəlmə ehtimalının qurulmuş modelə əsasən proqnozlaşdırılması, bu proqnostik model olmadan YHS ehtimalını proqnozlaşdırmadan 26, 48 dəfə dəqiqdir.

EKM prosedurunun aparılması zamanı YHS – nin inkişaf etməsinin proqnozlaşdırılması üçün qurulmuş modelin və loqistik reqressiya tənliyinin yüksək proqnostik əhəmiyyəti prediktorların ehtimal və müşahidə edilən dəyərlərinin qurulmuş qrafiki ilə təsdiqlənir. Qrafikdə prediktorların ehtimal və müşahidə edilən dəyərlərinin böyük bir uyğunluğu görünür, hansı ki, istifadə edilən

parametrlərin ehtimal və müşahidə edilən dəyərlərin nöqtələri ilə göstərilmişdir.

Nəticə olaraq, yaş, BÇİ, AMH – nin səviyyəsi, sağ və sol yumurtalıqda antral follikulların sayı və YPS, YHS – nin proqnostik markerləridir. Eyni zamanda, YHS – nin olmaması ilə yaş və BÇİ müsbət əlaqəli, sağ və sol yumurtalıqlarda AnFS, YPS isə mənfi əlaqəlidir.

EKM – i və YHS – ni proqnozlaşdırmanın mümkünlüyünün öyrənilməsinə loqistik reqressiya üsulu ilə Statistica 10 (ABŞ) statistik proqramlar paketinin köməyi ilə aparırdılar. Statistik təhlilin nəticələrinin və proqnostik modelin özünün etibarlılığını χ^2 göstəricisinin və $p < 0,05$ dəyərinin köməyi ilə müəyyən edirdilər. Reqressiyanın qurulmuş bütün modelləri yüksək əhəmiyyətli oldular, yəni, EKM – in nəticələrini və EKM prosedurunun aparılması zamanı YHS – nin inkişaf etməsini etibarlı proqnozlaşdırma bilərdilər.

Ginekoloji anamnezə aid olan müəyyən əlamətlər dəstinə görə EKM – in nəticəsinin proqnozlaşdırılmasının birinci aparılmış təhlili EKM – in nəticələrinin (YPS, UYRD, XS, AnFS və PFE) proqnozlaşdırılması üçün yüksək proqnostik əhəmiyyət göstərdi. Qeyd edilən modelin proqnostik əhəmiyyəti, yəni, düzgün proqnozların faizi 71,61 % – ə bərabərdir. Qeyd edilən modelin həssaslığı və spesifikliyi o qədər də yüksək deyildi və müvafiq olaraq 68,75 % – ə və 74,19 % – ə bərabər idi.

EKM – in aparılması zamanı immunoloji dəyişikliklərin mühüm rolunu nəzərə alaraq, ikinci proqnostik model, yəni, ikinci proqnozlaşdırma əsas immunoloji və immunogenetik göstəricilər ilə həyata keçirilmişdir. İmmunoloji parametrlərə görə qurulmuş proqnostik model HLA – DQB1 * 05 kimi immunoloji markerin yüksək proqnostik informativliyini göstərdi. Bu markerin mövcudluğu EKM – in mənfi nəticə ehtimalını əhəmiyyətli dərəcədə yüksəldir. İmmunoloji parametrlər əsasında qurulmuş proqnostik modelin dəyəri 83,87 % – ə bərabər idi, bu da ki, ginekoloji anamnezin məlumatlarına görə qurulmuş modeldən əhəmiyyətli yüksəkdir. Qeyd edilən proqnozun həssaslığı və spesifikliyi isə müvafiq olaraq 87,14 % – ə və 81,17 % – ə bərabər idi, bunların göstəricisi də həmçinin əvvəlki modelinkindən yüksək oldu.

Sonsuzluğu olan qadınların EKM – ə hazırlığı zamanı həmin qadınların göstəricilərinə əsasən EKM – in növbəti iki proqnoz modelinin qurulması üçün faktor təhlili (əsas komponentlər üsulu) tətbiqi nəticəsində əldə edilmiş parametrlərin ilkin seçimi aparılmışdır. Aparılmış faktor təhlili yüksək ədədi əmsallara malik əlamətləri aşkar etdi, hansılar ki, EKM – in nəticəsinə təsir edə bilirlər.

Sonrakı iki proqnostik model faktor təhlili zamanı yüksək ədədi əmsallara malik olan parametrlər əsasında qurulmuşdur. Parametrlər bunlardır – əvvəlki hamiləliyin nəticəsi – düşük, spontan hamiləliyin itirilməsi, yetişmiş ovositlərin sayı, yüksək keyfiyyətli embrionların sayı. Göründüyü kimi, faktor təhlilinin köməyi ilə ginekoloji və reproduktiv anamnezin parametrləri əldə edilmişdir.

EKM – in nəticəsinin qeyd edilən parametrlər əsasında əldə edilmiş proqnostik modeli daha çox proqnostik əhəmiyyətə malik idi və 86,93 % – ə bərabər idi. Qeyd edilən proqnozun həssaslığı və spesifikliyi yüksəkdir və müvafiq olaraq 84,72 % və 88,88 % – ə bərabərdir. Qeyd edilən parametrlərə görə aparılan proqnozlaşdırma, əvvəlki modellər ilə müqayisədə daha informativ oldu. Parametrlərin faktor təhlilinin köməyi ilə seçilmiş olduğu EKM nəticəsinin proqnozlaşdırılmasının ikinci modeli ən effektiv olmuşdur. Bu model üçün prediktorlar bunlar idi – yaş, AMH, YOM və YKES. Bu modelin proqnostik dəyəri ən yüksəkdir və 94,29 % – ə bərabərdir, həssaslığı 89,09 % və spesifikliyi isə 97,64 % təşkil etmişdir.

YHS – nin inkişaf etmə ehtimalının proqnozlaşdırılmasını bir neçə parametərə görə aparırdılar: bədən-çəki indeksinə, endometriyumun vəzili hiperplaziyasına, sağ və sol yumurtalıqda antral follikulların sayına, yumurtalıqların polikistoz sindromuna və salpinqoovariolizisə görə. Reqressiyon təhlilinin nəticələri göstərdi ki, etibarlı informativ göstəricilər yaş, BÇİ, sağ və sol yumurtalıqda antral follikulların sayı, yumurtalıqların polikistoz sindromu və AMH – nin səviyyəsidir. Qeyd edilən parametrlərin seçimi əldə edilmiş nəticələrin sadəliyinə və ekonomik məqsəduyğunluğuna əsaslanırdı.

Bu parametrlər əsasında qurulmuş proqnoz modeli yüksək informativ oldu və 83,74 % təşkil etdi. Proqnostik modelin həssaslığı 83,63 % – ə, spesifikliyi isə 83,82 % – ə bərabərdir. Göstərilən göstəricilər modelin adekvatlığını əks etdirir.

NƏTİCƏLƏR

1. Antropometrik, anamnestik, klinik-laborator tədqiqatlara görə EKM-in müsbət nəticələri olan qadınlarda AMH, LH-ın, histaminin yüksəlməsi, kortizolun və serotoninin azalması, yetkin ovositlərin, yaxşı keyfiyyətə malik olan embrionların sayının çox olması, EKM-in mənfi nəticələri olan qadınlarda isə salpinqooforit, endometrit hallarının, abort və düşüklərin say tezliyinin artması müşahidə edilmişdir [2, 3, 11,16].
2. İmmunoloji və immunogenetik tədqiqatlar göstərmişdir ki, EKM-in mənfi nəticələri olan qadınlarda T supressorlar (CD8+), trombinə, β 2-qlikoprotein I və fosfoditilserinə qarşı anticisimlərin titrin, HLA – DQB1 05 və HLA – DQB1 0501 allerlərin miqdarı yüksəlir, embrionların implantasiyaönu genetik təhlili EKM-in müsbət nəticələri olan qadınlarda xromosom patologiyasız embrionların sayının yüksək olması təyin etmişdir [10, 22, 23, 26, 28, 30, 31, 33, 40].
3. Sonsuzluğu olan qadınlarda EKM nəticəsinin əsas prediktorları: ikincili sonsuzluq zamanı əvvəlki hamiləliklərin nəticəsi (düşük), spontan hamiləliyinin itirilməsi, əvvəlki KRT (yetişmiş ovositlərin sayı), köçürülmə günündə yüksək keyfiyyətli embrionların sayı, yaş, AMH-in səviyyəsi, HLA - DQB1*05, AFS İgM/T, YPS, uşaqlıq yolunun residiv verən disbiozu, xroniki salpinqooforit, antral follikulların sayı, proliferasiya fazasında endometrium olmuşdur [4, 5, 6, 9, 15, 20, 21].
4. EKM-in uğurlu nəticəsi ilə AMH, əvvəlki KRT (yetişmiş ovositlərin sayı), köçürülmə günündə yüksək keyfiyyətli embrionların sayı, antral follikulların sayı, proliferasiya fazasında endometrium müsbət əlaqələnmiş və EKM-in uğurlu nəticəsi ilə HLA-DQB1*05, ikincili sonsuzluq zamanı əvvəlki hamiləliklərin nəticəsi (düşük), spontan hamiləliyinin itirilməsi, YPS, uşaqlıq yolunun residiv verən disbiozu, xroniki salpinqooforit mənfi əlaqələnmişdir [1, 7, 12, 17, 31, 34].
5. Evli cütlüklərin preqravidar hazırlıq mərhələsində logistik reqressiya əsasında hazırlanmış proqnostik modelin köməyi ilə proqnozun dəqiqliyini təyin etməklə EKM nəticəsində hamiləliyin

baş tutmasının fərdi ehtimalını müəyyən etmək mümkün olmuşdur [14, 25, 29, 32, 35].

6. EKM-in nəticələrini proqnozlaşdırmaq üçün hazırlanmış bütün modellərdən daha çox informativliyə malik olanı aşağıdakı prediktorlara əsaslanan modellərdir: yaş, AMH, əvvəlki KRT tsikli (yetişmiş ovositlərin sayı), əvvəlki KRT tsikli (köçürülmə günündə yüksək keyfiyyətli embrionların sayı), onun ümumi informativlik qabiliyyəti 94,29%, həssaslığı 89,0% və spesifikliyi 96,4% olmuşdur. Digər model aşağıdakı prediktorlara əsaslanır: ikincili sonsuzluq zamanı əvvəlki hamiləliklərin nəticəsi (düşük), spontan hamiləliyinin itirilməsi, EKM-in əvvəlki KRT tsikli (diri doğulma ilə), yetişmiş ovositlərin sayı, yüksək keyfiyyətli embrionların sayı və yaş, modelin ümumi informativlik qabiliyyəti 86,93%, həssaslığı 84,7% və spesifikliyi 88,88 % olmuşdur [8, 29, 36, 38].
7. Sonsuzluğu olan qadınlarda preqravidar hazırlıq mərhələsində EKM-in nəticəsinin asılı olmayan daha güclü prediktorları kimi aşağıdakıları hesab etmək lazımdır: əvvəlki KRT (köçürülmə günündə yüksək keyfiyyətli embrionların sayı), yetişmiş ovositlərin sayı, AMH və xəstələrin yaşı, bunlar proqnostik modellərdə daha çox informativ göstəricilərlə rast gəlinmişlər [15, 34, 40].
8. Sonsuzluğu olan qadınlarda EKM prosedurunun aparılması zamanı YHS-nin inkişaf etməsinin əsas prediktorları bunlar olmuşdur: yaş, BÇİ, yumurtalıqlarda antral follikullarının sayı, YPS və AMH. Yaş və BÇİ YHS-nin inkişaf etmə ehtimalı ilə mənfi əlaqələnmiş, sol və sağ yumurtalıqlarda AnFS dəyərinin artması, AMH-nin səviyyəsi və YPS isə EKM-in aparılması zamanı YHS-nin inkişaf etmə ehtimalı ilə müsbət əlaqələnmişdir [19, 21, 24, 37, 39].
9. Sonsuzluğu olan qadınlarda EKM prosedurunun aparılması zamanı YHS-nin inkişaf etmə ehtimalının proqnozlaşdırılması üçün olan proqnostik model 83,74% dəqiq proqnozlaşdırma ilə, 83,63% həssaslıqla və 83,82 % spesifikliklə logistik reqressiya üsulunun köməyi ilə yaradılmışdır [13, 35, 37].

10. EKM-in müxtəlif nəticələri ilə sonsuzluğu olan qadınlar arasında əhəmiyyətli fərqlənən parametrlər həmişə EKM-in nəticələrinin proqnozlaşdırılmasının və ya EKM prosedurunun aparılması zamanı YHS-nin inkişaf etmə ehtimalının proqnostik faktorları qismində xidmət edə bilməzlər [10, 18, 27, 29].

PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. EKM nəticələrini proqnozlaşdırarkən sonsuzluğu olan qadınların EKM-in müsbət və ya mənfi nəticəsini proqnozlaşdıran əsas parametrlərinə (ikincili sonsuzluq zamanı əvvəlki hamiləliklərin nəticəsi – düşük, spontan hamiləliyinin itirilməsi, əvvəlki KRT-də yetişmiş ovositlərin sayı, köçürülmə günündə yüksək keyfiyyətli embrionların sayı, yaş, AMH-in səviyyəsi, HLA - DQB1*05, AFS IgM/T, YPS, uşaqlıq yolunun residiv verən disbiozu, xroniki salpinqooforit, antral follikulların sayı, proliferasiya fazasında endometrium) əsaslanmaq lazımdır.
2. Bu parametrlərin integrativ qiymətləndirilməsi əsasında EKM-in aparılmasından əvvəl proqnostik düsturdan istifadə etməklə hər bir qadın üçün fərdi olaraq müalicəsinin nəticəsini proqnozlaşdırmaq lazımdır. Belə ki, proqnozlaşdırma EKM-i maksimal effektivliklə istifadə etməyə, selektiv olaraq bir embrionun köçürülməsinə imkan verəcək, digər tərəfdən lazımsız xərclərin azalmasına səbəb olacaq.
3. EKM-in nəticəsinin daha dəqiq proqnozunu əldə etmək məqsədilə prosedurun aparılmasından əvvəl yüksək informativlik qabiliyyətinə (75%-dən yuxarı), yüksək həssaslıq və spesifikasiyə malik proqnostik modeli tətbiq etmək lazımdır.
4. EKM proqramı ilə sonsuzluğun müalicə edilməsi üçün müraciət etmiş xəstələrə proqrama hazırlıq mərhələsində YHS riskinin dəyərləndirilməsi məqsədilə bəzi parametrlərin təyin edilməsi göstərişdir (yaş, BÇİ, antral follikulların sayı, yumurtalıqların polikistoz sindromu).
5. Sonsuzluğu olan qadınlarda EKM-in aparılması zamanı hamiləliyin baş tutmasının proqnostik parametrlərə əsasən əldə edilmiş əlverişli proqnozu ilə proqnostik prediktorlar əsasında

(yaş, BCI, antral follükulların sayı, yumurtalıqların polikistoz sindromu) YHS-nın inkişaf etmə ehtimalını hesablamaq lazımdır.

Dissertasiya mövzusu üzrə çap edilmiş elmi işlərin siyahısı

1. Исмайллова М.К. Роль лапароскопии в успешной реализации программы экстракорпорального оплодотворения у женщин с трубным фактором бесплодия // Elmi–praktiki jurnal Cərrahiyyə, Bakı, 2009, səh. 45-49
2. Исмайллова М.К. Оценка эндокринного и инфекционного статуса женщин, включенных в программу экстракорпорального оплодотворения // Elmi-praktiki jurnal Sağlamlıq, Bakı 2009, səh .69-73
3. Исмайллова М.К., Мехдиева Ю.Д. Диагностика внутриматочной патологии при помощи гистероскопии среди женщин азербайджанского региона с целью повышения вспомогательных репродуктивных технологий // Материалы V Регионального научного форума Мать и дитя, Геленджик, 2011, стр. 207-208.
4. Исмайллова М.К., Мехдиева Ю.Д. Роль гистероскопии в повышении эффективности ВРТ // Медицинский вестник Башкортостана ИМЖС, ТОМ 6, №6, 2011, стр. 44-47.
5. Исмайллова М.К., Мехдиева Ю.Д. Выявление внутриматочной патологии при помощи гистероскопии среди женщин азербайджанского региона с целью повышения вспомогательных репродуктивных технологий // Журнал “Вестник новых медицинских технологий”, Том 18, №4, Российская Федерация, 2011, стр. 165-167.
6. Исмайллова М.К., Мехдиева Ю.Д. Гистероскопия как альтернативный метод повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий среди женщин азербайджанского региона // Журнал Врач-Аспирант, 2011, № 4 (47), стр. 585-591.
7. Исмайллова М.К., Мехдиева Ю.Д. Гистероскопия как дополнительный метод повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий среди женщин

- азербайджанского региона // Материалы XII Всероссийского научного форума Мать и дитя, Москва, 2011, стр. 319-320.
8. Исмаилова М.К., Мехдиева Ю.Д. Гистероскопия как альтернативный метод повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий // Журнал Клиническая и экспериментальная хирургия, №2, 2011, Стр.14-21.
 9. İsmayilova M.K., Mekhdiyeva Y.J. Using of hysteroscopy for revealing endometrial pathologies among women in the Azerbaijan region to increase the assisted reproductive technologies // Sağlamlıq, Баки, №5, 2012, səh. 55-59.
 10. Исмаилова М.К., Мехдиева Ю.Д. Частота встречаемости генетических тромбофилий среди женщин, проходивших программу экстракорпорального оплодотворения // Электронный научно - практический журнал Клиническая и экспериментальная хирургия, №1 (7), 2013, стр.24-28.
 11. Исмаилова М.К., Мехдиева Ю.Д. Эндометрит как фактор риска неудачных попыток ЭКО // Sağlamlıq , Баки, №1, 2013, səh. 67-72.
 12. Исмаилова М.К., Мехдиева Ю.Д. Генетические тромбофилии среди женщин, проходивших программу экстракорпорального оплодотворения // Журнал Врач-Аспирант, Воронеж, №2 (57), 2013, стр. 89-95.
 13. Исмаилова М.К. Эктопическая беременность после ЭКО // Научно-практический журнал Практическая Медицина, Казань, № 7 (76), 2013, стр. 169-171.
 14. Исмаилова М.К., Мехдиева Ю.Д. Особенности течения беременности и родов после ЭКО // Клиническая и экспериментальная хирургия. ЭНП №3 (9) 2013, стр. 37-43.
 15. Исмаилова М.К., Мехдиева Ю.Д. Беременность и роды после ЭКО, особенности течения // ЗИПЖ Врач-аспирант, 2013, №5, 3 (60), стр. 467-473.
 16. Исмаилова М.К., Мехдиева Ю.Д. Влияние оперативного лечения яичников на результаты индукции суперовуляции у женщин в программе ВРТ // Российский медицинский журнал, №1, 2014, стр.25-27.

17. Исмаилова М.К. Особенности раннего неонатального периода детей, родившихся после ЭКО // *Sağlamlıq*, 2014, Bakı, №2, səh. 74-77.
18. Исмаилова М.К., Мехдиева Ю.Д. Коррекция тромбофилических мутаций в программе ВРТ у женщин с идиопатическим бесплодием, презембрионическими потерями и привычными выкидышами в анамнезе // *Электронный НПЖ Клиническая и Экспериментальная Хирургия*. 2014, №1, стр.25
19. İsmayilova M.K. Cabergoline as a preventive measure against ovarian hyperstimulation syndrome in assistive reproductive programs // *Bode: International journal of Scientific Research and Innovative Technology, UK*, vol 2 N 2 February, 2015, P-57-62.
20. Исмаилова М.К. Синдром поликистозных яичников в программе вспомогательных репродуктивных технологий новые аспекты профилактики // *Müasir ginekologiya və perinatologiyanın aktual məsələləri jurnalı* 2016, Bakı, №3 səh. 34
21. Исмаилова М.К. Роль антигенов главного комплекса гистосовместимости и иммуноцитотерапии в успешной реализации программы экстракорпорального оплодотворения // *Azərbaycan, Allerqologiya və klinik immunologiya jurnalı* 2018, Bakı, №2, səh.17-25.
22. İsmayilova M.K. İmplantasiya qabağı genetik diaqnostika – ekstrakorporal mayalanmanın uğurunun əsas amili kimi // *Azərbaycan Tibb Jurnalı* 2018, Bakı, № 4, səh. 23-29
23. Исмаилова М.К. Роль предимплантационной генетической диагностики в программе вспомогательных репродуктивных технологий // *Müasir ginekologiya və perinatologiyanın aktual məsələləri jurnalı* №4, 2018, Bakı, səh.39-44
24. İsmayilova M.K. On the role of preimplantation genetic diaqnosis in assisted reproductive technologies program // *İnsan genetikası və genetik xəstəliklər: problemlər və inkişaf perspektivləri. Birinci Beynəlxalqelmi-praktik virtual konfransın məqalələr toplusu* 2020, Bakı, səh.106

25. Исмаилова М.К. Разработка математической модели прогнозирования результативности экстракорпорального оплодотворения на основе бинарной логистической регрессии // Акушерство и гинекология, г.Москва, 2020, приложение №4, стр.105-106.
26. Исмаилова М.К. Оценка продукции цитокинов у пациенток с бесплодием на этапе подготовки к экстракорпоральному оплодотворению // Azərbaycan Allergologiya və klinik immunologiya jurnalı №1, 2020., Bakı, səh.41- 47.
27. İsmayilova M.K. İnfertil kadınlar tüp bebek sonuçlarının tahmini // Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (TJOD) Online Sempozyumu, 4-6 Aralık 2020, Türkiye Cumhuriyyəti, SS-100.
28. İsmayilova M.K. Pre-implantation genetic diagnosis // The first scientific – practical virtual conference science and technology in modern society problems, prognoses and solutions. Turkey, İzmir September 26-27, 2020, p. 48.
29. İsmayilova M.K. Pre-implantation genetic diagnosis in the program of assisted reproductive technology // The first scientific – practical virtual conference science and technology in modern society: problems, prognoses and solutions. Turkey, İzmir September 26-27, 2020, p.137-141
30. İsmayilova M.K. Binary logistical regression as an optimal model for prognosis of the result of in vitro fertilization // Репродуктивное здоровье, том 12, N3, 2022, p. 364-373
31. Исмаилова М.К. Оцінка продукції цитокинів у пациенток з безпліддям на етапі підготовки до екстракорпорального запліднення // Клінічна медицина №2 (80), 2022, p. 70-73.
32. Semikhodskii A. and Ismayilova M.K. Detection of Chromosomal Aneuploidies in Human Blastomeres Using FISH Increases the Success of IVF by Improving the Chances of Embryo Progress to Delivery // Cytology and Genetics, 2022, vol.56, No.3 p.209-214
33. Исмаилова М.К. Прогнозирование исходов экстракорпорального оплодотворения у женщин с бесплодием // Казанский Медицинский журнал, том СIII, №4, 2022

34. İsmayılova M.K. Application of the logistic regression method to predict the results of in vitro fertilization // World of Medicine and Biology, No 4 (82) 2022, p. 69-74
35. İsmayılova M.K., Sonsuzluğu olan qadınlarda ekstrakorporal mayalanma zamanı yumurtalıqların hiperstimulyasiyası sindromunun yaranma ehtimalinin proqnozlaşdırılması // Azərbaycan Tibb Jurnalı 2022, Bakı, № 4, səh. 73-79
36. Исмаилова М.К., Курбанова Дж. Ф. Оптимизация результатов лечения мужского бесплодия методом выявления анеуплоидии эмбрионов при экстракорпоральном оплодотворении // Müasir ginekologiya və perinatologiyanın aktual məsələləri jurnalı 2022, Bakı, № 4, səh. 38 – 46.
37. İsmayılova M.K. Köməkçi reproduktiv texnologiyalar proqramında sonsuzluğu olan qadınlarda yumurtalıqların hiperstimulyasiya sindromunun inkişaf etmə ehtimalinin proqnozlaşdırılmasında loqistik reqressiyanın tətbiqi // Ümummillî lider Heydər Əliyevin 100 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın məcmuəsi, Bakı 2023, səh. 208 – 210
38. İsmayılova M.K., Ekstrakorporal mayalanma zamanı preimplantasiya genetik diaqnostika üsulu ilə kişilərdə patozoospermiyadan asılı olaraq embrionların aneuploidiyasının aşkarlanması // Akademik Zərifə xanım Əliyevanın 100 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın məcmuəsi, Bakı 2023, səh. 193- 195.
39. Исмаилова М.К. Курбанова Дж.Ф. Взаимосвязь психоэмоционального состояния женщин с результатами экстракорпорального оплодотворения. Международный научно-практический журнал // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2023, том 13, № 6, стр. 599-605.
40. İsmayılova M.K. The impact of immune status characteristics on the results of in vitro fertilization in patients with infertility // World of Medicine and Biology, 4 (86) 2023. p.61-65.

İXTİSARLARIN SİYAHISI

- AFS – antifosfolipid sindrom
AMH – antimüllerian hormonu
BÇİ – boy-çəki indeksi
DHEAS – dehidroepiandrosteron-sulfat
DNT - dezoksiribonuklein turşusu
E2 – estradiol
EKM – ekstrakorporal mayalanma
EVH – endometriumun vəzili hiperplaziyası
ƏEKM/D - əvvəlki EKM tsikli, diridoğulma ilə
FSH – follikulstimulədicisi hormon
HLA – human leykosit antijen
XQ – xorionik qonadotropin
İGD – implantasiyaönü genetik diaqnostika
İMQ – insan menopauzal qonadotropin
İSSİ – intrasitoplazmatik spermatozoid inyeksiyası
YHS – yumurtalıqların hiperstimulyasiyası sindromu
YKES – yüksək keyfiyyətli embrionların sayı
YOM – yetişmiş ovositlərin miqdarı
YPKS – yüksək keyfiyyətli embrionların sayı
YPS – yumurtalıqların polikistoz sindromu
KRT – köməkçi reproduktiv texnologiyalar
QNRH – qonadotropin-rilizing hormon
LH – lüteinləşdirici hormon
17-OHP – 17- hidrokspirogesteron
P – progesteron
Pİ – protrombin indeksi
SHİ – spontan hamiləliyin itirilməsi
SOL – salpinqoovariolizis
STH – somatotrop hormon
S.YAFS – sol yumurtalıqda antral follikulların sayı
SYAFS – sağ yumurtalıqda antral follikulların sayı
ŞN – şansların nisbəti (Odd nisbəti)
TTH – tireotrop hormon
USM – ultrasəs müayinəsi

Dissertasiyanın müdafiəsi «____»_____ 2024-cü il tarixində saat «____»-də Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən ED 2.06 Dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcək.

Ünvan: AZ 1022, Bakı şəh., Ə.Qasımzadə küç., 14 (konfrans zalı).

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları Azərbaycan Tibb Universitetinin rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir (amu.edu.az).

Avtoreferat «____»_____ 2024-cü il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 04.03.24

Kağız formatı: 60x84 ¹/₁₆

Həcm: 79114 işarə

Tiraj: 100