

T.C.
BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSİTİTÜSÜ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
KLİNİK EMBRİYOLOJİ YÜKSEKLİSANS PROGRAMI

**İCSI UYGULAMALARINDA EMBRİYONİK VE HORMONAL
FAKTÖRLERİN İMPLANTASYON SÜRECİNE ETKİLERİ**

ELİF METE

DANIŞMAN

Prof. Dr. Tülay İrez




İSTANBUL

2019

Anabilim Dalı: Histoloji ve Embriyoloji
Program Adı: Klinik Embriyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı
Öğrencinin Adı Soyadı: Elif METE
Danışman: Prof. Dr. Tülay İREZ

Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında Elif METE tarafından hazırlanan "ICSI Uygulamalarında Embriyonik ve Hormonal Faktörlerin İmplantasyon Sürecine Etkileri" adlı tez çalışması jüri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:26/07/2019

| (Jüri Üyesinin Ünvanı, Adı, Soyadı ve Kurumu) | İmza |
|--|---|
| Prof. Dr. Tülay İREZ Biruni Üniversitesi |  |
| Prof. Dr. Zeliha YAZICI Biruni Üniversitesi |  |
| Doç. Dr. Meriç KARACAN Yeni Yüzyıl Üniversitesi |  |

Biruni Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca bu tez jüri tarafından onaylanmış ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Leman ŞENTURAN
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

I. BEYAN

Bu tezin bana ait olduğunu, tüm aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, içinde yer alan bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, kullanmış olduğum bütün bilgilere kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin yürütülmesi ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Öğrenci Adı Soyadı

İmza

II. TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince, hem mesleki kariyer anlamında hem bilimsel yol gösterici tutumu ile bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım danışman hocam Klinik Embriyoloji programı ve Histoloji ,Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr.TÜLAY İREZ'e;

Yüksek lisans eğitimimde, işe başladığım günden beri bana yardımcı olan ve desteğini hiç bir zaman esirgemeyen değerli klinik başkanımız Sayın Prof.Dr.BÜLENT TIRAŞ'a;

Yüksek lisans tezimi yazarken tezimdeki istatistiki değerlendirmelerimi yaparken ve bununla birlikte ihtiyacım olan her aşamada bana yardımcı olan tez çalışmamın yapılmasında desteğini, ilgisini ve değerli görüşlerini paylaşan hocam Sayın Doç.Dr.AHMET YİĞİT ÇAKIROĞLU ve Sayın Uzm.Dr.ŞULE YILDIRIM KÖPÜK'e teşekkürlerimi borç bilirim.

Nefes aldığım ilk günden bu yana türlü zorluklara rağmen sevgi ve iyilikle beni olduğum noktaya ulaşmamda maddi ve manevi her anlamda destekleyen çok kıymetli aileme, yüksek lisans eğitimim boyunca iş-egitim dengesini kurmakta zorlandığım her noktada bana desteğini esirgemeyen ikinci ailem haline gelmiş değerli dostlarıma sonsuz kez teşekkür ederim.

III. İÇİNDEKİLER

| | Sayfa No. |
|---|-----------|
| I. BEYAN..... | |
| II. TEŞEKKÜR..... | |
| III. İÇİNDEKİLER | v |
| IV. SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ..... | vi |
| V. TABLO LİSTESİ..... | vii |
| VI. ŞEKİL LİSTESİ..... | viii |
| 1. ÖZET VE ANAHTAR KELİMELER..... | 1 |
| 2. ABSTRACT..... | 3 |
| 3. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 5 |
| 4. GENEL BİLGİLER | 7 |
| 4.1. Endometrial Reseptivite ve Kontrollü Overyan Hiperstimülayon | 8 |
| 4.2. İmplantasyon Aşamaları..... | 9 |
| 4.3. Başarılı İmplantasyon Koşulları..... | 11 |
| 5. GEREÇ VE YÖNTEM | 12 |
| 6. BULGULAR..... | 15 |
| 7. TARTIŞMA | 23 |
| 8. SONUÇ VE ÖNERİLER..... | 30 |
| 9. KAYNAKLAR | 31 |
| 10. EKLER..... | 38 |
| 11. ÖZGEÇMİŞ | 40 |

IV. SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ

| | |
|------|---|
| AFC | :Antral Follicle Count |
| AMH | :Anti-Mullarian Hormon |
| E2 | :Östradiol |
| FSH | :Folikül stimüle edici hormon |
| GnRH | :Gonadotropin-releasing hormon |
| GV | :Germinal Vesicle |
| HCG | :Human Chorionic Gonadotropin |
| ICSI | :Intra-sitoplazmik sperm injeksiyonu |
| IVF | :İn vitro fertilizasyon |
| LH | :Lüteinizan hormon |
| MI | :Metafaz I |
| MII | :Metafaz II |
| RIF | :Recurrent implantation failure-tekrarlayan gebelik kaybı |
| TGF | :Tümör büyüme Faktörü |
| TNF | :Tümör Nekroz Faktörü |
| ÜYTE | :Üremeye Yardımcı Teknikler |
| WHO | :Dünya Sağlık Örgütü |
| WOI | :İmplantasyon penceresi |

V. TABLO LİSTESİ

| Tablo No. | Tablo Adı | Sayfa No. |
|------------------|---|------------------|
| Tablo.1. | Bölünme Evresinde Embriyo Sınıflaması (Eshre ASRM Alpha ,2011)..... | 13 |
| Tablo 2. | 4. Günde Embriyo Gelişimin Sınıflandırılması (Alpha, Eshre,ASRM,2011) | 13 |
| Tablo 3. | Blastokist Aşamasındaki Embriyonun Trofektoderm Değerlendirmesi..... | 13 |
| Tablo 4. | Blastokist Aşamasındaki Embriyonun İç Hücre Kitlesinin Değerlendirmesi | 14 |
| Tablo 5. | Olguların demografik verileri | 15 |
| Tablo 6. | Gebe olan ve olmayan olgularda klinik ve endokrin parametrelerin karşılaştırılması | 16 |
| Tablo 7. | hCG Günü E2 ve P4 Değerlerinin hCG Günü Endometrial Kalınlıkla İlişkisi, korelasyon analizi..... | 17 |
| Tablo 8. | hCG günü Progesteron degeri ile gebelik arasındaki ilişki..... | 18 |
| Tablo 9. | Transfer Edilen Embriyo Kalitesi ile Gebelik Durumu Arasındaki İlişki ... | 19 |
| Tablo 10. | Gebelik Durumunun ET günü ile ilişkisi..... | 20 |
| Tablo 11. | Gonadotropin Dozuna Göre Toplanan Oosit Sayısı ve M2 Sayısı..... | 21 |
| Tablo 12. | Gonadotropin Dozu Artışının Gebelik Durumuna Etkisi | 22 |

VI. ŞEKİL LİSTESİ

| Şekil No | Őeklin İsmi | Sayfa No |
|-----------------|-----------------------------|-----------------|
| Şekil 1 | İmplantasyon AŞamaları..... | 16 |
| Şekil 2 | Başarılı İmplantasyon..... | 17 |



1. ÖZET VE ANAHTAR KELİMELER

İn vitro fertilizasyon uygulamaları sonrası klinik gebelik sonuçlarını etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. Bu çalışmada ileri anne yaşı, erkek faktörü, polikistik over sendromu, endometriyozis, zayıf overyan yanıtı hastalar ve uterin anomalisi olan hastalar elenerek belirlenmiş bu faktörlerin dışında, kadın ve erkeğin açıklanamayan infertilite durumunda gebelik ve implantasyon sürecine etki yapan faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmada kontrollü ovaryum hiperstimülasyonu sonrası uygulanan intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) sonrası IVF/ICSI sonuçlarını etkileyen faktörlerden gonadotropin dozu, kadın yaşı, yardımcı üreme teknikleriyle yapılan deneme sayısı, bazal hormon değerleri, endometrium kalınlığı, antral folikül sayımı gibi parametrelerin etkilerinin araştırılması amaçlandı. Belirlenen dozda rekombinant FSH/FSH+LH üçüncü günde kullanılmaya başlanarak ortalama 5-6 gün devam edildi. Foliküller 14mm ve üzeri olduğunda veya indüksiyonun 6.gününde LH yükselmesine bağlı ovülasyonun riskine karşı GnRH antagonisti kullanıldı. Foliküller 18 mm ve üzeri olduğunda rekombinant hCG kullanıldı ve 34. veya 36. saatte oosit toplama işlemi uygulandı. Toplanan oositler denüstasyon işlemine tabii tutularak olgun aşamadaki oositlere, seçilmiş spermler ile mikroenjeksiyon işlemi uygulandı. Her sabah yapılan embriyo kontrollerinde fertilizasyon, embriyo ve blastomer gelişimi takip edilerek, kaliteli embriyo seçildi ve eş zamanlı olarak embriyonel süreçle senkronize hazırlanmış, uygun endometrial kalınlığa sahip uterusu embriyo transferi gerçekleştirildi. Bütün hastalarda embriyo transferinden 12 gün sonra beta-hcg kan değeri ile gebelik test edildi.

Normal yanıt veren bu hasta grubunda, benzer antagonist protokoller uygulandıktan sonra, taze siklus embriyo transferi yapılarak sonrasında elde edilen gebelik oranları ve diğer çeşitli hormonal sonuçlar irdelendiğinde hCG günü E2 değeri arttıkça endometriyal kalınlıkta artış olduğunu ve bu artışın istatistiki olarak anlamlı bulunduğu saptanmıştır ($p=0,046$). Uygulanan gonadotropin dozu arttıkça toplanan yumurta sayısı ve dolaylı olarak elde edilen M2 oosit sayısı azaldığı gibi gebelik oranları da azalmaktadır ($p=0,001$, $p=0,034$). Bu çalışmada kalite olarak oldukça yakın kalitedeki embriyoların (1.kalite ve 2.kalite) gebelik oluşturma potansiyeline

bakılmıştır. Gebelik sonuçlarını transfer edilen embriyo kalitesine göre yorumlayacak olursak 1.kalite embriyo ile 2.kalite embriyonun transferi için aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Kalite olarak birbirine oldukça yakın embriyoların transferinde, transfer gününün gebelikle arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, beşinci gün embriyo transferinin daha başarılı olduğu sonucuna varılmıştır (p:0,034).

Çalışmamızda infertilitesi açıklanamayan hasta grubunda gonadotropin dozu, E2 değeri, embriyo transfer günü ve gelişen embriyo sayı ve kalitesinin gebeliği belirleyici olabileceği anlaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ovaryen Stimülasyon, İmplantasyon, IVF/ICSI sonuçları



2. ABSTRACT

The Effects Of Embronic And Hormonal Factors On Implantation Process In ICSI Applications

There are many factors affecting clinical pregnancy outcomes after in vitro fertilization. In this study, it was aimed to investigate the factors affecting the pregnancy and implantation process in unexplained infertility of men and women, apart from these factors determined by elimination of advanced maternal age, male factor, polycystic ovary syndrome, endometriosis, patients with poor ovarian response and uterine anomaly. The aim of this study was to investigate the effects of parameters such as gonadotropin dose, female age, assisted reproductive techniques, basal hormone values, endometrial thickness, antral follicle count among the factors affecting IVF / ICSI results after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) after controlled ovarian hyperstimulation. Recombinant FSH / FSH + LH was started on the third day and continued for an average of 5-6 days. The GnRH antagonist was used to counter the risk of ovulation due to LH elevation when follicles were 14 mm or more or on the 6th day of induction. Recombinant hCG was used when follicles were 18 mm or more and oocyte collection was performed at 34 or 36 h. The collected oocytes were subjected to denudation and microinjection process was performed with selected sperms. Each morning, embryo controls were followed by fertilization, embryo and blastomer development, and a quality embryo was selected, and simultaneous embryo transfer to the uterus of the appropriate endometrial thickness was performed synchronized with the embryonic process. All patients were tested for pregnancy with beta-hcg blood value 12 days after embryo transfer. In this group of patients who responded normally, after similar antagonist protocols were applied, the pregnancy rates obtained after fresh cycle embryo transfer and various other hormonal results were examined, it was found that the increase in endometrial thickness increased as the E2 value on day hCG ($p = 0.046$). As the dose of gonadotropin increased, the number of eggs collected and the number of M2 oocytes obtained indirectly decreased as pregnancy rates ($p = 0.001$, $p = 0.034$). In this study, the potential of generating pregnancy of very close quality embryos (1st quality and 2nd quality) is examined. If we interpret the pregnancy results according to the quality of the transferred embryos, there is no statistically significant difference

between 1st quality embryo and 2nd quality embryo transfer. When we examine the relationship between pregnancy rates and transfer day, with the embryos that are very close to each other in terms of quality, it was concluded that embryo transfer on the fifth day was more successful (p: 0.034). In our study, it was found that gonadotropin dose, E2 value, embryo transfer day and developing embryo number and quality could be determinant in pregnancy in infertility patients.

Keywords: Ovarian Stimulation, Implantation, IVF / ICSI results



3. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite tedavisinin temel amacı hastayı gebeliğe ulaştırmaktır. Genel olarak söz edecek olursak embriyonun ana rahmine tutunabilmesi için gerekli koşullar; günüyle uyumlu ve kaliteli bir embriyoyu , embriyo ile senkron zamanda uygun endometriyal kalınlık ve hormon seviyesindeyken anneye uygun şekilde transfer etmek olduğu bilinmektedir (Chen , 2013, Roque , 2018, Teh, 2016, Cakmak , 2011). Endometrial alıcılık, yardımcı üreme döngülerinde sağlıklı bir gebeliğin kurulmasında çok önemli bir rol oynamaktadır. Yardımla üreme döngülerinde çok sayıda değişken başarılı implantasyon ve gebelik sonucunu etkilemektedir. Endometriumun “implantasyon penceresi” adı verilen anahtar faktör olduğu, blastosist sinyallerinin azami endometriyal alıcılık süresine uygun olarak kısa bir süre olduğu, bu sırada insan embriyosunun sekretuar fazda endometriuma yaklaştığı tespit edilmiştir. Doğal adet döngüsü sırasında endometriyum, hormonların sürekli etkisi altındadır, olgunlaşan foliküllerden salgılanmakta olan östradiol (E2) ve daha sonra korpus luteumdan salgılanan progesterondan (P) etkilenir (Fritz,2011). Bu hormonlar doğrudan ve dolaylı olarak endometrial proliferasyon, transformasyon ve sekresyon fazlarına yol açarlar ve bu işlemler endometrium kalınlığı ve düzeninde belirgin değişiklikler meydana getirir (Bellver, 2018). Proliferatif faz sırasında endometriyum kalınlaşır ve böylece plasenta gelişimini tamamlayana kadar ilk birkaç hafta içinde implante olacak embriyo için bağlanma ve beslenme açısından ideal bir ortam sağlar (Bazer , 2009). Endometriyumun ovulatuvar siklus durumu bu nedenle çok önemlidir. IVF ve ICSI tedavilerinin başarısının endometriumun durumuyla yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (Salamonsen ,2016).

Hem endometrial alıcılık hem de embriyo kalitesi morfolojik olarak değerlendirilmiş ve implantasyonun tahmin ediciler üzerinde çalışılmıştır. Çeşitli çalışmalar endometrial kalınlık ve anatomik özelliklerin döngü ve gebelik sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirmiştir, ancak elde edilen sonuçlar tartışmalıdır (Anthea B. M,2019, Enders AC,1986, Diedrich K, 2007, Bentin-ley U ,1999, Bilgic BE. ,2018, De Sutter P ,1996, Van Blerkom, J.1992, Rattanachaiyanont M, 1999, Ebner T,2008). Sonuçların belirsizliği , çalışmalardaki stimülasyon protokollerindeki

farklılıklardan veya hasta özelliklerindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Açıklanamayan infertilite olguları IVF uygulamalarında halen tartışmalı bir grup olarak yer almaktadır. Çiftlerin yaklaşık olarak %15-%30 arasındaki bir grubunu kaplayan açıklanamayan infertiliteye sahip hastalarda rutin laboratuvar testleri normal sınırlar içinde yer almakta ve bu grup için yeni açıklamalara gerek görülmektedir. Açıklanamayan infertilite tanısı için çeşitli öneriler bulunmaktadır. Kadın partnerin artan yaşı, azalan oosit kalitesi ve embriyo kalitesi, embriyo aneuploidisi, yaşam tarzı, sigara veya alkol tüketimi, tubal fonksiyon kusurları, metabolik bozukluklar, obezite veya zayıf olma, sub-klinik endometriozis, sperm DNA hasarları ve implantasyon hataları olarak özetlenebilir (Nandi, 2016, ASRM 2008).

Bir alıcı endometriyum şüphesiz ki başarılı implantasyon ve gebelikle sonuçlanmaktadır. Çeşitli sitokinler, lösemi inhibe edici faktör gibi biyokimyasal faktörler interlökin-1 ve bazı kemokinlerin endometrial alıcılıkta rol oynayabileceği düşünülmektedir (Nandi, 2016). Subfertilite endometriumda bu faktörlerin ve hormonların farklı etkileşiminden ortaya çıkabilir. Bu konuda henüz bir fikir birliği gelişmemiştir ve bunu tespit edecek standart bir test de geliştirilmemiştir.

Bu çalışmada, stimülasyon yöntemi ve dozunun, endometrium kalınlığının, embriyo kalitesinin ve endokrin faktörlerin gebelik başarısı üzerinde ne düzeyde etkili olduğunu araştırmak amacı ile retrospektif olarak, 2019 ocak-mayıs ayları arasında toplam 675 siklus içerisinde dışlanma kriterleri olan; ileri anne yaşı, erkek faktörü, polikistik over sendromu, endometriyozis, zayıf overyan yanıtı hastalar ve uterin anomalisi olan hastalar elenerek 86 IVF / ICSI döngüsü dahil edilebilmiş ve dosya taramaları gerçekleştirilmiştir.

4. GENEL BİLGİLER

İnfertilite, üreme süreçlerine zarar veren artan toksik ortamlarımız ve doğurganlığı etkileyen artan obezite olguları gibi birçok nedenden ötürü hızla artmaktadır. Peri-implantasyon anında uterus boşluğunda çok küçük sıvı hacminde bulunan faktörlerden bir mikro ortam oluşur. Bu faktörler, blastosist gelişimi ve implantasyonu için son adımlar için gerekli koşulları sağlar. Hamilelik oluşumunda uterus sıvısındaki faktörlerin hayati rolü büyük hayvan modellerinde gösterilmiştir ve insanlardakine benzerlik göstermektedir. İnsan embriyosu genel olarak uterus boşluğuna girintili bir blastosist olarak girer, daha sonra doğru oryantasyonla uterusu tutunur ve yerleşir. Embriyonun ilerleyen safhalarda bebeği oluşturacak kısmı olan iç hücre kitlesi, uterusun fundus bölgesindeki uterin bağlanma bölgesine bakar (Bazer ,2009). Sonradan oluşan pinopodlar yardımıyla endometrial epitel hücrelerinin arasına bağlanır ve sinsisyotrofoblastik istila hamilelik için esastır. Bununla birlikte, bu tür bağlanma ve istila işlemlerinin türler arasında biraz farklı olduğunu not etmek gerekir (Salamonsen , 2016). Hayvan modellerinden dersler alınabilse de, insan implantasyonunu tam olarak anlamamız için, moleküler implantasyon olaylarına bakılmalıdır.

Başarılı bir implantasyon, embriyo ve endometriyumun senkron gelişimini gerektirir. Endometrial alıcılık, genel olarak döngünün sekretuar fazının ortalarında aktiftir ve endometrial hücrelerin progesteron kaynaklı farklılaşmasından kaynaklanmaktadır.

Alıcının uygun bir şekilde geliştirilmemesi başarısız veya yetersiz implantasyona neden olur ve dolayısıyla devam eden gebeliğe yol açmaz. Blastosist, implantasyon sürecini tetikleyerek, tutunma, bağlanma ve uterus boşluğu içindeki endometrial epitel istilasını başlatır. Bu nedenle uterus sıvısı tarafından sağlanan mikro-ortam, implantasyon için esastır. Endometrial sıvı analizi, sitokinler, kemokinler, proteazlar, antiproteazlar ve implantasyonla ilgili blastosist fonksiyonlarını modüle eden diğer faktörleri tanımlamıştır (Anthea ,2019). Embriyo implantasyonu üremede anahtar bir süreçtir ve yardımcı üremenin başarı oranlarının iyileşmesi durumunda aşılması gereken diğer sınırlardan biri olarak kabul edilmektedir. Implantasyon genel olarak üç aşamaya bölünebilir: apozisyon, tutunma ve invazyon (Bazer , 2009, Salamonsen , 2016, Anthea , 2019). Apozisyon sırasında, rahim içi yüzeyinde genelleştirilmiş stromal ödem ile geliştirilen alıcı endometriyum üzerinde çok sayıda küçük pinopod

sitotrofoblastın dış yüzeyindeki mikrovilli'ler ile birbirine geçmektedir (Enders , 1986) .

4.1. Endometrial Reseptivite ve Kontrollü Overyan Hiperstimülayon

Geç foliküler fazda periferal progesteron seviyesinin yükselmesinin endometrium ve implantasyon penceresi üzerinde, gelişen embriyo ile endometrium arasında asenkroniteye neden olduğu görülmüştür (Vasquez ,2018). Stimüle edilen siklularda oosit toplama günü endometrial matürasyon gelişirken, son oosit matürasyon gününde progesteron seviyesi 1,5 ng/ml üzerinde olan hastaların farklı endometrial gen ekspresyon profilleri olduğu gözlemlenmiştir (Drakopoulos ,2019) .

Ovaryum stimülasyonu sırasında prematür progesteron yükselişinin nedenleri henüz açıklanamamıştır; ancak yakın zamanda yapılan çalışmalara yüksek doz FSH ile stimülasyonun progesteron seviyesinde artışa neden olabileceğine işaret etmektedir (Dvořan ,2018).

Fertilizasyon ve implantasyon oranları 1 ng/mL eşliğinde bir fark göstermezken; 1.5 ng/mL eşliğinin üstünde gebelik ve implantasyon gözlenmemiştir (Lawrenz, 2017).

Endometrial reseptivite (alıcılık), özel bir dizi faktörün endometriumu geçici olarak embriyonik implantasyon için reseptif hale getirmesiyle olan bir durumdur. Embriyonun implantasyonuna izin veren bu sürece 'implantasyon penceresi' adı verilmektedir.

Bununla birlikte, kontrollü overyan hiperstimülasyonunun (KOH) YÜT siklusları boyunca endometrial reseptiviteyi olumsuz etkilediği öne sürülmüştür (Valbuena ,1999). Bu etkileşim, folliküler faz boyunca estradiol (E2) ve progesteronun (P) suprafizyolojik düzeyleri tarafından yönlendirilir ve bu da morfolojik ve biyokimyasal endometrium değişikliklerine ve doğal döngülerden daha gelişmiş bir endometriuma yol açar (Teh , 2016).

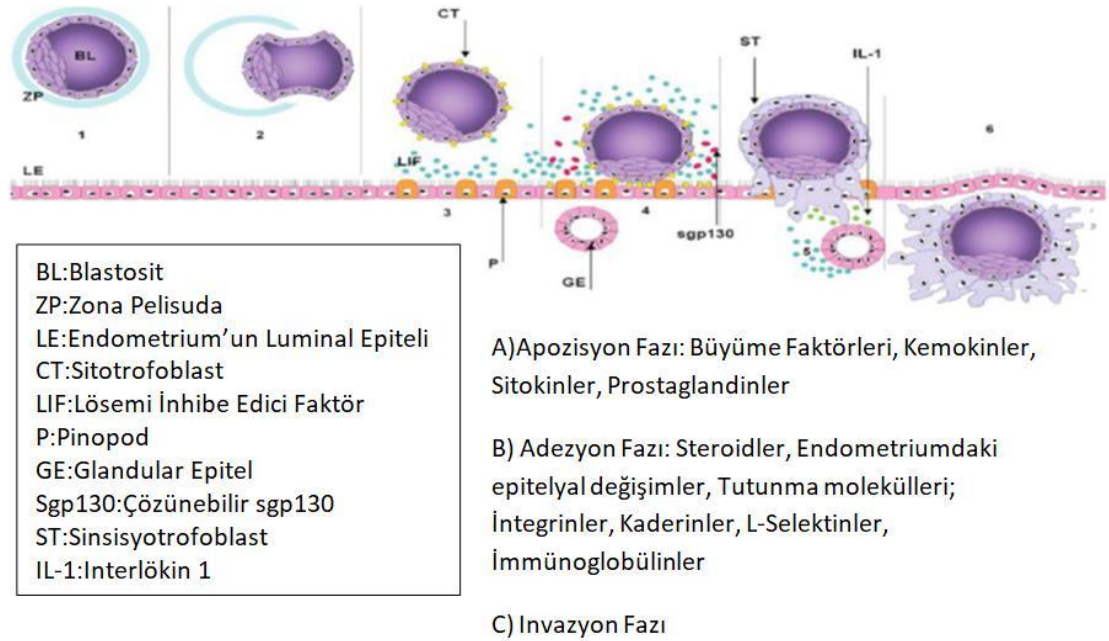
Sonuçta, bu fizyolojik değişiklikler tedavilerin başarı oranlarını etkileyebilir. Bu değiştirilmiş hormon seviyelerinin, endometriyum ve transfer edilen embriyoların implantasyon başarısızlığından sorumlu bir endometrial çevreye yol açtığı gösterilmiştir.

İmplantasyon, yardımcı üreme tekniklerinin başarısı için önemli adımlardan birini temsil eder.

Etkililiği üç ana parametreye dayanır:

- Embriyo kalitesi,
- Endometriyal alıcılık (ER)
- Dengeli bir embriyo-endometriyum etkileşimi .

İmplantasyon blastosist evresindeki embriyonun uterus mukozasına sıkı veya gevşek bir biçimde bağlanmasıdır . İmplantasyon penceresi takriben siklusun 19-21. günleri arasında aktif olarak implantasyona izin vermektedir (Wilcox A.J. 1999) . Embriyo ile endometrium arasındaki iletişim ve apozisyon, adhezyon ve invazyon fazlarını aşağıdaki şekillerde incelemek mümkündür.

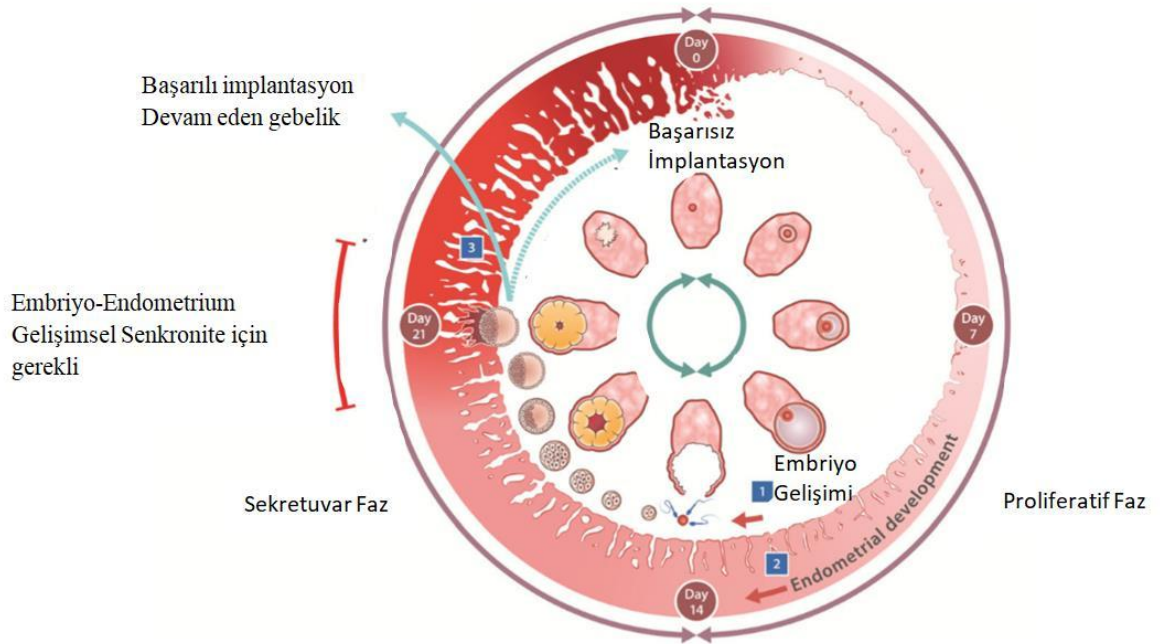


Şekil 1. İmplantasyon Aşamaları Justine S. Fitzgerald ve Ark., 2008

4.2. İmplantasyon Aşamaları

(1) Zona pellucida ile çevrili uterus serbest yüzen blastosistin şematik gösterimi. Blastosist bir trofektoderm ile bir iç hücre külesinden oluşur. Parakrin sinyalleme (tanımlanmamış) muhtemelen blastosisti varsayılan implantasyon bölgelerine çeker ve (2) zona pellusida'dan blastosistin çıkışı gibi sonraki aşamaları senkronize eder ve düzenler. (3) Blastosistin, implantasyon penceresinin başlangıcında endometriyuma kademeli olarak eklendiğini, burada endometrial reseptiviteyi iki olası biyobelirteçle

tanımlandığını gösterir: pinopodlar ve LIF. LIF, implantasyon sırasındaki endometriyum aracılığıyla maksimum şekilde ifade edilir ve blastosist, LIF reseptörünü eksprese eder. (4) 'te blastosist endometriyuma yapışır ve daha sonra LIF'in kendisini üretirken endometriyumda, gp130 ve LIF reseptörü üretimi artar. Çözünabilir gp130'un konsantrasyonu ve endometriyal yüzeydeki pinopodların görünümü artar. Adhezyon, trofoblast hücrelerinin, (5) 'de belirtildiği gibi iç sitotrofoblast ve dış sinsitiyotrofoblast katmanlarına farklılaşmasına neden olur, sinsisyotrofoblast, luminal epitelini istila eder; ve blastosist, endometriyumda LIF ekspresyonunu tetikleyen IL-1 gibi sitokinleri salgılamaya başlar. (6) 'da implantasyon tamamlanmış, İmplantasyon penceresi kapanmıştır. Bu nedenle, embriyo ve endometriyumun, blastosistin implantasyonunu teşvik etmek için LIF ve diğer sitokinlerin salgılanması yoluyla aktif bir şekilde iletişim kurması önerilmektedir (Justine S. Fitzgerald ve Ark., 2008).



Şekil 2. Başarılı implantasyonda ilişkili faktörler (Teh ve Ark., 2019)

4.3. Başarılı İmplantasyon Koşulları

Embriyo-endometrium senkronizasyonu başarılı implantasyon için kritiktir. Embriyo olgunlaşması ve endometrial gelişim iki bağımsız ve sürekli işlemdir. Erken embriyo ve rahmin aynı anda ve aynı hızla başarılı bir şekilde implantasyona başlamaya hazır olacakları şekilde geliştikleri zaman dilimi 'senkronizasyon' olarak tanımlanır. Birçok farklı etkinlik IVF'te rutin olarak kullanılan kontrollü over hiperstimülasyon da dahil olmak üzere, embriyo-endometrial senkronizasyonu potansiyel olarak bozabilir. İnsanlarda, embriyo-endometrial gelişim asenkronitesinin 3 günden ($\pm 1,5$ gün) daha fazla olduğu durumlarda implantasyon oranlarının önemli ölçüde azaldığına dair bazı kanıtlar vardır. Fonksiyonel bir embriyo, alıcı bir endometriyum ve embriyo-endometriyum arasındaki senkronizasyon, başarılı implantasyon için üç ön koşuldur. Yukarıdaki şekil (şekil 2) endometriyum ve embriyo arasındaki gelişimsel senkronizasyonu bir 'döngü' içinde göstermektedir. İmplantasyon başarısızlığının ana nedenleri not edilmiştir: (1) Embriyo gelişimsel kusurları, örneğin kromozomal anomaliler. (2) Endometrial gelişimsel bozukluklar, örneğin luteal faz yetersizliği, endometriyal emilimde azalma. (3) Embriyo-endometrial gelişimsel asenkronizasyon (Teh ve Ark., 2019).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif çalışmamızda, Acıbadem Maslak Hastanesi, Tüp Bebek Ünitesi'nde 2019 yılı Ocak-Mayıs ayları arasında embriyo transferleri gerçekleşmiş 275 siklus içinden dışlanma kriterleri olan; ileri maternal yaş, erkek faktörü, tanım olarak polikistik over, zayıf ovaryum yanıtı , endometriyozis ve uterus anomalisi ile uyumlu hastalar çıkarıldığında kalan 120 siklustan GnRH antagonisti ile hipofizer down-regülasyon yapılan benzer kontrollü ovaryum hiperstimülasyonuna sahip tedavi döngüleri seçilerek toplam 86 tedavi döngüsü için dosya taraması gerçekleştirildi.

Kontrollü ovaryum hiperstimülasyonu tedavisi uygulanırken doz; kadın yaşı, yardımcı üreme teknikleriyle yapılan deneme sayısı, ultrason muayenesi sonucu antral folikül sayısına bağlı olarak belirlendi. Belirlenen dozda rekombinant FSH/FSH+LH üçüncü günde kullanılmaya başlanarak ortalama 5-6 gün devam edildi. Foliküller 14mm ve üzeri olduğunda veya indüksiyonun 6.gününde LH yükselmesine bağlı ovülasyonu engellemek amacı ile GnRH antagonisti kullanıldı. Foliküller 18mm ve üzeri olduğunda rekombinant hCG kullanıldı, HCG günü E2 ve progesteron tayinleri için kan örnekleri alındı ve bunu takiben 34. veya 36. Saatte oosit toplama prosedürü uygulandı. Toplanan oositler denüstasyon işlemine tabii tutularak kümülüs hücrelerinden temizlendi, olgun aşamadaki oositlere (M2-metafaz 2), seçilmiş spermiler ile mikroenjeksiyon işlemi uygulandı. Her sabah yapılan embriyo kontrollerinde fertilizasyon, embriyo ve blastomer gelişimi gün gün takip edilerek, kaliteli embriyo seçildi ve eş zamanlı olarak embriyonel süreçle senkronize hazırlanmış, uygun endometrial kalınlığa sahip uterusu embriyo transferi gerçekleştirildi. Bütün hastalarda embriyo transferinden 12 gün sonra beta-hcg kan değeri ile gebelik test edildi. Embriyo değerlendirilmesi Alpha – Eshre, ASRM kurallarına göre yapıldı (Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology 2011). Bu yöntemle göre erken embriyo sınıflaması ve blastokist sınıflaması aşağıdaki gibidir.

Tablo.1. Bölünme Evresinde Embriyo Sınıflaması (Eshre ASRM Alpha ,2011)

| | |
|-----------|---|
| 1. Kalite | Eşit blastomer büyüklüğüne sahip granülasyon göstermeyen %0-5 oranında fragmantasyon içeren embriyo |
| 2. Kalite | Eşit blastomer büyüklüğüne sahip, %5-10 oranında fragmantasyon içeren veya granülasyona sahip embriyo |
| 3. Kalite | Çok az blastomer farklılığı var, fragmantasyon %10 oranında ve granülasyon var |
| 4. kalite | Blastomer sayısı net değil fragmantasyon %30 dan fazla, ileri granülasyon |

Tablo 2. 4. Günde Embriyo Gelişimin Sınıflandırılması (Alpha, Eshre,ASRM,2011)

| | |
|-----------|--|
| 1. Kalite | Erken blastosist, kavitasyon gözlenen ve vakualizasyon gibi anomali içermeyen embriyo |
| 2. Kalite | Morula veya birleşmiş embriyo morfolojisine sahip anomalinin bulunduğu embriyo |
| 3. Kalite | Morula ya da birleşmiş embriyo morfolojisine sahip iki üç anomalinin bulunduğu embriyo |
| 4. Kalite | On ya da daha fazla blastomer bulunan herhangi bir birleşme göstermeyen embriyo |

Tablo 3. Blastokist Aşamasındaki Embriyonun Trofektoderm Değerlendirmesi

| | |
|---|--|
| A | Birbirine sıkıca bağlı birçok hücreden oluşan düzenli epitel yapının varlığı |
| B | Gevşek olarak bağlı birkaç hücreden oluşan epitel yapısı |
| C | Çok az ve büyük hücrelerden oluşan epitel yapısı |

Tablo 4. Blastokist Aşamasındaki Embriyonun İç Hücre Kitlesinin Değerlendirmesi

| | |
|---|---|
| A | Çok sayıda hücrenin sıkı bir şekilde paketlenmiş görünümü |
| B | Çok sayıda hücrenin gevşek bir şekilde paketlenmiş görünümü |
| C | Çok az sayıda hücre içermesi |

Hastaların stimülasyon sürecindeki ilaç dozları, hormon değerleri, oosit sayıları, embriyo kaliteleri, uterin özellikleri, transfer edilen embriyo kalitesi ve transfer zamanı, transfer sonrası beta hCG test sonuçları vb. taranarak, farklı faktörlerin gebelik sonucu üzerine etkileri incelendi.

Veriler SPSS 20.0 versiyonu ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Sürekli değişkenler datanın dağılım özelliğine göre Student's t-test ya da Pearson Korelasyonu ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler ise ki-kare testi ile değerlendirildi. $P < 0,05$ istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

Tablo 5.Olguların demografik verileri

| n= 86 | n | Ortalama± SD | Minumum- Maksimum |
|--|----|-----------------|-------------------|
| Kadın yaşı | 86 | 28,93± 3,59 | 21-35 |
| Erkek yaşı | 86 | 32,40± 4,41 | 22-44 |
| Vücut kitle indeksi (kg/m ²) | 74 | 24,18±4,39 | 16,00- 35,60 |
| Antimüllerian hormon (AMH)(ng/dl) | 15 | 1,86±1,45 | 0,60- 5,2 |
| Estradiol (E2) | 29 | 107,82±301,27 | 0,60-1659,00 |
| Luteinizan hormon(LH) IU/ml | 36 | 4,81±2,99 | 0,00- 13,00 |
| Prolaktin (PRL)(IU/ml) | 25 | 13,32±6,80 | 1,20-31,00 |
| Tiroid stimulan hormon | 60 | 2,09±1,13 | 0,1-5,9 |
| Folikül stimulan hormon (IU/ml) | 35 | 6,55±3,35 | 0,3-18,20 |
| HCG günü Progesteron | 71 | 1,08±1,40 | 0,10-11,10 |
| HCG günü E2 | 71 | 2085,24±1175,0 | 426,00-6180,00 |
| AFC Sağ | 48 | 7,02±3,40 | 2,00-17,00 |
| AFC Sol | 48 | 7,00±3,84 | 0,00-20,00 |
| Toplam Gn ünitesi | 86 | 2774,28±1380,82 | 1100,00-7800,00 |
| HCG günü endometrium kalınlığı (mm) | 56 | 10,83±2,37 | 6,00-18,70 |
| Toplanan Oosit Sayısı | 86 | 10,93±4,66 | 4,00-20,00 |
| Toplam MII Oosit Sayısı | 84 | 7,42±3,87 | 1,00-15,00 |

Tablo 6. Gebe olan ve olmayan olgularda klinik ve endokrin parametrelerin karşılaştırılması

| | Gebe | Gebe değil |
|--|-----------------|-----------------|
| | 51 | 35 |
| Kadın yaşı | 28,53±3,54 | 29,52±3,64 |
| Erkek yaşı | 32,12±4,42 | 32,66±4,42 |
| Vücut kitle indeksi (kg/m ²) | 24,59±4,54 | 23,65±4,20 |
| Antimüllerian hormon (AMH) (ng/ml) | 1,87±0,34 | 1,83±0,3 |
| Estradiol (E2) Bazal (pg/ml) | 52,58±4,14 | 52,01±4,42 |
| Luteinizan hormon (LH) IU/ml | 4,79±3,24 | 4,85±2,48 |
| Prolaktin (PRL) | 15,25±6,69 | 10,44±4,2 |
| Tiroid stimulan hormon | 2,02±0,92 | 2,20±1,3 |
| Folikül stimulan hormon (IU/ml) | 5,98±2,49 | 7,97±4,77 |
| HCG günü Progesteron Pg/ml | 0,92±0,71 | 0,96±0,73 |
| HCG günü E2 (pg/ml) | 2315,5±1320,73 | 1751,76±838,23 |
| Antral folikül sayısı | 8,53±3,9 | 5,20±4,48 |
| HCG günü endometrium kalınlığı (mm) | 11,06±2,48 | 10,58±2,26 |
| Toplam Gonadotropin Dozu (IU) | 2514,22±1135,22 | 3153,23±1619,32 |
| Başlangıç Endometrium Kalınlığı (mm) | 3,5±1,5 | 4,99±2,07 |
| Toplanan yumurta sayısı | 12,31±4,54 | 8,91±4,12 |
| MII Oosit Sayısı | 8,58±3,63 | 5,71±3,61 |

Gebe olan ve olmayan grupların klinik ve endokrin değerlerinin karşılaştırılmasında FSH ve oosit toplama günü progesteron değerinin gebelerde daha düşük olduğu görülmüştür (p=0,040, p=0,030).

Tablo 7. hCG Günü E2 ve P4 Değerlerinin hCG Günü Endometrial Kalınlıkla İlişkisi, korelasyon analizi

| | | HCG Günü Endometrial Kalınlık |
|------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| HCG Günü Östradiol n=54 | Pearson Korelasyonu P Değeri | 0,325* 0,016 |
| HCG Günü Progesteron n=52 | Pearson Korelasyonu P Değeri | -0,186 0,186 |

*Korelasyon P<0,05 düzeyinde anlamlıdır.

| | Ortalama ± STD | |
|--------------------------|---------------------|---------------------|
| | Gebelik VAR n:42 | Gebelik YOK n:29 |
| hCG Endometrial Kalınlık | 11,06 ± 2,48 | 10,58 ± 2,26 |
| hCG GÜNÜ PROG | 0,92 ± 0,71 | 1,31 ± 2,02 |
| hCG GÜNÜ E2 | 2315,5 ± 1320,73 | 1751,76 ± 838,23 |

hCG günü E2 değeri arttıkça endometriyal kalınlıkta artış olduğunu ve bu artışın istatistiki olarak anlamlı bulunduğunu söyleyebiliriz. hCG günü Progesteron düzeyi ile endometriyal kalınlık arasındaki negatif korelasyon ise istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 8. hCG günü Progesteron degeri ile gebelik arasındaki ilişki

| | Gebelik | N | Ortalama | Std. Sapma |
|-------------------------|---------|----|----------|------------|
| hCG Günü Progesteron | Var | 42 | 0,92 | 0,71 |
| | Yok | 29 | 1,31 | 2,02 |

* P< 0,050

hCG günü Progesteron değeri artışı aynı siklus içinde transfer yapmak açısından bize ipuçtu vermektedir. Yukarıdaki analizde de gördüğümüz üzere istatistiki olarak anlamlı bulunan progesteron seviyesi yükseldikçe gebelik oranı düşmektedir.

Çalışmamızda gebe olan ve olmayan gruplar arasında stimülasyon gün sayısı, antral folikül sayısı, HCG ve Opu günü endometrium kalınlığı açısından farklılık bulunmamıştır.

Oosit parametreleri incelendiğinde, gebe olan grupta olmayan gruba göre daha yüksek sayıda total oosit, metafaz 2 oosit ve fertilize oosit sayısı gözlemlendi (P:0,001). Bu durumun kontrollü overyan hiperstimülasyonda kullanılan dozla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Tablo 9. Transfer Edilen Embriyo Kalitesi ile Gebelik Durumu Arasındaki İlişki

| | Geçerli | | Geçersiz | | Total | |
|---|---------|--------|----------|-------|-------|------|
| | N | Oran | N | Oran | N | Oran |
| Gebelik vs Transfer Edilen Embriyo Kalitesi | 85 | 98,80% | 1 | 1,20% | 86 | 100% |

| | | | ET Emb. Kalitesi | | Total | |
|-----------------------------|--------|-----------------------------|-----------------------------|--------|--------|------|
| | | | 1 | 2 | | |
| GEBELİK | VAR | Sayı | 20 | 31 | 51 | |
| | | β -hCG (+) içindeki % | 39,20% | 60,80% | 100% | |
| | | ET Emb. Kalitesi içindeki % | 64,50% | 57,40% | 60% | |
| | | Totalin %'si | 23,50% | 36,50% | 60% | |
| | | Sayı | 11 | 23 | 34 | |
| | YOK | β -hCG (+) içindeki % | 32,40% | 67,60% | 100% | |
| | | ET Emb. Kalitesi içindeki % | 35,50% | 42,60% | 40% | |
| | | Totalin %'si | 12,90% | 27,10% | 40% | |
| | | TOTAL | Sayı | 31 | 54 | 85 |
| | | | β -hCG (+) içindeki % | 36,50% | 63,50% | 100% |
| ET Emb. Kalitesi içindeki % | 100% | | 100% | 100% | | |
| Totalin %'si | 36,50% | | 63,50% | 100% | | |

Gebelik sonuçları pozitif gelen hastaların % 60,8'i 2.kaliteyken, %39,2'sinin 1.kalite embriyolar olduğunu görüyoruz. Birinci kalite embriyo transferi yapıлып pozitif

sonuç alınan hasta oranı %64,5 iken, ikinci kalite embriyo transferi yapıp pozitif sonuç alınan hasta oranı ise benzer şekilde %57,4'tür. Dolayısıyla gebelik sonuçlarını transfer edilen embriyo kalitesine göre yorumlayacak olursak 1.kalite embriyo ile 2.kalite embriyonun transferi için aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmediğini söyleyebiliriz. 3. Kalite (G3) embriyo transferi çok nadiren, başka seçenek bulunmadığı durumlarda yapılmaktadır. Buna ilave olarak araştırmaya dahil edilen hasta profilinde G3 embriyo transfer edilen hasta bulunmamaktadır.

Tablo 10.Gebelik Durumunun ET günü ile ilişkisi

| Gebelik vs Transfer Edilen Embriyo Kalitesi | Geçerli | | Geçersiz | | Total | |
|--|---------|------|----------|------|-------|------|
| | N | Oran | N | Oran | N | Oran |
| | 86 | 100% | 0 | 0% | 86 | 100% |

| | | | Transfer Günü | | | Total |
|----------------|-----|---------------------------|---------------|--------|--------|--------|
| | | | 3 | 4 | 5 | |
| Gebelik Durumu | VAR | Sayı | 7 | 8 | 36 | 51 |
| | | Gebelik Durumu içindeki % | 13,70% | 15,70% | 70,60% | 100% |
| | | Transfer Günü içindeki % | 38,90% | 57,10% | 66,70% | 59,30% |
| | | Total içindeki % | 8,10% | 9,30% | 41,90% | 59,30% |
| | YOK | Sayı | 11 | 6 | 18 | 35 |
| | | Gebelik Durumu içindeki % | 31,40% | 17,10% | 51,40% | 100% |
| | | Transfer Günü içindeki % | 61,10% | 42,90% | 33,30% | 40,70% |
| | | Total içindeki % | 12,80% | 7% | 20,90% | 40,70% |
| Total | | Sayı | 18 | 14 | 54 | 86 |
| | | Gebelik Durumu içindeki % | 20,90% | 16,30% | 62,80% | 100% |
| | | Transfer Günü içindeki % | 100% | 100% | 100% | 100% |
| | | Total içindeki % | 20,90% | 16,30% | 62,80% | 100% |

Üçüncü gün, dördüncü gün ve beşinci gün yapılan transferlerin gebelik sonucuna göre dağılımını inceleyecek olursak, 3. ve 4.günlerde yapılan transferlerin gebelikle

sonuçlanma oranı hemen hemen birbirine yakınken (13,7% ve 15,7%) 5.gün transferlerinde elde edilen gebeliklerin oranı diğer gruplara göre istatistiki olarak oldukça yüksek oranda (70,6%) saptanmıştır. Bu durumda, yeterli sayı ve kalitede embriyoya sahip vakalarda mümkün olduğu durumda beşinci gün transferi yapmakta fayda olacaktır. İlaveten, her grup kendi içinde değerlendirilecek olursa transferi 3.günde yapılan vakaların pozitif gebelik sonucu alma oranı %38,9 iken, aynı oran 4.günde transferi yapılan vakalarda %57,1 ve beşinci günde yapılanlarda %66,7'dir.

Tablo 11.Gonadotropin Dozuna Göre Toplanan Oosit Sayısı ve M2 Sayısı

| | Ortalama | STD. Sapma | N |
|-------------------------|----------|------------|----|
| Gonadotropin Dozu | 2774,28 | 1380,822 | 86 |
| Toplanan Yumurta Sayısı | 10,93 | 4,662 | 86 |
| M2 Sayısı | 7,42 | 3,869 | 84 |

| | | Gonadotropin Dozu |
|-------------------------------|---------------------|-------------------|
| Toplanan Oosit Sayısı n:86 | Pearson Korelasyonu | -0,243 |
| | P Değeri | 0,024 |
| MII Oosit Sayısı n:84 | Pearson Korelasyonu | -0,223 |
| | P Değeri | 0,041 |

| | Gebelik Durumu | N | Ortalama | Standart Sapma |
|--------------------------------|----------------|----|----------|----------------|
| Toplanan yumurta sayısı | VAR | 51 | 12,31 | 4,541 |
| | YOK | 35 | 8,91 | 4,119 |
| MII yumurta sayısı | VAR | 50 | 8,58 | 3,626 |
| | YOK | 34 | 5,71 | 3,614 |
| 2pn (Fertilize yumurta sayısı) | VAR | 51 | 6,33 | 3,445 |
| | YOK | 34 | 4,53 | 3,212 |

P:0,001

Yapılan korelasyon analizine göre $p < 0.05$ iken, istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde gonadotropin dozu arttıkça toplanan yumurta sayısı ve dolaylı olarak elde edilen M2 oosit sayısının azaldığı gözlemlenmiştir.

Tablo 12.Gonadotropin Dozu Artışının Gebelik Durumuna Etkisi

| Gebelikdurumu | | N | Ortalama | Standart Sapma |
|-------------------------|-----|----|----------|----------------|
| Gonadotropin Dozu | VAR | 51 | 2514,23 | 1135,226 |
| | YOK | 35 | 3153,23 | 1619,320 |
| Toplanan Yumurta Sayısı | VAR | 51 | 12,31 | 4,541 |
| | YOK | 35 | 8,91 | 4,119 |
| MII Oosit Sayısı | VAR | 50 | 8,58 | 3,626 |
| | YOK | 34 | 5,71 | 3,614 |

Gonadotropin dozu ile gebelik durumu arasındaki ilişki p değeri<0,05 iken analiz edildiğinde istatistiki olarak anlamlı bir şekilde (p:0,034), zıt yönlü bir ilişki içinde oldukları görülmüştür. Gonadotropin dozu arttıkça gebelik oranı azalmaktadır.

7. TARTIŞMA

Çalışmamızda temel olarak 35 yaş altında açıklanamayan infertil kadınlarda implantasyon süreci ve klinik gebelik incelenmiş ve buna etki yapan endokrin ve oosite ait faktörler ele alınmıştır. Gebe olan ve olmayan olguların değerleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca korelasyon analizleri ile bu değerlerin ne düzeyde etki yaptıkları incelenmiştir.

Çalışmamızda embriyo gelişim gününe uygun blastomer sayısı ve elde edilen kaliteli embriyo sayısı ile implantasyon potansiyeli ve gebelik arasında bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Çeşitli araştırmacılar embriyo kalitesi ile gebelik ilişkisi konusunda yaptıkları çalışmalar ile total embriyo sayısı, total kaliteli embriyo sayısı ile ilgili sonuçlar elde etmişlerdir (Cai,2011). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuç hasta grubuna özgü bir sonuç olarak da değerlendirilebilir. Çünkü 35 yaş üzeri kadınlarda oosit ve embriyo kalitesinin bozulduğu bilinmektedir.

IVF sonuçlarını önceden öngörme amacı ile çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Bunlardan en önemlisi de preimplantasyon embriyo kalitesi ile gebelik sonuçlarını öngörme stratejileridir. Önceki çalışmalar embriyo kalitesi ile ilgili skorlamaları içermektedir (Scott ve Smith, 1998; Tesarik ve Greco, 1999; Scott ve ark., 2000; Tesarik ve ark., 2000) Bu çalışmalarda embriyo kalitesi için bir puanlama sistemi geliştirilmiştir ve hastaların rahim içine transfer edilmek üzere embriyo seçiminde kullanılmıştır. Bu çalışmalarla erken embriyo gelişimini incelemek ve bu skorların tek başına IVF sonucunu doğru bir şekilde tahmin edip edemediğini test etmek için kullanıldı. Erken gelişim ile zigot ve embriyo skorlarını takiben veriler, en yüksek kalitedeki zigotun, sonuçta ortaya çıkan embriyonun in vitro kültürden sonra en iyi kalitede olacağını göstermediğini göstermiştir. Embriyo kalite skoru, embriyolar döllenme sonrası 2. veya 3. günde kültüre alındığında önemli ölçüde değişebilir. Gebelik oranları ve implantasyon oranları kümülatif ve ayrılmış zigot ve embriyo skorları ile karşılaştırıldı. Bu konuda blastokist transferinin daha belirleyici rolü ortaya çıktı (Gardner ,1999). Skoreleme sistemlerinin öngörülebilirliğinin analizi, bu verilerin , hem zigotların hem de embriyoların in vitro büyüme hızı ve morfolojik analizlerinin bir kombinasyonunun IVF'den sonraki sonucun göstergesi olduğunu ortaya koymaktadır. Araştırmacılar, sonuçların değerlendirilmesinde IVF/ICSI

uygulamalarında tek embriyo transferi yaklaşımına uyarlanarak yapılmasında yarar olduğu konusunda fikir birliği içindedirler (Gerris, 2005) .

Bazı araştırmacılar ise oosit morfolojik anormallikleri ile embriyo kalitesi ve embriyo implantasyonu arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve bazı parametrelerin embriyo kalitesi üzerinde bir etkisi olmasına rağmen, embriyo implantasyonunun bu oosit morfolojik özelliklerinden herhangi birinin varlığından etkilenmediği gösterilmiştir (Salamonsen, ve ark.,2016).

Önceki çalışmalarda tüm parametreler arasında anormal sitoplazmik morfoloji ile aneuploidi oranlarının artması arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Schatten ,2015). Bununla birlikte, Rattanachaiyanont ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kümülüs-oosit kompleks morfolojisi ile döllenme, embriyo klivajı ve klinik gebelik oranları arasında ilişki bulunamamıştır (Rattanachaiyanont.,1999). Ebner ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda bu sonucu doğruladı, ancak yazarlar oositlerde yoğun merkezi granülasyonunun, döllenme ve blastosist oranlarını olumsuz yönde etkilediğini göstermişlerdir (Ebner ,2008). Zona pellucida'nın morfolojik özellikleri üzerine yapılan çalışmalara göre, kalın zona pellucida'nın fertilizasyon oranları, pronükleer morfoloji, embriyo gelişimi ve klinik gebelik üzerine etkisi gözlenmedi (Diedrich , 2007, Bentin-ley ,1999). Öte yandan, Bilgiç ve arkadaşları daha ince zona pellucida ile fertilizasyon oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir (Bilgiç 2018). Bir başka morfolojik parametre olan perivitellin boşluk, bazı çalışmalar tarafından değerlendirildi ve birçok çalışma, artan perivitellin boşluk ile diğer gelişimsel özellikler arasında bir ilişki olmadığını bildirmiştir. (. Roque, 2018 , Rattanachaiyanont , 1999, . Ebner ,2008). Veriler, vakuollerin ve parçalanmış kutup cismi varlığının embriyo kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, embriyo implantasyonunun toplanan tüm metafaz II oositleri arasındaki her morfolojik anomalinin oranlarından etkilenmediğini göstermiştir (Ebner ,2008).

Biz çalışmamızda 35 yaş altında genç ve açıklanamayan infertil olgularda total oosit sayısı, fertilizasyon, pronükleus skoru, erken bölünen embriyo sayısı gibi parametrelerde gebe olan veya olmayan olgularda farklılık görmedik. Gebe olan grupta 2. Gün embriyo morfolojisi ve blastomer sayısının güne özgü bulunması ve blastokist sayı ve transferinin daha yüksek olduğunu gördük.

Kovacs ve arkadaşlarının 2018 da yaptıkları randomize kontrollü çalışmada tek embriyo transferi tedavi döngülerinde blastokist transferinin önemini vurgulamışlardır (Kovacs,2018). Embriyoskop ile zamana dayalı sürekli embriyo izleme sistemleri ile (Time lapse-TL) standart günlük değerlendirme kıyaslanmış embriyo kinetiği ve morfolojisi ilişkisi hakkında tek bir blastosist seçiminin, sadece morfolojiye dayalı embriyo seçimine kıyasla daha üstün klinik sonuçla sonuçlanıp sonuçlanmadığını belirlemeyi amaçladılar. Araştırmacıların ikinci amacı da, kinetik ve morfolojik parametrelere dayanan bir sürekli izlemenin implantasyonu öngörücü olup olmadığını değerlendirmektir. Hastalar standart izleme kontrol ve tek embriyo transferleri şeklinde randomize edildi. Çalışmanın birincil sonucu gebelik oranıydı. İkincil sonuçlar, düşük oranlar, canlı doğum, perinatal sonuç ve kinetik ve morfolojik parametrelere dayanarak oluşturulan zaman atlamalı skorun implantasyonu öngörme kabiliyeti idi. Sonunda 161 hasta randomize edildi ve analiz edildi. Gebelik oranının morfolojik ve kinetik parametrelere dayalı zaman atlamalı skora sonuçlarına dayanarak blastosistlerde anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (Kovacs ve ark.2018). Hızlandırılmış izlemeden türetilen bilgilere dayanarak tek bir blastosistin seçimi tek embriyo transferi için embriyo seçimine yardımcı olabileceği sonucunu elde ettiler. Montag ve arkadaşları da embriyo seçiminde yeni stratejiler başlıklı çalışmasında blastokist transferinin önemini vurgulamıştır (Montag ve ark 2013). Bu sonuç da bizim bulgumuzu doğrulamaktadır.

Hormon değerlerinin implantasyon ve gebelik üzerindeki etkileri konusunda IVF çalışmaları başladığından itibaren değerlendirmeler yapılmaktadır.

Çalışmamızda bazal FSH değerinin gebe olan grupta daha düşük olduğunu gördük (p:0,040). Ayrıca bazal FSH değerinin 2. Gün 4 blastomerli embriyo sayısı, kadın yaşı, toplam gonadotropin ünitesi ile pozitif korelasyonunu tespit ettik. İnfertilite değerlendirmesi sırasında kolayca ve sıklıkla elde edilen hormon (FSH) seviyesi over fonksiyonlarının azalması ile artış gösterir. Bu durum, gonadotropine duyarlı foliküllerin azalması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Mekanizma ne olursa olsun, adet döngüsünün 3. gününde serum FSH düzeyinin IVF sonucunu tahmin ettiği gösterilmiştir (Cameron ve ark 1988). Çalışmamızda serum değerlerini elde ettiğimiz diğer hormonlardan Antimüllerian hormon (AMH), luteinizan hormon (LH), prolaktin, Tiroid stimulan hormon, HCG günü Estradiol değerlerinin gebe olan ya da olmayan olgularda farklı olmadığını gördük. Bu sonuçların açıklanamayan

infertil olgulara özgü bir durum olabileceğini ifade edebiliriz. Yaptığımız korelasyon analizinde antimüllerian hormon düzeyinin toplam gonadotropin ünitesi ile negatif korelasyonu bulunurken, LH, AFS, total oosit sayısı, M2 oosit ve 8 blastomerli embriyo sayısı ile pozitif korelasyonunu tespit ettik. Gebe kalmaya çalışan infertil kadınlar için ideal tiroid uyarıcı hormon (TSH) aralığı belirlenmemiştir. Katherine Green ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada mevcut öneriler arasında hamile kadınlar için öngörülen TSH değerinin 2,5 mIU / L olarak iyileştirilmesi bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, in vitro fertilizasyona giren infertil kadınlar için (IVF), üreme sonuçlarını geliştiren belirgin bir TSH oranı 2,5 mIU / L aralığı olup olmadığını belirlemektir. Araştırmacılar bu değerlerde en iyi gebelikleri belirlemişlerdir (Green, ve ark 2015). Bizim çalışmamızda gebe olan grup TSH değeri 1,69 mIU/L bulunmuştur. Gebe olmayan grupta ise daha düşük değer elde edilmiştir. Hipofizer LH ovulasyonu tetiklemede önemli bir yükselme göstermektedir. Bazal değerleri hipogonadotropik hipogonadizm olgularında, yüksek değerleri ise polikistik ovaryum sendromunda görülmektedir. Luteinizan hormon korpus luteumdan progesteron salgısını artırıcı etki yapmaktadır ve Granülosa hücrelerinin lutein hücrelerine dönüşümünü sağlamaktadır. Bu yönü ile implantasyon ile ilişkisi bulunmaktadır. Çalışmamızda gebe olan ve olmayan gruplarda bazal LH değerleri benzer bulundu, ancak LH değerinin AMH, FSH, Opu günü endometrium kalınlığı ve blastokist sayısı ile pozitif korelasyonu görüldü.

Transfer edilen embriyoların her birinin diğer transfer edilen embriyolardan bağımsız olarak kendi implantasyon potansiyeline sahip olduğuna ve düşük kaliteli embriyoların varlığının kaliteli embriyoların implantasyon potansiyelini etkilemeyeceğine inanılmaktadır.

Son zamanlarda, desidualize endometrial stromal hücrelerin yüksek ve düşük kaliteli embriyolar arasında ayırım yaptığını ve implantasyonunu önlemek için gelişimsel olarak anormal embriyolara seçici olarak yanıt verdiğini gösteren artan kanıtlar vardır (Teh ,2016) . Bu, gelişimsel olarak anormal olan embriyonun varlığının, iyi embriyonun implantasyonunu desteklemeyen endometrial yanıtı tetikleyebileceğini gösterebilir (Cakmak , 2011).

Kaliteli bir embriyo ile birlikte iyi kalitede bir embriyo transferinin hem gebeliği hem de implantasyon oranlarını yalnızca kaliteli embriyoyu transfer etmekten önemli

ölçüde azalttığını gösterilmiştir. Son yıllarda,yapılan çalışmalarda endometriyumun implante olmuş embriyosuna ve onun destekleyici ve seçici rollerine odaklanıldı, sadece alıcılığa değil, aynı zamanda implante edici embriyolara olan seçiciliğine de odaklanıldı. Bazı in vitro çalışmalar desidualize endometrial stromal hücrelerin (ESH) genetik olarak normal veya anormal ve gelişimsel olarak bozulmuş embriyoların eklenmesini seçici olarak tanıyabildiğini ve yanıt verebildiğini göstermiştir (Enders ,1986). Teklenburg ve arkadaşları, ESH'leri kararsızlaştırmanın, bazı implantasyon faktörlerinin sitokinler olarak salgılanmasını ve implantasyon için gerekli büyüme faktörlerini seçici olarak inhibe ederek, insanın embriyosunun varlığına cevap verdiğini ko-kültür çalışmasında göstermiştir (Teklenburg ,2010). Ek olarak, Weimar ve arkadaşları , yüksek veya düşük kaliteli bir embriyonun varlığına veya yokluğuna yanıt olarak normal fertil bir kadında ESH'lerinin göçünü inceledi. ESH'leri kararlaştırmaya düşük kaliteli, ancak yüksek kaliteli embriyolar yerleştirilmediğinde, ESH'lerin göç aktivitesi, yüksek kalitede bir embriyo varlığında göçle karşılaştırıldığında tamamen inhibe edilmiştir (Weimar ,2013).

İnsan embriyoları'nın, dismorfik embriyolarda özellikle kromozomal anormallik sıklığı yüksek bulunmuştur (Bentin-ley 1999, Bilgiç , 2018). Bu nedenle, endometriyum üzerindeki gelişimsel olarak bozulmuş veya dismorfik embriyoların varlığının, ikisinin de implantasyon şansını zedeleyecek, gebelik oluşturmak açısından düşük ve iyi kalitede embriyo hakkında karar vermekte olan Endometrial Stromal Hücre'lerde yanıt yaratabileceği tahmin edilmektedir (Dobson, 2018). Bu durum, gelişimsel olarak bozulmuş embriyoların kaliteli bir embriyo ile transfer edildiğinde önemli ölçüde azalmış implantasyon ve gebelik oranlarını açıklayabilir (Brosens, 2014, Macklon, 2014). Bizim çalışmamızda ise, birbirine kalite olarak oldukça yakın kalitedeki embriyoların (1.kalite ve 2.kalite) gebelik oluşturma potansiyeline bakıldı. Gebelik sonuçlarını transfer edilen embriyo kalitesine göre yorumlayacak olursak 1.kalite embriyo ile 2.kalite embriyonun transferi için aralarında istatistiki olarak bir fark görülmediğini söyleyebiliriz.

İmplantasyon penceresi (WOI) veya blastosistin implante edilmesine izin verilen tanımlanmış endometriyal alıcılık süresi, embriyo hazır olduğunda her hangi bir embriyoyu nakletmek için gerektiği kadar uzadığı düşünülen zamana bağlı, sınırlı bir endometriyal çerçeveyi yansıtır. Alıcı olmak için endometriyum morfolojik, hücre sitoskeletinde, biyokimyasal ve genetik değişimler geçirmektedir ve günümüzde

objektif moleküler tanı ile 24 saat ila 36 saatlik dönemde hastaların implantasyon yeteneklerini tanımlamakla bu özelliklerin ilgili olduğu bilinmektedir (Esfendari, 2006) . Klinik pratikte endometrial alıcılığın olağan değerlendirmesi, şu anda daha doğru moleküler araçlar olmasına rağmen, ultrason ve hormonal seviyelerle yapılmaktadır. Endometrial orijinli tekrarlayan gebelik kayıplı (RIF) hastalarında endometriyal reseptivite değişikliklerine dair kanıtlar vardır. Mevcut transkriptomik araştırmalar, tekrarlayan implantasyon yetersizliği olan (RIF) kadınlarda endometriyumda farklı alt grup transkriptlerinin fertil kontrollere kıyasla farklı olduğunu göstermiştir (Rienzi ,2008, Bertrand ,1995). Örneğin, RIF'li hastalarda anormal endometrial prostaglandin sentezi bildirilmiştir .

Tarihsel olarak, RIF'in uterin orijini, embriyo implantasyonunu azaltabilecek farklı konjenital veya kazanılmış anormallikleri göz önünde bulunduran anatomik bir yaklaşım kullanılarak değerlendirilmiştir (Weimar, 2012). Bununla birlikte, RIF görüntü tekniğine dayanarak normal görünen uterin veya şüpheli diğer embriyonik veya çevresel nedenler atıldığında tıbbi veya cerrahi olarak düzeltilmiş anormal uterin oluşabilir (Wilcox ,1999) . Bu nedenle görünmeyen anatomik veya fonksiyonel uterus değişikliklerinden köken alan RIF, yeni yaklaşımlarla veya tedavilerle giderilebilir (Bellver, & Simón, 2018). Enflamasyon ve / veya enfeksiyon yoluyla kronik endometrit, embriyonun uygulandığı andaki aşırı kasılma yoluyla uterin peristalsis veya blastosist bağlanacağı zaman implantasyon penceresinin kabul edilemez bazı değişiklikler biyolojik olarak olasıdır ve implantasyonu engelleyecek sonuçları üretir. Bu sorunu çözüme amacı ile Spesifik probiyotik ve / veya antibiyotik tedavileri, uterin peristalsisin azaltılması için ilaçlar ve kişiselleştirilmiş embriyo transferi sırasında embriyo-endometriyal senkronizasyon gibi farklı tedaviler araştırılmaktadır (Weimar ,2013) . Ancak, ümit vaat eden bulgulara rağmen, bu seçeneklerin hiçbiri tekrarlayan implantasyon yetersizliği olan hastalarda iyi tasarlanmış tedavi yöntemlerinde açıkça bir fayda göstermedi, ancak gelecekteki araştırmalar ve iyi beklenen sonuçlar için kapıyı açıyorlar. İlginçtir ki, tanısal histeroskopi gibi endometriyumda basit yaralar oluşturarak uyarmak gibi bazı merkezlerde rutin olarak uygulanan diğer yaklaşımlar, herhangi bir biyolojik olasılık veya yarar kanıtı olmadan on yıldan uzun bir süredir değerlendirilmektedir (Potdara , 2012 Almog ,2010). Bizim çalışmamızda ise, kalite olarak birbirine oldukça yakın embriyoların transferinde, transfer gününün gebelikle

arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, birbirine yakın oranlar yakalamakla birlikte yeterli sayı ve kalitede embriyoya sahip vakalarda beşinci gün transferi yapmakta fayda olabileceğine ancak kaliteli bir embriyonun günüyle uyumlu olarak yapılan transferinde, hangi gün yapıldığına bakılmaksızın, embriyo-endometrium senkronizasyonu olduğu müddetçe verimli sonuçlar alınabileceği kanaatine varılmıştır.



8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Açıklanamayan infertilite 35 yaş altı hasta gurubunda, benzer antagonist protokoller uygulandıktan sonra, taze siklus embriyo transferi yapılarak elde edilen ve akabinde gelişen gebelik oranları ve diğer çeşitli hormonal sonuçları irdelendiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır;

- hCG günü E2 değeri arttıkça endometriyal kalınlıkta artış olduğunu ve bu artışın istatistiki olarak anlamlı bulunduğunu söyleyebiliriz.
- İstatistiki olarak anlamlı görünmemekle beraber progesteron seviyesi yükseldikçe gebelik oranı düşmektedir. Geniş olgu içeren gruplarda denenmesinde yarar görmekteyiz.
- Gebelik sonuçlarını transfer edilen embriyo kalitesine göre yorumlayacak olursak 1.kalite embriyo ile 2.kalite embriyonun transferi için aralarında istatistiki olarak bir fark görülmediğini söyleyebiliriz.
- Yeterli sayı ve kalitede embriyoya sahip vakalarda mümkün olduğu durumda beşinci gün transferi yapmakta fayda olabilir.
- Gonadotropin dozu arttıkça toplanan yumurta sayısı ve dolaylı olarak elde edilen M2 oosit sayısı azaldığı gibi gebelik oranları da düşmektedir. Bu amaçla stimülasyonlarda ilaç dozunun azaltılmasının başarı açısından daha fazla yarar getirdiği anlaşılmaktadır.

9. KAYNAKLAR

Almog B. , Shalom-Paz E. , Dufort D. , Tulandi,T. Promoting implantation by local injury to the endometrium *Fertil Steril* November 2010 Volume 94, Issue 6, Pages 2026–2029

Anthea B. M. PaulSeifeldin T. SadekArnold M. Mahesa, The role of microRNAs in human embryo implantation: a review, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* February 2019, Volume 36, Issue 2, pp 179–187

ASRM ,Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. The Balaban B, Ata B, Isiklar A, Yakin K, Urman B. Severe cytoplasmic abnormalities of the oocyte decrease cryosurvival and subsequent embryonic development of cryopreserved embryos. *Hum Reprod* 2008 Aug;23(8):1778-85.

Balaban B, Urman B, Sertac A, Alatas C, Aksoy S, Mercan R. Oocyte morphology does not affect fertilization rate, embryo quality and implantation rate after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998 Dec;13 (12):3431-3.

Bazer FW, Spencer TE, Johnson GA, Burghardt RC, Wu G: Comparative aspects of implantation. *Reproduction* 2009; 138:195–209.

Bellver, J., & Simón, C. (2018). Implantation failure of endometrial origin: what is new?. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 30(4), 229-236.

Bellver, J., & Simón, C. (2018). Implantation failure of endometrial origin: what is new?. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 30(4), 229-236.

Bentin-ley U., sjogren A., Nilsson L, Hamberger L., Larsenj F., Horn T. Presence of uterine pinopodes at the embryo-endometrial interface during human implantation in vitro. *Humreprod.*1999;14(2): 515–20.

Bertrand E, Van den Bergh M, Englert Y. Does zona pellucida thickness influence the fertilization rate? *Hum Reprod* 1995 May;10(5):1189-93.

Bilgic BE, Yayla Abide C, Ozkaya E, Kutlu T, Ayla S, Sanverdi I, Tunali G, Yucel E, Kanbur S. Role of Oocyte Morphological Abnormality Rates on the Embryo Development and Implantation. *Gynecol Obstet Reprod Med* 2018;24(3):134-138

Brosens Jj , Salker Ms, Teklenburg G, Nautiyal J, Salter S, Lucas Es, Steel Jh, Christian M, Chan Yw, Boomsma Cm, Moore Jd, Hartshorne Gm, Suurovi S, Mulac-Jericevic B, Heijnen Cj, Quenby S, Koerkamp Mj, Holstege Fc, Shmygol A, Macklon N. Uterine selection of human embryos at implantation. *Sci Rep* 2014; 6: 3894.

Cakmak H. and Taylor H.S., Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Implantation failure: Human Reproduction Update*, Vol.17, No.2 pp. 242–253, 2011

Cameron IT, O'Shea FC, Rolland JM, Hughes EG, deKretser Chen Q, Zhang Y, Elad D, Jaffa AJ, Cao Y, Ye X, Duan E: Navigating the site for embryo implantation: biomechanical and molecular regulation of intrauterine embryo distribution. *Mol Aspects Med* 2013; 34:1024–1042. clinical utility of sperm DNA integrity testing. *Fertil Steril* 2008; 90 Suppl 5:

De Placido G. , Wilding M., Strina I., Alviggi E., Alviggi C., Mollo A., Varicchio M.T., Tolino A., Schiattarella C., Dale B. High outcome predictability after IVF using a combined score for zygote and embryo morphology and growth rate. *Human Reproduction*, Volume 17, Issue 9, September 2002, Pages 2402–2409, <https://doi.org/10.1093/humrep/17.9.2402>

De Sutter P, Dozortsev D, Qian C, Dhont M. Oocyte morphology does not correlate with fertilization rate and embryo quality after intracytoplasmic sperm injection. *Hum. Reprod* 1996 Mar;11(3):595-7.

Diedrich K, Fauser BC, Devroey P, Griesinger G The role of the endometrium and embryo in human implantation. *Hum Reprod Update*. 2007, 13, 365, 377;

DM, Healy DL: Occult ovarian failure: a syndrome of infertility, regular menses, and elevated follicle-stimulating hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 67:1190, 1988

Dobson, S. J. A., Lao, M. T., Michael, E., Varghese, A. C., & Jayaprakasan, K. (2018). Effect of transfer of a poor quality embryo along with a top quality embryo on the outcome during fresh and frozen in vitro fertilization cycles. *Fertility and sterility*, 110(4), 655-660.

Drakopoulos P, Racca A, Errázuriz J, De Vos M, Tournaye H, Blockeel C, Pluchino N, Santos-Ribeiro S.

Dvořan M, Vodička J, Dostál J, Hajdůch M, Džubák P, Pešková M, Pilka R. Implantation and diagnostics of endometrial receptivity. *Ceska Gynekol*. Fall 2018;83(4):291-298. Review. PMID: 30441961

Ebner T, Moser M, Shebl O, Sommergruber M, Yaman C, Tews G. Blood clots in the cumulus–oocyte complex predict poor oocyte quality and post-fertilization development. *Reprod Biomed Online* 2008 Jun;16(6):801-7.

ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 1185

Enders AC, Schlafke S, Hendrickx AG. Differentiation of the embryonic disc, amnion, and yolk sac in the rhesus monkey. *Am J Anat*. 1986;177:161–85.

Esfandiari N, Burjaq H, Gotlieb L, Casper RF. Brown oocytes: implications for assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2006 Nov;86(5):1522-25.

Fitzgerald, J. S., Poehlmann, T. G., Schleussner, E., & Markert, U. R. (2008). Trophoblast invasion: the role of intracellular cytokine signalling via signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3). *Human reproduction update*, 14(4), 335-344.

Fritz MA, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 8th

Gardner, D.K. and Schoolcraft, W. (1999) Elimination of higher order multiple gestations by blastocyst culture and transfer. In Shoham, Z., Howles, C. and Jacobs, H. (eds), Elimination of Higher Order Multiple Gestations by Blastocyst Culture and Transfer. Martin Dunitz, London, pp. 267–274.

Gerris, J.M., Single embryo transfer and IVF/ICSI outcome: a balanced appraisal. Hum Reprod Update. 2005 Mar-Apr;11(2):105-21. Epub 2004 Oct 28.

Giuseppe De Placido, Martin Wilding, Ida Strina, Erminia Alviggi, Carlo Alviggi, Antonio Mollo, Maria Teresa Varicchio, Achille Tolino, Cristina Schiattarella, Brian Dale

Green,K.A. , Werner,M.D. Franasiak, J.M. Juneau,C.R., Hong,K.H., and Scott,R.T. Investigating the optimal preconception TSH range for patients undergoing IVF when controlling for embryo quality. J Assist Reprod Genet. 2015 Oct; 32(10): 1469–1476.Published online 2015 Aug 18. doi: 10.1007/s10815-015-0549-4
IVF-cycles on the endometrial receptivity. Reproductive Biomedicine Online 34 (2017) 422–428

KovacssP.Matyas S. Forgac V. Sajgoa A.,Molnar A.Pribenszky C. Non-invasive embryo evaluation and selection using time-lapse monitoring: Results of a randomized controlled study European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology Volume 233, February 2019, Pages 58-63

Lawrenz B. , Fatemi H.M. Effect of progesterone elevation in follicular phase of

Macklon Ns, Brosens Jj. The human endometrium as a sensor of embryo quality. Biol Reprod 2014; 91: 98.

Mahajan N. Endometrial receptivity array: clinical application. J Hum Reprod Sci. 2015; 8:121–129.

Mertzaniidou A, Wilton L, Cheng J, Spits C, Vanneste E, Moreau Y , Vermeesch Jr, Sermon K. Microarray analysis reveals abnormal chromosomal complements in over 70% of 14 normally developing human embryos. *Hum Reprod* 2013; 28: 256-264.

Munnè S, Alıkanı M, Tomkın G, Grifo J, Cohen J. Embryo morphology, developmental rate, and maternal age are correlated with chromosome abnormalities. *Fertil Steril* 1995; 64: 382-391.

Nandi A., Homburg R. Unexplained subfertility: diagnosis and management. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2016;18:107–15. DOI: 10.1111/tog.12253

New approaches to embryo selection

Potdara N., Gelbayab T., Nardoc L.G. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *RBMOnline* December 2012 Volume 25, Issue 6, Pages 561–571

Rattanachaiyanont M, Leader A, Leveille MC. Lack of correlation between oocyte-corona-cumulus complex morphology and nuclear maturity of oocytes collected in stimulated cycles for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1999 May;71(5):937-940.

Reprod Biomed Online, 27 (2013), pp. 539-546

Rienzi L, Ubaldi FM, Iacobelli M, Minasi MG, Romano S, Ferrero S et al. Significance of metaphase II human oocyte morphology on ICSI outcome. *Fertil Steril* 2008 Nov;90(5):1692-1700.

Roque, M., Valle, M., Sampaio, M., & Geber, S. (2018). Obstetric outcomes after fresh versus frozen-thawed embryo transfers: A systematic review and meta-analysis. *JBRA assisted reproduction*, 22(3), 253.

S178–80.

Salamonsen, L. A., Evans, J., Nguyen, H. P., & Edgell, T. A. (2016). The microenvironment of human implantation: determinant of reproductive success. *American Journal of Reproductive Immunology*, 75(3), 218-225.

Schatten H, Sun QY. Centrosome and microtubule functions and dysfunctions in meiosis: implications for age-related infertility and developmental disorders. *Reprod Fertil Dev.* 2015 Jul;27(6):934-43. doi: 10.1071/RD14493. Review. PMID: 2590326

Scott, L., Alvero, R., Leondires, M. and Miller, B. (2000) The morphology of human pronuclear embryos is positively related to blastocysts development and implantation. *Hum. Reprod.* , 15, 2394–2403.

Scott, L.A. and Smith, S. (1998) The successful use of pronuclear embryo transfers the day following oocyte retrieval *Hum. Reprod.* , 13, 1003–1013.

Teh, W. T., mcbain, J., & Rogers, P. (2016). What is the contribution of embryo-endometrial asynchrony to implantation failure?. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 33(11), 1419-1430.

Teklenburg G, Salker M, Molokhia M, Lavery S, Trew G, Aojanpong T, Mardon Hj, Lokugamage Au, Rai R, Landles C, Roelen Ba, Quenby S, Kuijk Ew, Kavelaars A, Heijnen Cj, Regan L, Brosens Jj, Macklon Ns. Natural selection of human embryos: decidualizing endometrial stromal cells serve as sensors of embryo quality upon implantation. *Plos One* 2010; 5: e10258.

Tesarik, J. and Greco, E. (1999) The probability of abnormal preimplantation development can be predicted by a single static observation on pronuclear stage morphology *Hum. Reprod.* , 14, 1318–1323.

Tesarik, J., Junca, A.M., Hazout, A., Aubriot, F.X., Nathan, C., Cohen-Bacrie, P. and Dumont-Hassan, M. (2000) Embryos with high implantation potential after intracytoplasmic sperm injection can be recognised by a simple, non-invasive examination of pronuclear morphology *Hum. Reprod.* , 15, 1396–1399.

The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology, *Hum Reprod.* 2011 Jun;26(6):1270-83. doi: 10.1093/humrep/der037. Epub 2011 Apr 18.

The role of progesterone elevation in IVF. *Reprod Biol.* 2019 Mar;19(1):1-5. doi: 10.1016/j.repbio.2019.02.003. Epub 2019 Feb 15. Review

Valbuena D., Jasper M., Remohi J., Pellicer A. and Simon C. Ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Human Reproduction*, Vol. 14, (Suppl. 2), pp. 107-111, 1999

Van Blerkom, J. And Henry, G. Oocyte dysmorphism and aneuploidy in meiotically mature human oocytes after ovarian stimulation. *Hum. Reprod* 1992 Mar;7(3):379-90.

Vasquez YM, Wang X, Wetendorf M, Franco HL, Mo Q, Wang T, Lanz RB, Young SL, Lessey BA, Spencer TE, Lydon JP, DeMayo FJ. FOXO1 regulates uterine epithelial integrity and progesterone receptor expression critical for embryo implantation. *PLoS Genet.* 2018 Nov 19;14(11):e1007787. doi: 10.1371/journal.pgen.1007787. eCollection 2018 Nov. PMID: 3045245

Weimar CH, Kavelaars A, Brosens Jj, Gellersen B, De Vreeden-Elbertse Jm, Heijnen Cj, Macklon Ns. Endometrial stromal cells of women with recurrent miscarriage fail to discriminate between high- and lowquality human embryos. *Plos One* 2012; 7: e41424.

Weimar CH, Macklon Ns, Post Uiterweer Ed, Brosens Jj, Gellersen B. The motile and invasive capacity of human endometrial stromal cells: implications for normal and impaired reproductive function. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 542-557.

Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N Engl J Med.* 1999;340:1796–9.

10. EKLER



SAYI: ATADEK-2019/8
KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın Prof.Dr.Tülay İrez, Msc.Bio.Elif Mete,

Sorumluluğunu yürüttüğünüz **“ICSI Uygulamalarında Embriyonik ve Hormonal Faktörlerin İmplantasyon Sürecine Etkileri”** başlıklı proje 18.04.2019 tarih 2019/8 Sayılı Atadek Toplantısında görüşülmüş olup 2019-8/12 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "I. H. Ulus".

Prof.Dr. İsmail Hakkı Ulus
ATADEK Başkanı

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KURULU (ATADEK)

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın başlığı:

ICSI Uygulamalarında Embriyonik ve Hormonal Faktörlerin İmplantasyon Sürecine Etkileri

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın yürütücüsü (sorumlusu):

Prof.Dr.Tülay İrez, Msc.Bio.Elif Mete

Karar:

Kabul (Etik olarak uygun) (X) Revizyon ()* Etik olarak uygun değil ()**

Toplantı Tarihi: 18.04.2019

Karar Numarası: 2019-08/12

| Kurul Üyesi-Unvan Ad-Soyad | İmza | Karara | |
|--------------------------------------|---|------------|-----------------|
| | | Katlıyorum | Katılmıyorum*** |
| Prof. Dr. İsmail Hakkı Ulus (Başkan) |  | (X) | () |
| Prof. Dr. Güldal Süyen (Başkan Yrd) |  | (X) | () |
| Prof.Dr. Mert Ülgen |  | (X) | () |
| Prof.Dr. Ükke Karabacak |  | (X) | () |
| Prof.Dr. A.Elif Eroğlu Büyükköner |  | (X) | () |
| Prof.Dr. Berrin Karadağ | | () | () |
| Doç.Dr. Günseli Bozdoğan |  | (X) | () |
| Dr. Öğr.Üyesi Fatih Artvinli |  | (X) | () |

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Elif METE

Doğum Tarihi ve Yeri : İstanbul, 1983

Mail Adresi: emb.elifmete@gmail.com

Unvanı:MSc.Bio.

Öğrenim Durumu: Yüksek Lisans

| Derece | Okul Adı ve Bölümü | Mezuniyet Yılı |
|---------------|---|----------------|
| Lisans | Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü | 2007 |
| Yüksek Lisans | Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik A.B.D., Biyomühendislik YL Programı | 2016 |
| Yüksek Lisans | Biruni Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji A.B.D., Klinik Embriyoloji YL Programı | 2019 |

Yabancı Diller:

İngilizce – İleri Düzey

Almanca – Orta Düzey

Deneyimler:

2009 İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, DETAE Moleküler Tıp Laboratuvarı (İst.-
Çapa)

-Periferik kandan mononükleer DNA izolasyonu ve RFLP

2008 SUNY Stony Brook University, Life Sciences, Department of Molecular
Genetics and Microbiology (Stony Brook/New York – A.B.D.)

-Antibiyotiğe dirençli E.coli izolasyonu

-Plazmid DNA izolasyonu

-Rekombinant DNA'nın 293T hücre hattına transfeksiyonu

-SDS-PAGE ve Western Blot ile c-Myc protein ekspresyonunun kantitatif analizi

2007 İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Onkolojik Biyoloji ve İmmünoloji Bölümü, Kanser Genetiği Laboratuvarı (İst.-Çapa)

-Mononükleer hücre izolasyonu

-DNA izolasyonu, RNA izolasyonu, c-DNA sentezi

-PCR, RT-PCR

Tezler:

Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik A.B.D., Biyomühendislik Yüksek Lisans Programı Tez Konusu: ‘Kemik Kırıklarının Tedavisinde Kullanılmak Üzere Biyosilikalı TiO₂ Katkılı 45S5 Biyoaktif Camların Üretimi (2016)

Biruni Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji A.B.D., Klinik Embriyoloji YL Programı Tez Konusu: ‘ICSI Uygulamalarında Embriyonik ve Hormonal Faktörlerin İmplantasyon Sürecine Etkileri (2019)

Burslu Görev Aldığı Projeler:

Proje No: 108T651

Proje Başlığı: Yüzeyi Fonksiyonlaştırılmış Karbon Nano-Tüplerle Takviyeli Alümina ve Hidroksiapatit Esaslı Nano-Yapılı Seramik Üretimi ve Karakterizasyonu

Proje Türü: Tübitak 1001 (Araştırma)

Sertifika ve Eğitimler:

Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası – T.C. Bezmialem Vakıf Üniversitesi (Kasım 2017)

Farelerde Embriyo Manipülasyonları, Transgenik Fare Üretimi ve Sistem Biyolojisi Uygulamalı Eğitimi – TÜBİTAK GMBE (Ekim 2017)

Etkili İletişim ve Zor Hastalar İle Etkileşim – ADP Consulting (Mayıs 2017)

2.KED Sempozyumu Katılım Sertifikası – Klinik Embriyoloji Derneği (Aralık 2016)

10.Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi Katılım Sertifikası – Meme Hastalıkları Dernekleri

Federasyonu (Ekim 2009)

3.Uluslararası Moleküler Tıp Kongresi Katılım Sertifikası – Türk Moleküler Tıp Derneği

(Mayıs 2009)

Mesleki Deneyimler:

(5.11.2018-Devam Ediyor) Acıbadem Maslak Hastanesi (Maslak-İst.), Tüp Bebek Laboratuvarı – Embriyolog

(05.2018-10.2017) Medicalpark Bahçelievler Tüp Bebek Merkezi (Bahçelievler-İst.), Embriyoloji Laboratuvarı - Embriyolog

(12.2016-11.2017) Bahçeci Tüp Bebek Merkezi (Altunizade-İst.), Hasta İlişkileri Sorumlusu

(12.2015-08.2016) Memorial Hastanesi (Şişli-İst.), Tüp Bebek Merkezi, Androloji Laboratuvarı – Biyolog

(04.2014-12.2015) V.K.V. Amerikan Hastanesi ve Koç Üniversitesi Hastanesi, Kadın Doğum Polikliniği – Hasta Temsilcisi

(04.2011-08.2012) Lingotürk Çeviri Hizmetleri – Serbest Çevirmen

ICSI UYGULAMALARINDA EMBRİYONİK VE HORMONAL FAKTÖRLERİN İMLANTASYON SÜRECİNE ETKİLERİ

Yazar Elif Mete

Gönderim Tarihi: 19-Haz-2019 11:16AM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 1145186651

Dosya adı: 160805007_Elif_METE_2019.doc (3.03M)

Kelime sayısı: 2353

Karakter sayısı: 17622



İCSİ UYGULAMALARINDA EMBRİYONİK VE HORMONAL FAKTÖRLERİN İMPLANTASYON SÜRECİNE ETKİLERİ

ORJİNALLİK RAPORU

%**3**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**3**

İNTERNET
KAYNAKLARI

%**3**

YAYINLAR

%**0**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

www.journalagent.com
İnternet Kaynağı

%**3**

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat