



**TC.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**5.GÜN BLASTOKİST TRANSFERİ YAPILAN IVF
HASTALARININ TROFOEKTODERM
MORFOLOJİSİNİN OBSTETRİK
SONUÇLARA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aygün HAMİDOVA

ANTALYA-2020



TC.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM
ANABİLİM DALI

**5.GÜN BLASTOKİST TRANSFERİ
YAPILAN IVF HASTALARININ
TROFOEKTODERM MORFOLOJİSİNİN
OBSTETRİK SONUÇLARA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aygün HAMİDOVA

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Selahattin KUMRU

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

ANTALYA-2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca benden tecrübe ve yardımlarını esirgemeyen, eğitimimde çok önemli bir yere sahip olan, iyi bir akademisyenin nasıl olması gerektiğini gösteren çok kıymetli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Selahattin KUMRU' ya, ve eğitimimde yeri olan, değerli vakitlerini bana harcayan, engin tecrübelerini aktaran, beni yetiştiren çok değerli hocalarım; Prof. Dr. Tayup ŞİMŞEK, Prof. Dr. Mehmet ŞİMŞEK, Prof. Dr. İ. İnanç MENDİLCİOĞLU, Prof. Dr. Abdullah BOZTOSUN, Doç. Dr. Mete ÇAĞLAR, Doç. Dr. Nasuh Utku DOĞAN, Doç. Dr. Mehmet SAKINCI, Doç. Dr. Murat ÖZEKİNCİ, Doç. Dr. Şafak OLGAN, Doç. Dr. K. Enver DİRİCAN, Doç. Dr. Cem Yaşar SANHAL, Dr. Öğr. Üyesi H. Aykut TUNCER'e en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, yolumuzun kesiştiğinden çok mutlu olduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Tez hazırlama sürecinde yardımlarından ve desteklerinden dolayı başta Doç.Dr. Şafak OLGAN ve Doç.Dr. Kerem Enver DİRİCAN olmak üzere tüm tüp bebek ünitesi çalışanlarına,

Tezimin istatistiğinde bana yardımcı olan Arş. Gör. Dr. Fırat KÖSE 'ye

Ve bütün bu süreç boyunca desteği ve sevgisi her zaman benimle olan, beni yetiştiren, sonsuz sevgilerini her daim hissettiğim, bana hayatı öğreten, her zaman destekçim olan çok değerli aileme,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Aygün HAMİDOVA

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	ii
İçindekiler.....	iii
Kısaltmalar Dizini	vi
Tablolar Dizini.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. İNFERTİLİTE PREVALANSI.....	4
2.2. İNFERTİLİTE ETİYOLOJİSİ VE NEDENLERİ.....	4
2.2.1. Kadın faktör infertilite nedenleri.....	6
2.2.2. Erkek infertilitesi.....	7
2.2.3. Açıklanamayan İnfertilite.....	7
2.3. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	8
2.3.1 Anamnez-Fizik Muayene.....	8
2.3.2. Ovulatuvar Fonksiyonun Değerlendirilmesi.....	9
2.3.3. Mid-luteal Progesteron (MLP).....	9
2.3.4. Serviksin Değerlendirilmesi.....	10
2.3.5. Over rezerv testleri.....	10
2.3.6. Bazal FSH, Östradiol düzeyi.....	11
2.3.7. Klomifen sitrat challenge test (CCCT).....	11
2.3.8. İnhibin B	11
2.3.9. Anti-Müllerian Hormon (AMH).....	12
2.3.10. Uterusun Değerlendirilmesi.....	12
2.3.11. Antral folikül sayımı.....	13
2.3.12. Tubal Değerlendirme.....	14
2.3.13. Erkek Faktörünün Değerlendirilmesi.....	14
2.4. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ.....	17

2.5. OVARYAN STİMULASYON SEÇENEKLERİ.....	18
2.5.1. Doğal siklus.....	18
2.5.2. Klomifen sitrat.....	18
2.5.3. Kontrollü Ovarian Hiperstimulasyon.....	18
2.5.4. GnRH Agonist Protokoller.....	19
2.5.5. GnRH Antagonist Protokoller.....	20
2.5.6. Estradiol Priming.....	20
2.5.7. Mikrodoz Flare Protokol.....	21
2.6. KOH MONİTORİZASYONU.....	21
2.7. OVULASYONUN TETİKLENMESİ.....	22
2.8. FOLİKÜL ASPİRASYONU.....	22
2.9. FERTİLİZASYON.....	23
2.10. EMBRİYO KÜLTÜRÜ VE SEÇİMİ.....	23
2.10.1. Pronuklear Evre.....	24
2.10.2. Bölünme Evresi.....	24
2.10.3. Erken Bölünme (Early Cleavage).....	25
2.10.4. Bölünme Hızı.....	25
2.10.4. Fragmentasyon.....	25
2.10.5. Multinükleasyon.....	26
2.10.6. Klivaj Aşamasındaki Embriyonunun Skorlaması.....	27
2.10.7. Dördüncü Gün Embriyoların Değerlendirilmesi.....	27
2.10.8. Beşinci Gün Embriyolarının (Blastokist) Değerlendirilmesi.....	28
2.10.9. Blastokist Skorlaması.....	29
2.11. EMBRİYO TRANSFERİ.....	31
2.12. KRİOPREZERVASYON.....	32

2.13. YÜT SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN TEMEL TERİMLER.....	33
2.14. YÜT GEBELİK RİSKLERİ	34
2.14.1. Çoğul gebelik.....	34
2.14.2. Preterm doğum.....	35
2.14.3. Gebelikte Hipertansif Hastalıklar	37
2.14.3.1. Preeklampsi.....	37
2.14.3.2. Kronik / önceden varolan hipertansiyon.....	37
2.14.3.2. Süperempoze Preeklampsi.....	38
2.14.3.3. Gestasyonel Hipertansiyon.....	39
2.14.4. Fetal Gelişim Kısıtlılığı.....	39
2.14.5. Antepartum kanamalar.....	40
2.14.6. Gestasyonel Diabetes Mellitus.....	42
2.14.7. Amniotik Sıvı Bozuklukları.....	43
2.14.7.1 Polihidroamnios – Hidramnios.....	44
2.14.7.2 Oligohidroamnios.....	44
2.15. PLASENTA.....	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	47
4. BULGULAR	52
5. TARTIŞMA.....	73
6. SONUÇ	82
7. ÖZET	83
8. ABSTRACT	85
9. KAYNAKLAR.....	87
10. EKLER	101
Ek-1: Etik Kurul Onay Formu	101

KISALTMALAR DİZİNİ

ASRM	:American Society for Reproductive Medicine
AMH	:Anti-Müllerian Hormon
AFS	:Antral Foliküler Sayım
AFI	:Amniotic Flue Index
CC	:Klomifen sitrat
CCT	:Klomifensitrat Testi
ET	:Embriyo Transferi
E2	:Estradiol
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
FGK	:Fetal Gelişim Kısıtlılığı
FSH	:Folikül Stimüle Edici Hormon
GIFT	:Gamet İntrafallopian Tüpe Transferi
GHT	:Gestasyonel Hipertansiyon
GDM	:Gestasyonel Diabetes Mellitus
GnRH	:Gonodotropin releasing hormone
GnRH_a	:Gonodotropin releasing hormone agonisti
GnRH-ant	:Gonadotropin releasing hormone antagonistı
HCG	:Human koryonik gonadotropin
HSG	:Histerosalpingografi
IUI	:İntrauterin İnseminasyon
İVH	:İntraventriküler Hemoraji

IVF	:İn-Vitro Fertilizasyon
ICM	:İnner Cell Mass
ICSI	:İntra sitoplazmatik sperm enjeksiyonu
KAH	:Konjenital Adrenal Hiperplazi
KOH	:Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon
LBW	:Low Birth Weight
LH	:Luteinize Edici Hormon
MLP	:Mid-Luteal Progesteron
NEC	:Nekrotizan Enterokolit
NICE	:The National Institute for Health and Care Excellence
NP	:Nonprogressif Motil
OHSS	:Ovaryen Hiperstimulasyon Sendromu
OPU	:Oocyte Pick-Up
PKOS	:Polikistik over sendromu
POY	:Prematür Ovaryan Yetmezlik
PİD	:Pelvik İnflamatuar Hastalık
PR	:Progressif Motil
POST	:Peritoneal Oosit Sperm Transferi
PZD	:Parsiyel Zona Diseksiyonu
PN	:Pronukleuslar
PNBD	:Pronuclear Breakdown
PE	:Preeklampsi

RDS :Respiratuar Distress Sendromu

ROP :Prematürite Retinopatisi

SGA :Small For Gestatonal Age

TE :Trofoektoderm

TV-USG :Transvajinal Ultrasonografi

TGF :Transforming-Growth Faktör

VKI :Vücut Kitle İndeksi

YÜT :Yardımcı Üreme Tekniknikleri

ZIFT :Zigot İntrafallopian Transfer

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. İnfertilite Nedenleri.....	5
Tablo 2.2. Semen Analizi Referans Değerleri.....	15
Tablo 2.3. Semen Kalitesine İlişkin Terminoloji.....	16
Tablo 4.1. Gebelik Sonuçlarının ICM Grupları Arasında Karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.2. ICM Grupları Arasında 20 Hafta Altındaki Gebelik Kayıplarının Karşılaştırılması	54
Tablo 4.3. Gebelik Sonuçlarının TE Grupları Arasında Karşılaştırılması.....	55
Tablo 4.4. TE Grupları Arasında 20 Hafta Altındaki Gebelik Kayıplarının Karşılaştırılması.....	56
Tablo 4.5. Gebelik Sonuçlarının Ekspansiyon Gruplarında Karşılaştırılması....	57
Tablo 4.6. Ekspansiyona Göre Gruplar Arasında 20 Hafta Altındaki Gebelik Kayıplarının Karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.7. ICM Gruplarında Obstetrik Komplikasyon Sonuçları.....	58
Tablo 4.8. TE Gruplarında Obstetrik Komplikasyon Sonuçları.....	59
Tablo 4.9. Ekspansiyon Grubunda Obstetrik Komplikasyon Sonuçları.....	60
Tablo 4.10. ICM ve TE Gruplarının Demografik, İnfertilite Etiyoloji, KOH Protokolü Ve ET Bilgilerinin Yüksek Ve Düşük Kalite Embriyolar Arasında Karşılaştırılması.....	61
Tablo 4.11. Canlı Doğum Yapan Hastaların Gebelik Sonuçları.....	63
Tablo 4.12. ICM Gruplarına Göre Abortus Ve Canlı Doğum Sonuçları.....	64

Tablo 4.13. TE Gruplarına Göre Abortus Ve Canlı Doğum Sonuçları.....	65
Tablo 4.14. ICM ve TE Gruplarına Göre Erken Doğum Ve Düşük Doğum Ağırlıklı Bebek Sıklığının Karşılaştırılması	66
Tablo 4.15. ICM Ve TE Gruplarının Obstetrik Komplikasyon Sonuçları.....	67
Tablo 4.16. ICM Grubunda Obstetrik Komplikasyon Olma Durumuna Etkili Olabilecek Olası Tüm Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizine Göre Birlikte Etkilerinin İncelenmesi.....	69
Tablo 4.17. TE Grubunda Obstetrik Komplikasyon Olma Durumuna Etkili Olabilecek Olası Tüm Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizine Göre Birlikte Etkilerinin İncelenmesi.....	70
Tablo 4.18. Demografik, İnfertilite Etiyoloji, KOH Protokolü Ve ET Bilgilerinin Obstetrik Komplikasyon Karşılaşılan Ve Karşılaşılmayan Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	71

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite 12 ay düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamama olarak tanımlanır ve yedi çiftten birini etkilemektedir (1). The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM), çocuk istemi olup, 12 ay sonunda gebe kalamayan çiftlerin infertilite araştırmasına alınmasını önermektedir. Ancak kadın yaşının 35 üzerinde olması durumunda, yaşla beraber fertilitenin azalması ve yine bu yaş kategorisinde Yardımcı Üreme Tedavileri (YÜT) ile başarı oranlarının düşük olması gibi faktörler nedeniyle değerlendirmeye başlamak için 6 aydan daha uzun beklenmemesi önerilmiştir (2,3).

Yardımcı Üreme Tekniklerinin (YÜT) temel başarı kriteri canlı doğum eldesidir. Hücre bölünmesi embriyo canlılığının en önemli kriteridir. Zigotta pronukleus zarlarının yıkılmasından (singami) ortalama 3 saat sonra, ilk bölünme gerçekleşir. İlk bölünmenin ardından zigot embriyo, bölünen hücreler blastomer adını alır. Embriyonun ilk üç mitoz bölünmesi yarıklanma ya da klivaj bölünmesi olarak adlandırılır. Blastomerler totipotent özelliktedirler. İlk klivaj bölünmesi ile 2 hücreli embriyo oluşur. 2. gün 4 hücreli, 3. gün 8 hücreli embriyonun gelişmesi beklenir. Embriyo 4-8 hücreli olduğu aşamada embriyonik genom transkripsiyonu başlamaktadır.

YÜT'de amaç, en iyi kalitedeki embriyoyu seçebilmek için en hızlı değerlendirmenin yapılabilmesi ve embriyo için invaziv olmayan yöntemlerin kullanılması olmuştur. Günümüze kadar embriyonun morfolojik özelliklerine dayanan, çok sayıda embriyo skorlama sistemi geliştirilmiştir. Klivaj aşamasındaki embriyo değerlendirilirken; hücre sayısı ve bölünme hızı, fragmentasyon, blastomerlerin büyüklüğü ve sitoplazmik özellikleri, blastomerlerdeki nukleus durumu, multinukleasyon ve blastomerlerin uzaysal dağılımı gibi morfolojik özellikleri incelenir(4,5,6). Embriyo canlılığının en önemli göstergesi ise embriyonun gelişim aşamasının günüyle uyumlu olmasıdır. 5.gün embriyoları blastokist olarak adlandırılır ve blastokistin değerlendirilmesi: Blastokistin gösterdiği ekspansiyon kategorisi ile, ICM (İnner Cell Mass) ve TE'i (Trofoektoderm) oluşturan hücrelerin sayısı, yapısı ve bu hücrelerin birbirleriyle

olan bağlantı özellikleri, ve blastokistin zona pellusidadan kurtulma (hatching) aşamaları incelenerek yapılmaktadır. Birçok in-vitro fertilizasyon (IVF) Merkezi embriyoloji laboratuvarında implantasyon ve klinik gebeliğin majör belirteci olarak düşünülen blastoksist kalitesi morfolojik olarak üç parametreyi kapsayan skorlama sistemine göre değerlendirilir. Gardner ve arkadaşları tarafından geliştirilen ilk skorlama sisteminde değerlendirilen üç parametre; ALPHA (Scientist in Reproductive Medicine) grubu tarafından 2011 yılında İstanbul'da gerçekleştirilen eksper çalıştayında revize edilerek yayınlanmıştır (7). Buna göre; blastosel ekspansiyon oranı ve embriyonun zona pellusidasından (ZP) ayrılması (hatching) (Grade 1,2,3), iç hücre kütlesi (ICM) boyut ve düzenlenimi (Grade A,B,C), trofoektoderm (TE) hücre sayısı ve düzenlenimi (Grade A,B,C) temeline dayanmaktadır (8). Embriyonik TE ve ICM kaliteleri ile gebelik sonuçları arasındaki ilişki mekanizması net değildir, ancak TE'nin doğru embriyo implantasyonuna aracılık etmedeki kritik rolü iyi bilinmektedir. Blastokistin dış epitel katmanını oluşturan TE, embriyo gelişiminde farklılaşan ve epitel özelliğine sahip olan ilk hücre tipidir. TE hücreleri, embriyonun merkezinde büyük bir kavitenin oluşumuna eşlik eder ve erken blastokist döneminde morfolojik olarak pluripotent iç hücre kitlesinden ayrılır. Trofoblastların progenitörü olan TE hücreleri, blastokistin uterus duvarına implante olmasına eşlik ederken aynı zamanda plasenta oluşumuna katkıda bulunur, bu sırada ICM hücreleri de fetüs'ü meydana getirir.

ICM, TE morfolojisi ve blastokist ekspansiyon derecesinin IVF sonuçlarına etkisini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. ICM morfolojisinin dondurulmuş ve çözülmüş embriyolarda öploid embriyolar arasında, implantasyonu tahmin etmede en iyi gösterge olduğu (9), TE morfolojisinin dondurulmuş çözülmüş tek embriyo transferinde gebelik ve canlı doğum oranlarını gösteren en önemli belirteç olduğu (10), hem taze, hem de dondurma-çözme sikluslarında blastokist ekspansiyon derecesinin, canlı doğum oranlarının en iyi belirteci olduğu gösterilmiştir (11).

Bu çalışmaya 1 Ocak 2015- 31 Mart 2019 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Sağlığı ve

İnfertilite merkezine başvuran ve sadece blastokist transferi sonrası gebelik elde edilen hastalar dâhil edilmiştir. Transfer edilen blastokist evresindeki embryoya ait trofoektoderm morfolojisinin, hastaların gebelik süreçleri ve bu süreçte gelişen komplikasyonlar, (Preeklampsi (PE), Eklampsi, Fetal Gelişim Kısıtlılığı (FGK), Oligohidroamnios, Polihidroamnios, Preterm Doğum (PD), Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), Antenatal Kanama ve vb.) ile ilişkisi araştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFERTİLİTE PREVALANSI

İnfertilite 12 ay düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamama olarak tanımlanır ve yedi çiftten birini etkilemektedir (1). The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM), çocuk istemi olup da 12 ay sonunda gebe kalamayan çiftlerin infertilite araştırmasına alınmasını önermektedir. Ancak kadın yaşının 35 üzerinde olması durumunda, yaşla beraber fertilitenin azalması ve yine bu yaş kategorisinde Yardımla Üreme Tedavi (YÜT) ile başarı oranlarının düşük olması gibi faktörler nedeniyle değerlendirmeye başlamak için 6 aydan daha uzun beklenmemesi savunulmaktadır (2,3). İnfertilite için bilinen ya da öngörülen bir risk faktörü olduğunda (oligo-amenore, tubal ya da uterin faktör, endometriozis ya da erkekte inmemiş testis öyküsü vb) infertilite araştırmasına daha erken başlanabilmektedir.

Normal fertil çiftlerin %82'sinde 1 yıl içerisinde gebelik olmaktadır. Çiftlerin %5-%15'inde ise gebelik 1-2 yıllık bir süreçte oluşmaktadır. 2 yılın sonunda çiftlerin %95'inde gebelik olduğu bildirilmiştir. (12).

Herhangi bir gebelik öyküsü olmama durumu primer infertilite olarak tanımlanırken, en az bir gebelik öyküsü varlığındaki durum, canlı doğumla sonuçlansın ya da sonuçlanmasın, sekonder infertilite olarak tanımlanmaktadır. (13).

2.2. İNFERTİLİTE ETİYOLOJİSİ VE NEDENLERİ

Toplumun dermografik ve çevresel özelliklerine bağlı olarak infertilite etiyojisi farklılıklar göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); gelişmiş ülkelerde infertilite nedenlerinin %37'sini kadın kaynaklı, %8'ini erkek kaynaklı,

%35'ini hem kadın hem erkek kaynaklı olarak raporlamıştır (13). Kadın infertilitesinde, %30 olgu ovulyator disfonksiyon, %40 olgu tubal ve pelvik patoloji, olguların %30'u ise açıklanamayan nedenlerden dolayı olduğu bildirilmiştir. İnfertilite nedenleri tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. İnfertilite Nedenleri

İnfertilite nedenleri

1. Kadında İnfertilite Nedenleri

Ovulatuvar Hastalıklar

- ✓ Polikistik over sendromu (PKOS)
- ✓ Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH)
- ✓ Hipotalamik Hipogonadizm
- ✓ Prematür Ovaryan Yetmezlik (POY)

Tubal Hastalıklar

- ✓ Tubal Obstrüksiyon
- ✓ Geçirilmiş Tubal Cerrahi

Uterin Hastalıklar

- ✓ Konjenital anomaliler
- ✓ Myoma uteri
- ✓ Endometriyal polipler
- ✓ İntrauterin adezyonlar
- ✓ Müllerian kanal anomalileri
- ✓ Servikal stenoz

Endometriozis

2. Erkek İnfertilite Nedenleri

Obstrüktif Hastalık

- ✓ Vazektomi
- ✓ Ejakülatif kanal obstrüksiyonu

Non-obstrüktif Hastalık

- ✓ Kallman Sendromu
- ✓ Testiküler yetmezlik

- ✓ Hiperprolaktinemi
- ✓ Eksojen testesteron maruziyeti

Fonksiyonel Hastalıklar

- ✓ Erektıl Disfonksiyon
-

3. Açıklanamayan infertilite

Yapılan çalışmalar, IVF tedavisinin tercih edilecek ilk yöntem olmadığını desteklemektedir. Ancak son çalışmalarda açıklanamayan ve erkek faktör nedeniyle infertilite problemi yaşayan hastalarda IVF tedavisinin birincil tedavi olarak tercih edilmesinin maliyet avantajı sağladığı düşünülmektedir (14).

2.2.1. Kadın faktör infertilite nedenleri

Ovulatuvar Disfonksiyon

Hastaların anamnezi detaylı sorgulanmalıdır. Düzenli adet görüp görmediği, adet miktarı, süresi, premenstruel semptomların eşlik edip etmediği sorulmalıdır. Hastaların ayrıntılı olarak ovaryan rezerv testleri ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

Tubal ve peritoneal faktör

İnfertil çiftlerde en sık görülen nedendir. Hastanın geçirmiş olduğu pelvik inflamatuvar hastalık (PİD), komplike apandisit, tubal cerrahi ve ektopik gebelik öyküsü sorgulanmalıdır. Geçirilen PİD tubal nedenli infertilitenin en sık nedenidir. PİD ilk atak sonrası %10, 2. atakta %35, 3. atakta %50-%75 infertiliteye neden olabilmektedir (15). Ektopik gebelik için iki kez konservatif cerrahi geçiren hastalarda sadece %30 oranında intrauterin gebelik gerçekleşir. Bu nedenle tubal faktöre bağlı tekrarlayan ektopik gebelik İVF için endikasyon oluşturmaktadır. Tubal faktörün değerlendirilmesinde histerosalpingrafi ve laparoskopi kullanılmaktadır. Yağda çözünen kontrast ile yapılan HSG suda çözünen HSG'ye göre gebelik şansını arttırması nedeniyle üstün bulunmuştur (16).

Uterin faktör

Konjenital uterin anomaliler: En sık konjenital anomali uterin septum olarak bildirilmiştir.

Myomlar: İnfertil hastaların %5-10'unda olsada sadece %2-3 oranında infertiliteye neden olmaktadır. Kornual yerleşimli myomlar tubaya yakın olması nedeniyle, uterin kontraksiyonu bozarak infertiliteye neden olabilmektedir. Kaviteyi bozmayan subseröz ve intramural myomların fertiliteye neden olmazken submuköz myomlar infertiliteye neden olurlar (17).

Endometrial polipler: İnfertil hastaların % 3-5 inde bulunur (16).

Önceki intrauterin müdahalelere bağlı gelişen adezyonlar: İnfertilite nedeniyle takibi yapılan hastalarda yapılan tanısında küçük lezyonlar bile uterin kavitede implantasyonu bozma potansiyeli taşıdığı için infertilite ve özellikle erken dönemde abortus ile ilişkilidir (18).

2.2.2. Erkek infertilitesi

Erkek infertilitesi, infertil çiftlerin %20'sinde tek nedendir, %20-40 ek faktör olarak bulunur. Erkeklerde infertilite insidansı %6'dır Bunun da %90'ında sebep bozulmuş spermatogenezdir. Spermatogenez mikroskopik olarak değerlendirilir ve sonucunda spermiyogram DSÖ parametrelerine göre yorumlanır. Epidemiyolojik çalışmalar sperm parametreleri normal olsa dahi aynı sebeplerin kötü gebelik sonuçlarını, konjenital anomali riskinde artışı ve yardımcı üreme tekniklerinde başarısızlığı da beraberinde getirdiğine dikkat çeker (19).

2.2.3. Açıklanamayan İnfertilite

1 yıllık düzenli ilişkiye rağmen üreme sistemi ve hormonal parametrelerde infertiliteyi açıklayacak belirgin anomali ve anormallik bulunmaması durumundaki

çiftler için kullanılır. İnfertil hastaların %10-30 unda etyoloji bilinmemektedir. Bu hastalarda bir embriyo transfer edildiğinde siklus başına gebelik oranı %14 olarak bulunmuştur (20).

Açıklanamayan infertilite olası etyolojileri:(21)

- ✓ Antogonist servikal sekresyonların olması
- ✓ Anormal tubal siliyal aktivite
- ✓ Defektif endometriyal reseptivite bulunması
- ✓ Luteinize unrüptüre follikül sendromu
- ✓ Luteal faz defekti
- ✓ Bozulmuş oosit ve/veya sperm fertilizasyon kapasitesi
- ✓ Endometriozis
- ✓ İmmünolojik faktörler
- ✓ Bozulmuş peritoneal makrofaj aktivitesi
- ✓ Bozulmuş peritoneal sıvı antioksidan fonksiyonu

2.3. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

2.3.1 Anamnez-Fizik Muayene

Düzenli cinsel ilişkiye rağmen 1 yılın sonunda gebe kalamayan hastalar infertilite açısından araştırılmalıdır. İnfertilite şikayeti olan hastalara yaklaşımda ilk olarak çiftin ayrıntılı anamnezi alınmalı ve fizik muayenesi yapılmalıdır. Genel tıbbi öykü, Vücut Kitle İndeksi (VKI) üzerine ve gonadal fonksiyonları etkileyen tiroid hastalıkları, galaktore, hirsutizm gibi endokrin hastalıklara odaklanmalıdır. Meslek, toksin maruziyeti ve ilaç kullanımı sorgulanmalıdır.

Jinekolojik öykü kısmında hastanın adet düzeni, daha önceki gebelik öyküsü, kullandığı kontrasepsiyon metodları, cinsel yolla bulaşan hastalıklar sorgulanmalıdır. Geçirilmiş pelvik cerrahiler, adezyona neden olarak tuba-ovaryan fonksiyonu etkileyebileceğinden önem taşır. Hastada kronik pelvik ağrı, dismenore,

disparoni, miksiyon ve defekasyon sırasında ağrı endometrioz açısından önem taşıya bilmektedir .

Servikal sitoloji değerlendirilmelidir. (22). VKI, tiroid muayenesi, meme başı akıntısı, hirsutizm ve diğer hiperandrojenizm bulgularının aranması genel muayene özellikleridir. Jinekolojik muayenede; bimanuel muayene önerilmektedir. Servikovajinal anormallikler, uterin boyut, pozisyon, mobilite, cul-de-sac ya da adneksiyal kitle açısından değerlendirme yapılmalıdır. Transvajinal Ultrasonografi ile değerlendirme yapılmalıdır. Hastada uterin anomali şüphesi varsa 3-D ultrasonografi yapılabilir. En son Pelvik ultrasonografi pelvik değerlendirmenin tamamlayıcısı olarak kabul edilmektedir. Değerlendirme testleri, ovulatuvar fonksiyonu, ovaryan rezervi, uterin kavite ve tubal patensi ortaya koymak amacıyla planlanır. Erkek hastaların anamezinde jinekomasti, seksüel geçişli hastalıklar, kriptoorşidizm, kabakulak orşiti, tüberkloz, inguinal herni onarımı, vazektomi öyküsü, libido kaybı, koitus sıklığı ve testisküler travma öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır.

2.3.2. Ovulatuvar Fonksiyonun Değerlendirilmesi

21–35 günde bir, düzenli adet döngüsü ovulasyonun önemli bir göstergesidir. İki sıklus arası sürenin, özellikle kadın yaşına bağlı olarak varyasyon gösterdiği göz önünde bulundurulması önerilmektedir.

2.3.3. Mid-luteal Progesteron (MLP)

Hastanın beklediği adet tarihinden 7 gün önce yapılabilir. Progesteron değerinin ≥ 10 ng/ ml olması bazı araştırmacılar tarafından cut-off değer olarak kabul edilmiştir ve bu değer endometrium senkronizasyonu ile körele olduğu bildirilmiştir. Ancak bu cut-off değer luteal fonksiyon ile ilişkisi net olarak ortaya koyulamamıştır.

2.3.4. Serviksin Değerlendirilmesi

Postkoital test yapılarak ovulatuvar dönemde ilişki sonrası servikal mukusta motil sprenler değerlendirilebilir. İnfertilitede servikal faktör yanında, indirek olarak erkek faktörünün de değerlendirildiği geleneksel bir testtir. Ancak testin tekrarlanabilirliğinin düşük olması; servikal infertilite kavramında konsensüs olmaması; intrauterin inseminasyon, in vitro fertilizasyon gibi infertilite tedavilerinin servikal faktörü bypass etmesi nedeniyle günümüzde geçerliliğini yitirmiştir (23).

2.3.5. Over rezerv testleri

Over rezervi yaş, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Over rezerv testleri hastanın gebe kalma şansını öngörmeye yardımcı olan testleri içerir. YÜT uygulanan hastalarda başarılı gebelik elde etmek için birçok klinik ve labaratuvar testi günümüzde hala araştırılmaktadır. İnfertilite nedeniyle başvuran hastalar için canlı gebelik elde etme olasılığı için güvenilir tahminler yapılması infertil çiftler için ve klinisyenler için hala bir sorun olmaya devam etmektedir. Hem ovaryan hiperstimülasyonu ön görmek için hemde gebelik sonuçlarını ön görmek için kliniklerde kabul görmüş kullanılan birçok test mevcuttur (23). Bunlar arasında bazal kan testleri, provokatif testler ve ultrason görüntüleri kullanılmaktadır. Serbest hormon (GnRH) agonisti (1989), inhibin B (1997), gonadotropin, klomifensitrat testi (CCCT) (1989), menstrual siklusun 3. günü bakılan FSH (1988), antral foliküler sayım (AFS) (1997) ve antimüllerian hormon (2002) gibi kan testleri bulunmaktadır (24). Bu testler menstrual siklus boyunca dalgalanmalar göstermesi ve provakatif testler ise yan etkileri ve maliyetleri nedeniyle son yıllarda ovaryan rezervi göstermede yerini AMH ve AFS sayısına bırakmıştır (25).

2.3.6. Bazal FSH, Östradiol düzeyi

Yükselen FSH, üremeye ilgili yaşlanmayı ortaya koyan en önemli göstergelerden biridir. Siklüs sırasında belirgin olarak değişiklik gösterdiği için, erken foliküler fazda, siklüsün 2-4. Günlerinde ölçülmesi önerilmektedir. 10 IU/L üzerinde FSH düzeyi hastanın stimulyasyona zayıf cevap vereceğini göstermektedir (26). FSH düzeyi 20 IU/L ve üstünde ise gebelik şansı çok düşüktür (27) Serum estradiol konsantrasyonlarındaki erken artış olması üreme yaşlanmasının klasik bir özelliği olup yükseltilmiş bazal FSH düzeyini azaltıp testin yanlış yorumlanmasına neden olabilmektedir. Yüksek östradiol seviyesi (>60-80 pg/ml) düşük gebelik oranı ve İVF de düşük ovaryan cevap ile ilişkili bulunmuştur (28).

2.3.7. Klomifen sitrat challenge test (CCCT)

Klomifensitrat günde 100 mg, 5-9. günlerde verilir hastadan tedaviden önce ve sonra serum FSH'nin ölçümlerini içerir. Büyüyen foliküllerden salınan inhibin B ve östradiol kadınlarda FSH'yi baskımlarken, düşük over rezervi olan kadınlarda daha az inhibin B ve östradiol üretilir FSH'nin yüksek kalmasına neden olacaktır. 3. ve 10.gün FSH değerinin toplamı 26 IU/L ve üzeri ise veya tek başına 10. gün FSH değeri >12 IU/l ise düşük ovaryan yanıtı düşündürür (29).

2.3.8. İnhibin B

Transforming-growth faktör beta (TGF beta) ailesinden heterodimerik bir glikoproteindir. Foliküler faz sırasında küçük antral foliküllerin granuloza hücrelerinden salınmaktadır. Hipofizar düzeyde FSH salınımını inhibe eder. YÜT siklüslerinde inhibin B düzeyi ≥ 45 pg/ml olan hastalarda östrojen düzeyi ve elde edilen oosit sayısı daha yüksek bulunmuştur (26).

2.3.9. Anti-Müllerian Hormon (AMH)

Müllerian inhibe edici fatör olarak bilinen AMH, transforme edici büyüme faktör beta ailesine ait dimerik bir glikoproteindir (30). AMH granuloza hücreleri tarafından üretilmektedir ve inhibin-B benzeri büyüme faktörleri ile yakından ilişkili olduğu belirtilmektedir. Erkek fetüs oluştuğu sırada AMH fetal testis içindeki sertoli hücrelerinden salınarak müllerian kanalı baskılar. Böylece dişi fetusta müllerian kanaldan gelişmekte olan uterus, follap tüpleri ve üst vajen gelişimini baskılamış olur (31,32). AMH siklusun her hangi bir zamanında ölçülebilir ve over rezerv havuzu hakkında bilgi verir. Preantral ve küçük antral (<4mm) foliküllerdeki granuloza hücrelerinde salınmaktadır. 8mm den büyük foliküllerde azalmaktadır. AMH'ın %60'ı 5-8mm foliküllerden sentezlenmektedir (33), sonuç olarak 4-6mm çaptaki henüz dominant folikül olarak seçilmemiş olan antral ve preantral foliküllerden sentezlenip folikül seçimi ve başlangıç recruitment olayında inhibe edip FSH'a karşı antral folikül duyarlılığını azaltmada görevli olduğu böylece folikül havuzunun hızla tükenmesini önlediği gösterilmiştir (34). AMH'ın gebeliğin göstergesi olduğunu ve canlı doğum oranı ile pozitif korelasyon gösterdiğini gösteren birçok çalışma mevcuttur, ayrıca çalışmalarda AMH sonuçları FSH'a göre canlı gebelik elde etme oranını tahmin etmede daha üstün bulunmuştur (35). NICE kılavuzunda, AMH değeri >3.5 ng/mL üzerinde olması, stimülasyona artmış over cevabını belirtirken, < 0.75 ng/mL düşük yanıtı öngörmektedir (36). Tartışmalı olmasına rağmen bazı klinisyenler AMH'nın PCOS için tanı kriteri olarak kullanılması savunulmaktadır (37). Düşük overyan rezerv tanısı, Bologna kriterlerinden (AFC <5-7 ya da AMH <0.5-1.1ng/mL) en az birinin bulunması ile konmaktadır (38).

2.3.10. Uterusun Değerlendirilmesi

Uterin kavite değerlendirildiğinde kullanılan ilk basamak tanı aracı, iki boyutlu transvajinal ultrasonografidir. Ucuzdur, etkindir, kolay uygulanabilir, iyi tolere edilen bir yöntemdir. %56 ile %89 arasında intrauterin lezyonları saptayabilir. Multipl myomların eşlik ettiği submukoz myom, kalın endometriyumun

eşlik ettiği endometrial polipler, adhezyon ve uterus yapısal anomali durumlarında diagnostik değeri azalmaktadır.

Sonohisterografi, ultrasonografik incelemenin, kaviteye salin ya da kontrast madde verilerek gerçekleştirilmesidir. Değerlendirme fallop tüplerini de kapsadığında hysterosalpingo-contrast sonografi (HyCoSy) olarak adlandırılır. İntrauterin lezyonların tesbitinde yüksek sensitivite ve spesifisite oranına sahiptir (%71–%91).

Histeroskopi, uterin kavitenin değerlendirilmesinde altın standart yöntemdir (39). Aynı seansda tedavi imkânı sunması nedeniyle ileri tetkik yöntemi olarak kabul edilmektedir. İnvaziv bir yöntemdir. Histeroskopi ile uterusun dış konturu değerlendirilemediğinden, konjenital uterin anomali tanısında kullanılmamaktadır.

Uterin konjenital anomaliler 3-D US, MRI, Laparoskopi-Histeroskopi kombinasyonu ile değerlendirilir. Laparoskopi ve Histeroskopinin doğruluk oranı yüksek, ancak invaziv bir girişimdir. 3-D Ultrasonografi ise non-invasive girişim ve özellikle luteal fazda uygulandığında tanı değerinin Laparoskopi ve Histeroskopi ve MRI kadar yüksek olması nedeniyle iyi bir seçenektir (40).

2.3.11. Antral folikül sayımı

Antral folikül sayımı (AFS), foliküler fazda TV-USG ile her iki overde bulunan 2-10 mm boyutlarında antral foliküllerin toplamıdır. NICE kılavuzuna göre, >16 adet AFC overyan stimülasyonuna yüksek cevabı, < 4 AFC düşük cevabı predikte etmektedir (36). AFS over rezervini belirleyen iyi bir belirteç olarak kullanılsa da, oosit kalitesi, gebelik oluşumu ve sonuçlarını öngörme yeteneği yoktur. Bu sebeple YÜT uygulamalarında tek gösterge olarak kullanılmaması önerilmektedir.

2.3.12. Tubal Değerlendirme

HSG, uterin kavitenin şeklini, uterin anomalileri ve tubal açıklığı değerlendirmek için önemli bir görüntüleme yöntemlerinden biridir.. Çekim sırasında yağ ya da su bazlı radyokontrast madde kullanılmaktadır ve kaviteye verilerek yapılır. Erken foliküler fazda uygulanır. Proksimal tubal patolojilerin aksine, distal tubal patolojilerin tespitinde daha spesifiktir ve laparoskopik bulgularla %94 oranında yüksek korelasyon gösterir. Proksimal tubal oklüzyon; tubal spazm, mukus plağı ya da debrisye bağlı yanlış pozitif bir bulgu olabilir. Selektif tubal kateterizasyon gibi ek testler ile konfirmasyon gerekebilir. Uterin kavitedeki myomlar, polipler, sineşiler, tubal oklüzyon, ve müllerian defektler HSG ile görülebilir. Ayrıca mekanik etkisi ile tubalar açılabilir (26). HSG ile saptanan intrauterin patolojilerin tedavisinde histeroskopi kullanılır. Ofis şartlarında uygulanabilmesi ve kaviteyi direkt vizüalize ediyor olması histeroskopinin avantajlarıdır (41).

2.3.13. Erkek Faktörünün Değerlendirilmesi

Erkek faktörünün değerlendirilmesi zamanı reproduktif öykünün alınması, fizik muayene ve en azından bir kere yapılmış semen analizini şarttır. Erkek faktörünün araştırılmasında başlıca amaç, düzeltilebilir durumların tanımlanarak tedavi edilmesi böylece erkeğin fertilitésinin restore edilerek, spontan konsepsiyonun sağlanmasıdır. DSÖ kriterlerine göre değerlendirilen spermogram, erkek infertilitési değerlendirilmesinde ilk basamak laboratuvar tetkik olarak kullanılır. Erkek faktörünün ciddiyetinin değerlendirilmesine ve yönetimine yardımcıdır. Akılda tutulması gereken bir ayrıntı da, spermogram yorumlanırken subfertil çiftlerin doğurganlık durumunu iyileştirmeyi amaçlayan ek araştırmalar ve yönetimi etkileyebilen temel bilgiler sunmasıdır. İdeal olarak numune 3-4 günlük cinsel perhiz sonrası masturbasyonla alınmaktadır (23). Semen analizi, volüm, pH, motilitési, sperm konsantrasyonu, viabilitesi ve morfolojisi parametrelerini değerlendirir. Parametrelerin referans değerleri için WHO kriterleri esas alınmaktadır (Tablo-2.2) (42).

Tablo 2.2. Semen analizi referans değerleri (WHO 2010)

Parametre	Alt referans değeri
Hacmi (ml)	1,5 (1,4-1,7)
Sperm sayısı (10 ⁶ /ejakülat)	39 (33-46)
Konsantrasyonu (10 ⁶ /ml)	15 (12-16)
Toplam motilite (%)	40 (38-42)
İleriye doğru hareketlilik (%)	32 (31-34)
Vitalite (canlı sperm, %)	58 (55-63)
Morfolojisi (normal formlar, %)	4 (3,0-4,0)
Uzlaşılın diğer eşik değerler	
pH	≥7,2
Peroksidaz pozitif lökositler (10 ⁶ /ml)	<1,0
MAR testi (partiküllere bağlı hareketli sperm, %)	<50
İmmunobead test (boncukların bağlandığı hareketli sperm, %)	<50
Seminal früktoz (µmol/ejakülat)	≥13

Semenin karakteristik özelliklerinin alt referans limitleri (5. Yüzdelikleri ve %95 güven aralıkları)

Sperm motilitesi, progressif motil (PR), nonprogressif motil (NP) ve immotil olarak derecelendirilmektedir (42). Sperm motilitesinin değerlendirilmesinde, total motil spermelerin mi (PR +NP) yoksa sadece progressif motil spermelerin mi önemli olduğu tartışılmaktadır. Özellikle PR sperm yüzdesi <%40 olan sperm örneklerinde sperm viabilitesi önem taşımaktadır. Ölü sperm yüzdesi immotil sperm yüzdesini geçmemelidir.

Tablo 2.3. Semen kalitesine ilişkin terminoloji

Aspermi	Semen yok
Astenozoospermi	İleri hareketli spermilerin (PR) yüzdesi alt referans limitin altındadır
Astenoteratozoospermi	Hem ileri hareketli spermilerin (PR) hem de morfolojik olarak normal görülen spermilerin yüzdesi alt referans limitinden düşüktür
Azospermi	Ejakülatta hiç sperm yoktur (uygulanan değerlendirme yönteminin kantitatif analiz limitine göre)
Kriptoospermi	Taze preparatlarda sperm görülmemesine rağmen santrifüjlenmiş palette gözlemlenir
Hemospermi	Ejakülatta eritrositler görülmektedir.
Lökospermi	Ejakülatta eşik değerin üstünde lökositler görülmektedir.
Nekrozoospermi	Ejakülatta canlı sperm yüzdesi düşük, ölü sperm yüzdesi yüksektir.
Normooospermi	Alt referans limitlerine eşit veya yüksek toplam sperm sayısı (veya raporlanan sonucuna göre, konsantrasyon)*, ileriye doğru hareketli (PR) ve morfolojik olarak normal spermatozoa yüzdeleri
Oligoastenozoospermi	Alt referans değerinden düşük toplam sperm sayısı (veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu)* ve ileri hareketli spermatozoa yüzdesi
Oligoastenoteratozoospermi	Alt referans değerlerinden düşük toplam sperm sayısı (veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu)* , hem ileri hareketli(PR) hem de morfolojik olarak normal spermilerin yüzdeleri
Oligoteratozoospermi	Alt referans limitlerinden düşük toplam sperm sayısı(veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu)* ve morfolojik olarak normal spermilerin yüzdesi
Oligooospermi	Alt referans limitlerinden düşük toplam sperm sayısı(veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu)*
Teratozoospermi	Alt referans limitinden düşük yüzdede morfolojik olarak normal sperm

*konsantrasyona göre daha öncelikli olduğundan her zaman toplam sperm sayısı tercih edilmelidir.

2.4. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ

YÜT'deki başarı şansı hastanın tanısına ve infertilite nedenine göre değişmekte olup; tubal faktör, ovulatuvar disfonksiyon, endometriozis ve açıklanamayan infertilitedeki başarı oranı over rezervinin azaldığı hastalara göre çok daha fazladır. İlk kez YÜT yaptıracak genç yaştaki hastalarda, öyküsünde canlı doğumu olan hastalarda YÜT başarısı daha yüksektir (43).

İVF ve ICSI yardımıyla üreme tekniklerinin en sık kullanılan yöntemleridir. Bunun dışındaki tetkikler ise gamet intrafallopian transfer (GIFT), zigot intrafallopian transfer (ZIFT), parsiyel zona diseksiyonu (PZD), subzonalinseminasyon (SUZI), tubal embriyo transferi (TET), peritoneal oosit sperm transferi (POST)'dur. Erkek faktör nedenli olan hastalar da tercih edilen yöntem ise ICSI (bir spermatozoanın oosit içerisine enjeksiyonudur) (44).

1976 yılında ilk IVF denemesi gerçekleştirilmiş ve 1978 de ilk sağlıklı doğum meydana gelmiştir (45).

İVF Endikasyonları:

- ✓ Tubal faktörler
- ✓ Sperm sayısının düşük olması veya sperm olmaması (TESE gerektiren azospermi)
- ✓ Anne veya babanın ileri yaşta olması
- ✓ Pelvik Endometriozis
- ✓ IUI tedavisine yanıt vermeyen açıklanamayan infertilite
- ✓ Anöploid embriyolar ve / veya genetik hastalık taraması (46)

2.5. OVARYAN STİMULASYON SEÇENEKLERİ

2.5.1. Doğal siklus

Her hangi bir ilaç kullanılmadan, doğal sıklüste oluşan tek oosit toplanır bu da maliyeti azaltmanın yanı sıra çoğul gebelik riski ve OHSS riskini de ortadan kaldırır. En büyük dezavantajı, erken LH yükselmesine bağlı ovulyasyonun gerçekleşmemesidir ki bu durum sıklüs iptaline neden olmaktadır.

2.5.2. Klomifen sitrat

Kadının sıklüsünün 3.günü 100 mg/ gün dozunda başlanır, 5-8 gün boyunca devam edilir. Normal ovulyator kadınlarda 2 veya daha fazla folikül geliştirir. Folikül yeterli boyuta ulaştığında eksojen HCG enjeksiyonu yapılır.

2.5.3 Kontrollü Ovarian Hiperstimulasyon

Kontrollü ovaryan hiperstimülasyonda (KOH) amaç, çok sayıda folikül gelişimi sağlayarak iyi kalitede embriyo transferine olanak sağlayacak en uygun sayıda ve kalitede oosit elde etmektir. Bu monofoliküler folikül gelişiminin hedeflendiği ovulasyon indüksiyonundan farklıdır. İdeal protokol seçimi her hastanın yaş, over rezervi, antimüllerian hormon (AMH), bazal folikül stimüle edici hormon (FSH), vücut kitle indeksi gibi bireysel özellikleri ve varsa daha önceki stimülasyona cevapları göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. KOH uygulaması, birden fazla protokol ile gerçekleştirilebilir. KOH protokolleri, hiotalamo-hipofiz-over aksının tedavi sıklusu öncesinde baskılanıp baskılanmamasına göre uzun ve kısa protokoller olarak ikiye ayrılır.

2.5.4. GnRH Agonist Protokoller

KOH uygulamaları sırasında daha yüksek düzeyde gonadotropin kullanımı ve daha yüksek estradiol düzeyleri elde edilmesi nedeni ile siklusların yaklaşık %15-25'inde prematür luteinize edici hormon (LH) yükselişi izlenmektedir. GnRH agonist protokollerinde kullanılan agonistler leuprolid asetat, triptorelin, buserelin ve goserelindir. GnRHa'leri ilk verilişlerini takiben "flare etkisi" olarak adlandırılan, hipofiz üzerinde stimulan etki yaratmaktadırlar. Uygulandıktan 12 saat içerisinde yüksek miktarlarda FSH ve LH salınımına, aynı zamanda da FSH, LH ve östrojen reseptörlerinde artışa neden olurlar. Bu aynı zamanda agonist trigger altında yatan mekanizmadır (47) Agonist kullanımı ile erken foliküler fazda endojen gonadotropin sekresyonunu suprese edilerek, verilen eksojen gonadotropinler ile foliküllerin senkron bir şekilde büyümesi sağlanır. En çok tercih edilen protokol long (luteal) protokoldür. GnRH agonist tedavisi, midluteal fazda (ovulyasyondan 1 hafta sonra) yani siklüsün 21. günü başlanır (siklüs süresini 28 gün varsayarak.). Başlangıç gününü belirlerken, en sık kullanılan ovulyasyon kanıtı, serum progesteron düzeyi bakılabilir ya da siklüsleri düzensiz kadınlarda oral kontraseptif başlanarak kesilmesinden 1 hafta önce tedavi planlanabilir. GnRH agonistine sonraki siklüs HCG gününe kadar devam edilir. Etkin düzey GnRH agonisti ile serum östradiol salınımı (<30-40 pg/ml) ve over folikül aktivitesi baskılanır. GnRH analoguna ara vermeden adetın 3. Günü tedaviye gonadotropin de eklenir. Flare etki, analog uygulamasının başlangıcından itibaren en fazla 5-7 gün sürdükten sonra, analogun baskılayıcı etkisi devreye girmektedir. Endojen gonadotropinlerin baskılanmasından dolayı hastada vajinal kanama başlar. Bu tedavi döneminde estradiol düzeylerinin 200 pmol/L (50 pg/mL) altına inmesi, endometrium kalınlığının 6mm altında olması, LH <5 IU/L ve 10mm üzerinde folikül saptanmadığında supresyon sağlandığına emin olunur. GnRHa dozu yarıya indirildikten sonra gonadotropinlere başlanır (47). Supresyon sağlanmadığı durumlarda analog kullanım süresi uzatılabilir. Bu protokolda önceki siklusun geç luteal döneminde başlayan ve sonraki siklusta gelişecek olan dominant follikülün seçimini sağlayan erken FSH yükselmesi engellenecektir. Bu sayede dominant follikül seçimi gecikecek ve ekzojen gonadotropinlerin uygulanmasını takiben çok sayıda follikülün bir arada yani senkronize büyümesi sağlanacaktır. Bu nedenle

uzun protokollerin en büyük avantajlarından birisi senkron tarzda bir follikül gelişiminin sağlamasıdır.

2.5.5. GnRH Antagonist Protokoller

GnRH-antagonistleri reseptörler için GnRH ile yarışarak gonadotropinleri suprese ederek etki gösterirler. Verilişlerini takiben hızlı bir şekilde, geri dönüşlü olarak FSH ve LH salınımını suprese ederler. GnRHa'lerinde görülen flare etki görülmez. Daha az enjeksiyon ve daha kısa süreli tedavi nedeniyle hasta dostu bir protokoldür. Hipoestrojenik yan etkiler gözlenmez (48).

Antagonistler tek doz ve multiple doz olmak üzere iki şekilde kullanılabilirler

- ✓ Tek doz protokolünde 3 mg GnRH antagonisti geç foliküler fazda tek doz olarak uygulanır.
- ✓ Multipl doz protokolü 0.25 mg GnRH antagonisti foliküler fazda birden fazla sayıda uygulanmaktadır

2.5.6. Estradiol Priming

GnRH-ant protokolün farklı bir versiyonu olan bu protokolde luteal fazda estradiol patch ya da oral estradiol ile foliküler kohortun senkronizasyonu hedeflenmektedir. Hastalara ovulasyon sonrası 7. günde 4 mg/gün oral estradiol valerat başlanır. Menstrüasyonu bittikten sonra ise ilaç kesilerek gonadotropinlere geçilir.

2.5.7. Mikrodoz Flare Protokol

Hastaya stimülasyondan önceki siklusta 3-24. günler arası doğum kontrol hapı başlanılır. Hapların bitiminde 2 gün ara verildikten sonraki 2 gün 2x40 µgr dozunda leuprolide asetat verilerek 3.gün gonadotropinlere başlanır. hCG gününe kadar ikisine devam edilir (49).

2.6. KOH MONİTORİZASYONU

Güncel olarak, KOH'da gonadotropinlere over cevabının belirlenmesinde beş değişik yöntem kullanılabilir. Bunlar;

- ✓ Endometrium kalınlığı ve yapısının, folikül çapının, TV-USG ile değerlendirilmesi
- ✓ Serum hormonlarının (E2 ve/veya P) ölçülmesi
- ✓ USG görüntülemesi ve serum hormon ölçümünün kombine edilmesi,
- ✓ Folikül hacminin 3D-US ile tayini
- ✓ Doppler görüntüleme yöntemi ile folikülün kanlanması görüntülenmesi

Yüksek ovaryan yanıtı olanlarda OHSS'yi engellemek ve aynı zamanda düşük ovaryan yanıtı olanlarda tedavi dozlarında ayarlamalar yapmak için monitorizasyon gerekmektedir. Takipte bazı günlerde sadece E2 değerlerinin görülmesi, bazı günlerde ise sadece USG yeterli olabilir. Ancak monitorizasyonda her iki kriterin kombine edilerek kullanılması daha uygun sayılmaktadır ve ovulasyon indüksiyonunda hem verim artırılabilir, hem de yüksek güvenilirlik sağlanabilir. Folikülün içten içe 17-19 mm'lik ölçüme ulaşması matür folikül için kabul edilebilir bir değerdir. Her klinisyen, özellikle ilk uygulamaları sonrasında, hCG ile ovulasyonun tetiklenmesi için belirlediği folikül boyutunun doğru olup

olmadığını, laboratuardan elde edilen oositin maturasyonunu ve morfolojisi sorgulayarak, zamanlama konusunda doğru kararlar verip vermediğini kontrol etmelidir. Siklus süresince artan E2 seviyesinin etkisiyle endometrial kalınlığın arttığı görülmektedir. Yardımcı üreme tekniklerinde endometrium kalınlığı ile gebelik sonuçları arasında anlamlı ilişki olduğu bilinmektedir. Endometrium kalınlığının 7 mm'nin altında olduğu olgularda gebelik oranının anlamlı oranda düşük olduğu, endometrium kalınlığının 5 mm ve altında olduğu olgularda ise gebelik elde edilemediği gözlenmiştir (50).

2.7. OVULASYONUN TETİKLENMESİ

Foliküllerin matür oosit barındıracak büyüklüğe ulaştığına karar verildiğinde ovulasyon tetiklenir. Burada amaç, oluşturulan LH piki etkisi sayesinde ovulasyonun gerçekleştirilmesi değil, oositin metafaz-2 safhasına geçişini uyarmaktır. Ovulasyonun tetiklenmesinde 250 µg rekombinant hCG veya 82,5 ünite rekombinant LH kullanılabilir. Benzer şekilde antagonist sikluslarında son aşamada GnRH analogu kullanılarak, flare etkisinden yararlanmak suretiyle ovulasyon tetiklenebilir.

2.8. FOLİKÜL ASPİRASYONU

Ovulasyonun tetiklenmesini takiben 34-36 saat sonra folikül aspirasyonu (oocyte pick-up, OPU) işlemi gerçekleştirilir. GnRH analogları ile gerçekleştirilen bir KOH uygulamasında ovulasyonun tetiklenmesini takiben 38 saatten önce ovulasyon beklenmez. İşlem 16-17 G folikül aspirasyon iğnesi ile gerçekleştirilir. İğne tek veya çift lümenli olabilir. Çift lümen aspirasyon-irrigasyon işlemi kolaylaştırmaktadır. Folikül sıvısı 120 mmHg basıncı geçmeyecek bir güç ile aspire edilir, aspiratta oosit gözlenmediği takdirde folikül içerişi özel dengeli solüsyonlarla irrije edilerek mükerrer aspirasyon-irrigasyon ile oosit eldesi gerçekleştirilir (51). Oosit toplama işleminin komplikasyon oranı oldukça düşüktür. En sık karşılaşılan komplikasyon OPU iğnesinin geçtiği lateral fornikslerden olan kanamalardır (52).

Bu kanamalar tamponlama ile kolaylıkla durdurulabilir. Çok nadiren barsak, mesane, damar gibi komşu organ yaralanmaları görülebilir. Nadir karşılaşılan bir başka komplikasyonu da pelvik apsedir.

2.9. FERTİLİZASYON

OPU işlemi sırasında aspire edilen folikül içeriği hemen labratuvara gönderilir. Mikroskopta içlenen bu sıvının içinde bulunan oosit kültür sıvısının içine konarak inkubatöre kaldırılır. Kadından oositlerin toplandığı esnada erkek de sperm verir. Sperm alınması için en ideal yöntem mastürbasyondur. Ejakulatında canlı sperm bulunamayan kişilerde ise cerrahi olarak sperm aranır. Oosit kültürü ve sperm hazırlanması tamamlandıktan sonra fertilizasyon işlemine geçilir. Eğer IVF planlanıyor ise oosit başına 20000 sperm ile inseminasyon yapılır. Mikroenjeksiyon ya da in-vitro fertilizasyon tekniklerinden hangisi tercih edilirse edilsin, 16-18 saat sonra iki pronukleus, yani fertilizasyon olup olmadığı araştırılır.

2.10. EMBRİYO KÜLTÜRÜ VE SEÇİMİ

Elde edilen embriyolar inkubatörler içerisinde gerekli CO2 basıncı, nem ve sıcaklık şartları sağlanarak uygun in-vitro kültür ortamında 2-5 gün süreyle geliştirilirler. Birden fazla embriyo elde edilmesindeki amaç, bir kohort içerisinde en hızlı büyüyen ve gebelik sağlama açısından en yüksek potansiyele sahip olan embriyo veya embriyoların seçilmesi, diğer iyi kalitedeki embriyoların ise dondurularak daha sonra kullanılmak üzere saklanmasıdır. Embriyoların kalitesini ve gebelik sağlama potansiyelini gösterdiğine inanılan ve seçimlerinde kullanılan kriterler şu şekilde özetlenebilir (53):

- ✓ Pronukleus morfolojisi ve skoru
- ✓ Klivaj hızı
- ✓ Blastomer sayısı
- ✓ Blastomerlerin birbiriyle olan ilişkisi
- ✓ Blastomerler arası fragmanların yoğunluğu ve dağılımı

- ✓ Multinuklear blastomer varlığı
- ✓ Blastokist morfolojisi
- ✓ Hatching varlığı (embriyonun kendisini saran zona pellusida zarının dışına çıkması)

2.10.1. Pronuklear Evre

Klasik IVF'te inseminasyondan 16-20 saat sonra fertilizasyon kontrolü yapılır (54). Erkek ve dişi pronukleusların (PN) oluşması, fertilizasyonun tamamlandığını gösterir. Bu aşamada oosit, zigot olarak adlandırılır. Pronukleusların, klasik IVF'den gelişen zigotlarda ICSI'ye göre 1 saat geç oluştuğu gösterilmiştir. Fertilizasyon kontrolü yapılırken, bütün biyolojik süreçlerin zamanlamasında kişisel farklılıkların olabileceğinin de düşünülmesi gerektiği, yine fertilizasyon kontrolü sırasında polar cisimcikler parçalanabileceği için tek bir polar cisimciğin iki polar cisimcik olarak değerlendirilebileceği de göz önünde tutulmalıdır (55). Pronukleusların içerdikleri nukleolar cisimciklerin (Nucleolar Polar Body=NPB) dağılımı, sayısı ve büyüklüğü bu evrede incelenip, pronukleus skoru belirlenmektedir. NPB'lerin her iki pronukleusta sayıları 3-7 arasında olmalı, polarize ya da her iki pronukleus da dağınık bulunmalı ve NPB'lerin sayıları arasındaki fark 3'ten fazla olmamalıdır.

2.10.2. Bölünme Evresi

Embriyo canlılığının en önemli göstergesi hücre bölünmesidir. Zigotta, pronukleus zarlarının yıkılmasından (singami, PNBD=pronuclear breakdown) ortalama 3 saat sonra ilk bölünme gerçekleşir. PNBD kontrolünün 22-25. saatlerde yapılması gerektiği ve pronuklear membranları, erken dönemde yıkılan embriyoların, implantasyon oranının belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Zigot; ilk bölünmenin ardından embriyo, bölünen hücreler blastomer olarak adlandırılır. Blastomerler ardışık mitoz bölünmelerle sayılarını ikiye katlarlar. Embriyonun ilk

üç mitoz bölünmesi; yarıklanma ya da klivaj (cleavage) bölünmesi olarak adlandırılır (55).

2.10.3. Erken Bölünme (Early Cleavage)

Erken klivaj kontrolünün ICSI sonrası 25-27. saatlerde, IVF sonrası 27-29. saatlerde yapılması gerektiği önerilmektedir (56). Erken klivajın önemi konusunda çelişkili araştırma sonuçları vardır. Zigotun ilk hücre bölünmesinin, hem embriyo kalitesini hem de implantasyonu öngördüğü, erken klivaj embriyonlarının daha eşit bir şekilde bölündüğü (even) ve daha düşük kromozomal hata insidansına sahip olduğu rapor edilmiştir (57,58).

2.10.4. Bölünme Hızı

Embriyoner gelişimin 2. gününde (42-45. saatte) embriyonun 4 blastomerli, 3. gününde (65-70. Saatte) 8 blastomerli olması beklenir. Embriyonun ilk iki mitoz bölünmesi 20 saat, ikinci günle altıncı gün arasında blastomerlerin bölünme zamanı yaklaşık 30 saattir. Embriyoların normalden hızlı ya da yavaş bölünmesinin implantasyon potansiyellerini negatif etkilediği gösterilmiştir. Yavaş bölünen embriyolar 3. günde 6 ya da daha az blastomer içerir, hızlı bölünen embriyolar 3. günde 9 veya daha fazla blastomer içerir. Yavaş ya da hızlı bölünen embriyolarda kromozomal anomali insidansı, normal hızda bölünen embriyolara göre artmakla birlikte, anöploidi; embriyonik genom tam olarak aktifleşmediği için, klivaj aşamasındaki embriyoda gelişim arrestine neden olmamaktadır (59).

2.10.4. Fragmentasyon

Hücre bölünmesi sırasında, blastomerlerden tamamen ya da kısmen ayrılan, hücre zarıyla çevrili DNA içermeyen küçük sitoplazma parçalarıdır. Fragmentasyonun muhtemel nedeninin apoptozis olduğu düşünülmüştür. Embriyoda, fragmentasyonun miktarı (embriyoda kapladığı hacim) ve büyüklüğü

önemlidir. 2. gün embriyolarında çapı 45 µm'den küçük ve 3. gün embriyolarında 40 µm'den küçük yapılar fragmentasyon olarak tanımlanmıştır. Embriyoda %10'dan az fragmentasyon hafif, %10-20 fragmentasyon orta, %20'nin üzerinde fragmentasyon şiddetli olarak tanımlanmıştır. Fragmentasyonlar, normal hücre bölünmesi için gereken sitoplazmanın yetersizliğine neden olacağı ve blastomerler arası sıkı bağlantı kompleksleri ve desmosomların oluşmasını engelleyeceği için iyi kalitedeki embriyo gelişimini azaltmaktadır (60). Hatta 4. gün embriyolarında fragmentasyon varlığı ve eşit olmayan blastomer büyüklüğünün kompaktlaşmayı engellediği ve blastosist oluşumunun azalttığı gösterilmiştir (61). %20 fragmentasyona kadar canlı doğum oranlarında değişiklik olmadığı ancak, %10-20 fragmentasyonla birlikte eşit olmayan blastomer büyüklüğü ile %20'nin üzerindeki fragmentasyonlu embriyolarda düşük canlı doğum oranı elde edilmiştir (7,62).

2.10.5. Multinükleasyon

Multinükleasyon her hücrede 2 nükleus (binükleasyon) ya da 2'den fazla nükleus olarak ikiye ayrılabilir (63). Her iki durumda farklı orjinli olabilir. Multinükleasyon gösteren embriyoların transferinden kaçınılır. Blastomerde sitoplazma bölünmesinin eşlik etmediği çekirdek bölünmesi, nükleustaki parsiyel fragmentasyon, mitotik anafaz sırasında kromozomların defektif migrasyonu multinükleasyon nedenleridir. Multinükleolar blastomere sahip embriyolarda, kromozomal anomali riski artar ve bu embriyoların implantasyon oranlarının düştüğü gösterilmiştir (64). Dört blastomerli embriyoda dört mononükleolar blastomerin varlığı, üç mononükleolar blastomer görülen vakalardan daha yüksek bir implantasyon potansiyeli olduğu gösterilmiştir (65).

2.10.6. Klivaj Aşamasındaki Embriyonunun Skorlaması

Optimal 2. gün embriyosunun (inseminasyondan sonra 44 ± 1 saatte) 4 eşit büyüklükte üç boyutlu tetrahedral düzenlenimde mononuklear blastomer ve $<10\%$ fragmantasyona sahip olması beklenir. Bölünme aşamasındaki embriyolarda yukarıda tanımlanan özellikler dikkate alınarak ESHRE 2011’de embriyo skorum sistemi oluşturulmuştur;

- ✓ Grade 1 Embriyo: İkinci günde 4, üçüncü günde 8 blastomerli, blastomerleri eşit büyüklükte (even), 10% ’un altında fragmantasyon içeren ve multinukleasyon olmayan embriyolar.
- ✓ Grade 2 Embriyo: Blastomer sayısı ve şekli Grade 1 embriyolara benzer şekilde ve $10\%-25\%$ fragmantasyon içeren ve multinukleasyon olmayan embriyolar.
- ✓ Grade 3 Embriyo: Blastomer sayısı az, 25% ’in üzerinde fragmantasyon içeren ve multinukleasyonu olan embriyolar (7).

2.10.7. Dördüncü Gün Embriyoların Değerlendirilmesi

Embriyo gelişiminin dördüncü gününe, kompaktlaşma (compaction), adı verilir. Blastomerler arasındaki bağlantı kompleksleri gelişerek, blastomerler arasındaki sınırlar seçilemez ve embriyo sıkı bir hücre kümesi şeklinde görülür. Embriyonun blastosist aşamasına ulaşması için kompaktlaşması gerekir. Kompaktlaşma ile hücre polarite kazanır; trofoektoderm hücreleri ve iç hücre kitlesi farklanır (66). Rutin laboratuvar uygulamalarında transfer için dördüncü gün embriyoları tercih edilmezken, dördüncü gün ile beşinci gün embriyo transferinin karşılaştırıldığı çalışmalarda gebelik sonuçlarının benzer olduğu ortaya konulmuştur (67).

ESHRE 2011’de oluşan konsensusa göre dördüncü gün embriyo derecelendirilmesi;

- ✓ Grade 1 Embriyo: Bölünmenin dördüncü aşamasına giren, kompaktlaşma bulgusu gösteren ve embriyo hacminin tamamını kaplayan kompaktlaşma.
- ✓ Grade 2 Embriyo: Bölünmenin dördüncü aşamasına giren, embriyo hacminin büyük bir kısmını kaplayan kompaktlaşma.
- ✓ Grade 3 Embriyo: Orantısız kompaktlaşma, embriyo hacminin yarısından azının kaplayan kompaktlaşma ve 2 veya 3 hücrenin kompaktlaşmaya katılmadığı embriyolar (7).

Rutin uygulamalarda 4. gün embriyo transferi tercih edilmez, 4. ve 5. gün embriyo transfer sonuçları karşılaştırıldığında benzer olduğu, 5. gün embriyo transferine alternatif olabileceği gösterilmiştir (68).

2.10.8. Beşinci Gün Embriyolarının (Blastokist) Değerlendirilmesi

Beşinci günde blastomerler arasında boşluklar oluşmaya başlar. Bu boşluklar hücreler arası alanda sıvı birikimidir ve başlangıç döneminde ayrı odaklar şeklindedir, gelişim devam ettikçe bu boşluklar birbiriyle birleşerek (blastosel boşluğu) genişler, embriyo hacminin yarısından çoğunu kaplar. Bu esnada zona pellusida giderek incilir. Ekspanse (genişlemiş) blastosist oluşmuştur. Blastosistin genişlemesiyle birlikte blastomerler farklanarak iki ayrı hücre grubu oluşur. Dıştaki, zona pellusidanın altındaki hücreler trofoblast hücresi (trofoektoderm, TE), blastosel içine doğru uzanan hücre kitlesi iç hücre kitlesi (Inner Cell Mass: ICM) olarak tanımlanır. Trofoblast hücreleri, embriyoyu dıştan kesintisiz saran tek sıra yassı hücrelerdir. İmplantasyon, embriyonik zarlar ve plasentanın oluşmasında görevlidir. ICM, poligonal hücrelerden oluşur ve iç hücre kitlesinden fetüs gelişir (69,70). Blastosist değerlendirilmesi: Blastosel boşluğunun büyüklüğü, ICM ve TE hücrelerinin sayısı, yapısı ve bu hücrelerin birbirleriyle olan bağlantı özellikleri, blastosistin genişlemesi ve zona pellusidanın özelliği incelenerek yapılır.

2.10.9. Blastokist Skorlaması

1. Blastosel Boşluğu: Ekspansiyon, embriyo yeterliliğini yansıtan bir bulgudur

- ✓ Grade 1: Early (erken) blastosist (blastosel boşluğu embriyo hacminin yarısından azdır) Grade 2: Blastosist (blastosel boşluğu embriyo hacminin yarısından fazla) Grade 3: Tam blastosist (Blastosel embriyonun tamamını doldurur)
- ✓ Grade 4: Ekspanse blastosist (genişlemiş blastosist, blastosel boşluğu embriyonun orijinal büyüklüğünden daha fazladır ve zona pellusida incelmıştır)
- ✓ Grade 5: Hatching blastosist (blastosist TE aracılığıyla zona pellusidadaki delikten çıkmaya başlar)
- ✓ Grade 6: Hatch blastosist (blastosist zona pellusidadan tamamen ayrılmıştır)

2. İç Hücre Kitlesi (ICM)

- ✓ A: Kolayca ayırt edilen, sıkıca paketlenmiş çok sayıda poligonal hücreden oluşan ICM
- ✓ B: Kolayca ayırt edilen, gevşekçe bir araya gelmiş az sayıda hücreden oluşan ICM
- ✓ C: Zor ayırt edilen, çok az sayıda hücreden oluşan ICM

3. Trofoektodermal Hücreler:

- ✓ Grade 1/A/İyi Kalite: Kesintisiz çok sayıda hücreden oluşan TE
- ✓ Grade 2/B/ Orta Kalite: Gevşekçe düzenlenmiş, az sayıda hücreden oluşan TE
- ✓ Grade 3 /C/ Kötü Kalite: Az sayıda hücreden oluşan TE (7).

ICM, TE morfolojisi ve blastosist ekspansiyon derecesinin klinik sonuçlara etkisini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. ICM morfolojisinin dondurulmuş çözülmüş embriyolarda öploid embriyolar arasında, implantasyonu tahmin etmede en iyi gösterge olduğu (9), TE morfolojisinin dondurulmuş

çözölmüş tek embriyo transferinde gebelik ve canlı doğum oranlarını gösteren en önemli belirteç olduğu (10), hem taze, hem de dondurma-çözme sikluslarında blastosist ekspansiyon derecesinin, canlı doğum oranlarının en iyi belirteci olduğu gösterilmiştir (11). Embriyonik gelişimin erken basamaklarında endometrial invazyon gerektiren ve kompleks bir süreç olan implantasyon için blastosistin sağlıklı TE hücrelerine ihtiyacı olduğu düşünölmektedir (71). TE hücrelerinden sekrete edilen hCG maternal ve embriyonik etkileşimde kritik rol oynamaktadır (72). hCG'nin endometrial reseptiviteyi düzenlediği ve immün tolerans üzerine de etkisi olduğu gösterilmiştir (73). Mevcut veriler ışığında TE hücrelerinin ve sekrete ettiği hCG'nin implantasyona öncölük ettiği söylenebilir.

Literatürde, ART sikluslarında nihai amaç olan, blastokist embriyo transferi için uygulanan uzatılmış embriyo kültürleri sonucu transfer edilecek olan embriyonun morfolojik kriterlerinin klinik gebeliğe etkisini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma vardır. Erken klivaj, embriyo kalitesinin varsayılan bir belirteçidir. Ancak uzatılmış embriyo kültürlerinin transferini destekleyen, geç dönem embriyo gelişiminin daha sensitif bir marker olduğunu gösteren çalışmalar son yıllarda yoğunluk kazanmaktadır (74). Bunun yanında günümüzde henüz canlı doğum, gebelik şans ve implantasyon oranını belirleyici blastokist morfolojik parametreleri halen tartışmalıdır. Gardner ve Schoolcraft'ın blastokist morfolojik derecelendirmesi (7) implantasyonu öngörmede kullanışlı bir şematizasyon sağlasa da, alfanümerik etiketlemeye bağlı bazı limitasyonları bulunmaktadır. Özellikle çoğul embriyo transferlerinde, transfer edilen embriyoların ortalama skorlarının hesaplanamaması ve bu nedenle de hangi embriyonun klinik sonuçlara etkisinin olduğu kalitatif olarak verilememesi önde gelen limitasyonlarındandır.

Blastokist morfolojik değerlendirilmesi yapılırken hangi hücre gruplarının daha kritik role sahip olduğu tartışmalı ve henüz netlik kazanmamıştır. Bu çalışmada implantasyon dikkate alındığında, ICM alanının implantasyondan bağımsız olarak değerlendirilmesi ve artan TE hücre sayısı ile sağlıklı implantasyonun paralellik gösteriyor olması blastosist invazyonunda TE hücrelerinin rolünü ön plana çıkarmıştır. TE kalitesinin gebelik sonuçlarını nasıl

etkilediğine dair literatürde çalışmalar kısıtlıdır. Çalışmada gebelikte rastlanan bazı riskli patolojik durumlardan bahs edilecektir.

2.11. EMBRİYO TRANSFERİ

Embriyo transferi (ET) IVF’de son ve en önemli adımdır. Yardımla üreme teknikleri ilk başarılı IVF’den bu yana (1978) hem teknolojik olarak hem klinik pratik açısından oldukça ilerleme kaydetmesine karşın IVF siklusunda son aşama olan ET ilk tanımlandığı 1984 yılından beri teknik olarak çok değişmemiştir (75). Başarılı bir implantasyon için sağlıklı bir embriyo, reseptif bir endometrium ve optimal embriyo transfer tekniği gereklidir. Başarılı bir ET için amacımız, embriyoları endometrial boşluk içinde implantasyon olasılığının en fazla olacağı bir yere atravmatik olarak yerleştirmektir (76). Elde edilen embriyolar pronuklear fazdan blastokist aşamasına kadar herhangi bir dönemde transfer edilebilmekle beraber, en sık tercih edilen transfer zamanı embriyo gelişiminin 3. günü, embriyonun 6-8 hücreli olduğu aşamadır. Transfer günü ile klinik gebelik oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamasına karşın, geç dönemde transferin avantajı, in-vitro ortamda daha iyi gelişme gösteren ve daha viabl olması muhtemel embriyoların seçilebilmesidir. Bazı çalışmacılar üçüncü ve beşinci gün transferi arasında anlamlı bir fark olmadığını savunurken diğerleri blastokist transferi ile özellikle implantasyon oranlarının anlamlı bir şekilde arttığını ileri sürmektedirler (77).

Yardımcı üreme tekniklerinde transfer edilen embriyo sayısı ile klinik gebelik oranları arasında bir ilişki mevcuttur. İki den fazla sayıda embriyo transfer edildiğinde çoğul gebelik oranları oldukça yükselmektedir, ancak bu risk artan kadın yaşı ile birlikte azalmaktadır. Çoğul gebeliklerin komplikasyon oranlarının yüksek olması ve erken doğum gibi nedenler ile maliyetin artması nedeni ile pek çok ülkede transfer edilen embriyo sayısının kısıtlanması yoluna gidilmektedir.

Embriyo transferi için tercih edilen yöntem litotomi pozisyonunda, dolu mesane ve transabdominal ultrasonografi rehberliğinde transservikal yaklaşımdır.

Transfer sırasında hastanın diz-dirsek pozisyonunda olmasının litotomi pozisyonuna bir üstünlüğü yoktur.

Transservikal transfer için değişik marka ve tiplerde kateterler mevcut olmakla birlikte gebelik oranları açısından kateterler arasında anlamlı bir fark yoktur (78). Endoservikal kanalın çeşitli nedenler ile geçilemediği nadir durumlarda transuterin yaklaşım denenebilir. Transfer sırasında dikkat edilmesi gereken nokta fundusta travma yaratmamak ve embriyoyu fundusun yaklaşık 1 cm altına bırakmaktır. Uterin manipulasyona gerek duyulduğunda uterin kontraksiyonlar tetiklenecek ve gebelik şansı olumsuz yönde etkilenecektir. Aynı şekilde transfer kateterinde kan görülmesi, fundusa değilmesi ve kateterin kıvrılması gebelik şansını belirgin derecede azaltmaktadır (79). Transfer sonrasında 30 dakika süre ile yatak istirahati uygulanır. Transferden sonraki 12. günde kanda kantitatif β -hCG ölçümü yapılır. Eğer test pozitif ise 2 gün sonra tekrarlanır ve artışın sağlıklı olup olmadığına karar verilir. Sağlıklı bir artış gözlenir ise 15 gün sonra gebelik ultrasonografisine çağrılır.

2.12. KRİOPREZERVASYON

Tedavide elde edilen ve transfer edilmeyen embriyolar daha sonra tedavilerde kullanılabilmesi amacıyla dondurularak saklanabilmektedir. Embriyo, gelişimin her evresinde yavaş dondurma ve vitrifikasyon teknikleri ile dondurulabilmekte ve -196 °C'de sıvı nitrojen içerisinde uzun yıllar korunabilmektedir.

Krioprezervasyon uygulaması ile canlı doğum oranında yaklaşık %8 – 10 oranında bir artış sağlanmaktadır. Sağlık Bakanlığı'nın 2011 tarihli yönetmeliği uyarınca şu şartlar dahilinde embriyo krioprezervasyonu gerçekleştirilebilir:

- ✓ Embriyo transferi için gerekli olan sayıdan daha fazla embriyo elde edilmesi,

- ✓ Overlerin aşırı uyarılması; ovarian hiperstimulasyon bulguları (OHSS) varlığı,
- ✓ Endometriumun embriyo transferi için uygun olmaması,
- ✓ Transfer günü ateşli hastalık veya herhangi bir başka hastalık nedeniyle teratojenik etkiye sahip olabilecek bir tedavi gerekliliği
- ✓ Fertilite potansiyelini kaybetme riski yaratabilecek medikal veya cerrahi tedavi gerektiren durumlarda fertilitenin prezervasyonu.

2.13. YÜT SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ ZAMANI KULLANILAN TEMEL TERİMLER

Siklüs başına gebelik oranı: Tedaviye kabul edilen ve KOH gerçekleştirilen hastaların içlerinde gebelik elde edilen hastalar değerlendirilir.

OPU başına gebelik oranı: OPU işlemi gerçekleştirilen hastaların içlerinde gebelik elde edilen hastalar değerlendirilir.

Embriyo transferi başına gebelik oranı: Embriyo transferi yapılan hastaların içlerinde gebelik elde edilen hastalar değerlendirilir

Klinik gebelik oranı: Gebelik transferi yapılan hastalar içerisinde gebelik gözlenen ve fetal kalp atımları izlenen hastalar değerlendirilir (biokimyasal gebelikler dışlanır)

İmplantasyon oranı: Hastalara transfer edilen toplam embriyolar içerisinde fetal kalp atımları izlenen embriyolar değerlendirilir.

Eve götürülen bebek oranı: Embriyo transferi yapılan hastalar içerisinde eve canlı bebek doğumu ile dönen hastalar değerlendirilir.

2.14. YÜT GEBELİK RİSKLERİ

Yardımcı üreme teknikleri infertil çiftlerde gebe kalma olanağını sağlayan bir yöntemdir ancak yardımcı üreme teknikleri ile oluşan gebeliklerde perinatal riskler daha yüksektir. Yardımcı üreme teknikleri gebeliklerinde gebelik komplikasyonları da artmaktadır.

Öncelikle yardımcı üreme teknikleri ile tedavi yapılan kadınlarda çoğul gebelik daha sık görülmektedir. Çoğul gebelikler tekil gebeliklerle karşılaştırıldığında perinatal riskler ve morbidite artmıştır. Yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebeliklerde düşük doğum ağırlığı, çok düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği ve preterm eylem riskleri artmıştır (80). Yardımcı üreme teknikleri gebeliklerinde kromozomal, yapısal anomali, imprinting bozukluklarının riski artmıştır. Ayrıca doğum indüksiyonu, perinatal kanama , preeklampsi, eklampsi, GHT, preterm doğum, fetal büyüme kısıtlılığı, vakum uygulaması ve Sezaryen oranları da artmıştır. Tedavi alan ve almayan infertil kadınlar karşılaştırıldığında, tedavi alan infertil hastalarda tedavi almayanlara göre olumsuz perinatal sonuçlar daha sık görülmektedir (81).

2.14.1. Çoğul gebelik

Çoğul gebelikler artmış maternal ve neonatal riskleri beraberinde getirir. Gebelik komplikasyonlarının yüksek olması ve erken doğum gibi nedenler ile maliyetin artması nedeni ile pek çok ülkede transfer edilen embriyo sayısının kısıtlanması yoluna gidilmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın talimatnamesi uyarında 35 yaşından genç olgularda tek, 35 yaş üzeri olgularda ise iki embriyo transferi yapılmaktadır.

2.14.2. Preterm doğum

Tedavi almayan infertil hastalar normal popülasyonla karşılaştırıldığında, hiç tedavi almayan infertil hastalarda perinatal mortalite 3 kat artmaktadır, preterm eylemse yaklaşık 2 kat artmaktadır. Preterm doğum, doğum ağırlığından bağımsız olarak 20. gebelik haftasından sonra olan ve 37. gebelik haftası tamamlanmadan önce gerçekleşen doğumları ifade etmektedir. 37. gebelik haftasından önce doğanlar preterm veya prematür infant olarak adlandırılmaktadır. Düşük doğum ağırlığı; doğum ağırlığının 2500 gramın altında olması, çok düşük doğum ağırlığı; 1500 gramın altında olması ve çok aşırı düşük doğum ağırlığı; 1000 gramın altında olması olarak tanımlanmaktadır. 20. ve 37. gebelik haftaları arasındaki sınırlar bilimsel olmaktan ziyade tarihseldir (82). Prematüre bebeklerde görülen en önemli sorunlar organ immatüritesine bağlıdır (83).

Prematüre Bebeklerde Gelişebilen Yaygın Komplikasyonlar

- ✓ Respiratuar distress sendromu (RDS)
- ✓ Hipotermi, hipoglisemi
- ✓ Hiperbilirubinemi
- ✓ Bronkopulmoner displazi (BPD)
- ✓ Patent duktus arteriosus (PDA)
- ✓ Nekrotizan enterokolit (NEC)
- ✓ İntraventriküler hemoraji (İVH)
- ✓ Neonatal sepsis
- ✓ Menenjit
- ✓ Pnömoni
- ✓ Prematürite retinopatisi (ROP)

Preterm doğumun klinik tanısı için biyofiziksel (klinik ve ultrasonografik parametreler) ve biyokimyasal parametrelere dikkat edilmelidir. Patolojik uterin kontraksiyonlar nadiren izole olurlar. Servikal silinme ve desidual membran aktivasyonu, çoğunlukla klinik olarak uterin kontraksiyonlar belli olmadan önce gelişim göstermektedir. Bundan dolayı, gebeliğin ikinci yarısında bir saatten fazla

tekrarlayan abdominal ve pelvik semptomların devam ettiğini tarifleyen gebelerde preterm doğum her zaman akla gelmelidir. Preterm doğumun pelvik baskı, artmış vajinal akıntı, sırt ağrısı ve menstrüasyona benzer kramplar gibi semptomları sıklıkla normal gebelikte de olmakta ve şiddetinden ziyade devamlılığı ile preterm doğumu göstermektedir. Kontraksiyonlar, serviksin oluşturduğu dirence bağlı olarak ağrılı veya ağrısız olabilmektedir. Kapalı, efase olmamış servikse karşı oluşan kontraksiyonlar kuvvetle muhtemel ağrılıdır ama kontraksiyonların başlamasından önce servikal efasmanın olduğu zamanki semptomlar tekrarlayan baskı ve sertleşmenin devamlılığı olabilir.

Preterm doğumun tanısını koymak için bazı biokimyasal ve klinik ultrasonografik parametreler bakılmaktadır. Servikovajinal sekresyonlarda bakılan birçok madde içinde en önemlisi fetal fibronektindir. Gebeliğin ilk yarısında gebelik kesesi uterusu implante olurken servikovajinal sıvıda normal olarak bulunur. Gebeliğin 24.haftasından sonra servikovajinal sekresyonlarda saptanması, fetal membranların mekanik ya da inflamasyonuna bağlı hasarını ve desidüadan ayrıldığını gösterir. 35. gebelik haftasının altında, servikal veya vajinal sekresyonlarda fetal fibronektin varlığı erken doğumun güçlü bir belirleyicisidir(110--83). Preterm eylem tanı ve tedavi prognozunda servikal skorlama yani Bishop skoru kullanılabilir. Bishop skoru 4-8 olan 32.-36. gebelik haftasındaki preterm eylemdeki gebelerin %13'ünde gebelik 7 gün sürmezken; skorun 0-3 olduğu gebelerin %89'unda gebelik 7 günden fazla devam etmiştir. Servikal kriterler içinde en önemli faktör internal os'un açık olmasıdır (84).

Endovajinal ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçümüyle, obstetrik hikaye ve pariteden bağımsız olarak preterm doğum artmış oranda tespit edilebilmektedir. Endovajinal ultrasonografi ile serviksin daha objektif şekilde değerlendirilmesi, preterm doğum riski değerlendirilmesinde gelecek vaat eden bir yöntemdir (85).

2.14.3. Gebelikte Hipertansif Hastalıklar

Hipertansif bozukluklar gebelikleri komplike eden en önemli hastalıklardandır. YÜT uygulamalarında ikiz gebelik insidansının artışına bağlı olarak rastlanma sıklığı artmaktadır. Tüm gebeliklerin yaklaşık olarak %5 ile 10'ununda kötü obstetrik sonuçlar doğurur ve maternal morbidite ve mortalite oranlarına fazlasıyla katkıda bulunurlar. Gelişmiş ülkelerde maternal ölümlerinin %16'sını hipertansif hastalıklar oluşturmaktadır (86). Bu hipertansif hastalıklardan gebelikleri en sık komplike eden ise preeklampsi sendromudur. Preeklampsi dünya genelinde gebeliklerin %4.6'sını komplike etmektedir (87). Gebelikle ilişkili hipertansiyonu tanımlayan 4 major grup vardır.

2.14.3.1. Preeklampsi

Hipertansiyon ve proteinürinin olduğu veya proteinüri olmadan hipertansiyona eşlik eden end organ hasarı ile giden ve genellikle gebeliğin 20 ci haftasından sonra normotensif kadınlarda görülen durumdur. Postpartum dönemde de gelişebilir. Önceleri preeklampsi gebelikte başlayan kan basıncı yüksekliği ve eşlik eden proteinüri olarak tanımlanırken bazı kadınların dört dörtlük preeklampsi tablolarına proteinürinin eşlik etmediği görülmüştür ve bunun üzerine 2013 yılında ACOG tarafından yayınlanan raporda proteinürinin esansiyel bir tanı kriteri olmadığı açıklanmıştır (88). Proteinüri görülmediği zamanlarda preeklampsi tanısı hipertansiyona eşlik eden trombositopeni, bozulmuş karaciğer fonksiyonları, böbrek yetmezliği, pulmoner ödem, görsel ve serebral yakınmalar ile konulabilir.

2.14.3.2. Kronik / önceden varolan hipertansiyon

Gebeliğe öncülük eden veya 20. gebelik haftasından önce en az iki kez mevcut olan veya doğum sonrası 12 haftadan uzun süren hipertansiyon olarak tanımlanır. Bazı görüşlere göre eğer kan basıncı yüksekliği ilk defa gebeliğin ilk

yarısında oluyor ve postpartum normale dönüyorsa o zaman bu durum “gebeliğin geçici hipertansiyonu” olarak isimlendirilebilir (88).

2.14.3.3. Süperempoze Preeklampsi-

Kronik / önceden varolan hipertansiyonu olan bir kadında gebeliğin 20 ci haftasından sonra proteinüri başlanması ve end organ hasarı ile oluşan dirençli hipertansiyon olarak tanımlanır. Preeklampsi diğer tüm hipertansif hastalıkları komplike edebilir ve insidansı hipertansif kadınlarda, hipertansif olmayan kadınlara göre yaklaşık 4-5 kat fazladır (89). Süperimpoze preeklampsi tanısı koymak için 2013 yılında ACOG tarafından oluşturulan çalışma grubu 7 tane olası durum belirlemişlerdir. Bu durumlar;

- ✓ Hipertansiyonun aniden şiddetlenmesi ve kullanılan antihipertansif dozunun yetersiz kalması (dirençli hipertansiyon)
- ✓ Karaciğer enzimlerinde yükselme
- ✓ Trombosit değerlerinin 100,000/mikrolitre nin altına düşmesi
- ✓ Sağ üst kadranda ağrısı veya şiddetli baş ağrısı
- ✓ Pulmoner konjesyon veya ödem gelişmesi
- ✓ Böbrek yetmezliği gelişmesi. Bilinen böbrek hastalığı olmayan kadınlarda kreatinin değerinin iki katına çıkması veya 1.1mg /dl'nin üzerine çıkması
- ✓ Proteinüri gelişmesi ve proteinürinin zaman içerisinde artması

2.14.3.4. Gestasyonel Hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra kan basıncının yükselmesidir. Genellikle terme yakın görülür, preeklampsi ilişkili end organ disfonksiyonu ve proteinüri eşlik etmez. Doğumdan 12 hafta sonra kan basıncının normale dönmüş ve preeklampsi bulguları gelişmemişse tanı “ gebeliğin geçici hipertansiyonu” dur. Doğumdan 12 hafta sonra kan basıncı yüksek seyretmeye devam eder ise bu tablo “kronik” veya “önceden var olan” hipertansiyon olarak isimlendirilmelidir. proteinürinin ve diğer preeklampsiye eşlik eden semptomlarla ilişkili end organ hasarı olmadan gebeliğin 20 ci haftasından sonra gelişen hipertansiyon durumu olmakla birlikte sistolik basınç ≥ 140 ve < 160 mmHg.ve/veya diastolik ≥ 90 ve < 110 mmHg şeklinde olmaktadır. Proteinürinin gelişmesi preeklampsi tanısı aldiracaktır. Gestasyonel hipertansiyon ilerleyen yıllarda gelişecek olan kalıcı hipertansiyonun bir işareti olabilir bu sebeple uzun yıllar kan basıncı takibi esastır (84).

2.14.4.Fetal Gelişim Kısıtlılığı

Fetal Gelişim Kısıtlılığının tanımında en sık kullanılan tanımlama ACOG tarafından yapılan “tahmini fetal ağırlığın gestasyonel yaş için 10. persentilin altında olması” şeklinde olmasına rağmen doğumda fetal ağırlığın 2,5 kilogramın altında olması, 3-5-15. persentilin altında olması veya fetal abdominal çevrenin gestasyonel yaş için 2 SD altında olması gibi pek çok tanımlama da kullanılmaktadır. Doğumda normal popülasyonla kıyaslandığında düşük doğum ağırlığına sahip olan bebekler tanımlamak için literatürde, intrauterin gelişme gerilgi veya kısıtlılığı (intrauterin growth retardaton, FGK), gebelik haftasına göre küçük yenidoğanlar (small for gestatonal age, SGA), düşük doğum ağırlıklı bebekler (low bİrth weight, LBW) gibi bazı tanımlamalar yapılmıştır. İntrauterin gelişimin kısıtlılığı kısaca fetusun beklenenin altında, yan potansiyelinin altında büyümesi olarak tanımlanabilir (90). Fetal abdomen ve baş gelişimlerinin orantılı olarak geri kalmasını tanımlayan simetrik FGK ve beyin koruyucu fenomen olarak da

tanımlanan fetal başa göre fetal abdomende orantısız geri kalma durumu olarak tanımlanan asimetrik FGK ilk kez 1977 yılında Campbell ve Thomas tarafından tanımlanmış olup iki durumun ayırımında HC/AC oranının etkili olduğu bildirilmiştir (91). Her iki klinik tablo oransal olarak incelendiğinde FGK'lerin yaklaşık olarak %20-30'luk kısmı simetrik (tip 1) iken %70-80'lik kısmı ise asimetrik (tip 2) tipte karşımıza çıkmaktadır.

Ultrasonografik olarak FBK'nı destekleyen bulgular incelendiğinde bazı parametreler klinisyene gelişme geriliğini düşündürmelidir. Bu parametreler kısaca değerlendirilecek olursa; tahmini fetal ağırlığın 10. Percentilin altında olması, fetal abdominal çevrenin <5 persentil olması, FL/AC oranının <5 persentil olması, HC/AC oranının <5 persentil olması, AC iki haftada 11mm den az büyümesi, artmış uterin arter Doppler indeksleri ve çentik görünümü, azalmış MCA Doppler indeksleri, azalmış serebroplasental doppler oranı, amniyotik sıvı indeksinin <5 mm olması ve maksimum amniyotik cep <2 cm olmasıdır (86).

2.14.5. Antepartum kanamalar

Erken ve geç gebelik kanamaları görülmektedir. Erken gebelik kanamalarını başlıklar halinde sıralayacak olursak;

- ✓ Abortuslar
- ✓ Ektopik gebelik
- ✓ Molar gebelik
- ✓ Lokal jinekolojik sebepler (ektropion, polip)

Geç dönem gebelik kanamalarını ise başlıklar halinde sıralayacak olursak;

- ✓ Ablasyo plasenta
- ✓ Plasenta previa
- ✓ Vasa previa

YÜT uygulanan hastalarda en sık plasenta previa ve abortus nedenli kanamalar görülmektedir.

Plasenta previa, plasentanın uygun olmayan bir şekilde plasentasyonunun sonucu olarak internal servikal os üstünde ya da servikal osa yakın yerleşmesidir ve üçüncü trimesterde meydana gelen kanamaların en sık sebebidir. Bu sebeple maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biridir. Plasenta previa, lokalizasyona göre dört grupta incelenir; total plasenta previa, parsial plasenta previa, plasenta previa marjinalis ve aşağı yerleşimli plasenta. Plasenta previa görülme sıklığı ortalama 1.000 gebelikte 2,8-15 arasında değişmektedir (92,93). Neden olan etiyolojik faktörler net bilinmemekle birlikte yapılan araştırmalarda bazı risk faktörleri saptanmıştır. Bu risk faktörleri arasında bilinen sebepler gravida, parite, maternal yaş, çoğul gebelikler, konjenital uterin anomaliler, sigara kullanımı, infertilite tedavisi görmesi, daha önce sezeryan ile doğum yapmış olması ve tekrarlayan abortuslardır (94). Fertilizasyonun gerçekleşmesinden sonra embriyonun blastokist evresinde endometriuma implantasyonu ve normal bir plasentanın oluşumu sağlıklı bir gebeliğin oluşmasında ve devam etmesinde temel basamaklardır. İmplantasyon; öncelikle implante olabilecek bir blastokist ve blastokist için uygun ortamı oluşturan endometriumun eş zamanlı gelişmesi ile mümkündür. Endometrium ile blastokist arasında iletişimi sağlayan sayısız endokrin, parakrin ve otokrin sistem vardır. Bu mekanizmalar sayesinde anne ve gebelik materyali arasında mükemmel bir iletişim kurularak fetüsün annenin bağışıklık sistemi tarafından kabul edilmesi sağlanır ve anne ile gebelik ürünü iki farklı immun sistem olarak bir arada bulunabilir (95). Plasenta, blastokistten farklılaşan ilk doku olan trofoektoderm ile oluşmaya başlar. Embriyoda farklılaşmaya başlayan ilk hücreler trofoblastlardır (96). Trofoblastlar, erken blastokist evresinden term plasentaya kadar, fetal-maternal ara yüzde kritik öneme sahiptirler ve sağlıklı bir gebelik için gereklidirler. Tüm plasental oluşum içerisinde trofoblastlar yapı, fonksiyon ve gelişim açısından en çok değişim gösteren hücrelerdir. Trofoblastların yayılma yeteneği blastokistin desidüaya tutunmasına yardımcı olur. Bunun yanı sıra gebelik ürününün beslenmesini sağlar ve gebelik boyunca endokrin bir organ gibi işlev görerek gebeliğin devam etmesini, annenin gebeliğe uyumunu sağlar.

Gebeliğin erken haftalarında görülen kanama plasenta previanın en önemli bulgusudur. Erken haftalarda tanı alan olgularda gebeliğin ilerleyen haftalarında

müdahale kolaylaşır. Genellikle annede şok tablosuna sebep olacak kadar şiddetli kanama olmadığı sürece fetüsün etkilenmesi beklenmez (97). Klinikte plasenta previa dekolman plasentadan ayıran en önemli bulgu previa hastalarında ağrının olmamasıdır. Plasenta previa hastalarına %10 oranında dekolmanın eşlik edebileceği unutulmamalıdır (98)

2.14.6.Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel Diabetes Mellitus, ilk defa gebelikte ortaya çıkan veya ilk kez gebelikte tanı konulan glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır (99). Tanı amaçlı kullanılan testlere ve bu testlerde kullanılan tanı kriterlerine göre gestasyonel diabet insidansı etnik farklılıklara göre değişkenlik göstermekte ve insidansı yaklaşık olarak %2-8 arasında görülmektedir (100,101). Toplumda obesite prevalansının ve doğurganlık yaşının giderek artması ile GDM insidansı artmaktadır (102).

GDM taramasında ACOG ve ADA tarafından önerilen ve en yaygın olarak kullanılan test glukoz yükleme testidir (99). 24.-28. gebelik haftaları arası taramanın yapılacağı en uygun dönemdir. Ancak hastanın Tip II diabet şüphesi uyandıracak öyküsü varsa bu durumda GDM için tarama ilk prenatal görüşmede yapılabilir (103). Glukoz yükleme testi gebeliğin 24-28 haftaları arasında, hastanın açlık durumuna bakılmaksızın 50 gram glukozun oral olarak alınımının ardından 1.saat maternal plazma glukoz ölçümü ile yapılır. Plazma glukoz düzeyi 140 mg/dL sınır değer olarak kabul edilir. Plazma glukoz değeri kabul edilen sınır değer üzerinde olan hastalara tanısal testlerin yapılması önerilir.

Bazı hastalar glukoz yükleme testi sonrasında GDM için yüksek oranda şüphe uyandıracak düzeyde glisemik cevaplar oluşturabilir. Glukoz yükleme testi sonrası 1. saat plazma glukoz düzeyi 200 mg/dL'in üstünde olan hastalarda GDM için pozitif prediktif değer %79 ile %100 arasındadır⁵⁵. Bu nedenle bazı yazarlar açlık plazma glukoz düzeyi ≥ 126 mg/dL veya 1.saat plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dL'nin olan hastalarda GDM tanısının konulabileceğini ve bu hastalarda tanısal testlerin uygulanmasına gerek olmadığını bildirmiştir (104).GDM ile ilişkili durumlar bunlardır:

- ✓ Preeklampsi
- ✓ Hidroamniyoz
- ✓ Makrozomi ve LGA fetüs
- ✓ Fetal organomegali
- ✓ Maternal ve Fetal doğum travması
- ✓ Operatif işlemler
- ✓ Perinatal mortalite

2.14.7.Amniotik Sıvı Bozuklukları

Amniotik sıvı fetal solunum, sindirim, üriner ve kas-iskelet sisteminin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bunun yanında fetusun dış travmadan korunması, termoregulasyonun sağlanması, kord basısının önlenmesi ve bakteriostatik etki amniotik sıvının önemli görevlerindedir. Amniotik sıvı, gebeliğin ilk dönemlerinde, fetal membranlar ve ciltten transüstasyon yolu ile oluşmaktadır. Bu dönemde amniotik sıvı içeriği ekstrasellüler sıvı ile aynıdır. Temel anlamda amniotik sıvı maternal veya fetal plasmanın bir ultrafiltratı olarak kabul edilebilir ve izotonik özelliktedir. Sıvının içeriği ve tonisitesi gebelik süresince değişiklik gösterir. Gebeliğin ilk dönemlerinde, amniotik sıvı maternal ve ya fetal plasma transüstasyonuyla oluşurken, 20. haftadan sonra fetal deri kornifikasyonu ile transüstasyon azalır (105). İkinci trimestrin başından itibaren fetal böbrekler amniotik sıvı yapımında rol oynar. Fetal idrar üretimi 12. haftadan itibaren başlamakta ve 18. haftada yaklaşık olarak günlük 7-14 ml idrar üretimi olmaktadır. Genel olarak amniotik sıvı hacminin alt sınırı 500 ml ve üst sınırı 2000 ml olarak kabul edilir ki bu sınırların altı oligohidroamnios ve üstü polihidroamnios olarak değerlendirilir. Amniotik sıvı hacmi gebelik haftasından etkilendiğinden bu sınırlar kesin sınırlar değildir. 1987 yılında Phalen ve ark. semikantitatif bir yöntem olan “ amniotik sıvı indeksi” ölçümü veya “ 4 kadran” ölçüm tekniğini önermişlerdir. Bu teknikte batın duvarı, umbilikustan geçen yatay hat ve linea

nigradan geçen horizontal hat ile 4 eşit kadrana ayrılır. Cilde dik olarak uygulanan transabdominal ultrason probu ile her kadrandaki en derin amniotik cep, vertikal olarak ölçülüp cm olarak kaydedilir. Her kadrandan ölçülen değerler toplanır. Ortaya çıkar değer amniotik sıvı indeksi (Amniotic Fluid Index =AFI) adını alır. Bu değerlendirmeye göre <5 cm oligohidroamniosu, >25 cm ise polihidroamniosu tanımlar (106).

2.14.7.1 Polihidroamnios – Hidramnios

Gebeliklerin yaklaşık olarak % 1'ini etkileyen polihidroamnios ya da diğer bir tabirle hidramnios tanım olarak gebelik haftasına göre AFI' nin %95 ile 97,5 persentillerde veya 24 – 25 cm olması durumudur (107). Hidramniosun nedenleri arasında en önemli yeri fetal malformasyonlar alır. Aşikâr hidramnioslar, özellikle santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem anomalileri ile ilişkilidir. Anensefali ve özefagus atrezisi bu olguların yarısına eşlik etmektedir. Hidramniosun az görülen nedenlerine bakıldığında psödohipoaldosteronizm, fetal Bartter veya Hiperprostaglandin E Sendromu, fetal nefrojenik diabetes insipitus, plasental koriyoanjiom, fetal sakrokoksigeal teratom ve maternal madde bağımlılığı yer almaktadır(108). Hidramnios olgularının yaklaşık yarısı idiopatiktir. İdiopatik olarak tanımlanan olgularda da fetal anomaliler ve kromozomal bozukluklar açısından prognoz izlenmelidir (109).

2.14.7.2 Oligohidroamnios

Oligohidroamnios amniotik sıvı hacminin 500 ml altında olması durumudur. Anhidroamnios ise amniotik sıvının hiç olmaması veya çok az olması durumudur. Ultrasonografik tanımlara göre ise amniotik sıvı indeksinin gebelik haftasına göre %5 persentilin altında olması ve en derin cep ölçümüne göre ise 2 cm altında olması durumu oligohidroamnios olarak adlandırılır (110). Oligohidroamnios akut veya kronik olarak izlenebilir ki akut formdan genellikle

erken membran rüptürü sorumludur. Kronik formdan ise önemli bazı maternal, fetal ve plasental nedenler sorumludur

Erken başlangıçlı oligohidroamnios olgularında prognoz genel olarak kötüdür. Yaklaşık ¼ 'nde anomali izlenirken, fenotipik normal olanların yaklaşık yarısı spontan abort yapar ya da ölü doğar. 37. haftanın altında oligohidroamnios saptanan normal gelişimli fetuslarda erken doğum oranı 3 kat artarken, fetal büyüme kısıtlılığı ve fetal ölüm gözlenmediği bildirilmiştir (111).

2.15.PLASENTA

Plasenta, fetüsün intrauterin gelişiminde önemli bir rol oynayan karmaşık, kısa ömürlü ve çok fonksiyonel bir organdır. Plasenta hemokoryaldir. Hemokoryal tip plasentanın özelliklerini tanımlayan, trofoblastik yüzey ve maternal kan arasındaki ilişkidir. Anne kanı villüsler içinde plasentayı oluşturan sinsityotrofoblastlar ile direkt temas halindedir. Plasentanın oluşumu fertilizasyon sonrası 8.günde blastokist implantasyonu izleyerek, trofoblastlar dışta multinukleer sinsityum ve içte sitotrofoblastlara farklılaşır. Embriyolojik gelişimin 17. Gününde fetal kan damarlar işlev kazanır ve plasental dolaşım başlar. Villüslerin uçlarındaki sitotrofoblastların çoğalması çapa villüs şeklinde trofoblastik hücre kordonları meydana getirir. Plasental gelişimdeki herhangi bir düzensizlik hem annede hem de büyüyen fetüste ciddi komplikasyonlara yol açabilir (112). Embriyonik gelişimin erken basamaklarında endometrial invazyon gerektiren ve kompleks bir süreç olan implantasyon için blastokistin sağlıklı TE hücrelerine ihtiyacı olduğu düşünülmektedir (113). TE hücrelerinden salınan hCG maternal ve embriyonik etkileşimde önemli rol oynamaktadır. TE hücreleri, blastokistin uterus duvarına implante olmasına eşlik ederken aynı zamanda plasenta oluşumuna katkıda bulunur, bu sırada ICM hücreleri de fetüs'ü meydana getirir. Daha önce, plasental kusurların nadir hastalıklar kategorisinde olduğu düşünülüyordu; bununla birlikte, son birkaç yılda plasenta kusurları popülasyonda daha yaygın hale gelmiştir. Plasentadaki kusurlu gelişim yatkınlığı olan kadınlarda GHT, PE, PD, FGK,

dekolman plasenta, antenatal kanamalar, plasenta invazyon anormalliklerine yol açmaktadır. (114,115). TE'in plasentaya başlangıç verdiğini göz önünde bulundurduğumuzda, düşük kaliteli TE transferinde plasentasyona bağlı gelişen obstetrik komplikasyonlar kaçınılmaz olabilir.

Mevcut literatür bilgileri plasentasyon ile ilgili olduğu düşünölen TE değerlendirmesi ile obstetrik komplikasyonlar arasında ilişki olup olmadığına dair kısıtlı veri içermektedir ve TE, ICM ve perinatal sonuçların ilişkisini araştıran kapsamlı çalışmalar bulunmamaktadır. Eldeki çalışma TE ve ICM ile perinatal sonuçlar arasında ilişki olup olmadığını araştırmak amacıyla planlandı.



3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Tıbbı ve İnfertilite Ünitesi Tüp Bebek Merkezi'nde gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan önce Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul' dan (Karar No: 1164) onay alındı. 1 Ocak 2015- 31 Mart 2019 yılları arasında başvuran, IVF yöntemiyle 5.gün blastokist transferi yapılan ve gebelik elde edilen tüm hastaların verileri merkeze ait hasta kayıtlarından retrospektif olarak tarandı. Hastalara ait demografik veriler, infertilite etiyolojileri, önceki tedavi sayıları ve kontrollü ovaryan stimülasyon protokolleri (KOH) kayıtlardan elde edildi. Ayrıca, transfer edilen embryolara ait bilgiler elektronik veri tabanı üzerinden sağlandı. Blastokist aşamasında ET yapılmasına karşın veri kayıt sisteminden detaylı embryo kalite bilgisine ulaşılamayan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Blastokist aşamasında embryo transferi yapılan ve gebelik elde edilen hastaların gebelik süreçleri, doğum haftaları, bebek kilosu, cinsiyeti ve gebelik sürecinde gelişen komplikasyonları; Akdeniz Üniversitesi Hastanesi elektronik MiaMed sistemi, hasta dosyaları ya da hastalara bizzat telefonla ulaşılarak elde edildi.

Hastalara KOH yapılarak aynı sıklıste çok sayıda folikül gelişimini sağlamak hedeflendi. Hastalarda KOH uygulaması sırasında sıklıkla GnRH antagonist protokolü uygulandı. GnRH antagonistleri (0,25 mg Cetoreliks veya Ganireliks) sıklıkla KOH'un 6. Gününde sabit rejimde kullanıldı. Gonadotropinlerle birlikte, Cetorelix flakon (Cetrotide flakon 0,25 mg, Merck Serono, Almanya) 1x1 s.c veya Ganirelix flakon (Orgalutran flakon 0,25 mg, N.V.Organon, Hollanda) 1x1 s.c şeklinde hCG günü de dâhil olacak şekilde devam edildi. Bazı grup hastalara ise esnek rejim uygulandı. Bu durumda önde giden folikül boyutları 13-14 mm'ye ulaştığında 0,25 mg antagonist başlanmış ve sabit rejimdeki gibi protokol devam ettirilmiştir. Hastalara ikinci en sık uygulanan tedavi Uzun GnRH Analog protokolü idi. GnRH analoguna tedavi döneminden bir önceki süklüsün 21. gününde veya ovulasyondan 1 hafta sonra başlandı. Endojen gonadotropinlerin baskılanmasından dolayı estrogen ve progesteron seviyelerinin

düşmesi sonucunda vajinal kanama görülmesi beklendi. Kanamanın 3. günü veya analog kullanımının 14. günü hastalar hastaneye çağrıldı ve serum estradiol (E2) bakılmış ve transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile hastalar değerlendirildi. TVUSG’de 10 mm’den büyük folikül olmaması veya 50 pg/ml altında E2 değeri olan hastalara gonadotropinler ile KOH başlandı. Bu protokol için Leuprolide asetat 1-2 mg (Lucrin 5 mg/ml enjektabel çözelti AbbVie, Fransa) kullanıldı.

KOH monitörizasyonda TVUSG yapılarak folikül boyutları ölçüldü ve gelişim gösteren foliküllerden salgılanan E2 seviyesinin tayini yapıldı. Takipler sırasında gelişen folikül sayıları ve boyutları değerlendirilerek kullanılan gonadotropin dozu ayarlandı ve hastaların kontrol sıklığı belirlendi. Foliküller 17-19 mm boyuta ulaştıktan (≥ 2 folikül) sonra hCG (Ovitrelle, 250 μ g, Merck Serono, İtalya) ve/veya Triptorelin asetat (Gonapeptyl, 0.2mg AbbVie, Fransa) ile ovulyasyonun tetiklenmesi gerçekleştirildi. Oosit toplama (oocyte pick-up, OPU) işlemi ovulasyonun tetiklenmesini takiben 34-36 saat sonra gerçekleştirildi. İşlem öncesi vajen serum fizyolojik ile irrigate edildi. OPU sedasyon anestezi altında 16-17 G tek veya çift lümenli iğneler ile yapıldı. Folikül sıvısı 120 mmHg basıncı geçmeyecek şekilde aspirasyon işlemi gerçekleştirildi. Zayıf over rezervi bulunan ya da ≤ 5 folikül gelişen olgularda folikül sıvısının aspirasyonunun ardından özel dengeli solüsyonlarla tekrar irrigasyon ve aspirasyon yapıldı (çift lümenli iğne kullanılması durumunda oosit toplama işleminin ertesi gününden itibaren vajinal progesteron (crinone %8 jel, 90 mg) başlandı. Oosit toplama günü, 2-7 günlük ilişki yasağı sonrası masturbasyonla elde edilen semen örnekleri steril kaplara alındı. Likefiye taze semen örnekleri DSÖ klavuzunda belirtilen standart semen kalite parametrelerine göre analiz edildi. Önceden dengelenmiş sperm yıkama solüsyonu (SpermRinse, Vitrolife, İsveç) ile 1:1 oranında dilüe edilen semen örnekleri 200 x g ile santrifüj edildi, süpernatanın uzaklaştırılmasını takiben 1 ml sperm yıkama solüsyonu ile resüspanse edilen pellet tekrar 200 x g ile santrifüj edildi. Nihai pellet 0,5 ml medyum ile 45 dakika %6 CO2 inkübatörde yüzdürülerek süre sonunda izole edilen süpernatın son değerlendirme neticesinde döllendirme işlemlerine yönlendirildi.

Embriyo kültür ortamlarının tamamı İVF paraffin yağı (Ovoil, Vitrolife, İsveç) kullanılarak hazırlandı. Folikül aspiratlarından izole edilen kümülüs ooforus kompleksleri (COC) MOPS ile tamponlanmış, insan serum albumini içeren kültür ortamlarına (G-MOPS Plus, Vitrolife, İsveç) alındıktan sonra hassas iğneler yardımıyla fazla kümülüs hücrelerinden arındırarak önceden dengelenmiş fertilizasyon medyumunu (G-IVF Plus, Vitrolife, İsveç) içeren kaplara alındı. İki saat inkübasyon sonrası enzimatik sindirme (Hyase, Vitrolife, İsveç) ve hassas pipetleme ile kümülüs ooforus ve korona radyata hücrelerinden ayrılan olgun oositler G-MOPS solüsyonuna aktararak İCSI yöntemi ile fertilize edildi. Enjeksiyon yapılan oositler taze, dengelenmiş ve insan serum albumin içeren tek basamaklı time lapse mediumlarına (G-TL Plus, Vitrolife, İsveç) yerleştirildiler. Embriyolar 5. gün değerlendirmeye kadar aynı medyumda tutuldular.

Blastokist evresine ulaşmış embriyolar ALPHA İstanbul mutabakatı değerlendirme sistemi kullanılarak incelendi (7). Bu sınıflandırmaya göre blastosel boşluğu ekspansiyon oranı ve embriyo yeterliliğini yansıtan bir bulgudur ve blastokistin zona pellusidadan ayrılması – hatching (Grade 1,2,3,4), iç hücre kitlesi (ICM) boyut ve düzenlenimi (Grade A,B,C), trofoektoderm (TE) hücre sayısı ve düzenlenimi (Grade A,B,C) temeline dayanmaktadır. Literatürde İCM ve TE dereceleri skorlama yapılırken şu şekilde yorumlanmaktadır. ICM-A kolayca ayırt edilen, sıkıca paketlenmiş çok sayıda poligonal hücrelerden, ICM-B kolayca ayırt edilen, gevşekçe bir araya gelmiş az sayıda hücrelerden, ICM-C ise zor ayırt edilen, çok az sayıda hücreden oluşmuştur. TE-A İyi kalitedir ve kesintisiz çok sayıda hücreden, TE-B orta kalitedir ve gevşekçe düzenlenmiş, az sayıda hücreden, TE-C kötü kalitedir ve az sayıda hücreden oluştuğu belirtilmiştir. Çalışmamızda en iyi kalitede embriyo transfer edilmiş, diğer gelişen embriyolar arasında iyi kalitede embriyo bulunması durumunda dondurularak saklanmıştır.

Embriyo transferi transabdominal ultrasonografi eşliğinde, dolu mesane ile, litotomi pozisyonunda uygulandı. Öncelikle steril boş kateter ile servikal kanaldan kaviteye geçiş provası yapıldı, sonrasında 30 mikrolitre transfer kültür ortamı içerisinde embriyo katetere yüklenerek ultrason eşliğinde transfer gerçekleştirildi. İşlemden sonra hastalara yatak istirahati önerilmedi. Transfer tarihinden 12 gün

sonra serum β - HCG ölçümü yapıldı. β - HCG sonucu > 20 mIU/mL olması ve iki gün sonrasındaki kontrolde artış gözlenmesi durumunda pozitif gebelik olarak kabul edildi. Gebelik saptanan olgular 2 hafta sonrasında TVUSG kontrolüne çağırıldı. Ultrasonografi kontrolünde gestasyonel kese gözlenmeyen olgular biyokimyasal gebelik olarak kabul edildi. Buna karşın, gestasyonel kese saptanan olgular klinik gebelik olarak tanımlandı. Takiben bir hafta sonrasında TVUSG ile fetal pol ve fetal kalp atımı değerlendirildi. Hastaların rutin obstetrik takipleri ya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı gebe polikliniğinde ya da kendi istekleri doğrultusunda farklı merkezlerde yürütüldü. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde takipleri yapılan gebelere ait kayıtlara MiaMed sistemi ve hasta dosyalarından ulaşıldı. 40. gebelik haftasını tamamladıkları düşünülen diğer hastalara ise telefonla ulaşıldı. Hastaların gebelik süreçleri, doğum haftaları, bebek kilosu, cinsiyeti ve gebelik sürecinde gelişen komplikasyonları (Abortus, PE, Eklampsi, FGK, Oligohidroamnios, Polihidroamnios, PD, GDM ve Antenatal Kanama) sorgulanarak kayıt edildi.

Çalışmadan elde edilen bulguların istatistik analizleri için IBM-SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanıldı. Örnekleri tanımlamak için sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile belirtildi. Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Tek Yönlü Varyans Analizi ile araştırılmıştır. Gruplar arasında medyan değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla grup arasında farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle araştırılmıştır. Kategorik değişkenlerin farkı "Pearson Chi-Square" testi ile analiz edildi, beklenen sıklıkların %20'den fazlasının 5'ten küçük olması durumunda "Fisher's Exact Test" kullanıldı. Analizlerde farklılıkların belirtilmesi için $p=0,05$ hata payı (ya da %95 anlamlılık düzeyi) alındı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda obstetrik komplikasyonları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan veya klinik olarak etkili olabileceği düşünülen olası tüm faktörlerin birlikte etkileri Çok Değişkenli Lojistik Regresyon analiziyle incelendi. Tek değişkenli analizlerde $p<0,05$ olarak saptanan değişkenler regresyon modeline

dâhil edildi. Her bir değişkene ait odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları hesaplanmıştır.

Çalışmada obstetrik komplikasyonların ICM, TE veya Blastokist Ekspansiyon kalitesi ile ilişkisini değerlendirmek için her Grade ayrı olarak karşılaştırıldı. Çalışmamızda ICM 'si A,B ve C olan hastalar biokimyasal gebelik, abortus (ilk 12 hafta), 20 hafta altı abortus (12-20 hafta), 20 hafta üstü doğum, doğum haftası, doğum kilosuna ve canlı doğum oranlarına göre karşılaştırıldı. Aynı parametreler TE'in A, B ve C grupları arasında da değerlendirildi.



4.BULGULAR

Toplam 291 hasta çalışmaya dâhil edildi. Tüm hastalara 5.gün blastokist aşamasında ET yapıldı. Tedavi edilen hastaların yaş ortalamasının $32,0\pm 4,5$ olduğu saptandı. 25 (% 8,8) hastaya donmuş ET, 266 (% 91,2) hastaya ise taze ET yapıldı. Hastaların ortalama infertilite süresi $5,0\pm 3,7$ olarak bulundu. Transfer sonucunda hastaların % 13'nde biokimyasal gebelik, % 11,2'nde ilk 12 haftada abortus ve hastaların % 4'ünde 20 haftanın (12-20 hafta arası) altında abortus gözlemlendi. Hastaların % 71,8'inde ise 20 haftanın üstünde doğum gerçekleşti. Hastaların % 71,4'ünde gebelik canlı doğum ile sonuçlandı. Canlı doğum yapan gebelerin % 30'nda gebelik sürecinde herhangi bir nedenden dolayı en az bir obstetrik komplikasyonla (PE, GHT, GDM, PD, Antenatal kanama, Amniyon sıvı anormallikleri vb.) karşılaşılmıştır.

Hastalar ilk önce ICM, TE gruplarında Grade A, B ve C olarak, Ekspansiyon derecesi ise erken blastokist ve blastokist grupları başlıkları altında karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. ICM A, B, C grupları sırasıyla 126, 81 ve 39 hasta içermektedir. Ayrıca, TE A, B, C grupları sırasıyla 106, 74 ve 66 hastadan oluşmaktadır. Transfer edilen embriyolar 73 hastada erken blastokist, 217 hastada ise blastokist evresindedir.

Tablo 4.1. Gebelik Sonuçlarının ICM Grupları Arasında Karşılaştırılması.

	ICM A N(%)	ICM B N(%)	ICM C N(%)	<i>p</i> <i>değeri</i>
Biyokimyasal gebelik (%)	9 (7,1) ^a	15 (18,5)	8 (20,5)	<u>0,019</u>
Abortus (%) (ilk 12 hafta)	17 (13,5)	8 (9,9)	5 (12,8)	0,734
20 hafta altında abortus (%) (12-20 hafta)	4 (3,2)	4 (4,9)	2 (5,1)	0,768
20 hafta üstü doğum (%)	96 (76,2)	54 (66,7)	24 (61,5)	0,132
Canlı doğum (%)	95 (75,4)	54 (66,7)	24 (61,5)	0,172
Doğum kilosu (gram)	3068±782	2909±722	2958±617	0,463
Doğum haftası (gün)	261±23	256±27	258±17	0,503

a: ICM Grade A ile B ve C karşılaştırıldığında ($p<0,019$).

ICM A grubunda % 7,1, B grubunda % 18,5 ve C grubunda % 20,5 hastada biyokimyasal gebelik görüldü (Tablo 4.1). Gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında; B ve C grupları arasında sonuçlar açısından anlam bulunmadı, buna karşın A grubunda B ve C gruplarına göre daha az sıklıkta biyokimyasal gebelik görüldü ($p=0,019$). Abortus (ilk 12 hafta) ile sonuçlanan hastalar karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p=0,734$). Benzer şekilde, 20 hafta altında (12-20 hafta) abortus sıklığında gruplar arasında farklılık görülmedi (A grubunda % 3,2, B grubunda % 4,9 ve C grubunda % 5,1) ($p=0,768$). 20 hafta üstü doğum yapan hasta sıklığı; ICM A grubunda % 76,2; B grubunda % 66,7 ve C grubunda % 61,5 olarak saptandı ($p=0,132$). ICM'nin A, B ve C grupları bebeklerin ortalama doğum kilosuna göre karşılaştırıldığında; A grubunda ortalama doğum kilosu 3068 ±782, B grubunda

2909±722 ve C grubunda 2958±617 bulundu. Gruplar arasında bebeklerin doğum kiloları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,463$). Her üç grup arasında doğum haftasının (gün) benzer olduğu saptandı ($p=0,503$).

Tablo 4.2. ICM Grupları Arasında 20 Hafta Altındaki Gebelik Kayıplarının Karşılaştırılması

		ICM A N (%)	ICM B N (%)	ICM C N (%)	<i>p</i> <i>değeri</i>
20 hafta altında abortus (%)		30 (23,8)	27 (33,3)	15 (38,5)	0,132
20 hafta üstü doğum (%)		96 (76,2)	54 (66,7)	24 (61,5)	

Tablo 4.2’de ICM gruplarına göre 20 hafta altında gebelik kaybı sıklığının gruplar arasında farklılık göstermediği bulundu ($p=0,132$).

Tablo 4.3. Gebelik Sonuçlarının TE Grupları Arasında Karşılaştırılması.

	TE A N (%)	TE B N (%)	TE C N (%)	<i>p</i> <i>değeri</i>
Biyokimyasal gebelik (%)	7 (6,6) ^a	11 (14,9) ^a	14 (21,2) ^a	<u>0,018</u>
Abortus (%) (ilk 12 hafta)	13 (12,3)	12 (16,2)	5 (7,6)	0,296
20 hafta altında abortus (%) (12-20 hafta)	4 (3,8%)	2 (2,7%)	4 (6,1%)	0,592
20 hafta üstü doğum (%)	82 (77,4)	49 (66,2)	43 (65,2)	0,137
Canlı doğum (%)	81 (76,4)	49 (66,2)	43 (65,2)	0,189
Doğum kilosu (gram)	3073±826	2979±679	2902±649	0,488
Doğum haftası (gün)	260±25	259±24	256±21	0,726

a: ($p < 0,018$), TE Grade A ve B, A ile C ve B ile C karşılaştırıldığında.

Tablo 4.3’de gebelik sonuçlarının TE derecelerine göre karşılaştırılmıştır. Biyokimyasal gebelik sıklığı TE A grubunda 7 (% 6,6), B grubunda 11 (% 14,9) ve C grubunda 14 (% 21,2) bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0,018$). ICM’nin B ve C grupları arasında biyokimyasal gebelik açısından fark izlenmezken (Tablo 4.1), TE gruplarında Grade A’dan B’ye ve B’den C’ye doğru biyokimyasal gebelik sıklığının istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığı bulundu (Bonferoni düzeltmesi uygulandı) (Tablo 4.3). 20 hafta altında abortus (12-20 hafta arası) ($p=0,592$) ve abortus (ilk 12 hafta) ($p=0,296$) sıklıkları karşılaştırıldığında TE’nin A, B ve C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. 20 hafta üstünde doğum yapan hastalar A grubunda 82 (%)

77,4) B grubunda 49 (% 66,2) C grubunda 43 (% 65,2) bulundu ($p=0,137$). A grubunda % 76,4, B grubunda % 66,2, C grubunda % 65,2 hastanın gebeliği canlı doğum ile sonuçlandı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,189$). Her ne kadar canlı doğum oranı A grubunda, B ve C'e göre yüksek saptanmış olsa da, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,189$). Doğum kilosu ve doğum haftası açısından her üç grupta anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,488$ ve $p=0,726$).

Tablo 4.4. TE Grupları Arasında 20 Hafta Altındaki Gebelik Kayıplarının Karşılaştırılması.

	TE A N (%)	TE B N (%)	TE C N (%)	<i>p değeri</i>
20 hafta altında abortus (%)	24 (22,6)	25 (33,8)	23 (34,8)	0,137
20 hafta üstü doğum (%)	82 (77,4)	49 (66,2)	43 (65,2)	

Tablo 4.4'de Gebelik sonuçları TE grupları arasında karşılaştırılmıştır. TE A grubunda % 22,6, B grubunda % 33,8 ve C grubunda % 34,8 hastanın gebeliği 20 hafta altında abortus ile sonuçlandı. 20 hafta altında abortus sıklığı gruplar arasında benzer bulundu ($p=0,137$).

Tablo 4.5. Gebelik Sonuçlarının Ekspansiyon Gruplarında Karşılaştırılması

	Ekspansiyon Erken blastokist N (%)	Ekspansiyon Blastokist N (%)	<i>p değeri</i>
Biyokimyasal gebelik (%)	13 (17,8)	25 (11,5)	0,168
Abortus (%) (ilk 12 hafta)	9 (12,3)	28 (12,9)	0,899
20 hafta altında abortus (%) (12-20 hafta)	2 (2,7)	10 (4,6)	0,488
20 hafta üstü doğum (%)	49 (67,1)	154 (71)	0,535
Canlı doğum (%)	49 (67,1)	153 (70,5)	0,586
Doğum kilosu (gram)	2924 ±754	3001±754	0,569
Doğum haftası (gün)	257±27	258±24	0,740

Tablo 4.5’de erken blastokist ve blastokist evresinde transfer edilen hastaların gebelik sonuçları karşılaştırılmıştır. 20 hafta altında abortus (12-20 hafta), 20 hafta üstünde doğum, abortus (ilk 12 hafta), biyokimyasal gebelik ve canlı doğum sıklıkları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,488$, $p=0,535$, $p=0,899$, $p=0,168$). Ayrıca, bebeklerin doğum kilosu ($p=0,569$) ve doğum haftası ($p=0,740$) da benzer bulundu.

Tablo 4.6. Ekspansiyona Göre Gruplar Arasında 20 Hafta Altındaki Gebelik Kayıplarının Karşılaştırılması.

	Ekspansiyon Erken blastokist N (%)	Ekspansiyon Blastokist N (%)	<i>p değeri</i>
20 hafta altında abortus (%)	24 (32,9)	63 (29,0)	0,535
20 hafta üstü doğum (%)	49 (67,1)	154 (71)	

Tablo 4.6’da ekspansiyon derecesinin gebelik sonuçlarına etkisi araştırılmıştır. 20 hafta altındaki abortus sıklığı, ekspansiyon derecesine göre gruplar arasında benzer bulundu ($p=0,535$).

Tablo 4.7. ICM Gruplarında Obstetrik Komplikasyon Sonuçları

	ICM A N(%)	ICM B N(%)	ICM C N(%)	<i>p değeri</i>
Obstetrik komplikasyon olan gebelik (%)	39 (46,4)	24 (49)	19 (86,4) ^a	<u>0,003</u>
Komplikasyon olmayan gebelik (%)	45 (53,6)	25 (51)	3 (13,6)	

a: $p=0.003$ ICM C ile A ve C ile B karşılaştırıldığında

Tablo 4.7’da ICM grupları obstetrik komplikasyon olup olmasına göre karşılaştırılmıştır. ICM A grubunda obstetrik komplikasyon 39 (% 46,4) B grubunda 24 (% 49), C grubunda 19 (% 86,4) hastada görüldü. Gruplar arasında

obstetrik komplikasyon sıklığının istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu bulundu ($p=0,003$). Bonferoni düzeltmesi kullanılarak gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında, A ve B grupları arasında komplikasyon oranına göre anlamlı fark görülmezken, C grubunda obstetrik komplikasyonların daha yüksek oranda olduğu saptandı. A grubunda % 53,6 hastada gebelik komplikasyonsuz ilerlerken B grubunda bu oran % 51'e C grubunda ise % 13,6'ya düştüğü görüldü.

Tablo 4.8. TE Gruplarında Obstetrik Komplikasyon Sonuçları.

	TE A N(%)	TE B N(%)	TE C N(%)	<i>p değeri</i>
Obstetrik komplikasyon olan gebelik (%)	29 (41,4) ^a	22 (48,9) ^a	31 (77,5) ^b	<u>0,001</u>
Komplikasyon olmayan gebelik (%)	41 (58,6)	23 (51,1)	9 (22,5)	

a-b: ($p=0,001$) TE Grade B ve C, Grade A ve C ile karşılaştırıldığında.

Tablo 4.8 'de Obstetrik komplikasyonlar, TE A grubunda 29 (% 41,4), B grubunda 22 (% 48,9) ve C grubunda 31 (% 77,5) hastada görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,001$). Gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında, komplikasyon oranlarının A ve B grupları arasında benzer olduğu ve C grubunda ise daha çok hastada komplikasyon görüldüğü saptandı. Grade A transfer edilen gebelerde komplikasyonsuz gebelik oranı % 58,6 iken, B de % 51,1 ve C de ise % 22,5 olarak bulundu. ICM'de olduğu gibi, TE değerlendirmesi Grade A ve B olan embriyolar transfer edildiğinde komplikasyonsuz gebelik oranı benzer iken, Grade C olan embriyolar transfer edildiğinde bu oran azaldı.

Tablo 4.9. Ekspansiyon Grubunda Obstetrik Komplikasyon Sonuçları.

	Ekspansiyon Erken blastokist N=39	Ekspansiyon Blastokist N=137	<i>p</i> <i>değeri</i>
Obstetrik komplikasyon olan gebelik (%)	18 (46,2)	70 (51,1)	0,586
Komplikasyon olmayan gebelik (%)	21 (53,8)	67 (48,9)	

Tablo 4.9’da obstetrik komplikasyon olan gebelikler erken blastokist transfer edilen % 46,2 hastada, blastokist transfer edilen % 51,1 hastada görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,586$).

Tablo 4.7 ve 4.8’de çıkan sonuçlara göre, obstetrik komplikasyonlar ICM ve TE gruplarında (Bonferoni düzeltmesi uygulanarak), Grade A ve B grupları arasında farklılık göstermedi, buna karşın her iki grupta da Grade C’ye göre obstetrik komplikasyonlar daha az sıklıkla görüldü. Bu verilerin ışığında, bundan sonra yapılacak olan diğer tüm karşılaştırmalarda hem ICM hem TE Grade A ve B olan hastalar bir grup olarak ve Grade C olan hastalar ise ayrı grup olarak değerlendirilmeye alındı. Bu hususta, Grade A+B grubu yüksek kalite, buna karşın Grade C grubu ise kötü kalite embriyo olarak kabul edildi.

Tablo 4.10. ICM Ve TE Gruplarının Demografik, İnfertilite Etiyoloji, KOH Protokolü Ve ET Bilgilerinin Yüksek Ve Düşük Kalite Embriyolar Arasında Karşılaştırılması.

	ICM A+B N (%)	ICM C N (%)	<i>p</i> <i>değeri</i>	TE A+B N (%)	TE C N (%)	<i>p</i> <i>değeri</i>
Maternal yaş	31,7±4,6	33,2±4,1	0,064	31±4,6	33±4,2	0,005
Paternal yaş	34,6±5,4	36,5±4,4	0,047	34,5±5,5	35,8±4,8	0,093
Vücut kitle indeksi (VKİ)	25±4,8	23±6,4	0,041	25,6±4,9	24,2±5,6	0,104
İnfertilite süresi (yıl)	5±3,6	4,8±4,4	0,869	4,9±3,6	5,1±4,0	0,709
Primer infertilite (%)	144 (69,6)	27 (69,2)	0,967	125 (69,4)	46 (69,7)	0,970
Sekonder infertilite (%)	48 (23,2)	6 (15,4)	0,280	40 (22,2)	14 (21,2)	0,865
<u>İnfertilite etyolojisi (%)</u>						
Açıklanamayan	76 (36,7)	12 (30,8)	0,477	64 (35,6)	24 (36,4)	0,907
Erkek faktörü	34 (16,4)	4 (10,3)	0,328	31 (17,2)	7 (10,6)	0,203
Tubal faktör	15 (7,2)	4 (10,3)	0,518	14 (7,8)	5 (7,6)	0,958
Anovulyator	1 (0,5)	0	1,000	1 (0,6)	0	1,000
Azalmış over rezervi	59 (28,5)	11 (28,2)	0,970	50 (27,8)	20 (30,3)	0,697
Endometrioz	3 (1,4)	1 (2,6)	0,501	1 (0,6)	3 (4,5)	0,060
<u>Protokol (%)</u>						
GnRH Antagonist	159 (76,8)	28 (71,8)	0,501	139 (77,2)	48 (72,7)	0,464
Uzun GnRH agonist	15 (7,2)	1 (2,6)	0,277	12 (6,7)	4 (6,1)	0,864
Estradiol priming	5 (2,4)	2 (5,1)	0,307	3 (1,7)	4 (6,1)	0,086
Taze ET (%)	171 (82,6)	31 (79,5)	0,641	146 (81,1)	56 (84,8)	0,498
Donmuş ET (%)	21 (10,1)	3 (7,7)	0,776	19 (10,6)	5 (7,6)	0,485

Tablo 4.10'da hastaların demografik özellikleri, infertilite etiyolojileri, KOH protokolleri ve ET (taze / donmuş) bilgileri; ICM ve TE gruplarında yüksek ve düşük kalite embriyolar arasında karşılaştırıldı. ICM A+B grubunda annelerin ortalama yaşı $31 \pm 4,6$, ICM C grubunda ise $33,2 \pm 4,1$ olarak saptandı ($p=0,064$). TE A+B grubunda ortalama anne yaşının ($31 \pm 4,6$), TE C grubuna göre ($33 \pm 4,2$) daha düşük olduğu bulundu ($p=0,005$). Paternal yaşın ICM'nin A+B grubunda ($34,6 \pm 5,4$) C grubuna göre ($36,5 \pm 4,4$) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha küçük olduğu bulundu ($p=0,047$). Buna karşın, paternal yaş TE'in grupları arasında farklılık göstermedi ($p=0,093$). Vücut kitle indeksi (VKİ) ICM A+B grubunda $25 \pm 4,8$, C grubunda ise $23 \pm 6,4$ saptandı. ($p=0,047$). Dolayısıyla, VKİ ve paternal yaşın ICM grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı olmasına karşın, TE grupları arasında farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0,093$, $p=0,104$).

ICM ve TE grupları infertilite nedenlerine göre karşılaştırılmıştır. Her iki grupta infertilite nedenleri içerisinde en büyük grubu açıklanamayan infertilite sebebiyle tedavi uygulanan hastalar oluşturmaktadır. ICM A+B grubunda açıklanamayan infertilite sıklığı % 36,7 iken C grubunda % 30,8 idi. ($p=0,477$). Bunun yanında, TE A+B grubu (% 35,6) ve C grubunda (% 36,4) açıklanamayan infertilite sıklıkları benzer bulundu ($p=0,907$). Azalmış over rezervi (AOR)'nin çalışma grubunda ikinci en sık infertilite nedeni olduğu saptandı. Gruplar karşılaştırıldığında AOR nedeniyle tedavi uygulanmış gruplar arası anlamlı fark bulunmadı (ICM ve TE grupları sırasıyla $p=0,970$, $p=0,697$). Çalışmaya dâhil edilen hastalarda karşımıza çıkan diğer infertilite nedenleri; erkek faktör, ovulatuvar bozukluklar ve endometriozis olarak belirlenmiştir. Ancak yüksek ve düşük kalite ICM ve TE grupları ayrı ayrı karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığı saptandı ($p>0.05$).

Tablo 4.11. Canlı Doğum Yapan Hastaların Gebelik Sonuçları.

	ICM A+B N (%)	ICM C N (%)	<i>p</i> <i>değeri</i>	TE A+B N (%)	TE C N(%)	<i>p</i> <i>değeri</i>
<u>Doğum şekli</u>						
Normal doğum	12 (8,8)	2 (9,1)	<i>1,000</i>	10 (9,2)	5 (11,7)	<i>0,907</i>
Sezaryen	120 (91,2)	20 (90,9)		107 (90,8)	38 (88,3)	
<u>Canlı doğanların cinsiyetleri</u>						
Kız	67 (49,6)	12 (52,2)	<i>0,822</i>	61 (52,1)	19 (44,1)	<i>0,364</i>
Erkek	68 (50,4)	10 (47,8)		56 (47,9)	24 (56,9)	
Doğum haftası(gün)	259±24	258±17	<i>0,822</i>	259±24	256±21	<i>0,437</i>
Doğum kilosu (gram)	3009±762	2958±617	<i>0,760</i>	3036±770	2902±649	<i>0,320</i>

Tablo 4.11’de canlı doğum yapan hastaların gebelik sonuçları karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da hastaların çoğunlukla sezaryen ile doğum yaptığı görüldü. ICM’nin ve TE’nin yüksek (A+B) ve düşük kalite (C) grupları arasında doğumun şekli (normal doğum veya sezaryen) ve bebeklerin cinsiyetleri (kız, erkek) bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Gebelerin ortalama doğum haftası (gün olarak hesaplanmıştır) ICM A+B grubunda 259 ± 24 gün, C grubunda ise 258 ± 17 gün saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,822$). Benzer şekilde, doğum haftası (gün) ve ortalama doğum

kilosu karşılaştırıldığında TE grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p= 0,437$, $p=0,320$).

Tablo 4.12. ICM Gruplarına Göre Abortus Ve Canlı Doğum Sonuçları

	ICM A+B N (%)	ICM C N (%)	<i>p</i> <i>değeri</i>
Biyokimyasal gebelik %	24 (11,6)	8 (20,5)	0,129
Abortus (ilk 12 hafta) %	25 (12,1)	5 (12,8)	0,896
20 hafta altı abortus (12-20 hafta)(%)	8 (3,9)	2 (5,1)	0,714
Canlı doğum %	150 (72,5)	24 (61,5)	0,169

Tablo 4.12’de ICM’nin A+B grubu ile C grubu abortus ve canlı doğum sonuçları açısından karşılaştırıldı. Canlı doğum ICM A+B grubunda % 72,5, ICM C grubunda % 61,5 oranında saptandı. Her ne kadar canlı doğum oranı A+B grubunda (% 72,5) C grubuna (% 61,5) göre daha yüksek olsa da, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,169$). ICM kalitesine göre; biyokimyasal gebelik, abortus (ilk 12 hafta) ve 20 hafta altı abortus (12-20 hafta) oranları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla $p=0,129$, $p=0,896$, $p=0,714$).

Tablo 4.13. TE Gruplarına Göre Abortus Ve Canlı Doğum Sonuçları

	TE A+B N (%)	TE C N (%)	<i>p</i> <i>değeri</i>
Biokimyasal gebelik (%)	18 (10)	14 (21,2)	<u>0,021</u>
Abortus (ilk 12 hafta) (%)	25 (13,9)	5 (7,6)	0,180
20 hafta altı abortus (12-20 hafta) (%)	6 (3,3)	4 (6,1)	0,337
Canlı doğum (%)	131 (72,8)	43 (65,2)	0,244

Tablo 4.13’de TE’nin A+B ile C grubu abortus ve canlı doğum sonuçlarına göre karşılaştırıldı. Abortus (ilk 12 hafta), 20 hafta altı abortus (12-20 hafta) ve canlı doğum oranlarının gruplar arasında benzer olduğu bulundu (sırasıyla $p=0,180$, $p=0,337$, $p=0,244$). Buna karşın, biyokimyasal gebelik sıklığının A+B grubunda (% 10), C grubuna göre (% 21,2) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük olduğu saptandı ($p=0,021$). Canlı doğum oranlarında A+B grubu (% 72,8) ve C grubu (% 65,2) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,244$). Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamış olsa da, TE Grade C’de canlı doğum oranının Grade A+B’ye göre azaldığı görüldü.

Tablo 4.14. ICM ve TE Gruplarına Göre Erken Doğum Ve Düşük Doğum Ağırlıklı Bebek Sıklığının Karşılaştırılması.

	ICM A+B N (%)	ICM C N (%)	<i>p</i> <i>değeri</i>	TE A+B N (%)	TE C N (%)	<i>p</i> <i>değeri</i>
Düşük doğum ağırlıklı bebek <2500 gr	16 (11,8)	4 (17,4)	0,136	12 (10,7)	8 (20,0)	0,051
Çok düşük doğum ağırlıklı bebek <1500 gr	6 (4,5)	0	1,000	5 (4,8)	1 (3)	1,000
Preterm doğum <37 hafta	30 (27,3)	10 (47,8)	0,049	26 (23,4)	20 (50)	0,002
Erken preterm doğum <32 hafta	4 (7)	0	1,000	6 (6,6)	4 (4,8)	0,859

Canlı doğum yapan hastaların sonuçları ICM (A+B ve C) ve TE (A+B ve C) gruplarına göre tablo 4.14’de karşılaştırılmıştır. Düşük doğum ağırlıklı bebek (<2500 gr) sıklığı ICM gruplarında istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p=0,136$). TE grubunda A+B ve C gruplarında düşük doğum ağırlıklı bebek oranı sırasıyla % 10,7 ve % 20,0 saptandı. Bu açıdan istatistiksel olarak çok sınırda ancak anlamsız olduğu bulundu ($p=0,051$). Çok düşük doğum ağırlıklı bebek oranı ICM ve TE gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=1,000$). Preterm doğum (<37 hafta) yapan hastalar ICM A+B grubunda % 27,3, C grubunda % 47,8 olarak saptandı. ICM A+B grubunda preterm doğum (<37 hafta) sıklığının C grubuna göre istatistiksel olarak az anlamlı olduğu saptandı ($p=0,049$). Benzer şekilde, TE A+B grubunda (% 23,4) 37 hafta altı doğum sıklığının, C grubuna göre (% 50) belirgin olarak daha az olduğu görüldü ($p=0,002$). Buna karşın, erken preterm doğum (<32 hafta) sıklığı, ICM ve TE değerlendirmesinde, gruplar arasında benzer bulundu (sırasıyla $p=1,000$ $p=0,755$). ICM’nin C grubunda çok düşük doğum ağırlıklı bebek ve erken preterm doğum sıklığının artış göstermemiş olması bu embriyoların ileri gebelik

haftalarına gelemeden erken dönemde, 20. hafta öncesi abortus ile karşılaşmış olmasına bağlı olabileceğini düşünöldü.

Tablo 4.15. ICM ve TE Gruplarının Obstetrik Komplikasyon Sonuçları.

	ICM A+B N (%)	ICM C N (%)	<i>p</i> <i>değeri</i>	TE A+B N (%)	TE C N (%)	<i>p</i> <i>değeri</i>
Gebeliğin hipertansif hastalıkları (GHT)	8 (3,9)	2 (5,1)	0,662	2 (1,1)	5 (7,8)	<u>0,041</u>
Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)	15 (7,2)	5 (12,8)	0,332	12 (6,7)	8 (12,1)	0,165
Antenatal kanama	14 (6,8)	4 (10,3)	0,442	9 (5,0)	9 (13,6)	<u>0,021</u>
Preterm doğum (PD)	34 (16,4)	10 (25,6)	0,168	32 (17,7)	24 (36)	<u>0,037</u>
Fetal Gelişim Kısıtlılığı (FGK)	8 (3,9)	4 (10,3)	0,089	8 (4,4)	4 (6,1)	0,739
Oligohidroamnios	8 (3,9)	1 (2,6)	0,691	7 (3,9)	2 (3)	0,751
Polihidroamnios	2 (1,0)	0	0,538	2 (1,1)	0	0,390
Fetal anomali / malfarmasyon/genetik hastalıklar	13 (6,3)	2 (5,1)	0,783	8 (4,4)	7 (10,6)	0,127

Tablo 4.15’de obstetrik komplikasyonlar ICM ve TE gruplarında karşılaştırılmıştır. Gruplarda FGK, Amniyon Sıvı Anormallikleri (polihidroamnios ve oligohidroamnios), GDM, Fetal Anomali ve Malformasyon açısından hem ICM hem de TE grupları arasında fark izlenmedi ($p>0,05$). ICM A+B grubunda hastaların % 3,9’da, buna karşın C grubunda % 5,1’inde gebeliğin hipertansif hastalıkları (PE ve GHT) saptandı. Ancak, yüksek ve düşük kalite grupları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,662$). Buna karşın, TE A+B grubunda (% 1,1), C grubuna göre (% 7,8)

istatistiksel anlamlı olarak daha az sıklıkla GHT görüldü ($p=0,041$). Antenatal kanama sıklığı ICM gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,442$). Antenatal kanama TE A+B grubunda (% 5,0), C grubuna göre (% 13,6) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,021$).

İCM grupları arasında PD oranları arasında istatistiksel anlamlılık olmamasına karşın, TE A+B gebeliklerin % 17,7'sinde C grubunda ise hastaların % 36,3'ünde PD ile karşılaşıldı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p=0,037$). GDM sıklığı ICM A+B grubunda % 7,2 iken, ICM C grubunda % 12,8 olarak hesaplandı. Her iki grup karşılaştırıldığında C grubunda A+B grubuna göre GDM sıklığı yaklaşık % 40 daha fazla olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Benzer şekilde, TE A+B grubunda hastaların % 6,7'sinde, C grubunda ise % 12,1'nde GDM tanısı vardı. Gruplar arasında yaklaşık % 55 fark gözlenmesine karşın, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,165$).

FGK, ICM A+B grubunda % 3,9 hastada, C grubunda ise % 10,3 hastada tespit edildi. Her ne kadar, düşük kalite ICM'ye sahip embriyolardan gelişen bebeklerde FGK daha sık gözlenmiş olsa da, ICM A+B ve C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,089$). Amniyon Sıvı Anormallikleri (Oligohidroamnios ve Polihidroamnios) incelendiğinde hem TE hem de ICM gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (sırasıyla ICM $p=0,691$, $p=0,538$, TE $p=0,751$, $p=0,390$).

Fetal anomali, malformasyon ve genetik hastalıklar gruplar arasında değerlendirildiğinde, ICM A+B grubunda % 6,3, C grubunda % 5,1 hastada karşılaşıldı ($p=0,783$). TE A+B grubunda bu oranın % 4,4, C grubunda ise % 10,6 olduğu bulundu. Her ne kadar TE'nin grupları arasında fetal anomali, malformasyon ve genetik hastalıklarda yüzdesel olarak farklılık izlenmesine karşın, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,127$). Tüm obstetrik komplikasyonlar ICM grupları arasında (A-B-C) ayrı ayrı değerlendirildiğinde (Tablo 4.7) komplikasyonlar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p=0,003$), muhtemel hasta sayılarının yetersizliğine bağlı, ayrı ayrı obstetrik komplikasyonlar incelendiğinde ICM A+B ve C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturan komplikasyon bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.16. ICM Grubunda Obstetrik Komplikasyon Olma Durumuna Etkili Olabilecek Olası Tüm Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizine Göre Birlikte Etkilerinin İncelenmesi.

Değişken	B	S.E.	OR	%95GA	<i>p</i>
Paternal yaş	0,002	0,036	1,002	0,934-1,074	0,965
Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	0,024	0,035	0,976	0,911-1,046	0,494
ICM (Grade C)	1,891	1,432	6,626	1,823-24,091	<u>0,004</u>

B: regresyon katsayısı, SE: standart hata. OR: Odds Oranı. Referans kategori: ICM grade A+B

Tablo 4.16’da ICM grubunda Obstetrik Komplikasyon olma durumuna etkili olabilecek olası diğer faktörlerle birlikte çoklu değişkenli regresyon analizi yapılmıştır. Analizin sonucuna göre obstetrik komplikasyon gelişmesinde ICM Grade C olan embriyoların transferinin halen ön görücülük değeri taşıdığı tespit edildi. Yani ICM Grade C transferinin obstetrik komplikasyon riskini 6,6 kat arttırabileceği bulundu. Buna karşın, daha önce yüksek ve düşük kalite ICM grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan paternal yaş ve VKİ’nin (Tablo 4.10), çoklu lojistik regresyon analizinde anlamını yitirdiği ve dolayısıyla obstetrik komplikasyon oluşmasını öngörmede etkisiz olduğu saptandı.

Tablo 4.17. TE Grubunda Obstetrik Komplikasyon Olma Durumuna Etkili Olabilecek Olası Tüm Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizine Göre Birlikte Etkilerinin İncelenmesi.

Değişken	B	S.E.	OR	%95GA	<i>p</i>
Maternal yaş	-0,004	0,038	0,920	0,925-1,073	0,965
TE (Grade C)	1,471	0,429	4,353	1,879-10,086	<u>0,001</u>

B: regresyon katsayısı, SE: standart hata. OR: Odds Oranı. Referans kategori: TE Grade A+B

Tablo 4.17’de TE grubunda Obstetrik Komplikasyon olma durumuna etkili olabilecek olası diğer faktörlerle birlikte çoklu değişkenli regresyon analizi yapılmıştır. Analizin sonucuna göre obstetrik komplikasyon gelişmesinde TE Grade C olan embriyoların transferinin halen ön görücülük değeri taşıdığı tespit edildi. Yani TE Grade C transferinin obstetrik komplikasyon riskini 4,3 kat arttırabileceği bulundu. Buna karşın, daha önce yüksek ve düşük kalite TE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan maternal yaşın (Tablo 4.13), çoklu lojistik regresyon analizinde anlamını yitirdiği ve dolayısıyla obstetrik komplikasyon oluşmasını öngörmede etkisiz olduğu saptandı.

Tablo 4.18. Demografik, İnfertilite Etiyoloji, KOH Protokolü Ve ET Bilgilerinin Obstetrik Komplikasyon Karşılaşılan ve Karşılaşılmayan Gruplar Arasında

	Obstetrik komplikasyon eşlik etmeyen gebelikler N (%)	Obstetrik komplikasyon eşlik eden gebelikler N (%)	<i>p değeri</i>
Maternal yaş	31,6±4,5	32,2±4,6	0,660
Paternal yaş	34,6±4,9	35,1±5,5	0,947
Vücut kitle indeksi (VKİ)	25,4±3,8	25,3±5,7	0,085
İnfertilite süresi	5,1±3,3	4,7±3,7	0,581
Primer infertilite (%)	65 (73,9)	67 (76,1)	0,728
Sekonder infertilite (%)	23 (26,1)	20 (22,7)	0,599
<u>İnfertilite etyolojisi (%)</u>			
Açıklanamayan	22 (36,4)	36 (40,9)	0,536
Erkek faktörü	19 (21,6)	12 (13,6)	0,166
Tubal faktör	8 (9,1)	8 (9,1)	1,000
Anovulyator	1 (1,1)	3 (3,4)	0,312
Azalmış over rezervi	27 (30,7)	25 (28,4)	0,741
Endometrioz	0	2 (2,3)	0,155
<u>Protokol (%)</u>			
GnRH Antagonist	73 (83)	73 (83)	1,000
Uzun GnRH Agonist	6 (6,8)	5 (5,7)	0,755
Estradiol priming	3 (3,4)	3 (3,4)	1,000
Taze ET (%)	79 (89,8)	77 (87,5)	0,635
Donmuş ET (%)	8 (9,1)	11 (12,5)	0,466

Tablo 4.18’de 5.gün transfer yapıp doğum yapan ve gebelik sürecinde obstetrik komplikasyon gelişen hastalarla obstetrik komplikasyon gelişmeyen hastalar Demografik, İnfertilite etiyojisi, KOH protokolü ve ET bilgilerine göre karşılaştırılmıştır. Obstetrik komplikasyon gelişmeyen grupta anne yaş ortalaması 31,6±4,5, diğer grupta ise 32,2±4,6 idi. Baba yaşı, komplikasyon gelişen grupta 35,1±5,5 iken diğer grupta 34,6±4,9 olarak bulundu. Her iki grupta infertilite süresi ve vücut kitle indeksleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Her iki grupta infertilite nedeni içerisinde en büyük grubu açıklanamayan infertilite nedeniyle tedavi alan hastalar oluşturmuştur. Obstetrik komplikasyon izlenmeyen gebelerin % 36,4'nde, obstetrik komplikasyon gelişen gebeliklerin % 40,9'nda en sık rastlanan etyoloji açıklanamayan infertilite idi ($p=0,536$). AOR 'nin çalışma grubunda ikinci en sık infertilite nedeni olduğu bulundu. Komplikasyon gelişen gebelik grubunda % 28,4 hastada, komplikasyon gelişmeyen gebelik grubunda ise hastaların % 30,7 hastada AOR nedeniyle tedavi uygulanmış olup gruplar arası anlamlı fark saptanmadı ($p=0,741$). Erkek faktörü, ovulatuvar bozukluklar, tubal faktör ve endometriozin diğer etiyolojik faktörleri oluşturduğu gözlemlendi. Benzer şekilde, diğer etiyolojik faktörler arasında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Her iki grup karşılaştırıldığında hastalara en çok uygulanan protokolün GnRH Antagonist protokol olduğu görüldü. Uygulanan KOH protokolü sıklığı gruplar arasında benzer bulundu ($p=1,000$). Komplikasyon bulunmayan grupta % 73,9 ve komplikasyonla karşılaşılan grupta % 79,1 primer infertilite nedeniyle tedavi planlandı. Primer infertilite sıklığı gruplar arasında farklılık göstermedi ($p=0,728$). Benzer şekilde, taze ya da çözme ET oranlarında komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

YÜT uygulamalarının en önemli basamaklarından birisi uygun embriyo seçimi için güvenilir yöntemler geliştirmeye çalışmaktır. Bu yöntemlerin amacı çoğul gebelik oranları azaltırken, yüksek gebelik oranlarına ulaşmaktır. Çoklu ET' ni en aza indirmek amacıyla tek embriyo transferinin yaygınlaşması, beraberinde implantasyon şansı en yüksek embriyonun transfer öncesi seçilebilmesini gerekli kılmaktadır. Bu hususta, blastokist transferi bu yaklaşımlardan birisidir ve bölünme aşamasındaki embriyoya göre daha yüksek canlı doğum oranları sağladığı bulunmuştur (116).

Bu çalışmada TE 'in embriyonun implantasyonuna aracılık etmesi ve plasenta oluşumuna katkıda bulunmasından dolayı oluşan gebeliklerde TE kalitesinin gebelik ve plasental komplikasyonlar ile ilişkili olup olmadığını araştırmak amaçlandı.

Çalışmaya dâhil edilen 291 hastaya 5.gün blastokist transferi yapıldı. Hastaların gebelik sonuçları (doğum kilosu ve doğum haftası), transfer sonuçları (biyokimyasal gebelik, abortus (ilk 12 hafta), 20 hafta altı abortus (12-20 hafta), 20 hafta üstü doğum, canlı doğum) ve doğum yapanlarda gelişen obstetrik komplikasyonlar Ekspansiyon, ICM ve TE gruplarında karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda ET için blastokistleri seçmek amacıyla ALPHA İstanbul mutabakatı (7) tarafından geliştirilen morfolojik derecelendirme sistemi kullanılmıştır. Bu sisteme göre blastokist 3 parametreye göre derecelendirilmiştir: Ekspansiyon: blastokistin genişleme derecesi (1'den 4'e kadar), ICM: iç hücre kitlesinin büyüklüğü (Grade A,B,C) ve TE: trofoektoderm (Grade A,B,C) (8).

Literatürde Ekspansiyon derecesi, ICM ve TE kalitesinin implantasyon oranı, gebelik sonuçları üzerine etkisini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Thompson ve ark. (117)'nin 3510 olguda yaptıkları çalışmada, TE morfolojisi ile blastokist Ekspansiyon derecesinin klinik gebelik ve canlı doğum oranları ile ilişkisi olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada ICM kalitesi ile IVF başarısı arasında bir

bağlantı saptanamamıştır. Çalışmamızda ise ekspansiyon derecesi ile (erken blastokist ve blastokist evresi) gebelik sonuçları, transfer sonuçları ve obstetrik komplikasyonlar arasında herhangi bir ilişkisi bulunamamıştır.

Goto ve ark. (118)'nin büyük popülasyonda ve tek blastokist transferi yapılan hastalardan oluşan çalışmasında; blastokistin Ekspansiyon derecesinin devam eden gebelik oranı ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu ancak TE ile ICM kalitelerinin devam eden gebelik veya doğum oranı arasında farklı olmadığı bulunmuştur. Belirtilen çalışmada transfer edilen embriyolar 1'den 6'ya kadar sınıflandırılarak; klinik gebelik, canlı doğum ve abortus yapan hastalar 3 ayrı yaş grubunda incelenmiştir (1.grup: 22-33 yaş, 2.grup: 34-37 yaş, 3:grup 38-45 yaş). Blastokist 1-6 (BL1-6) embriyo sınıfları arasında karşılaştırma yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda BL1-2 sınıfı embriyolarda gebelik ve doğum oranlarının daha fazla olduğu belirtilmiştir. Ancak devam eden gebelik ve doğum oranları için transfer edilen embriyoda hangi parametrelerin (Ekspansiyon, ICM ve TE) daha önemli olduğu çalışmada net belirtilmemiştir.

Zaninovic ve ark. (119) yaptıkları çalışmada blastokistin ekspansiyon derecesinin implantasyon oranları ile ilişkisi olmadığını saptadılar (Ekspansiyon: Grade 3=% 67, Grade 2 =% 58 ve Grade 1=% 53). Belirtilen çalışmada ICM morfolojisi ve implantasyon arasında da istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (Grade A= % 68, Grade B=% 62ve Grade C=% 61). Buna karşılık, TE Grade A'da (% 76), B (% 56) ve C (% 50) ile karşılaştırıldığında implantasyon oranlarındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Benzer şekilde, çalışmamızda da blastokist ekspansiyonu ve ICM morfolojisinin implantasyon ile ilişkisi bulunmazken ($p=0,129$), TE derecelerinin implantasyon ile ilişkili olduğu bulundu ($p=0,021$). TE, blastokistin endometriuma tutunması, trofoblast gelişimi ve uterus invazyonunda önemli bir rol oynadığı için implantasyonda önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. TE'nin kalitesi blastokist implantasyonu ve sağkalımını etkilerken, blastokist ekspansiyonu ve ICM morfolojisi implantasyonu daha az derecede etkili olabilir. İmplantasyonu takiben, yüksek kalite ICM'nin embriyo gelişimini yönlendireceği düşünülmektedir.

Ahlström ve ark. (120) yaptıkları çalışmada, IVF yapılan hastalarda TE hücrelerinin morfolojik derecesinin canlı doğumu, implantasyon ve abortus oranını öngörmeye en önemli belirteç olduğu belirtilmektedir. Belirtilen çalışmada 1117 taze 5. gün embriyo transferi yapılmış ve TE hücrelerinin, ekspansiyon derecesi ve ICM gradelemesinden daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır. TE Grade B ve A karşılaştırıldığında canlı doğum için OR 0,51 (95% CI, 0.39 –0.68, $p<0.0001$), TE Grade C ve B karşılaştırıldığında ise OR 0,17 (95% CI, 0.04 –0.73, $p<0.0176$) olarak hesaplanmıştır. Çalışmanın sonucunda, aynı yaş grup kadınlarda 4BA blastokistinin (ekspansiyon, İCM ve TE) canlı doğum oranlarının 4AB blastokistine göre daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bahsi geçen çalışmanın sonuçları ile bizim sonuçlarımızla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda ICM ve TE ‘nin Grade A, B ve C grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında hem ICM hem de TE için grade C’lerde biyokimyasal gebelik kayıpları daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Buna karşın, hem ICM hem de TE abortus (ilk 12 hafta), 20 hafta altında abortus (12-20 hafta), 20 hafta üstünde doğum, canlı doğum oranları açısından gruplar arasında (A, B ve C) karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlı fark görülmedi. TE Grade C embriyo transferi sonrası biyokimyasal gebelik oranının daha yüksek olması fonksiyonel bir TE’nin daha önemli olduğunu ve ICM’nin in vivo tutunması için TE’in implantasyon gerekliliğinin düşündürmektedir.

Literatürde ICM ve TE kalitesinin doğum ağırlıklarına etkisini analiz eden sınırlı sayıda çalışma olduğu görülmüştür. Frederick ve ark. (121) yaptıkları çalışmada bebeklerin doğum ağırlığının blastokistin ICM derecesi ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Belirtilen çalışmada, bebeklerin doğum ağırlığının siklusün tipi, blastokist derecesi veya TE kalitesiyle ilişkisi olmadığı vurgulanmıştır. ICM A derecesi, B ve C grubu ile karşılaştırılmış ve A grubunun daha yüksek doğum kilosuna sahip olduğundan bahsedilmiştir. ICM’nin fetüse başlangıç verdiği ve ne kadar çok sayıda poliglonal hücreden oluşursa daha fazla bölünme olacağı ve fetüsün daha fazla büyümesini sağlayacağı belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda ICM A grubunda bebeklerin ortalama doğum kilosu 3068 ± 782 gr, B grubunda 2909 ± 722 gr, C grubunda ise 2958 ± 617 gr idi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. ICM’ nin A+B ve C grupları

karşılaştırıldığında düşük doğum ağırlıklı bebek (<2500 gr) ve çok düşük doğum ağırlıklı bebek (<1500 gr) oranları arasında da istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Düşük doğum ağırlıklı bebekler (<2500 gr) TE C grubunda %20 oranında rastlandı ve fark istatistiksel olarak sınırdaki buna karşın anlamsız olduğu bulundu. Bulgularımız bebeklerin doğum ağırlığı TE kalitesiyle ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Yukarıda bahsedilen çalışmada fetüsün gelişmesi için TE'den ICM'ye geçen ve onun metabolik aktivitesinin sağlayacak madde transportunu TE'nin sağladığı bildirilmiştir. Bulgularımız ve mevcut literatür ışığında az hücreden oluşan TE'den geçen diffüzyon sınırları ICM'nin bölünmesi ve büyümesi için yetersiz olabileceğinden düşük doğum ağırlığına neden olabileceği düşünüldü.

Alfarawati ve ark. (122) son zamanlarda insan TE biyopsi örneklerini incelemiş ve TE hücreli anöploidinin blastokist morfolojisi ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Fertilizasyondan sonra 3.gün embriyoları kendi proteinlerini üretmeye başlamaktadır (123). Yanlış gen ekspresyonu gerçekleşirse kötü kalite TE gelişmesine neden olarak implantasyona engel olduğu belirtilmiştir. Bahsedilen çalışmada zayıf gelişmiş TE (grade C) olan embriyoların iyi kalite TE (grade A) sınıfı olanlardan 2,5 kat daha fazla anöploidi olasılığına sahip olduğunu ve TE derecesi A'dan B'ye C'ye düştüğünde, birden fazla kromozom içeren anöploidi insidansının arttığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda transfer edilen embriyoların genom analizi veya düşük yapan hastaların materyalinden genetik analiz yapılmamıştır, fakat TE Grade A+B ve C grupları karşılaştırıldığında biyokimyasal gebelik oranları C'de daha istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,021$). Biyokimyasal gebeliklerin en sık nedeninin kromozomal sebeplerden olduğu öne sürüldüğü bilgisi ile birlikte düşünüldüğünde bu alanda ilave çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varıldı.

Hiroyuki ve ark. (124), blastokist parametreleri arasında çoklu logistik regresyon analiz yaparak düşük kaliteli blastokist derecesini araştırılmışlardır. Çalışmada TE morfolojisi ile gebelik kaybı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. TE grade B + C gebelik kaybı % 52 olarak hesaplanmış ve bu TE grade A'dan daha yüksek bulunmuştur. TE grade A sahip hasta grubunda grade B veya C'den daha yüksek bir gebelik oranına ulaşılmıştır. Çalışmamızda ise ICM ve TE grupları A, B

ve C derecelerinde obstetrik komplikasyon oranlarına göre ayrı karşılaştırılmış ve her iki grupta Grade A ve B’de obstetrik komplikasyon oranları birbirine yakın bulunmuştur (sırasıyla ICM A: %46,6 B:%49 C:%86,4, TE A: %46,4 B:48,9 C:%77,5). Daha sonra Grade A ve B bir grupta birleştirilerek Grade C ile analiz edilmiştir. Çalışmamızda A ve B sınıfı iyi kalite embriyo, C sınıfı ise düşük kalite embriyo olarak kabul edilmiştir. TE Gruplarına Göre Abortus ve Canlı Doğum Sonuçları analiz edildiğinde gebelik kaybı grade C’de % 21,2 hastada biyokimyasal gebelik, % 7,6 hastada abortus, % 65,2 hastada ise canlı doğum olduğu görülmüştür, Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamış olsa da, TE Grade C’de canlı doğum oranının Grade A+B (% 72,8)’ye göre azaldığı görüldü. Olgu sayılarının az olmasının bu durumda etkili olmuş olabileceği tarafımızca düşünüldü.

Micah ve ark. (125) yaptığı çalışmada, tek blastokist transferi yapılan 694 hastada, TE kalitesinin implantasyon ve canlı doğum ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmaya göre TE kalitesi A, B ve C olan embriyolarda canlı doğum oranları sırasıyla %57, %40 ve %25 olarak bulunmuştur. ICM derecesi ile implantasyon ve canlı doğum arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. ICM derecesi A, B ve C olanlarda canlı doğum oranı sırasıyla %53, %52 ve %0 olarak saptanmıştır. Çoklu lojistik regresyon analizi, sadece hasta yaşı ve TE derecesinin implantasyon ve canlı doğum ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu gösterirken, ICM derecesinin sonuç ile anlamlı şekilde ilişkili olmadığını göstermiştir (implantasyon [OR] 1.83, 95% [CI] 1.32–2.67) canlı doğum (OR 1.93, 95% CI 1.34–2.71). Bizim çalışmamızda hastaların demografik özelliklerine baktığımızda ICM Grade A+B ve Grade C grubu arasında paternal yaş ve VKİ, TE Grade A+B ve Grade C grubu arasında ise anne yaşı istatistiksel anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0,047$, $p=0,005$). Bu sonuçlara göre ICM ve TE gruplarında obstetrik komplikasyon olma durumuna etkili olabilecek olası diğer faktörlerle birlikte çoklu değişkenli regresyon analizi yapılmıştır. Analizin sonucuna göre obstetrik komplikasyon gelişmesinde ICM Grade C ve TE Grade C olan embriyoların transferinin prediktif değer taşıdığı tesbit edilmiştir. Yani ICM Grade C transferi obstetrik komplikasyon riskini 6,6 kat arttırabilmektedir: ([OR] 6.6, 95% [CI] 1.82-24.09) . Buna karşın, daha önce yüksek ve düşük kalite ICM grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı

farklılık bulunan paternal yaş ve VKİ'nin çoklu lojistik regresyon analizinde anlamını yitirdiği ve dolayısıyla obstetrik komplikasyon oluşmasını öngörmede etkisiz olduğu saptandı. TE Grade C transferi ise obstetrik komplikasyon riskini 4,3 kat arttırabilmektedir ([OR] 4,4, 95% [CI] 1.87-10.08). Buna karşın, daha önce yüksek ve düşük kalite TE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan maternal yaşın çoklu lojistik regresyon analizinde anlamını yitirdiği ve dolayısıyla obstetrik komplikasyon oluşmasını öngörmede etkisiz olduğu saptandı.

Mevcut literatürdeki çalışmalarda ICM ve TE'nin implantasyon ve canlı doğum üzerine etkileri araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda ise gebelikte oluşan obstetrik komplikasyonların (PE, Eklampsi, FGK, PD, Amniyon Sıvı Anormallikleri, GDM vb.) TE kalitesi ile ilişkisi araştırılmıştır. TE'in plasentaya başlangıç verdiğini göz önünde bulundurduğumuzda, düşük kaliteli TE transferinde anormal plasentasyona bağlı gelişen obstetrik komplikasyonlar gelişmektedir. Placenta, fetüsün intrauterin gelişiminde önemli bir rol oynayan karmaşık, kısa ömürlü ve çok fonksiyonel bir organdır. Plasental gelişimdeki herhangi bir düzensizlik hem annede hem de büyüyen fetüste ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Daha önce, plasental kusurların nadir hastalıklar kategorisinde bulunduğu düşünülmeye karşın, son yıllarda daha yaygın olduğu düşünülmektedir. Plasentadaki anormal gelişim gebelerde GHT, PE, PD (126), FGK (127), dekolman placenta, antenatal kanamalar, placenta invazyon anormalliklerine yol açabilir.

Eldeki çalışmada gebeliğin hipertansif hastalıkları TE A+B grubunda hastaların % 1,1'nde, C'de ise % 7,8'de gelişmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p=0,041$) buna karşın, ICM gruplarında istatistiksel fark bulunmamıştır ($p=0,662$). Bilindiği üzere PE'nun patogenezinde anormal trofoblast invazyonu suçlanılmaktadır. Embriyonik gelişimin erken basamaklarında endometrial invazyon gerektiren ve karmaşık bir süreç olan implantasyon için blastokistin sağlıklı TE hücrelerine ihtiyacı olduğu düşünülmektedir (128). TE hücreleri ne kadar çok hücreden oluşursa (hücre sayısı TE kalitesinin belirlemektir) daha iyi bir implantasyonun gerçekleşmesi beklenecektir. Villöz sinsitiotrofoblastın anormal olgunlaşması ve farklılaşmasının plasentanın bariyer bütünlüğünü

bozulmasına sebep olduğu ve bundan dolayı nekrotik, aponekrotik trofoblast fragmanlarının salınımını artmasının da PE'nin gelişimine katkıda bulunduğu belirtilmiştir. TE plasentanın oluşumunu sağladığı için kötü kalitede olan TE GHT ile ilişkili olabilir. İyi kalite TE'den gelişen trofoblastlar implantasyonun temelini oluşturan endometrial kan damarlarını invaze etmesi ile sağlıklı bir gebeliğin temelini oluşturacaktır. Analizden çıkan sonuçlar bu hipotezimizi desteklemektedir. TE ile GHT arasında ilişkinin aydınlatılması için ilave klinik ve laboratuvar çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Céline B. ve ark. (129) yaptıkları çalışmada, transfer edilen blastokist en iyi, iyi, orta ve kötü kalite olarak sınıflandırılarak gelişen obstetrik komplikasyonlar bu sınıflara göre karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada Antenatal Kanamalar ve PD açısından anlamlı fark bulunmuştur, fakat sonuçlar TE'in kalitesi için ayrı olarak değerlendirilmemiştir. Benzer şekilde, ICM kalitesinden de bahsedilmemektedir. Ayrıca gruplar kendi aralarında karşılaştırılmadan kalite sınıflaması yapılmıştır. Çalışmamızda ise antenatal kanama TE Grade C'de % 13,6 hastada görüldü ve Grade A+B (% 5) ile karşılaştırıldığında ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ICM gruplarında Antenatal kanamalar gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmaması etiyolojide TE'in daha önemli role sahip olduğunu göstermektedir. Antenatal kanamanın en sık nedeninin erken gebelik döneminde abortuslar, geç gebelik dönemlerinde ise ablasyo plasenta ve plasenta previaya bağlı olduğu bildirilmiştir. Belirtilen patolojilerin patogenezinde ortak etken anormal plasentasyon olmasıdır (130). TE'in kötü kalite olması (Grade C) yetersiz trofoblastik invazyona sebep olarak implantasyon oranını düşürebileceği bu durumun da abortus ya da plasenta dekolmanı için yatkınlık oluşturabileceği düşünüldü. Eldeki çalışmada abortus materyallerinin patolojik incelemeleri verilere dahil edilmedi. Ayrıca plasenta dekolmanı açısından olguların klinik ve patolojik inceleme sonuçları toplanıp değerlendirmeye tabi tutulmadığı ve sadece kanamalar başlığı altında değerlendirmeye tabi tutuldu. Bu hususlar sonraki çalışmaların konusu olarak düşünüldü.

Preterm Doğum gebeliğin 37. haftasından önce sonlanmasıdır. Doğum 32. haftadan önce gerçekleşirse bu erken PD olarak tanımlanmaktadır. Normal doğumu

başlatan mekanizmalar gibi, erken doğumun patogenezi de tam bilinmemektedir. Genetik, patofizyolojik, çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı karmaşık multifaktöriyel bir olay olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyon, inflamasyon, uterus gerginliği ve plasental vasküler bozukluklar olası etkenlerdir (131). Çalışmamızda ICM C grubunda hastaların % 28,2'sinde PD gerçekleşmiştir ve bu değer diğer gruplardan anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. TE grupları incelendiğinde Grade C'de hastaların % 36,3'ünde PD gelişmiş ve bu oranlar Grade A+B grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark oluşturmaktaydı ($p=0,037$). PD'lerin % 20'sinden sorumlu olan desidual kanamaların etiolojide rol oynadığından bahsedilmektedir. Desidual kanama, fetal membranlar ve plasental plakla temas halindeki desidual dokuda kanama olmasıdır. Annenin sigara içmesi, kronik hipertansiyon, PE, herediter koagülopatiler desidual kanamaya neden olabilmektedir. Bu durumların herbiri uterin spiral arterlerde hasar oluşturup PD'ye sebebiyet verdiği bildirilmiştir (132). Yukarıda belirtilen istatistiksel sonuçlara dayanarak kötü bir TE kalitesinin yukarıda açıklanan etyopatogenezin PD ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Fetal Gelişim Kısıtlılığı erken plasentasyondaki bozukluk ile ilişkili majör obstetrik sendromlardan biridir (133). İmplantasyon alanı bozuklukları, plasental alandaki hipoperfüzyonun hem nedeni hem sonucudur (134). Bu durum bazı plasental anjiogenik faktörlerle gebeliğin hipertansif hastalıkları arasında ilişki ile de uyumaktadır. Berhold'un yazdığı bir derlemede sinsitotrofoblastın düzensizliği PE'ye neden olurken, sitotrofoblast gelişiminin düzensizliği FGK'na yol açabileceği belirtilmektedir. Derlemede yazarlar sitotrofoblast differensiyasyonunun (farklılaşmasının) bozulmasının hem villöz hem de ekstrasitotrofoblast genişlemesini ve gelişimini bozabileceğini, böylece FGR'nin tipik özelliği olan trofoblast invazyonunun başarısızlığı ve uterus arterlerinin eksik transformasyonunun bu senaryo ile açıklanabileceğini ifade etmişlerdir (135). Bizim çalışmamızda FGK, ICM ve TE gruplarında analiz edildi. FGK, ICM A+B grubunda % 3,9 hastada, C grubunda ise % 10,3 hastada tesbit edilmiştir. Gruplar arasında FGK'nin rastlanma sıklığına göre istatistiksel anlamlı fark olmamakla beraber kötü embriyo kalitesi yönünde bir eğilim olduğu izlenmektedir ($p=0,089$). TE Grade C grubunda ise hastaların % 6,1'inde FGK görülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmasa da ($p=0,739$) Grade A+B grubu ile kıyaslandığında

% 15'lik bir fark gözlenlenmiştir. Bulgularımız FGK ile TE morfolojisi arasında ilişki olabileceğine dair eğilim ortaya koymaktadır. Aradaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmamasının nedeninin olgu sayıları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Mevcut FGK ve TE kalitesinin ilişkisine dair çalışma bulunmamaktadır ve bu husus ileri çalışmaların konusu olarak düşünülmüştür.

Çalışmamızda GDM, Amniyon Sıvı Anormallikleri (polihidroamnios ve oligohidroamnios) gibi patolojiler incelendiğinde TE Grade A+B ve C gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemekle beraber, TE grade C blastokist olan hastalarda GHT, PD ve Antenatal Kanama oranları daha fazla görülmüştür TE hücrelerinin plasentaya başlangıç verdiği iyi bilinirken, ICM hücrelerinden nihayetinde fetüs gelişmektedir. Bu nedenle, YÜT'de embriyo seçiminde, ICM morfolojisininin YÜT başarısında TE morfolojisine göre daha önemli olduğu düşünülmekteydi, çünkü fetal hücreler plasental hücrelerden daha önemli sayılmaktaydı. Bununla birlikte, literatür bilgisi ve mevcut sonuçlarımız TE morfolojisininin gebelik sonuçları üzerinde önemli bir etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Güncel literatürde obstetrik komplikasyonlar TE ile arasındaki ilişkiyi karşılaştıran yayımlanmış çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar genellikle implantasyon ve canlı doğum oranları açısından yapılmıştır. Bizim çalışmamızın en önemli üstünlüğü plasentaya bağlı oluşan obstetrik komplikasyonların TE kalitesiyle ilişkisininin araştırılmış olmasıdır.

6. SONUÇ

IVF gebeliklerinde TE morfolojisi, implantasyon, devam eden gebelik oranı, abortus oranı ve gebelik komplikasyonları ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterirken, ICM ve blastosist ekspansiyonu istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Bulgularımıza göre, gebelik elde edildikten sonra gelişen bazı komplikasyonlar (GHT, PE, PD, Düşük Doğum Ağırlığı (<2500 gr) ve Antenatal Kanama) ICM kalitesi ile değil TE kalitesi ile ilişkili görünmektedir. TE ile plasenta kaynaklı çalışmaların mekanizmalarını araştıran daha geniş çalışmalar ile TE kalitesi kötü olgularda plasenta kaynaklı komplikasyonların azaltılması ve önlenmesine yönelik manipulatif çalışmalara iltiyac olduğu düşünüldü

7. ÖZET

Blastokistin dış epitel katmanını oluşturan TE, embriyo gelişiminde farklılaşan ve epitel özelliğine sahip olan ilk hücre tipidir. Embriyonik gelişimin erken basamaklarında endometrial invazyon gerektiren ve karmaşık bir süreç olan implantasyon için blastokistin sağlıklı TE hücrelerine ihtiyacı olduğu düşünülmektedir. TE hücreleri, blastokistin uterus duvarına inplante olmasına eşlik ederken aynı zamanda plasenta oluşumuna katkıda bulunur. Bu çalışmada transfer edilen 5.gün blastokistin ICM ve TE kalitesinin gebe kalan hastalarda gebelik süreçleri ve bu süreçte gelişen obstetrik komplikasyonlar (PE, Eklampsi, FGK, Oligohidroamnios, Polihidroamnios, PD, GDM ves.) ile ilişkisi değerlendirilecektir.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Tıbbı ve İnfertilite Ünitesi Tüp Bebek Merkezi'nde gerçekleştirildi.

Çalışmamıza 1 Ocak 2015- 31 Mart 2019 yılları arasında başvuran, IVF yöntemiyle 5.gün blastokist transferi yapılan ve gebe kalan tüm hastaların verileri kullanarak retrospektif bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 291 hasta dahil edilmiştir. 5.gün blastokist transferi yapılan hastaların embriyo kaliteleri, ekspansiyon, ICM ve TE morfolojisi, hastaların yaşı, canlı doğum oranı, gebelik komplikasyonları ve gebelik sonuçları parametreleri karşılaştırılmıştır.

Çalışmada ICM ve TE grupları grade A,B ve C olmak üzere implantasyon, gebelik oranları, gebelik sonuçları ve obstetrik komplikasyonlar açısından ayrı-ayrı değerlendirildi. Her iki grupta da grade A ve B sonuçları arasında anlamlı fark bulunmaması üzerine bir grupta değerlendirildi ve grade C ile karşılaştırıldı. Genel karakteristik özellikler bakımından ICM grade C grubunda baba yaşı ($p=0,047$) ve vücut kitle indeksi ($p=0,041$) anlamlı bulunurken TE grade C grubunda anne yaşı anlamlı bulundu ($p=0,005$). Hastaların Genel Karakteristik özellikleri obstetrik komplikasyon olup olmaması açısından karşılaştırıldığında ise gruplar arası fark bulunmamaktadır. Sonuçlara göre sosyodemografik özelliklerin obstetrik komplikasyon ile ilişkisi istatistiksel anlamlı saptanmadı. ICM ve TE grupları karşılaştırıldığında biokimyasal gebelik TE grubu grade C'de daha fazla görülmüş

ve istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p=0,021$). Düşük doğum ağırlıklı bebek (<2500 gr) sayı TE'nin grade C grubunda daha fazla görülmüş ve bu açıdan istatistiksel olarak çok sınırdadır ancak anlamsız olduğu bulundu ($p=0,051$). Obstetrik komplikasyonlar grupları arasında tek tek karşılaştırıldığında ICM grade C'de anlamlı fark görülmemiş, TE grade C'de ise PE, PD ve Antenatal Kanama oranları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p=0,041$, $p=0,021$, $p=0,037$).

TE morfolojisi, implantasyon, devam eden gebelik oranı, abortus oranı ve gebelik komplikasyonları ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterirken, ICM ve blastosist ekspansiyonu istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Çalışmamızın ana özelliği, transfer edilen blastosistler için TE hücrelerinin morfolojik görünümünün ve kalitesinin canlı doğum sonucunu ve gebelik sürecinde gelişebilecek obstetrik komplikasyonları öngörmeye en önemli morfolojik parametre olduğuydu.

Anahtar Sözcükler: Trofoektoderm, Inner Cell Mass, Obstetrik Komplikasyonlar

8. ABSTRACT

TE (trophoectodem), which forms the outer epithelial layer of blastocyst, is the first cell type that differentiates in embryo development and has epithelial feature. The blastocyst is thought to require healthy TE cells for implantation, which is a complex process requiring endometrial invasion in the early stages of embryonic development. TE cells accompany the implantation of the blastocyst into the uterine wall while contributing to the formation of the placenta. In this study, the 5 th day blastocyst transferred to the pregnant women with moderate or poor quality of pregnancy and obstetric complications during this process (PE, Eclampsia, FGR, Oligohydroamnios, Polyhydroamnios, PB, GDM, and etc.) will be evaluated.

Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, IVF (in vitro fertilization) unit.

A retrospective study was carried out using data from all patients who applied blastocyst transfer by IVF method between January 2015 and March 2019 at the Reproductive Health and Infertility Center of Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology. Embryo quality, expansion, ICM and TE morphology, age of the patients, live birth rate, pregnancy complications and pregnancy outcome parameters of the patients who underwent blastocyst transfer on the 5th day were compared

In the study, ICM and TE groups were evaluated separately for implantation, pregnancy rates, pregnancy outcomes and obstetric complications, grade A, B and C. Since there were no significant differences between grade A and B results in both groups, they were evaluated in one group and compared with grade C. In terms of general characteristics paternal age ($p = 0.047$) and body mass index ($p = 0.041$) were found to be significant in the ICM grade C group, while maternal age was found to be significant in the TE grade C group ($p=0.005$). When compared with the general characteristics of the patients in terms of obstetric complications, there is no difference between the groups. According to the results, the relationship between sociodemographic features and obstetric complications was not

statistically significant. When ICM and TE groups were compared, biochemical pregnancy TE group was seen more in grade C and found statistically significant ($p = 0.021$). Low birth weight baby (<2500 g) number was seen more in the grade C group of TE and it was found statistically very limited but meaningless in this respect ($p = 0.051$). When obstetric complications were compared between groups, no significant difference was observed in ICM grade C, while in TE grade C there was a statistically significant difference in terms PE, PD and Antenatal Bleeding rates ($p = 0.041$, $p = 0.021$, $p = 0.037$, respectively).

While TE morphology, implantation, ongoing pregnancy rate, abortion rate and pregnancy complications showed a statistically significant relationship, ICM and blastocyst expansion did not show a statistically significant relationship. The main feature of our study was that the morphological appearance and quality of TE cells for the transferred blastocysts was the most important morphological parameter in predicting the live birth result and obstetric complications that may develop during pregnancy.

Key words: Trofoectoderm, Inner Cell Mass, Pregnancy Complications

9. KAYNAKLAR

- 1) Textbook of Assisted Reproductive Techniques, Fifth Edition.,Volume 2: Clinical Perspectives.,2018
- 2) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: A committee opinion. Fertil Steril 2015; 103(6): e44–50.
- 3) NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence. Fertility assessment and treatment for people with fertility problems. NICE Clinical Guideline 2013; 156. www.nice.org.uk/guidance/cg156.
- 4) ESHRE Special Interest Group of Embryology¹, and Alpha Scientists in Reproductive Medicine², 2017.
- 5) Abraham L. Kierszenbaum Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology, 4e 4th Edition Elsevier 2015.
- 6) Amjad Hossain, Ph.D.¹, John Phelps, M.D., J.D., LL.M.¹, A Review of The Society for Assisted Reproductive Technology Embryo Grading System and Proposed Modification Int J Fertil Steril, Vol 10, No 2, Jul-Sep 2016.
- 7) The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology Human Reproduction, Vol.26, No.6 pp. 1270–1283, 2011.
- 8) Schoolcraft WB, Gardner DK, Lane M, Schlenker T, Hamilton F, Meldrum DR, et al. Blastocyst culture and transfer: Analysis of results and parameters affecting outcome in two in vitro fertilization programs. Fertil Steril 1999;72:604-9. doi: 10.1016/S0015-0282(99) 00311-8.
- 9) Taraneh Gharib Nazem^{1,2}, Lucky Sekhon^{1,2}, Joseph A Lee¹, Jessica Overbey³, Stephanie Pan³, Marlana Duke¹, Christine Briton-Jones¹, The correlation between morphology and implantation of euploid human blastocysts Rbmo Volume 00 Issue 0 2018. article in press

- 10) Chen X1, Zhang J, Wu X, Cao S, Zhou L, Wang Y, Chen X, Lu J, Trophectoderm morphology predicts outcomes of pregnancy in vitrified-warmed single-blastocyst transfer cycle in a Chinese population. *J Assist Reprod Genet.* 2014 Nov;31(11):1475-81.
- 11) Qing-Yun Du, M., En-Yin Wang, Ph.D., Yan Huang, M.S., Blastocoele expansion degree predicts live birth after single blastocyst transfer for fresh and vitrified/warmed single blastocyst transfer cycles *Fertility and Sterility* Vol. 105, No. 4, April 2016.
- 12) Slama, Rémy, et al. "Estimation of the frequency of involuntary infertility on a nation-wide basis." *Human reproduction* 27.5 (2012): 1489-1498.
- 13) Acosta AA.. Recent Advances in Medically Assisted Conception – Introduction. WHO Technical Report Series Number 820,1992, pp,1-111
- 14) Pashayan N, Lyratzopoulos G, Mathur R. Cost-effectiveness of primary offer of IVF vs. primary offer of IUI followed by IVF (for IUI failures) in couples with unexplained or mild male factor subfertility. *BMC Health Serv Res.* 2006;6:80.
- 15) Westrom L, Joesoef R, Reynolds G, Hagdu A, Thompson SE. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Transm Dis.* 1992;19(4):185-92.
- 16) Luttjeboer F, Harada T, Hughes E, Johnson N, Lilford R, Mol BW. Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(3):CD003718
- 17) Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1215-23.
- 18) Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC. Asherman syndrome--one century later. *Fertil Steril.* 2008;89(4):759-79.
- 19) Lee, R. K. K., Hou, J. W., Ho, H. Y., Hwu, Y. M., Lin, M. H., Tsai, Y. C., & Su, J. T. (2002). Sperm morphology analysis using strict criteria as a prognostic

factor in intrauterine insemination. *International journal of andrology*, 25(5), 277-280.

20) Hatasaka, Harry. "New perspectives for unexplained infertility." *Clinical obstetrics and gynecology* 54.4 (2011): 727-733.

21) TIRAŞ, M. Bülent, and Funda AYBAR. "İnvitro fertilizasyon (IVF)-intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) endikasyonları." *Turkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences* 2.5 (2006): 37-41

22) Brosens I, Gordts S, Valkenburg M, Puttemans P, Campo R, Gordts S. Investigation of the infertile couple: when is the appropriate time to explore female infertility? *Hum Reprod.* 2004;19(8):1689-92

23) 23 Textbook of Assisted Reproductive Techniques, Fifth Edition., Volume 2: Clinical Perspectives., 2018

24) 24 Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, et al. Circulating basal anti-Mullerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2009;92(5):1586-93

25) Iliodromiti S, Anderson RA, Nelson SM. Technical and performance characteristics of anti-Mullerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response. *Hum Reprod Update.* 2015;21(6):698-710.

26) Fritz MA, Speroff L. *Kadın İnfertilitesi Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite (Çeviri editörü Günalp s.)* 8 th ed. Güneş Tıp Kitapevleri 2014 27; 1137-90

27) Hansen LM, Batzer FR, Gutmann JN, Corson SL, Kelly MP, Gocial B. Evaluating ovarian reserve: follicle stimulating hormone and oestradiol variability during cycle days 2-5. *Hum Reprod.* 1996;11(3):486-9.

28) Domingues TS, Rocha AM, Serafini PC. Tests for ovarian reserve: reliability and utility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22(4):271-6

- 29) Durdağ G BB. Over Rezervinin Değerlendirilmesi. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2008;18:254-65.
- 30) Panchal S, Nagori C. Comparison of anti-mullerian hormone and antral follicle count for assessment of ovarian reserve. *J Hum Reprod Sci.* 2012;5(3):274-8.
- 31) Li HW, Lee VC, Lau EY, Yeung WS, Ho PC, Ng EH. Role of baseline antral follicle count and anti-Mullerian hormone in prediction of cumulative live birth in the first in vitro fertilisation cycle: a retrospective cohort analysis. *PLoS One.* 2013;8(4):e61095.
- 32) A. LM. Anti-Müllerian hormone (AMH): what do we still need to know?. *Hum Reprod.* 2009;9:2264-75
- 33) J. J. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod* 2013;19:519-27
- 34) Faye S. Anti-Mullerian hormone (AMH) and its significance in women's fertility. *MLO Med Lab Obs.* 2014;46(12):22, 4.
- 35) Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, et al. Anti-Mullerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod.* 2009;24(4):867-75.
- 36) NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence. Fertility assessment and treatment for people with fertility problems. NICE Clinical Guideline 2013; 156. www.nice.org.uk/guidance/cg156.
- 37) Dewailly D, Gronier H, Poncelet E et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): Revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2011; 26(11): 3123–9.
- 38) Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: The Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011; 26(7): 1616–24

- 39) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: A committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103(6): e44–50
- 40) Textbook of Assisted Reproductive Techniques, Fifth Edition., Volume 2: Clinical Perspectives., 2018
- 41) Saunders RD, Shwayder JM, Nakajima ST. Current methods of tubal patency assessment. *Fertil Steril* 2011; 95(7): 2171–9
- 42) WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th Edition. Cambridge, U.K.: Cambridge University Press, 2010
- 43) Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, et al. Anti-Mullerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod.* 2009;24(4):867-75.
- 44) Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, Macut D, Gerou S, Panidis D. AntiMullerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296(2):E238-43.
- 45) Steptoe, Patrick C., and Robert G. Edwards. "Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy." *The Lancet* 307.7965 (1976): 880-882.
- 46) In Vitro Fertilization. *Comprehensive Gynecology* Janet Choi, Roger A Lobo Elsevier. 2017.
- 47) Hrishikesh D. Pai, Pritimala Bhalchandra Gangurde, Nandita P. Palshetkar, Rishma Dhillon Pai. GnRH Agonists in Controlled Ovarian Stimulation. In: Surveen Ghumman. *Principles and Practice of Controlled Ovarian Stimulation in ART.* Springer, 2015
- 48) Depalo R, Jayakrishan K, Garruti G, Totaro I, Panzarino M, Giorgino F, Selvaggi LE. GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Reprod Biol Endocrinol.* 2012; 13;10:26.).

- 49) Yılmaz N, Kahyaoğlu İ. Ovulasyon indüksiyonu ve kontrollü ovaryan hiperstimülasyona genel bakış. *Jinekoloji Obsterik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* 2012; 36:1509-17
- 50) Kovacs P, Matyas S, Boda K, Kaali SG. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Hum Reprod* 2003;18:2337-41.
- 51) Tan SL, Waterstone J, Wren M, Parsons J. A prospective randomized study comparing aspiration only with aspiration and flushing for transvaginal ultrasound-directed oocyte recovery. *Fertil Steril* 1992;58:356-60
- 52) Dicker D, Ashkenazi J, Feldberg D, Levy T, Dekel A, Ben-Rafael Z. Severe abdominal complications after transvaginal ultrasonographically guided retrieval of oocytes for in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1993;59:1313-5.
- 53) Balaban B, Urman B. Embryo culture as a diagnostic tool. *Reprod Biomed Online* 2003;7:671-82.
- 54) Purcell, K. J., Schembri, M., Telles, T. L., Fujimoto, V. Y., & Cedars, M. I. (2007). Bed rest after embryo transfer: a randomized controlled trial. *Fertility and sterility*, 87(6), 1322-1326.
- 55) Fancsovits P, Toth L, Takacs ZF, Murber A, Papp Z, Urbancsek J. Early pronuclear breakdown is a good indicator of embryo quality and viability. *Fertil Steril* 2005;84:881-7.
- 56) Fishman EL1, Jo K1, Nguyen QPH2, Kong D3, Royfman R1, A novel atypical sperm centriole is functional during human fertilization *Nat Commun.* 2018 Jun 7;9(1):2210.
- 57) Hammoud I, Vialard F, Casasnovas P, Lefebvre G, Vauthier-Brouzes D, Poirot C. How viable are zygotes in which the PN are still intact at 25 h? Impact on the choice of embryo for transfer. *Fertil Steril* 2008; 90:551 – 556.
- 58) Hardarson T, Hanson C, Sjögren A, Lundin K. Human embryos with unevenly sized blastomeres have lower pregnancy and implantation rates: indications for aneuploidy and multinucleation. *Hum Reprod* 2001;16:313 – 318.

- 59) Herbert M, Wolstenholme J, Murdoch AP, Butler TJ. Mitotic activity during preimplantation development of human embryos. *J Reprod Fertil* 1995;103:209-14
- 60) Keltz MD1, Skorupski JC, Bradley K, Stein D. Predictors of embryo fragmentation and outcome after fragment removal in in vitro fertilization *Fertil Steril*. 2006 Aug;86(2):321-4.
- 61) Stone BA1, Greene J, Vargyas JM, Ringler GE, Marrs RP. Embryo fragmentation as a determinant of blastocyst development in vitro and pregnancy outcomes following embryo transfer. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Jun;192(6):2014
- 62) Johansson M, Hardarson T, Lundin K. There is a cutoff limit in diameter between a blastomere and a small anucleate fragment. *J Assist Reprod Genet* 2003;20:309-13
- 63) Desch L1, Bruno C1, Luu M2, Barberet J1, Choux C3, Lamotte M3, Schmutz E3, Sagot P3, Fauque P4. Embryo multinucleation at the two-cell stage is an independent predictor of intracytoplasmic sperm injection outcomes *Fertil Steril*. 2017 Jan;107(1):97-103.
- 64) Van Royen E, Mangelschots K, Vercruyssen M, De Neubourg D, Valkenburg M, Ryckaert G, Gerris J. Multinucleation in cleavage stage embryos. *Hum Reprod* 2003;18:1062-9.
- 65) Fernando J. Prados, Sophie Debrock, Josephine G. Lemmen, and Inge Agerholm The cleavage stage embryo *Human Reproduction*, Vol.27, No.S1 pp. i50–i71, 2012.
- 66) Zernicka-Goetz M1, Morris SA, Bruce AW. Making a firm decision: multifaceted regulation of cell fate in the early mouse embryo. *Nat Rev Genet*. 2009 Jul;10(7):467-77.
- 67) Feil D, Henshaw RC, Lane M. Day 4 embryo selection is equal to Day 5 using a new embryo scoring system validated in single embryo transfers. *Hum Reprod* 2008;23:1505-10.

- 68) Feil D1, Henshaw RC, Lane M. Day 4 embryo selection is equal to Day 5 using a new embryo scoring system validated in single embryo transfers. *Hum Reprod.* 2008 Jul;23(7):1505-10.
- 69) Abraham L. Kierszenbaum *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology, 4e 4th Edition* Elsevier 2015.
- 70) Gardner DK1, Lane M, Stevens J, Schlenker T, Schoolcraft WB. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertil Steril.* 2000 Jun;73(6):1155-8.
- 71) Licht P, Russu V, Lehmeier S, Wildt L. Molecular aspects of direct LH/hCG effects on human endometrium—lessons from intrauterine microdialysis in the human female in vivo. *Reprod Biol* 2001;1:10–19.
- 72) Koji M. , Nobuyoshi H., Chisato T., Rei H., Toshihiro H., Keiji N. Blastocyst quality scoring based on morphologic grading correlates with cell number. *Fertility and Sterility* 2010; 11351137
- 73) Matsuura K, Hayashi N, Kuroda Y, Takiue C, Hirata R, Takenami M, et al. 2009 Improved development of mouse and human embryos by tilting embryo culture system. *RBM Online* 2010; 20:358–364.
- 74) Yin H, Jiang H, He R, Wang C, Zhu J, Luan K. The effects of fertilization mode, embryo morphology at day 3, and female age on blastocyst formation and the clinical outcomes. *Syst Biol Reprod Med* 2015;61:50–56.
- 75) Edwards RG, Fishel SB, Cohen J, Fehilly CB, Purdy JM, Slater JM, et al. Factors influencing the success of in vitro fertilization for alleviating human infertility. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1984;1(1):3-23
- 76) Türkçapar AF, Moraloğlu Ö, Özden T, Seçkin B, Tonguç E, Var T, et al. Assessment of Changes in Uterine and Subendometrial Blood Flows By Doppler Sonography in Women Undergoing Assisted Reproduction. *Gynecol Obstet Reprod Med.* 2010;16(2):91-7.

- 77) Balaban B, Urman B, Alatas C, Mercan R, Aksoy S, Isiklar A. Blastocyst-stage transfer of poor-quality cleavage-stage embryos results in higher implantation rates. *Fertil Steril* 2001;75:514-8
- 78) Urman B, Aksoy S, Alatas C, Mercan R, Nuhoglu A, Isiklar A, Balaban B. Comparing two embryo transfer catheters. Use of a trial transfer to determine the catheter applied. *J Reprod Med* 2000;45:135-8
- 79) Coroleu B, Carreras O, Veiga A, Martell A, Martinez F, Belil I, Hereter L, Barri PN. Embryo transfer under ultrasound guidance improves pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 2000;15:616-20
- 80) Schieve LA, Ferre C, Peterson HB, Macaluso M, Reynolds MA, Wright VC. Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States. *Obstet Gynecol* 2004;103:1144-53
- 81) Herbert DL, Lucke JC, Dobson AJ. Birth outcomes after spontaneous or assisted conception among infertile Australian women aged 28 to 36 years: a prospective, population-based study. *Fertil Steril* 2012;97:630-8.
- 82) Fleischman AR, Oinuma M, Clark SL. Rethinking the definition of "term pregnancy". *Obstet Gynecol*. 2010;116(1):136-9.
- 83) Gouyon JB, Iacobelli S, Ferdynus C, Bonsante F. Neonatal problems of late and moderate preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(3):146-52
- 84) BISHOP EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstetrics & Gynecology*. 1964;24(2):266-8
- 85) Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;163(3):859-67
- 86) K. S. Khan, D. Wojdyla, L. Say, A. M. Gülmezoglu, and P. F. Van Look, "WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review," *Lancet*, vol. 367, no. 9516, pp. 1066– 1074, 2006

- 87) E. Abalos, C. Cuesta, A. L. Grosso, D. Chou, and L. Say, "Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: A systematic review," *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 170, no. 1. pp. 1–7, 2013
- 88) American College of Obstetricians and Gynecologists and Task Force on Hypertension in Pregnancy, "Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 122, no. 5, pp. 1122–31, 2013
- 89) (S. Caritis et al., "Low-Dose Aspirin to Prevent Preeclampsia in Women at High Risk," *N. Engl. J. Med.*, vol. 338, no. 11, pp. 701–705, 1998.)
- 90) American College of Obstetricians and Gynecologists: Clinical Management Guidelines for Obstetricians – Gynecologists. ACOG Practise Bulletin No. 12 American College of Obstetricians and Gynecologists, 2000. to AGA neonates. *Cytokine*. 2013;61(2):591-4.
- 91) Campbell S, Thoms A. Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1977;84(3):165-174.
- 92) Faiz AS, Ananth CV. Etiology and risk factors for placenta previa: An overview and metaanalysis of observational studies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;13(3):175-190.
- 93) Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. The association of placenta previa with history of cesarean delivery and abortion: ameta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(5):1071-1078.
- 94) Sheiner E, Shoham-Vardi I, Hallak M, Hershkowitz R, Katz M, Mazor M. Placenta previa: obstetric risk factors and pregnancy outcome. *J Matern Fetal Med* 2001; 10(6):414-419
- 95) Guzeloglu-Kayisli O, Kayisli U, Taylor H. The Role of Growth Factors and Cytokines during Implantation: Endocrine and Paracrine Interactions. *Semin Reprod Med*. 2009; 27(1): 62-79.

- 96) Goldman-Wohl D, Yagel S. Regulation of trophoblast invasion: from normal implantation to pre-eclampsia. *Mol Cell Endocrinol.* 2002; 187: 233-38.
- 97) Lynch CB, Keith LG, Lalonde AB, Karoshi M, Doğum Sonu Kanama, 'Plasenta Anomalileri' Ankara 2010, 10, ss76-89.
- 98) Hershkowitz R, Fraser D, Mazor M, Leiberman JR: One or more multiple previous caesarean sections are associated with similar increased frequency of placenta previa. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 62: 185-188
- 99) Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997. *Diabetes Care* 1998;21:B1
- 100) Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002;6:152-161
- 101) Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:146-156
- 102) Ferrara A, Kahn HS, Quesenberry CP, Riley C, et al. An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: Northern California, 1991-2000. *Am J Obstet Gynecol* 2004;103:526-533
- 103) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29:49-55
- 104) Shivvers SA, Lucas MJ. Gestational diabetes. Is a 50-g screening result $>$ or $=$ 200 mg/dL diagnostic? *J Reprod Med* 1999;44:685-688
- 105) Anderson DF, Faber JJ, Parks CM. Extraplacental transfer of water in the sheep. *J Physiol* 1988; 406:75.
- 106) Phelan JP, Ahn MO, Smith CV et al. Amniotic fluid index measurement during pregnancy. *J Reprod Med* 1987; 32:601.

- 107) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams Obstetrics, 23. Baskı, 2010; s:490-498
- 108) Narchi H, Santos M, Kulayai N. Polyhydroamnios as a sign of fetal pseudohypoaldosteronism. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 69:53
- 109) Brady K, Polzin WJ, Kopelman JN, et al. Risk of chromosomal abnormalities in patients with idiopathic polyhydramnios. *Obstet Gynecol* 1992; 79:234
- 110) Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, 2. Baskı, 2006; 637-645.
- 111) Garmel SH, Chelmow D, Sha SJ et al. Oligohydramnios and the appropriately grown fetus. *Am J Perinatol* 1997; 14:359
- 112) Deshpande, S. S., & Balasinor, N. H. (2018). Placental defects: an epigenetic perspective. *Reproductive Sciences*, 25(8), 1143-1160.
- 113) Rossant J, Cross JC. Placental development: lessons from mouse mutants. *Nat Rev Genet.* 2001;2(7):538-548
- 114) Liu A, Wen SW, Bottomley J, Walker MC, Smith G. Utilization of health care services of pregnant women complicated by preeclampsia in Ontario. *Hypertens Pregnancy.* 2009;28(1):76-84.
- 115) Cross JC. The genetics of pre-eclampsia: a fetoplacental or maternal problem? *Clin Genet.* 2003;64(2):96-103.
- 116) Fauque P1, Audureau E, Leandri R, Delaroche L, Assouline S, Epelboin S, Jouannet P, Patrat C. Is the nuclear status of an embryo an independent factor to predict its ability to develop to term? *Fertil Steril.* 2013 Apr;99(5):1299
- 117) Thompson, S. M., Onwubalili, N., Brown, K., Jindal, S. K., & McGovern, P. G. (2013). Blastocyst expansion score and trophoctoderm morphology strongly predict successful clinical pregnancy and live birth following elective single embryo blastocyst transfer (eSET): a national study. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 30(12), 1577-1581.

- 118) Goto S, Kadowaki T, Tanaka S, Hashimoto H, Koikeguchi S, Shiotani M. Prediction of pregnancy rate by blastocyst morphological score and age, based on 1,488 single frozen-thawed blastocyst transfer cycles. *Fertil Steril* 2011;95:948–52.
- 119) Zaninovic N, Berrios R, Clarke RN, Bodine R, Ye Z, Veeck LL. Blastocyst expansion, inner cell mass (ICM) formation, and trophectoderm (TM) quality: is one more important for implantation? *Fertil Steril* 2001;76(Suppl 1):S8.
- 120) Ahlstrom A, Westin C, Reisner E, Wikland M, Hardarson T. Trophectoderm morphology: an important parameter for predicting live birth after single blastocyst transfer. *Hum Reprod* 2011;26:3289–96.
- 121) Licciardi, F, McCaffrey, C., Oh, C., Schmidt-Sarosi, C., & McCulloh, D. H. (2015). Birth weight is associated with inner cell mass grade of blastocysts. *Fertility and sterility*, 103(2), 382-387.
- 122) Alfarawati S, Fragouli E, Colls P, Stevens J, Gutierrez-Mateo C, Schoolcraft WB, et al. The relationship between blastocyst morphology chromosomal abnormality, and embryo gender. *Fertil Steril* 2011;95:520–4.
- 123) Braude P, Bolton V, Moore S. Human gene expression first occurs between the four- and eight-cell stages of preimplantation development. *Nature* 1988;332:459–61
- 124) Honnma, H., Baba, T., Sasaki, M., Hashiba, Y., Ohno, H., Fukunaga, T., ... & Asada, Y. (2012). Trophectoderm morphology significantly affects the rates of ongoing pregnancy and miscarriage in frozen-thawed single-blastocyst transfer cycle in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 98(2), 361-367.
- 125) Hill, M. J., Richter, K. S., Heitmann, R. J., Graham, J. R., Tucker, M. J., DeCherney, A. H., & Levens, E. D. (2013). Trophectoderm grade predicts outcomes of single-blastocyst transfers. *Fertility and sterility*, 99(5), 1283-1289.
- 126) Faye-Petersen OM. The placenta in preterm birth. *J Clin Pathol*. 2008;61(12):1261-1275

- 127) Gascoin-Lachambre G, Buffat C, Rebourcet R, et al. Cullins in human intra-uterine growth restriction: expressional and epigenetic alterations. *Placenta*. 2010;31(2):151-157.
- 128) Maltepe E, Bakardjiev AI, Fisher SJ. The placenta: transcriptional, epigenetic, and physiological integration during development. *J Clin Invest*. 2010;120(4):1016-1025.
- 129) Bouillon, C., Celton, N., Kassem, S., Frapsauce, C., & Guérif, F. (2017). Obstetric and perinatal outcomes of singletons after single blastocyst transfer: is there any difference according to blastocyst morphology?. *Reproductive biomedicine online*.35(2), 197-207.
- 130) Alanbay, I., Öztürk, M., Fıratlıgil, F. B., & Karaşahin, K. E. Üçüncü Trimesterde masif preplazental ve subkoryonik hematoma: antenatal kanama ve hematomların tanımlarına genel bakış; Olgu sunumu ve Literatür Derleme. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 10(2), 182-186.
- 131) Rosen T, Schatz F, Kuczynski E, Lam H, Koo AB, Lockwood CJ. Thrombin-enhanced matrix metalloproteinase-1 expression: a mechanism linking placental abruption with premature rupture of the membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11: 11-7.
- 132) Derbent, A., Turhan, N. Ö., & Öztürk, N. (2009). Erken doğum riski ve tahmini. *Yeni Tıp Dergisi*, 26(139-44).
- 133) Neerhof MG. Causes of intrauterine growth restriction. *Clin Perinatol*. 1995;22(2):375-385
- 134) McMinn J, Wei M, Schupf N, et al. Unbalanced placental expression of imprinted genes in human intrauterine growth restriction. *Placenta*. 2006;27(6-7):540-549.
- 135) Huppertz, B. (2011). Placental pathology in pregnancy complications. *Thrombosis research*, 127, S96-S99

10. EKLER

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
2019

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Selahattin KUMRU	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	5.gün Blastokist Transferi Yapılan IVF Hastalarının Trofoektoderm Morfolojisinin Obstetrik Sonuçlara Etkisi	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 1164	Tarih: 11.12.2019
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmasına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Dr.Öğr.Üyesi M.Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye

Prof.Dr.Veli YAZISIZ
Üye

Prof.Dr.Bilge KARSLI
Üye

Prof.Dr.Öğuz DURSUN
Üye

Doç.Dr.Gülşim Özge BAYSAL
Üye

Doç.Dr.Dijle KİPMEK KORGUN
Üye

Doç.Dr.Banu NUR
Üye (Izinli)

Doç.Dr. Mehtap TÜRKAY
Üye

Dr.Ünal HÜLÜR
Üye (Izinli)

Turgut ALTUN
Üye (Izinli)

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye