IVF HASTALARINDA, 3. GÜN ERKEN KOMPAKT OLAN/OLMAYAN EMBRİYOLARIN 3. VEYA 5. GÜN TRANSFERLERİ İLE GEBELİK VE CANLI DOĞUM ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Senem Aslan Öztürk
191503102

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı
Klinik Embriyoloji Yüksek Lisans Programı
Danışman: Prof. Dr. Mehmet Cıncık

İstanbul
T.C. Maltepe Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Ocak, 2021

IVF HASTALARINDA, 3. GÜN ERKEN KOMPAKT OLAN/OLMAYAN EMBRİYOLARIN 3. VEYA 5. GÜN TRANSFERLERİ İLE GEBELİK VE CANLI DOĞUM ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Senem Aslan Öztürk
191503102
Orcid: 0000-0002-2739-7760

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı
Klinik Embriyoloji Yüksek Lisans Programı
Danışman: Prof. Dr. Mehmet Cıncık

İstanbul
T.C. Maltepe Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Ocak, 2021



JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Senem ASLAN ÖZTÜRK'ün

IVF Hastalarında, 3. Gün Erken Kompakt Olan/Olmayan Embriyoların 3. veya 5. Gün Transferleri İle Gebelik Ve Canlı Doğum Oranlarının Karşılaştırılması

başlıklı tezi ../../2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Maltepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Klinik Embriyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak oy birliğiyle / oy çokluğuyla başarılı/başarısız olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı. Adı ve Soyadı	İmza
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Mehmet CINCIK	.....
Üye	: Prof. Dr. Ümit ÖZEKİCİ	.....
Üye	: Prof. Dr. Özgür DÜNDAR	.....

.....

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYUM BEYANI

08/01/2021

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bulguların sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilmeyen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; çalışmanın Maltepe Üniversitesinde kullanılan "bilimsel intihal tespit programı" ile tarandığını ve öngörülen standartları karşıladığını beyan ederim.

Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm.

Senem Aslan Öztürk

TEŞEKKÜR

Ders ve tez dönemim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet Cıncık'a;

Envanterlere kolaylıkla ulaşmama yardımlarından dolayı Altunizade Acıbadem Hastanesi Tüp Bebek ve Üreme Sağlığı Merkezi çalışanlarına;

Sevgili aileme, eşime ve canım oğluma manevi desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Senem Aslan Öztürk

Ocak, 2021

ÖZ

IVF HASTALARINDA, 3. GÜN ERKEN KOMPAKT OLAN/OLMAYAN EMBRİYOLARIN 3. VEYA 5. GÜN TRANSFERLERİ İLE GEBELİK VE CANLI DOĞUM ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Senem Aslan Öztürk
Yüksek Lisans Tezi
Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı
Klinik Embriyoloji Yüksek Lisans Programı
Danışman: Prof. Dr. Mehmet Cıncık
Maltepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, 2021

Amaç: Embriyoların erken kompaktlaşması ile ilgili literatür henüz sınırlıdır. Çalışmamızda 3.gün erken kompaktlaşmanın transfer günlerine (3.gün ve 5.gün) göre gebelik ve canlı doğum oranlarına etkisi incelendi. Böylelikle erken kompaktlaşmanın implantasyondan sonra gebeliğin sağlıklı bir şekilde devamlılığına katkı sağlayıp sağlamadığı sorusuna yanıt aradık bunun yanı sıra morfolojik skorlama yöntemlerine bir ek kriter olup olamayacağını araştırdık.

Yöntem-Gereçler: Toplam 400 hastanın transfer edilen 776 embriyosunu değerlendirmeye aldık. Veriler, 01.03.2012-01.03.2019 tarihleri arasında Altunizade Acıbadem Hastanesi Tüp Bebek ve Üreme Sağlığı Merkezine başvurmuş çiftlerin tedavi dosyalarından retrospektif olarak derlendi. 40 yaşından küçük, en az 3 oosit toplanabilmiş, kadın faktörü (female factor) ya da açıklanamayan infertilite (unexplained infertility) tanısı almış olgular çalışmamıza dahil edildi.

Bulgular: Olguların yaş, BMI ve uygulanan kontrollü ovaryen stimülasyon protokolünün (antagonist protokol) aynı olmasına karşın, 3.gün erken kompaktlaşan embriyo transfer edilen Deney grubunda; toplanan oosit sayıları, MII oosit sayıları ve fertilizasyon oranları istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü **($p<0.05$).** Gebelik oranlarının karşılaştırılmasında 3.gün transfer sonuçlarında Deney grubunun anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı **($p=0.042$).** Doğum oranlarına bakıldığında ise genel olarak Deney grubu yüksektir ve 3.gün transferinde fark anlamlı

düzeydedir **(p= 0.026).** Transfer edilen embriyoların ikisi de 3.gün erken kompaktlaşan embriyolardan oluştuğunda; istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte hem deney hem de kontrol gruplarında görece daha yüksek gebelik ve canlı doğum oranları saptandı.

Sonuç: 3.gün embriyo transferinde; hasta en az bir erken kompaktlaşan embriyoya sahip ise (Deney grubu) gebelik **(p=0.042)** ve canlı doğum **(p=0.026)** için tercih edilebilir olduğu görüldü. 5.gün embriyo transferinde ise sadece 3.gün erken kompaktlaşan ve 5.gün blastosist olan embriyo hastaya transfer edilirse bulgularımıza göre, canlı doğum oranı Deney (%30.0) ve Kontrol (%23.7) gruplarından görece daha yüksektir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.635).

Dikkat çekici bir şekilde 5.gün embriyo transferinde Kontrol grubunun gebelik oranı (%79.3) Deney grubunun gebelik oranından (%77.3) yüksek olmasına rağmen canlı doğum oranlarında tam tersi olarak Deney grubunun (%30.0), Kontrol grubundan (%23.7) çok daha yüksek olduğu saptandı. Bu durum 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan transfer grubunda gebelik kayıplarının yüksek olduğunu düşündürmekte olup, bu konuda çalışmaya gereksinim olduğunu göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: 1. erken kompakt, **2**. 3. gün embriyo, **3**. kompaktlaşma, **4**. embriyonik seçim **5.** gebelik **6.** canlı doğum

ABSTRACT

COMPARISON OF 3RD DAY EARLY COMPACT/NON-COMPACT EMBRYOS' 3RD OR 5TH DAY TRANSFERS WİTH PREGNANCY AND LIVE BIRTH RATES IN IVF PATIENTS

Senem Aslan Öztürk
Master Thesis
Department of Clinical Embryology
Clinical Embryology Programme
Thesis Advisor: Prof. Dr. Mehmet Cıncık
Maltepe University Graduate School, 2021

Aim: The literature on the early compacting of embryos is still very limited. In this study, the effect of early compacting on the 3rd day of pregnancy and live birth rates according to the transfer days (3rd and 5th days) is examined. Thus, an answer to the question of whether early compacting contributes to a healthy transformation of pregnancy after implantation was sought, and whether it could be an additional criterion for morphological scoring methods were investigated.

Methods-Materials: 776 embryos transferred from 400 patients were evaluated. The data were retrospectively compiled from treatment files of couples who applied to Altunizade Acıbadem Hospital IVF and Reproductive Health Center between 01.03.2012-01.03.2019. At least 3 oocytes were collected, cases younger than 40 and diagnosed with a female factor or unexplained infertility were included in the study.

Results: Although the age, BMI, and the controlled ovarian stimulation protocol (antagonist protocol) of the cases were the same, in the Experimental group where the embryo that had compacted early on the 3rd day was transferred; It was observed that the collected oocyte count, MII oocyte count, and fertilization were statistically significantly higher ($p < 0.05$). In the comparison of pregnancy rates, it was found that the experimental group was significantly higher in the transfer results on the 3rd day ($p = 0.042$). When the birth rates are considered, the experimental group is generally high and the difference is significant on the 3rd-day transfer ($p = 0.026$). When both of the

transferred embryos consist of early compacted embryos on the 3rd day; Although it was not statistically significant, relatively higher pregnancy and live birth rates were found in both experimental and control groups.

Conclusion: On the 3rd-day embryo transfer; If the patient has at least one early compacted embryo (Experimental group), it was found to be preferable for pregnancy ($p = 0.042$) and live birth ($p = 0.026$). In the 5th-day embryo transfer, if only the embryo that compacts early on the 3rd day and has blastocyst on the 5th day is transferred to the patient, the live birth rate is relatively higher than the Experiment (30.0%) and Control (23.7%) groups. However, it is not statistically significant ($p = 0.635$).

Remarkably, on the 5th-day embryo transfer, the pregnancy rate of the control group (79.3%) was higher than the pregnancy rate of the experimental group (77.3%). 23.7%) was found to be much higher. This case suggests that pregnancy losses are high in the transfer group that does not have early compacted embryos on the 3rd day and shows that there is a need for further studies on this subject.

Keywords: **1**. early compaction; **2.** 3. day embryo; **3.** compaction **4**.embryonic selection **5.** pregnancy **6.** live birth

İÇİNDEKİLER

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI ii
ETİK İLKE VE KURALLARA UYUM BEYANI iii
TEŞEKKÜR iv
ÖZ v
ABSTRACT vii
İÇİNDEKİLER ix
TABLOLAR LİSTESİ xi
ŞEKİLLER LİSTESİ xii
KISALTMALAR xiv
ÖZGEÇMİŞ xv
BÖLÜM 1. GİRİŞ 1
1.1.Problem 1
1.2.Amaç 1
1.3.Önem 2
1.4.Varsayımlar 3
1.5.Sınırlıklar 3
1.6.Tanımlar 3
BÖLÜM 2 GENEL BİLGİLER 5
2.1.Yardımla Üremenin Tarihi 5
2.2.İnfertilite 6
2.2.1. Açıklanamayan İnfertilite 7
2.2.2. Kadın İnfertilite Sebepleri 7
2.2.3. Erkek İnfertilite Sebepleri 10
2.3.Ovulasyon 10
2.4. Fertilizasyon 12
2.5. Embriyonun Gelişim Basamakları 12
2.6. Oosit ve Embriyonun Kalitesini Belirlemede Morfolojik Skorlama 16
2.6.1. Oosit Skorlama (0.gün) 17
2.6.2. Fertilizasyon ve Zigotun Skorlaması (1.gün) 18
2.6.3. Kleavaj Aşaması Skorlama (2. ve 3.gün) 19
2.6.4. Morula ve Blastosistlerin Skorlanması (4.- 6.gün) 20
2.6.5. Embriyonun Gelişim Aşamalarının Zamanlaması 24
BÖLÜM 3. YÖNTEM 26
3.1.Araştırma Modeli 26
3.2. Evren ve Örneklem 26
3.2.1. Grupların transfer gününe göre dağılımı 27
3.3.Veriler ve Toplanması 29
3.4.Verilerin Çözümlenmesi ve Yorumlanması 30
BÖLÜM 4. BULGULAR VE YORUMLAR 31
4.1. Bulgular 31
4.1.1. Tanımlayıcı Hasta Karakteristikleri 31
4.1.2. Kadın infertilite sebepleri ve dağılımı 39
4.1.3. Hastaların transfer siklus dağılımları 43
4.1.4. Gebelik oranlarının karşılaştırılması 45
4.1.5. Canlı doğum oranlarının karşılaştırılması 48

4.1.6. Transfer edilen embriyoların tamamının 3.gün erken kompatlaşan embriyolardan oluştuğu subgruptaki hasta ve embriyo tablosu 51
4.1.6.1. Transfer edilen embriyoların tamamının 3.gün erken kompaktlaşan embriyolardan oluşan subgrubun gebelik oranları 52
4.1.6.2. Transfer edilen embriyoların tamamının 3.gün erken kompatlaşan embriyolardan oluşan subgrubun canlı doğum oranları 54
4.2.Yorumlar 55
4.2.1.Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması; 56
4.2.2.İnfertilite Sebeplerinin Karşılaştırılması; 57
4.2.3.Siklusların Karşılaştırılması; 57
4.2.4.Gebelik Oranlarının Karşılaştırılması; 58
4.2.5.Canlı Doğum Oranlarının Karşılaştırılması; 58
4.2.6.Transfer edilen embriyoların tamamının 3.gün erken kompaktlaşan embriyolardan oluşma durumu; 58
BÖLÜM 5. SONUÇ 60
5.1.Özet 60
5.2.Yargı 60
5.3.Öneriler 60
KAYNAKÇA 62

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Etiyolojik Olarak Erkek İnfertilite Sebepleri 10
Tablo 2: Oosit Skorlama (Eshre İstanbul Konsensüsü,2011) 17
Tablo 3: Bölünme Aşamasında Embriyo Skorlama (Alfa İstanbul Konsensüs, 2011) .. 20
Tablo 4: 4.Gün Embriyo Skorlama (Alfa İstanbul Konsensüs, 2011) 23
Tablo 5: Blastosist Skorlama (Alfa İstanbul Konsensüs, 2011) 23
Tablo 6: Fertilizasyondan Sonra Beklenen Embriyonik Gelişme Süreci Ve Zamanlama (Alfa İstanbul Konsensüsü, 2011) 24
Tablo 7: Gruplara Dahil Edilen Hasta Ve Transfer Edilen Embriyo Sayıları 26
Tablo 8: Embriyoların Transfer Günün Göre Hasta Ve Transfer Edilen Embriyo Sayıları 27
Tablo 9: Tanımlayıcı Hasta Karakteristikleriin İstatistiki Verileri 31
Tablo 10: Deney Ve Kontrol Gruplarının Tanımlayıcı Özelliklerinin Karşılaştırılması 33
Tablo 11: 3.Gün Embriyo Transferine Göre Deney Ve Kontrol Gruplarının Tanımlayıcı Özelliklerinin Karşılaştırılması 35
Tablo 12: 5.Gün Embriyo Transferine Göre Deney Ve Kontrol Gruplarının Tanımlayıcı Özelliklerinin Karşılaştırılması 37
Tablo 13: Kadın İnfertilite Nedenlerinin Bireyler Bazında Sayısal Dağılımı Ve Yüzdesi 39
Tablo 14: İnfertilite Sebeplerine Göre Deney Ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması 41
Tablo 15: Embriyo Transfer Gününe Göre İnfertilite Sebeplerinin Deney Ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması 42
Tablo 16: Deney Ve Kontrol Gruplarının Transfer Siklusunun Karşılaştırılması 44
Tablo 17: Deney Ve Kontrol Gruplarının Embriyo Transfer Gününe Göre Gebelik Oranları 47
Tablo 18: Deney Ve Kontrol Gruplarının Embriyo Transfer Gününe Göre Canlı Doğum Oranları 50
Tablo 19: Transfer Edilen Embriyolarının Tamamının 3.Gün Erken Kompakt Olan Grupların Gebelik Oranları 53
Tablo 20: Transfer Edilen Embriyolarının Tamamının 3.Gün Erken Kompakt Olan Grupların Canlı Doğum Oranları 55

ŞEKİLLER LİSTESİ

şekil 1: Erkek Ve Dişi Pronükleus Oluşumu (Altunizade Acıbadem Hastanesi Tüp Bebek Ve Üreme Sağlığı Merkezi) 13
Şekil 2: 2 Hücreli Embriyo (Altunizade Acıbadem Hastanesi Tüp Bebek Ve Üreme Sağlığı Merkezi) 13
Şekil 3: 4 Hücreli Embriyo (Altunizade Acıbadem Hastanesi Tüp Bebek Ve Üreme Sağlığı Merkezi) 14
Şekil 4: 8 Hücreli Embriyo (Altunizade Acıbadem Hastanesi Tüp Bebek Ve Üreme Sağlığı Merkezi) 14
Şekil 5: Erken Kompakt Embriyo (Altunizade Acıbadem Hastanesi Tüp Bebek Ve Üreme Sağlığı Merkezi) 15
Şekil 6: Tam Kompakt Embriyo (Altunizade Acıbadem Hastanesi Tüp Bebek Ve Üreme Sağlığı Merkezi) 15
Şekil 7: Blastosist (Altunizade Acıbadem Hastanesi Tüp Bebek Ve Üreme Sağlığı Merkezi) 16
Şekil 8: Blastosöl Gelişiminin Sınıflandırılması; Gardner Ve Schoolcraft, 1999a, Gardner Ve Schoolcraft, 1999b 21
Şekil 9: Tam Zamanlı Takip Cihazları 25
Şekil 10: Morfokinetik Değerlendirme Şeması (T2, T3, T4, T5, Cc2 = T3-T2 Ve S2 = T4-T3) (97) 25
Şekil 11: Deney Ve Kontrol Gruplarının Hasta Ve Embriyo Sayılarının Dağılımı 28
Şekil 12: Bmı Tüm Hastalardaki Dağılımı 32
Şekil 13: Kadın İnfertilite Dağılımı 40
Şekil 14: Hastaların Transfer Sikluslarının Gruplardaki Dağılımı 44
Şekil 15: Deney Ve Kontrol Gruplarının Embriyo Transfer Gününe Göre Gebelik Oranları 45
Şekil 16: Deney Ve Kontrol Gruplarının Embriyo Transfer Gününe Göre Canlı Doğum Oranları 48

Şekil 17: Transfer Edilen Embriyoların Tamamının 3.Gün Erken Kompatlaşan Embriyolardan Oluşan Alt Grubunun Tüm Gruplardaki Yeri 51
Şekil 18: Transfer Edilen Embriyolarının Tamamının 3.Gün Erken Kompakt Olan Grupların Gebelik Durum..... 52
Şekil 19: Transfer Edilen Embriyolarının Tamamının 3.Gün Erken Kompakt Olan Grupların Canlı Doğum Durumu..... 54

KISALTMALAR

YÜT : Yardımcı Üreme Teknikleri

ESHRE : Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Topluluğu

CDC : Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

ART : Destekle Üreme Teknolojisi (Asisted Reproductive Techniques)

ICSI : İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

BMI : Vücut Kitle Endeksi (Body Mass Index)

MII : Metafaz II

DOR : Düşük Over Rezervi

SART : Ulusal Üreme Teknolojisi Derneği, ABD

ASRM : Amerika Reprodüktif Tıp Topluluğu

FSH : Folikül Stimülan Hormonu

AMH : Anti Müllerian Hormon

AFC : Antral Folikül Sayısı

HSG : Histerosalpingografi

LS : Laparoskopi

WHO : Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

βhCG : Human Koryonik Gonadotropin

GnRH : Gonadotropin Uyarıcı Hormon

LH : Luteinleştirici Hormon

E2 : Estradiol

sER : Endoplazmik Retikulum

ÖZGEÇMİŞ

Senem ASLAN ÖZTÜRK

Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı

Eğitim

Derece	*Yıl*	*Üniversite, Enstitü, Anabilim/Anasanat Dalı*
Y.Ls.	2019	Maltepe Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı
Ls.	2003	Trakya Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü
Lise	1999	Küçükçekmece Anadolu Lisesi (YDA)

İş/İstihdam

Yıl	*Görev*
2008-2009	Eğitmen (Kavram Dershanesi)
2009-2015	İdari Görev (Maltepe Ünv. Fen Bilimleri Enstitüsü)
2015-2016	Lisansüstü Bursiyer (Liv Hospital)

Kişisel Bilgiler

Doğum yeri ve yılı : İstanbul, 1983 Cinsiyet: K
Yabancı diller : İngilizce (iyi);
e-posta : senemaslanozturk@gmail.com

BÖLÜM 1. GİRİŞ

1.1.Problem

Günümüzde doğal yoldan gebeliğin gerçekleşemediği durumlarda tüp bebek uygulamalarına başvuran infertil çiftlerin in-vitro döllenme ile başarı şansını arttırmaya yönelik birçok ölçüt göz önünde bulundurulmakta ve bu alanda çalışmalar genişleyerek devam etmektedir. Uterusa transfer edilen ve kalitesine morfolojik gözlem ile karar verilen bir ila iki embriyo kullanılarak çoğul gebelik sayısı engellenmeye çalışılır. IVF'in komplikasyonu olarak da kabul edilen çoğul gebelikler, perinatal mortalite ve morbidite risklerinin artmasıyla ilişkilendirilir (Blondel & Kaminski, 2002) (Blondel, ve diğerleri, 2002).

IVF laboratuvarlarında 3.gün ve 5.gün embriyo skorlaması için genellikle morfolojik kriterlere bakılmakta, bunun için 3. günle uyumlu hücre (blastomer) sayısı, blastomer büyüklüklerinin eşitliği ve fragmantasyon oranı ile 5. günde ise, blastosistin ekspansiyonu, iç hücre kitlesi ve trofoektoderm hücre sayıları dikkate alınmaktadır. Son yıllarda, tam zamanlı takip sistemi ile morfokinetik değerlendirmeler de sık kullanılmaktadır. Ancak, 3. gün erken kompakt olan embriyoların seçilmesinin gebeliğe ve canlı doğuma etkisi araştırılmaya muhtaç bir konu olduğundan çalışmamızda bu konu seçilmiştir. 3.gün erken kompaktlaşma atipik olarak görülmesine rağmen, bu gözlemin biyolojik olarak önemi bilinmemektedir (ALPHA Scientists In Reproductive Medicine; ESHRE Special Interest Group Embryology, 2011). Bununla birlikte erken bölünme gösteren embriyoların implantasyon olasılığının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Çünkü daha düşük mitotik kromozomal hata görülme sıklığı ile güçlü olarak bağlantılı olduğundan yüksek implantasyon şansı verir (Hardarson, Hanson, Sjögren, & Lundin, 2001).

1.2.Amaç

Hipotezimiz gebelik oranlarının artması için uygun embriyonun in-vitro ortamda seçilebilmesini sağlayacak önemli morfolojik bir ek kriterin retrospektif olarak değerlendirmesini yapmaktır. Öyle ki embriyonun 3. günde erken kompakt olmasının gebelik oranlarını anlamlı bir şeklide pozitif etkilemesiyle aynı doğrultuda canlı

doğumu da anlamlı oranda pozitif etkilemesi durumunda transfer edilecek embriyonun seçiminde önemli bir ek morfolojik ölçütü bize sağlamış olacaktır. Literatürde 3.gün embriyo transferinde değerlendirilen 3.gün erken kompaktlaşan embriyoların (Le Cruguel, ve diğerleri, 2013) (Skiadas, Jakson, & Racowsky, 2006) (Desai, Goldstein, Rowland, & Goldfarb, 2000), 5.gün transferleri değerlendirmeye alınmamıştır. 5.güne kadar takip edilen, gelişim potansiyeli yüksek, blastosist evresine ulaşmış embriyoların implantasyon oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir (Glujovsky, Blake, Farquhar, & Bardach, 2012). Ayrıca çoğul gebeliklerin riskini azaltmaktadır. Tekil gebeliklerin avantajı yüksektir (Le Cruguel, ve diğerleri, 2013). Bu nedenle embriyo seçiminde minimum sayıya inmek ve bunu sağlıklı bir şekilde planlamak için önemli bir morfolojik kıstas belirlemek yararlı olacaktır.

1.3.Önem

Tüp bebek tedavisi olmak için sağlık kuruluşlarına başvuran hastalarda minimum yıpranma ile sonuca ulaşmayı umarlar. Başarılı embriyo transfer ve ardından gebeliğin doğumla sonuçlanması için birçok kriter söz konusudur. Embriyo transferinin sağlıklı ve canlı doğumla sonuçlanması ana başarı ölçütüdür. Bu nedenle en kaliteli ve sağlıklı embriyonun transferi sağlanmalıdır. 3.gün erken kompakt embriyoların gebelik ve canlı doğumla ilgisi var ise transferde tercih edilen embriyo olması gerekecektir.

Mevcut araştırmalar, geciken 5.gün morulalarının kompaktlaşan 4.gün morulalara kıyasla optimal blastosistlere ulaşmada daha düşük bir gelişme yeteneğine sahip olduğunu ortaya koyuyor (Richter, Harris, Daneshmand, & Shapiro, 2001). Öyle ki kompaktlaşma ne kadar gecikirse kalitede bir düşme olduğuna dair şüphe doğurmaktadır. 94.9 saat içinde kompaktlaşan embriyolarda gebelik oranlarının daha yüksek olduğu da gösterilmiştir (Harada, ve diğerleri, 2019). Yani genelde 4.gün olarak gösterilen kompaktlaşmanın 3.gün içerisinde oluşması embriyonun gelişimi, blastosist oluşumu ve embriyonun implantasyonu için pozitif bir değer olarak yorumlanmakla birlikte bu konuda daha prediktif parametrelerin oluşmasına katkı sağlayacak kontrollü randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

1.4.Varsayımlar

4 ile 8 hücre dönemine ulaşana kadarki ilk birkaç yarıklanma bölünmesinde gelişen embriyonun her bir blastomeri rahatça izlenebilir. Yaklaşık üçüncü yarıklanma bölünmesinde RNA ve protein sentezinde belirgin bir artış meydana gelir, fosfolipid sentez biçiminde belirgin değişim olur ve embriyo morulayı oluşturmak üzere kompaktlaşmaya başlar (Elder & Dale, 2013). Literatürdeki bu bilgilere dayanarak erken kompaktlaşmanın RNA ile protein sentezinin artmasının ve fosfolipid sentez biçiminin değişmesinin erken olduğu düşünülebilir. Embriyonun sağlıklı olduğu için hızlı yarıklanma geçirdiği sonucunu varsaymamıza neden olmaktadır. Genomik aktivasyonun gerçekleştiğine dair ilk kanıtın kompaktlaşma ile olduğu ve blastomerler arasında sıkı bağlar oluştuğu söylenebilir.

Moruladaki kompaktlaşma zamanlaması ve stoplazmik kayıpların ölçümü, optimal blastosistlere dönüşme yeteneklerini tahmin etmeye yardımcı olur (Ivec, Kovacic, & Vlaisavljevic, 2011).

1.5.Sınırlıklar

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olması nedeniyle 3.gün erken kompakt embriyolar için hasta kayıtları üzerinden çalışma yapılmıştır. Literatür incelemelerine istinaden (Skiadas, Jakson, & Racowsky, 2006) standart IVF protokolü (antagonist), yaş sınırlaması (40 yaş altı hastalar), transfer edilen embriyo kısıtlaması (1 ila 2 embriyo) ve hastanın oosit sayısının 3'ten fazla olması kriterleriyle sınırlama getirmiş bulunmaktayız. İnfertilite sebeplerinde de standart oluşturmak adına erkek infertilite sebebi olan olgular diskart edilmiştir.

1.6.Tanımlar

Deney Grubu: Transfer edilen embriyolarında 3.gün erken kompaktlaşan embriyo bulunan grup

Kontrol Grubu: Transfer edilen embriyolarında 3.gün erken kompaktlaşan embriyo bulunmayan grup

Zigot: Genetik materyal içeren iki ayrı pronükleus içinde erkek ve dişi gametlerin genetik füzyonu ile oluşan hücre

Kavitasyon: Morula içinde sıvı birikmesi yoluyla blastocel oluşumu

İç Hücre Kitlesi (ICM): Blastosist içinde eksantrik olarak yer alan morula içine yerleşmiş blastomerlerden türeyen bir hücre kümesidir. Embriyonik kök hücreler buradan köken alır. Tüm embriyonik germ hücrelerinin kaynağıdır.

Morula: Tek tek hücre sınırlarının gözlemlenmediği katı, küresel kütledir. 3 mitotik bölünmeden sonra oluşmuş preimplantasyon embriyosudur.

Metafaz II (MII) oosit: Gametik (yumurta ve sperm) pronükleusları yeniden programlayabilen ve döllenebilen olgunlaşmış insan oositi

İn Vitro Fertilizasyon (IVF): Oositin bir in-vitro ortamda sperm tarafından döllenmesi

Kompaktlaşma: Blastomerlerin bir hücre kümesi (morula) oluşturmak için birbirine yapıştığı erken embriyo gelişimi sırasındaki bir süreç

Yardımlı Üreme Teknolojisi (ART): Ovülasyonun uyarılmasını içeren hormonal indüksiyon, intrauterin tohumlama (aşılama-(IUI)), konvaksiyonel IVF ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yoluyla sağlanan yardım prosedürlerini kapsar.

Embriyonik Genom Aktivasyonu (EGA): İnsan embriyo gelişiminin 3. günü, 4-8 hücreli döneminde embriyonik genomun aktive edildiği ve transkripsiyona açık olduğu süreç

Embriyo Transferi: Embriyoların in-vitro ortamdan uterusa aktarılmasıdır. Bu ya 3. günde (4-8 hücreli) ya da 5. günde (blastosist) yapılır.

Trofektoderm (TE): İç hücre kitlesini çevreleyen ekstra embriyonik hücreler. İmplantasyonu sağlayan sinsitiotrophoblast, plasental sitotrophoblast ve ekstravillous trofoblastı oluşturur.

BÖLÜM 2 GENEL BİLGİLER

2.1.Yardımla Üremenin Tarihi

1785: Lazzaro Spallanzani (Pavia Üniversitesi, İtalya) tarafından köpeklerde suni döllenme gerçekleştirildi.

1900 ler: Ilya Ivanov (Devlet Veteriner Enstitüsü, Rusya) tarafından yetiştirilen atlar, koyunlar ve sığırlarda kullanılmak üzere suni dölleme teknikleri geliştirildi.

1940'lar: Chris Polge (Cambridge Üniversitesi, İngiltere) tarafından hayvan spermatozoasını dondurma ve saklama teknikleri geliştirildi.

1934: Tavşan oositlerinin in-vitro fertilizasyonunun ardından George Pincus ve Ernst Enzmann (Harvard Üniversitesi, ABD) tarafından fallop tüplerine transferi yapıldı.

1957: Ruth Fowler ve Robert Edwards (Cambridge Üniversitesi, İngiltere) tarafından farelerde süperovülasyon gonadotropinler kullanılarak geliştirildi.

1969: Robert Edwards ve arkadaşları (Cambridge Üniversitesi, İngiltere) tarafından IVF insan yumurtalarının erken aşamaları saptanmıştır.

1970: Robert Edwards ve arkadaşları (Cambridge Üniversitesi, İngiltere) tarafından insan embriyolarının bölünme aşamasında kültürü yapılmıştır.

1972: David Whittingham (Oak Ridge Ulusal Laboratuvarı, ABD) tarafından memeli embriyolarının implantasyon öncesi uzun süreli depolanmasında kriyoprezervasyon teknikleri geliştirildi.

1978: Patrick Steptoe ve Robert Edwards (Bourn Hall Kliniği ve Oldham Hastanesi) tarafından IVF yoluyla ilk canlı doğumu rapor edildir.

1984: İnsanda frozen embryodan (SF) ilk canlı doğum gerçekleşti.

1986: İnsanda frozen oositten ilk canlı doğum gerçekleşti.

1990: İlk PGD Bebek Doğumu rapor edildi (Cinsiyet Belirleyen İnsan Preimplantasyon Embriyosu ve Mendel Hastalığı için Kutupsal Vücut Analizi).

1992: Paul Devroey, Gianpiero Palermo ve Andre Van Steirteghem (Vrije Universitesi Belçika) tarafından intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yapıldı.

1998: David Gardner ve arkadaşları (Oxford, İngiltere) tarafından insan blastosistleri için in-vitro ortamda serumsuz kültür yöntemlerinin geliştirildi.

2000: İn-vitro fertilizasyon; doğurganlık ilaçlarına olumsuz tepkilerin bir sonucu olarak yumurtalık hiperstimülasyon sendromu geliştirmeye duyarlı olan kadınların kısırlık tedavisi almasına izin verildi.

IVF deki bunca gelişme ile gebelik başarı oranının %20'lerden, <35 yaş kadınlarda %60-70'lere çıkmasına rağmen, özellikle canlı doğum oranları hala limitlidir. Özellikle, implantasyon öncesi moleküler olaylar zinciri yeteri kadar aydınlatılamadığından tüp bebek başarısı beklentilerin altında kalmıştır.

Embriyo gelişimindeki potansiyelin tam bilinememesi ve gebelik ihtimalini artırmak için, bazı kliniklerde birden fazla embriyo transfer edilir. Tercih edilen birden fazla embriyo; istenmeyen çoklu doğumlara, düşük doğum ağırlığına, prematüre bebeklere neden olur. Çoğunlukla iyi bir IVF kliniği, istenmeyen sonuçları minimuma indirirken hamilelik oranını optimize etmeye çalışır. Birleşik Krallık ve ABD'de, tek embriyo transferi önerilir ve çoğunlukla anne yaşı ve gebeliği etkileyebilecek faktörler göz önünde bulundurularak bir denge oluşturulur (Niakan, Han, Pedersen, Simon, & Pera, 2012).

2.2.İnfertilite

İnfertilite; bir doğum kontrol yöntemi kullanmadan 35 yaşın altındaki kadınlarda 1 yıl ve 35 yaşının üzerinde ise 6 ay düzenli cinsel birlikteliğe karşın gebeliğin gerçekleşmemesi durumu olarak tanımlanmaktadır (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2013).

(ESHRE, 2010) ve (CDC (Centers for Disease Control and Prevention), 2019)'nin verilerine dayanarak her 6 çiftin 1'i reprodüktif dönemi süresince infertilite problemi yaşamaktadır ve tüm toplumlardaki çiftlerin en az %10'u infertildir. Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) infertil bireylerin gebelik elde edebilmeleri için önemli bir umut kaynağıdır. Öyle ki son 30 yıl içinde YÜT alanında gelişmeler hız kazanmıştır. Gerçekleşen tüm canlı doğumların %1'i YÜT ile elde edilmektedir (Sutcliffe & Ludwig, 2007). Bu sayı yaklaşık olarak 5 milyondur (Kissing, Jamieson, & Barfield, 2014).

2.2.1. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite, zayıf sperm kalitesi, anovulasyon, tubal faktör, düşük over rezervi (DOR), endometriozis veya ilk etapta bilinen herhangi bir sebeple açıklanamamış ve bir yıllık korunma olmaksızın devam eden cinsel ilişkiye karşın gebeliğin gerçekleşmemesidir (Mol & Tjon-Kon-Fat, 2018). Açıklanamayan infertilite, tüp bebek merkezlerine başvuran çiftlerde oldukça önemli bir oranda gözlemlenmektedir. Semen analizi, yumurtlama fonksiyonları, tubal tıkanıklığın olup olmadığı değerlendirildikten sonra çiftlerin %10'u ila %30'unda neden tespit edilememiştir (Athaullah, Proctor, & Johnson, 2002) (Collins & Steirteghem, 2004). Tanıdaki belirsizlik geniş tedavi yelpazesine neden olur. Bu nedenle tedavide tek tip protokol bulunmamaktadır.

2.2.2. Kadın İnfertilite Sebepleri

2.2.2.1. Endometriozis

Endometriozis, stroma ve endometrial glandüler dokunun uterin kavite dışında olması olarak tanımlanır. Kısaca endometriumun normalde olması gereken konumu dışında bulunmasıyla ortaya çıkar. Reprodüktif dönemdeki kadınlarda yaklaşık %5'i ila %15'inde tanı konmaktadır (Brosens, Puttemans, Campo, Gordts, & Bronses, 2003). Klinik başvurularında dismenore (%79) ve ağrı (%69) en sık görülen tanı koyma semptomlarıdır (Sinaii, ve diğerleri, 2008). Menstrual siklusu kısa ve kanaması uzun (anormal adet döngüsü) olan kadınlarda riskin arttığı görülmüştür (Cramer, ve diğerleri, 1986). Endometriozisin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte menstrual kanamanın geri akışı neden olarak gösterilir. Diğer olası nedenler bağışıklık düzensizlikleri, genetik

faktörler, östrojende dengesizlik ve cerrahi müdahalelerdir (Peiris, Chaljub, & Medlock, 2018). Yapılan bazı çalışmalarda endometriozisli bireylerin birinci derece kan bağı olanlarda görülme riski diğer bireylere göre yedi kat fazladır. Bu genetik durumun multifaktöryel olduğu üzerinde durulmuştur (Simpson, Elias, Malinak, & Buttram, 1980) (Moen & Magnus, 1993). Teşhiste tek yol laparoskopidir. Tedavi daha çok ağrı gibi semptomları hafifletmek üzerinedir (Peiris, Chaljub, & Medlock, 2018).

2.2.2.2. DOR (Düşük Over Rezervi)

Kadınlarda oosit sayısı kendine özeldir. Henüz doğmamışken her dişi bireyde oosit rezervi maksimumdur. Öyle ki 20 haftalık bir ceninde 6-7 milyon germ hücresi bulunur. Doğumdan sonra yaklaşık 1-2 milyon oosit kalır. Yani oosit havuzu doğmadan önce azalmaya başlar. Ergenlik dönemi geldiğinde ise yaklaşık 300000 (üç yüz bin) ila 400000 (dört yüz bin) oosit kalmaktadır (Pastore, Christianson, Stelling, Kearns, & Segars, 2018). ABD merkezli Ulusal Üreme Teknolojisi Derneği (SART)'nin son tahminlerine göre IVF döngülerinin %32'sine (66000 yaklaşık) DOR teşhisi konmuştur (Centers for Disease Control and Prevention, 2020). Fakat yine de DOR'un tanımı standartlaştırılmamış veya spesifiklik oluşturulmamıştır. 2012 yılında ASRM (Amerika Üreme Tıbbı Derneği) Uygulama komitesi "standart kabul edilen bir DOR tanımı yoktur" diye belirtmiştir (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2012). Buna karşın kliniklerde çeşitli yöntemlerle belirlenmeye çalışılır;

- ✓ Anormal over- menapozal olmayan folikül uyarıcı hormonu (FSH) seviyelerinin ölçümü
- ✓ Düşük anti-mulleran hormon (AMH)
- ✓ Anormal yumurtalık rezerv testi
- ✓ Düzenli döngüye sahip kadınlarda antral folikül sayısı (AFC)
- ✓ Klomifen sitrat yükleme testi (Ferraretti, ve diğerleri, 2011) (Ferraretti & Gianaroli, 2014) (Sills, Alper, & Walsh, 2009)

Ayrıca araştırmalara göre genç kadınlarda (35 yaş altı) oosit ve embriyo kalitesinin DOR'a rağmen etkilenmediği gözlemlenmiştir (Guerif, ve diğerleri, 2009) (Abdalla & Thum, 2004). DOR teşhisi almış hastaların çocuk sahibi olmak için erken yaşlarında (35 yaş öncesi) tanı konulmasının olumlu sonucu arttıracağı düşünülmektedir.

2.2.2.3. PCOS (Polikistik Over Sendromu)

PCOS, kadınlarda endokrin bozukluklar içinde en sık görüleni olarak kabul edilir (Goodman, ve diğerleri, 2015).

- ✓ Kronik anovulasyon (yumurtlama disfonksiyonu)
- ✓ Hiperandrojenizm (klinik veya biyolojik)
- ✓ Polikistik yumurtalık

Yukarıdaki 3 kriterden en az ikisini taşıyan bireye Polikistik over sendromu teşhisi konulmaktadır. PCOS, akne, obezite, aşırı kıl (kalın ve pigmentli) büyümeleri ile fizyolojik olarak şüphelenilebilir. Adet düzensizliği bu fizyolojik durumlara eşlik ettiğinde klinik muayene ve hormonal değerlendirme yapılmalıdır. İlk etapta bahsettiğimiz 3 maddeden ikisinin klinik varlığı kabul edildiği takdirde tanı konulur. Ergenlik ve menopozal dönemindeki kadınlarda tanısını koyabilmek zordur. Ergenlik döneminde anovulasyon yanıltıcı olabiliyorken menapozal dönemde polikistik yumurta sadece tamamlayıcı kriter olarak kullanılır (Legro, ve diğerleri, 2013).

Tek başına anovulasyon tedavisinde (PCOS olmayıp sadece anovulasyon gösteren hastalarda) klomifen tedavisi önerilir. Şayet PCOS teşhisi konulmuşsa ilk basamakta tedavi akne, adet döngüsü, hirsutizm belirtileri üzerinedir. Akabinde ihtiyaca göre klomifen, metformin, statin reçete edilir (Mortada & Williams, 2015). YÜT tedavisinde özel ovarian stimülasyon protokolleri kullanılır.

2.2.2.4. Tubal Faktör

Tubal faktörlere bağlı infertilite yaygın bir infertilite olmasıyla birlikte bazı toplumlarda daha yaygın görülmektedir. Öyle ki gelişmekte olan ülkelerdeki kadınlarda orantısız bir yoğunluk göze çarpmaktadır (Inhorn & Patrizio, 2015). Çoğu olguda önceden geçirilmiş kalıcı enfeksiyonlar (chlamydia trachomatis, genital tüberkuloz, gonore v.s.) sorumludur (Tsevat, Wiesenfeld, Parks, & Peipert, 2017) (Khanum, Ahmed, Rahim, Sultana, & Begum, 2014). Enfeksiyon dışında intrauterin kontraseptif cihazlar, endometriozis, karın cerrahisi sonrasında oluşan komplikasyonlar diğer sebeplerdir (Torre, Pouly, & Wainer, 2010). Teşhisi histerosalpingografi (HSG) veya laparoskopi ile yapılır.

2.2.3. Erkek İnfertilite Sebepleri

Erkek infertilitesi semen analiziyle teşhis edilir. Analizde spermlerin volümü, pH'ı, konsantrasyonu, total sayısı, motilitesi, morfolojisi, vitalitesi ve ortamdaki lökosit sayısına bakarak WHO 2010 değerlerine göre karar verilir.

Etiyolojik (nedensel) sınıflandırmaya göre (Dünya Sağlık Örgütü) erkek infertilitesi pretestiküler, testiküler ve posttestiküler olarak ayrılır (de Kretser, 1997) (Adashi, Rock, & Rosenwaks, 1995).

PRETESTİKÜLER	
Kromozomal	Klinefelter Sendromu
Hormonal	Hipogonadotropik, Hipogonadizm, Hiperprolaktinemi
Koital Nedenler	Erektil Diskonksiyon, Endokrin-Nöral Ejekülatuvar Yetersizlik
TESTİKÜLER	
Konjenital	Kriptoorşitizm, Kartegener Sendromu
Enfeksiyon	Orşit
Vasküler	Torsiyon, Varikosel
Antispermatojenik Ajanlar	Kemoterapötikler, Radyasyon, Isı, İlaç
İmmünolojik	
İdiyopatik	
POSTTESTİKÜLER	
Obstruktif	Epididimal, Vazal
Epididimal geçişe bağlı	
Enfeksiyon	
İmmunolojik	

Tablo 1: Etiyolojik olarak erkek infertilite sebepleri

2.3.Ovulasyon

Her folikülün uyarımında belirli düzeyde FSH'a ihtiyaç duyulur. Bir siklusta FSH eşik değeri geçtiğinde tek folikül oluşumu uyarılır. FSH etkisi uzadığında daha fazla folikül gelişimi uyarılabilir. Uzatılmış FSH yüksekliği sayesinde folikül oluşan faz

uzar ve daha fazla folikülün preovulatuar döneme girmesini sağlamış olur. Süperovulasyon bu şekilde sağlanır. Akabinde LH eğrisi ovulasyondan 32 saat, LH piki oluşumu ise ovulasyondan 10-38 saat aralığında oluşmaktadır (Oehninger & Hodgen, 1990).

Primordiyal folikül, mayoz bölünmenin profaz aşamasının diploteninde durmuş oosit ve onun çevresinde tek hücre sırası olan granülozadan oluşur. Oositin büyüyüp, granüloza hücreleri kübik şekle bürünerek çoğaldığında artık folikülün adı primer foliküldür. Bu aşamadan sonra FSH'ın etkisi de başlar. Foliküller preantal döneme geçiş yapar. Oosit büyür, granüloza hücreleri çok katlı olur ve teka tabakası farklılaşır (stromadan) (Oehninger & Hodgen, 1990). Aynı zamanda granüloza hücrelerinde mukopolisakkarit sentezi ile oositin çevresinde translusent halo dediğimiz zona pellusida meydana gelir. Bu arada FSH, steroidogenezi granüloza hücrelerinde başlatır, proliferasyonunu uyarır ve FSH reseptörlerini çoğaltır (Geisthovel, Moretti-Rojas, Rojas, & Asch, 1990). FSH ve östrojenin ortak etkisiyle granüloza hücreleri arasındaki sıvı artar. Devam eden siklusta 5. ila 7. günlerinde gelişen foliküllerden en fazla östrojen üreten ve östrojenik mikroçevresi en iyi olan folikül dominant hale gelir. Siklusun 7. gününde ise FSH düzeyi düşer ve östrojen düzeyi artmaya başlar. Bu sayede dominant folikül dışındakilerin gelişimi duraklar (Erickson, Nakatani, Liu X, Shimasaki, & Ling, 1994). Dominant folikül FSH'ın azalmasına rağmen preovulatuar gelişimini FSH'a bağımlı şekilde devam ettirir. Foliküllerin granüloza hücrelerinin üzerinde FSH etkisiyle LH reseptörleri oluşur. Yüksek östrojen ve azalan FSH, dominant folikülde LH reseptörü geliştirmede en uygun şartları sağlamış olur. Preovulatuar foliküldeki granüloza hücreleri içlerinde lipid inklüzyonları oluşur ve büyürler (Agarwal, Ikemoto, & Loughlin, 1994). Teka tabakasında vakuoller gözlemlenir, damarlanma çoğalır ve oositte duran mayoz bölünme tekrar başlar. Preovulatuar folikül sürekli artan oranda östrojen üretir, geç foliküler fazda E2 yavaş artışla başlar ve daha sonra artışı hızlanır. Ovulasyondan ortalama 24-36 saat önce E2 en yüksek düzeye ulaşır. LH'ın ani artışı başlar. Hücrenin büyümesi inhibe olur ve tüm enerjisi steroid sentezine aktarılır (Erickson, Nakatani, Liu X, Shimasaki, & Ling, 1994). Tekal dokunun steroid ürünü androjenler, geç foliküler fazında plazma androjen seviyelerini arttırır. Testosteron %20, androstenedione %15 artar (Kessel, Liu, Jia, & Hsueh, 1985). Aynı zamanda androjenlerin atreziye olacak kohort foliküllerin

durumunu kolaylaştırdığı sanılmaktadır (Oehninger & Hodgen, 1990). E2 doruk noktasından 24-36 saat ve LH doruk noktasından 10-12 saat sonra ovulasyon gerçekleşir (Geisthovel, Moretti-Rojas, Rojas, & Asch, 1990) (Erickson, Nakatani, Liu X, Shimasaki, & Ling, 1994) (Agarwal, Ikemoto, & Loughlin, 1994) (Kessel, Liu, Jia, & Hsueh, 1985). LH'ın ani artışıyla oositteki mayoz bölünme devam eder.

2.4. Fertilizasyon

Ovulasyonun akabinde toplanan oosit, inseminasyon, ICSI gibi yöntemlerle sperm tarafından aktive edilir. Erkek ve dişi pronükleus oluşumu ve 2. kutup cisimciğinin atılması ile döllenmenin gerçekleştiği gözlemlenir (Schatten, 1994) (Sathananthan, ve diğerleri, 1991).

Her iki pronükleusun bir arada ve aynı anda oluşması gerekir. Pronükleusların büyüklükleri aynı olmalıdır. Büyüklükleri farklı olduğunda %87 ihtimalle kromozomal anomaliden bahsedilir (Munne & Cohen, 1998) (Sadowy, Tomkin, Munné, Ferrara-Congedo, & Cohen, 1998). ICSI veya inseminasyondan sonra 16.-18. saatlerde erkek pronükleus merkezde konumlanır. Genetik füzyonun oluşmasıyla hücrenin adı artık zigottur.

2.5. Embriyonun Gelişim Basamakları

Döllenmeyi takip eden süreçte, embriyo sırasıyla mitotik bölünmeler geçirir. 4.gün civarı kompaktlaşma ve bu zona pellucida içinde oluşan kompaktlaşma morula oluşumuyla sonuçlanır. 5.günde blastosist, trofektoderm ve iç hücre kitlesinden oluşan sıvı dolu bir yapıya dönüşür. 6.günde, blastosit zona pellucidadan ayrılır ve 7.günde uterusun duvarına implante olmaya hazırdır (Niakan, Han, Pedersen, Simon, & Pera, 2012).

Embriyonik fazlar;

Faz I: Fertilizasyondan itibaren embriyonun 2 hücreli olana kadarki sürecidir. Zigot genom aktivasyonu dönemidir (ZGA).



Şekil 1: Erkek ve dişi pronükleus oluşumu (Altunizade Acıbadem Hastanesi Tüp Bebek ve Üreme Sağlığı Merkezi)



Şekil 2: 2 hücreli embriyo (Altunizade Acıbadem Hastanesi Tüp Bebek ve Üreme Sağlığı Merkezi)

Faz II: Embriyonun 4 hücreden 8 hücreli aşamasına kadardır. Preimplantasyon gen aktivasyonunun fazıdır.



Şekil 3: 4 hücreli embriyo (Altunizade Acıbadem Hastanesi Tüp Bebek ve Üreme Sağlığı Merkezi)



Şekil 4: 8 hücreli embriyo (Altunizade Acıbadem Hastanesi Tüp Bebek ve Üreme Sağlığı Merkezi)

Faz III: Embriyonun 8 hücreden blastosist aşamasına kadarki sürecidir. En belirgin bir şekilde iç hücre kütlesini (ICM) ve trofoektoderm (TE) hücre sayılarını üreten hücre farklılaşma dönemidir (Chason, John Csokmay, Segars, DeCherney, & Armant, 2011). Bu fazda kompaktlaşma ve kavitasyon gerçekleşir.



Şekil 5: Erken Kompakt embriyo (Altunizade Acıbadem Hastanesi Tüp Bebek ve Üreme Sağlığı Merkezi)



Şekil 6: Tam Kompakt embriyo (Altunizade Acıbadem Hastanesi Tüp Bebek ve Üreme Sağlığı Merkezi)



Şekil 7: Blastosist (Altunizade Acıbadem Hastanesi Tüp Bebek ve Üreme Sağlığı Merkezi)

Mitokondriyal dağılımdaki değişiklikler, belirli gelişimsel faaliyetler (kompaktlaşma, kavitasyon) için optimum koşullar sağlayan özel enerji üretimi, oksijen algılama veya pH dereceli mikro alanlar oluşturabilir (Blerkom & Henry, 1992).

2.6. Oosit ve Embriyonun Kalitesini Belirlemede Morfolojik Skorlama

Tüp Bebek uygulamalarının ilk zamanlarından bu yana embriyoların transfer için seçimi genellikle embriyonun morfolojik özelliklerine göre yapılmaktadır. Embriyo seçimi için, besi ortamının metabolomik profillerine ve kromozomal duruma dayalı seçim gibi ek yöntemler getirilmiştir, ancak bu yöntemlerin gebelik oranlarını arttıramadığı gösterilmiştir (Hardarson, ve diğerleri, 2012) (Mastenbroek, ve diğerleri, 2007) (Vergouw, ve diğerleri, 2012). İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonunun (ICSI) ve in-vitro fertilizasyon (IVF) laboratuvar uygulamalarında embriyoların morfolojilerine göre seçilim merkezde olmaya devam etmektedir.

ESHRE İstanbul Konsensüs 2011 toplantısında oosit ve embriyo morfolojisini değerlendirmek üzere asgari kriterleri tanımlamak için bir araya gelmiştir. Embriyo morfolojisi değerlendirmesi için standart terminoloji ve laboratuvar uygulamaları oluşturarak tedavi sonuçlarının daha tutarlı bir şekilde uluslararası olarak karşılaştırılması öngörülmüştür.

2.6.1. Oosit Skorlama (0.gün)

İn-vitro fertilizasyon çalışmalarında insan embriyosunun yeterliliği; preovulatuar dönemde mayotik bölünme ve sitoplazmik dağılımın normalliğinden direkt olarak etkilendiği bilinmektedir. Sitoplazmik düzensizlikler veya kusurlar çoğu kez inverted mikroskop altında tespit edilebilmektedir (Van Blerkom, 2008). Oositte olumsuz gözlenen morfolojik sorunların doğal kusurları taşıdığı düşünülmektedir.

Yardımla üreme laboratuvarlarında kontrollü yumurtalık hiperstimülasyonu dışında hormonlar kullanılmadan olgunlaşma ihtimali olmayan kaliteli oositler ve gametler kullanılır. Bu çoğunlukla nükleer ve sitoplazmik olgunlaşmanın senkron gelişmesinden kaynaklanır (Ebner, Moser, & Tews, 2006). Asıl olarak, dikkate alınması gereken iki anomali vardır: birincisi 'dev' oositler (muhtemelen anormal genetik) ve ikincisi de granülasyona sebep olması nedeniyle endoplazmik retikulum (sER) kümeleridir.

COC	Puan 1: geniş kümülüs ve yayılan koronaya sahip. Puan 0: geniş kümülüs ve yayılan koronaya sahip değil.
Zona Pellucida	Kalınlığı genel olarak önemsiz. Hastaya özel durumlarda kalınlık ve renk değerlendirilebilir.
Perivitellin Boşluk	Perivitellin boşluğunda bulunan inklüzyonların (mikrozom, virüs, yağ damlacıkları, pigment granülleri vb. cisimler) varlığı anormal olarak kabul edilebilir. Ayrıca perivitellin boşluğun anormal büyüklüğü durumunda puanlandırma yapılır.
Polar Body (kutup cisimciği)	İki kutup hücresinin varlığı ya da yokluğu belirtilmelidir. Polar gövde anormal büyükse belirtilir. Anormal büyük olanların fertilizasyonlarının düşük olduğu bilinmelidir.
Sitoplazma	Homojen olması beklenir. Kümelenme, granüllü (tanecikli) görüntü ve endoplazmik redikulum (sER) disklerinin olmamasına dikkat edilir.
Vakuol	5–10 µm çapında, sıvı dolu ve saydam olan birkaç küçük vakuol kabul edilebilirdir. 14 µm çapından büyük vakuoller fertilizasyon yetmezliği ile bağlantılıdır.

Tablo 2: Oosit skorlama (ESHRE İstanbul Konsensüsü,2011)

2.6.2. Fertilizasyon ve Zigotun Skorlaması (1.gün)

Fertilizasyonu gerçekleşen oositte iki pronükleus ve iki kutup hücresi gözlenir. İn-vitro fertilizasyonla elde edilen zigotların, IVF için kullanılan spermatozoanın kapasitasyonu desteklemek için önceden inkübe edilmesi nedeniyle ICSI'den elde edilen zigotlardan yaklaşık 1-2 saat geride gelişim gösterdiği gözlemlenir. Bu durum da göz önünde tutularak fertilizasyon genellikle inseminasyondan 16 ila 18 saat sonra değerlendirilmesi için en uygun zaman olmayabilir (ALPHA Scientists In Reproductive Medicine; ESHRE Special Interest Group Embryology, 2011).

İlk bölünmenin gerçekleştiği zamanının değerlendirilmesi, süreklilik içindeki gelişimin bir anlık görünümünü sağlar. Ancak morfoloji genelde kısa sürelerde değişebileceğinden fertilizasyon sonrası değerlendirme süresi önem arz eder. Ayrıca ICSI oosit döllenmesinde atlanan süreçler olması ile IVF'dan elde edilen zigotlarla arasında bir fark oluşturur (Nagy, ve diğerleri, 1998). Zigotun ilk bölünme zamanının hem embriyonun kalitesi hem de implantasyonu doğru yönde etkilediği gösterilmiştir (Hammoud, ve diğerleri, 2008) (Lundin, Bergh, & Handarson, 2001) (Sakkar, Shoukir, Chardonnens, Bianchi, & Campana, 1998) (Salumets, ve diğerleri, 2003) (Shoukir, Campana, Farley, & Sakkas, 1997). Erken bölünme embriyonun daha eşit şekilde ayrıldığı gösterilmiştir ve bu da daha az kromozomal hata görülme sıklığı ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır (Hardarson, Hanson, Sjögren, & Lundin, 2001).

Pronükleer puanlamanın pozitif öngörücü değeri, bazı araştırmalarda prognostik bir etki göstermekte iken (Scott & Smith, 1998) (Scott, Alvero, Leondires, & Miller, 2000) (Scott L. , 2003) (Tesarik & Greco, 1999) (Tesarik, ve diğerleri, 2000) (Balaban, ve diğerleri, 2001) (Nagy, ve diğerleri, 2003), diğerlerinde ise anöploidi ile bir korelasyon olarak belirlenmiştir (Sadowy, Tomkin, Munné, Ferrara-Congedo, & Cohen, 1998) (Gianaroli, Magli, Farraretti, Fortini, & Grieco, 2003) (Edirisinghe, Jemmott, Smith, & Allan, 2005). Ayrıca pozitif yönde tahmin için değerli bulmayanlar da vardır (Salumets, Hydén-Granskog, Suikkari, Tiitinen, & Tuuri, 2001) (James, ve diğerleri, 2006) (Weitzman, ve diğerleri, 2010). Pronükleusların boyutlarının birbirine yakın olması, döllenmiş oositin merkezinde birbirlerine yakın konumlanmış olması normal kabul edilir. Pronükleer skorlamada pronükleusların simetrik ve hizalamasına göre yapılır. Ayrıca pronükleuslarda yerleşik olan nükleolar prekürsör cisimlerin (NPB)

konumunun benzerliği ve sayıları (5-7 adet) da değerlendirilir (ALPHA Scientists In Reproductive Medicine; ESHRE Special Interest Group Embryology, 2011)

Pronükleus skorlama (Z-skoru), pronükleusların simetrik görünümünün olup olmamasına göre yapılmaktadır.

2.6.3. Kleavaj Aşaması Skorlama (2. ve 3.gün)

Fragmantasyon bir unit membrana bağlı olan hücre dışı sitoplazmik yapı olarak tanımlanabilir. Fragmanları, 2. gündeki embriyo için çapı <45 μm ve 3. gündeki embriyo için çapı <40 μm olan hücreler olarak ölçülür. 3. gün embriyosunda <%10 fragmantasyonun implantasyon ihtimali üzerindeki etkisinin göz ardı edilebilir (Van Royen, ve diğerleri, 2001) ve fragmantasyon düzeyi ile anöploidi sıklığı arasında bir eğilim olduğu bulunmuştur (Ziebe, ve diğerleri, 2003) (Munne, 2006). Yine de fragmantasyon değerlendirilen tek morfolojik ölçüt olmaması gerektiği düşünülmektedir (ALPHA Scientists In Reproductive Medicine; ESHRE Special Interest Group Embryology, 2011).

Birden fazla interfaz aşamasında nukleusu olan blastomer multinuklear olarak tanımlanır ve anormal kabul edilir (Hertig, Rock, Adams, & Mulligan, 1954) (Pickering, Taylor, Johnson, & Braude, 1995) (Tesarík, Kopecný, Plachot, & Mandelbaum, 1987) (Winston, ve diğerleri, 1991).

İn-vitro ortamda insan embriyolarında eşit büyüklükte olmayan hücre bölünmesi yoğun olarak görülür. Düzensiz bölünme sonucu oluşan blastomerlerin genetik analizi sonucunda multinükleasyon ve de daha yüksek derecede kromozomal sapma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Hardarson, Hanson, Sjögren, & Lundin, 2001).

1.-3. günlerdeki klevaj örüntüleri, blastomer sayıları iyi potansiyele sahip embriyoların seçiminde morfolojik kriterlerden biridir. Arest embriyolar; 24 saatlik bir süre boyunca bölünmemiş olan embriyolardır. Yavaş ilerleyen embriyolar; 3. günde 6 ya da daha az hücre içerir. Normal gelişen embriyolar; <%15 fragmantasyonlu, multinukleus içermeyen, 3. günde 7-9 hücreli yapıya ulaşan ve önceki 24 saat boyunca bölünmüş olanlardır (ALPHA Scientists In Reproductive Medicine; ESHRE Special Interest Group Embryology, 2011). Hızlı gelişen embriyolar ise 3. günde 9 veya daha fazla hücreye sahiptir. Blastosistlerin kromozom bileşimi yoğunluklu olarak çalışılmıştır

(Munne, ve diğerleri, 2007). 3.günde kötü morfolojiye sahip embriyolardan gelişen blastosistlerde yüksek oranda kromozomal anomaliler bulunmuştur (Hardarson, ve diğerleri, 2003) (Bielanska, Tan, & Ao, 2002). İlk zamanlar yapılan çalışmalarda daha az kromozomal olarak anormal embriyonun blastosist aşamasına ulaştığını bildiriliyordu (Sandalinas, ve diğerleri, 2001) (Magli, ve diğerleri, 2000) ancak farklı besi ortamlarını kullanan sonraki çalışmalar blastosistin morfolojisini kromozomal anomalinin çok az etkilediği göstermiştir ve blastosist basamağında tüm anöploidilerin tespiti yapılmıştır (Schoolcraft, ve diğerleri, 2010) (Fragouli, ve diğerleri, 2010).

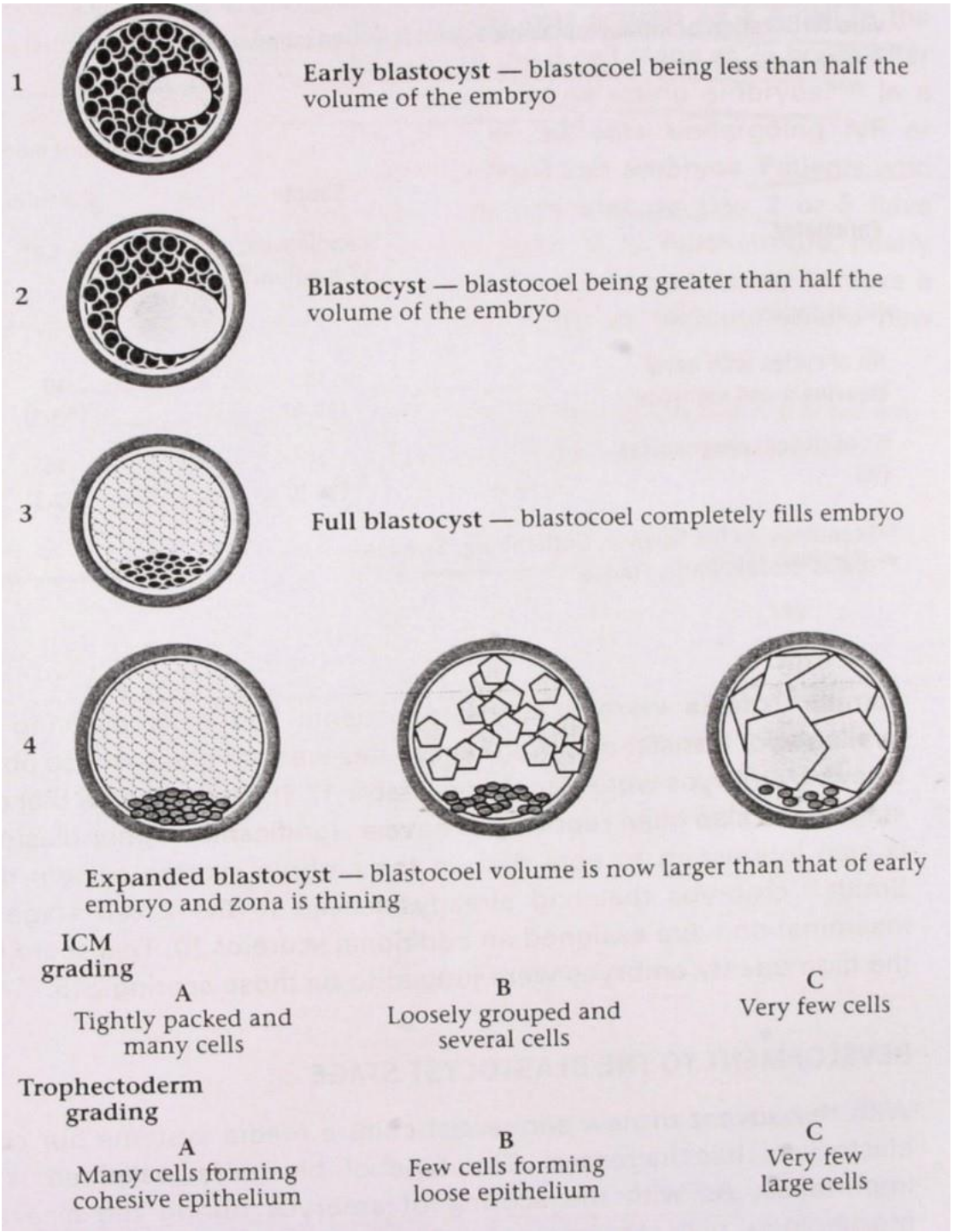
Kategori	Anlamı	Açıklama
1	İyi	<%10 Fragmantasyon
		Aşamaya uygun hücre boyutu
		Multinukleus yok
2	Orta	%10-25 Fragmantasyon
		Hücrelerin çoğu aşamaya uygun boyutta
		Multinukleus görünümü kanıtlanamayan
3	Kötü	Şiddetli fregmantasyon (>%25)
		Aşamaya uygun olmayan hücre boyutu
		Multinukleus var

Tablo 3: Bölünme aşamasında embriyo skorlama (ALFA İstanbul Konsensüs, 2011)

2.6.4. Morula ve Blastosistlerin Skorlanması (4.- 6.gün)

Embriyonun kompaktlaşmasından sonrasının incelenmesinin önemi, embriyonik genom aktivasyonundan sonrasını gösterir. Blastosisti incelemek iki hücre tipini takip etmemizi sağlar. Trofoektodermin gelişme derecesi, embriyonun endometriyuma implant olma yeteneğini gösterirken, iç hücre kitlesi gelişimi fetüsün gelişiminin ilk safhasıdır (Kovacic, Vlaisavljevic, Reljic, & Cizek-Sajko, 2004).

3. gün embriyonun sahip olduğu hücre sayısı ile blastosistin gelişimi arasındaki ilişkinin güçlü olduğu gösterilmiştir (Langley, Marek, Gardner, Doody, & Doody, 2001).



Şekil 8: Blastosist gelişiminin sınıflandırılması; Gardner ve Schoolcraft,1999a, Gardner ve Schoolcraft, 1999b

Blastosist gelişiminin sınıflandırılmasına yönelik ilk girişim Gardner ve Schoolcraft, 1999a (Gardner & Schoolcraft, 1999), Gardner ve Schoolcraft, 1999b (Schoolcraft & Gardner, 1999) tarafından önerilen derecelendirme sistemidir. Amaçlanan, blastosistlerin büyüklüğünü mikroskopta 1'den 6'ya kadar çabuk bir şekilde derecelendirmektir. Buna göre iç hücre kitlesi ve trofektodermi de A, B, C olarak ayrı ayrı skorlamak mümkündür.

İç hücre kitlesi için;

A: birçok hücreyle sıkıca paketlenmiş,

B: çok hücreli gevşek gruplar.

C: çok az hücreli olarak kategorize edilmiştir.

Trofektoderm için;

A: birleşik bir epitelyumu oluşturan birçok hücreli görünüm,

B: gevşek epitel oluşturan az hücreli görünüm,

C: oldukça az hücreli görünüm olarak kategorize edilmiştir.

Skor sisteminin zamanla modifiye edilmesi gerekli olduğu öngörüldü. Örnek olarak dejenere olmuş dokunun varlığını belirtebilmek için D harfi de eklendi (Veeck & Zaninovic, 2003) ve hatta sonrasında iç hücre kitlesi için D ve E dereceleri de eklendi (Stephenson, Braude, & Mason, 2007). Bugün ise ALFA Embriyoloji Otoritesinin Tablo 4'te görülen morfoloji kriterleri ağırlıklı olarak kullanılmaktadır.

Kategori	Anlamı	Açıklama
1	İyi	Dördüncü bölünme aşamasında
		Hemen hemen tüm embriyo hacmi kompaktlaşmış
2	Orta	Dördüncü bölünme aşamasında
		Kompaktlaşma embriyo hacminin çoğunu içerir
3	Kötü	Orantısız kompaktlaşma (embriyonun yarısından daha azı) ve 2 ila 3 hücrenin blastomer oluşumundan ayrı kalması

Tablo 4: 4.gün embriyo skorlama (ALFA İstanbul konsensüs, 2011)

	Kategori	Anlamı	Açıklama
Gelişme aşaması	1		Erken gelişim
	2		Blastosist
	3		Expanded (Uzayan ya da genişleyen)
	4		Hatched/hatching
İç Hücre Kitlesi	1	İyi	Kolayca fark edilen ve birbirine sıkıca yapışmış hücreler
	2	Orta	Kolay farkedilen ve gevşek gruplanmış hücreler
	3	Kötü	Fark edilmesi zor ve az hücre
Trofektoderm	1	İyi	Yapışkan epiteli oluşturan birçok hücre
	2	Orta	Gevşek epiteli oluşturan az hücre
	3	Kötü	Çok az sayıda hücre

Tablo 5: Blastosist Skorlama (ALFA İstanbul konsensüs, 2011)

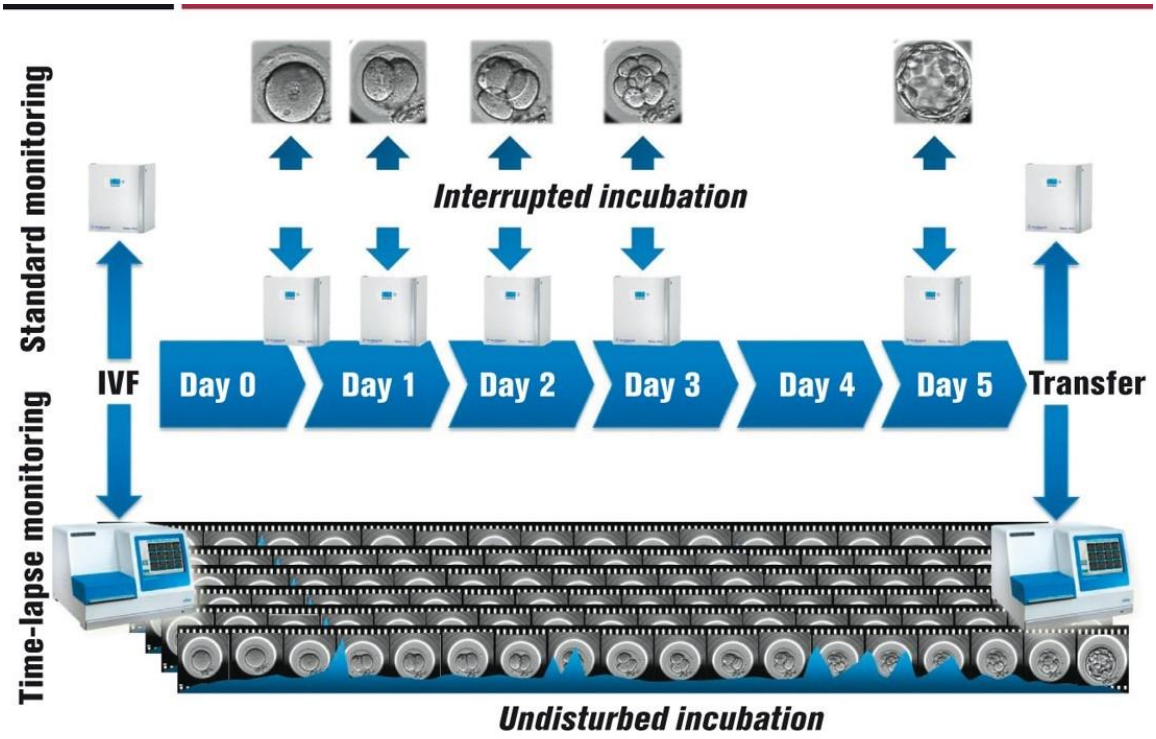
2.6.5. Embriyonun Gelişim Aşamalarının Zamanlaması

Embriyoların belirli zaman aralıklarında belli gelişim basamaklarına ulaşmış olması beklenir. Öyle ki pronüklear aşamaya 17 ± 1 saatte, singami 23 ± 1 saat aralığında, 2 hücreli aşama 26 ± 1 saatlerinde, 4 hücreli aşama 44 ± 1 saatlerinde, 8 hücreli aşama 68 ± 1 saatlerinde, morula oluşumu 92 ± 2 saatlerinde ve blastosistin görülmesi 116 ± 2 saatlerinde beklenir (ALPHA Scientists In Reproductive Medicine; ESHRE Special Interest Group Embryology, 2011).

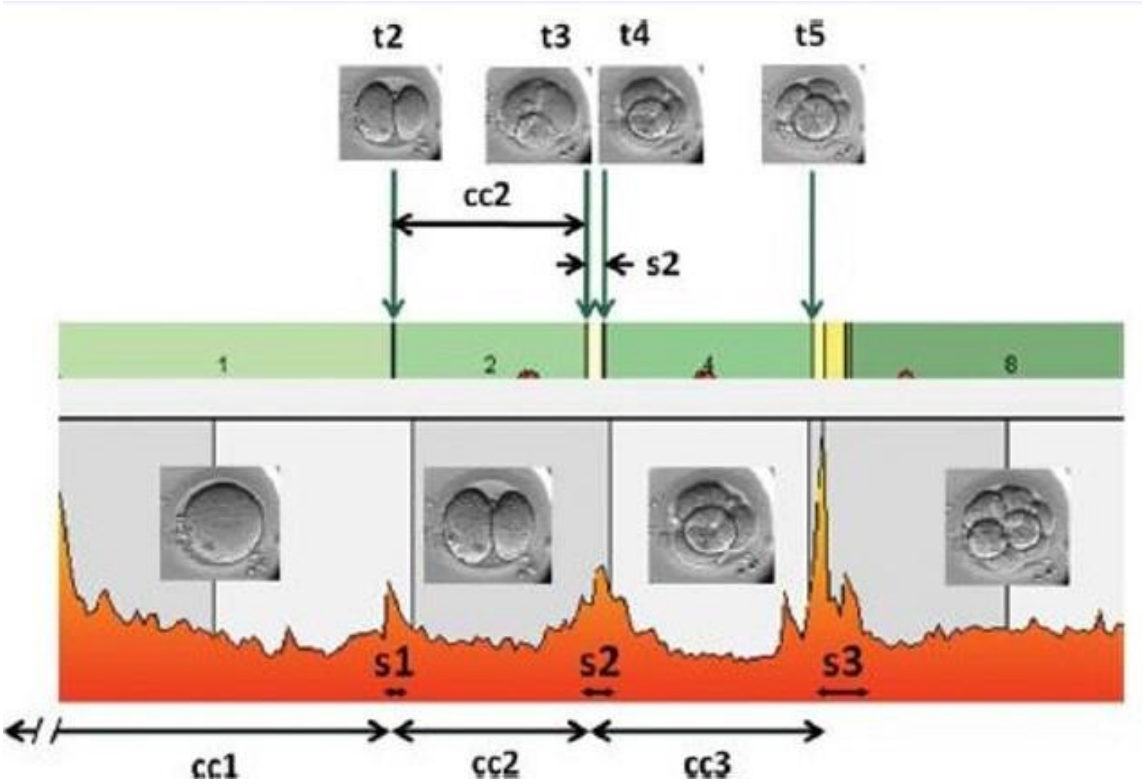
Gözlem	Zamanlama	Beklenen Gelişim
Fertilizasyon	17 ± 1	Pronüklear aşama
Singami	23 ± 1	%50'sinin singami de olmasını beklenir
Erken kleavaj	26 ± 1 post ICSI	2 Hücreli
2.gün embriyo	44 ± 1	4 Hücreli
3.gün embriyo	68 ± 1	8 Hücreli
4.gün embriyo	92 ± 2	Morula
5.gün embriyo	116 ± 2	Blastosist

Tablo 6: Fertilizasyondan sonra beklenen embriyonik gelişme süreci ve zamanlama (ALFA İstanbul konsensüsü, 2011)

Bunun için artık Tam Zamanlı Takip cihazları ile embriyo gelişimi morfokinetik olarak, gerçek zamanlı (real time) izlenebilmekte ve görüntü kaydedilerek skorlanabilmektedir.



Şekil 9: Tam Zamanlı Takip cihazları (Time lapse-real time incubation)



Şekil 10: Morfokinetik değerlendirme şeması (t2, t3, t4, t5, cc2 = t3-t2 ve s2 = t4-t3) (Meseguer, ve diğerleri, 2011)

BÖLÜM 3. YÖNTEM

Hasta karakteristikleri; çalışmamıza 40 yaşın altında olan, en az 3 oosit toplanabilmiş, BMI değerleri <37, Antagonist KOH protokolü uygulanmış, hiperstimülasyon sendromu göstermeyen kadın faktörü olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Deney grubunda 3. gün kompaktlaşma gösteren embriyosu olmayan hastaların verileri toplanmadı. 3. gün veya 5. gün transferlerinde hastalara en az 1 en fazla 2 kompaksiyon gösteren embriyo transfer edildi. Kontrol grubunda ise 4. gün kompaktlaşan (normal kabul edilen süreçte) embriyosu olan hastaların verileri toplandı. Tam Zamanlı Takip cihazı ile embriyo gelişimi morfokinetik olarak, gerçek zamanlı (real time) takibi yapıldı ve kayıt altına alındı.

3.1.Araştırma Modeli

Çalışmamızda veriler, 01.03.2012-01.03.2019 tarihleri arasında Altunizade Acıbadem Hastanesi Tüp Bebek ve Üreme Sağlığı Merkezine başvurmuş olan çiftlerin tedavi dosyaları üzerinden retrospektif olarak derlendi.

3.2. Evren ve Örneklem

Çizdiğimiz sınırlar içerisinde bulunan 3.gün erken kompaktlaşan en az bir embriyoya sahip hastalar deney grubu olarak ele alındı. Transfer edilen embriyolarının tamamı 4.gün kompaktlaşan grubumuz da kontrol grubu olarak ele alındı. Geç kompaktlaşan (5.gün ve daha sonrası) embriyolar diskart edildi. Bu bağlamda Deney ve Kontrol gruplarındaki embriyoların 3.gün ve 5.gün transferlerinde gebelik (ß-hCG+) ve canlı doğum oranları karşılaştırılarak embriyo transferinde tercih konusu üzerinde duruldu.

GRUPLAR	Hasta Sayısı (n=400)	Embriyo Sayısı (n=776)
DENEY GRUBU	**200 (%50)**	**389 (%50.13)**
KONTROL GRUBU	**200 (%50)**	**387 (%49.87)**

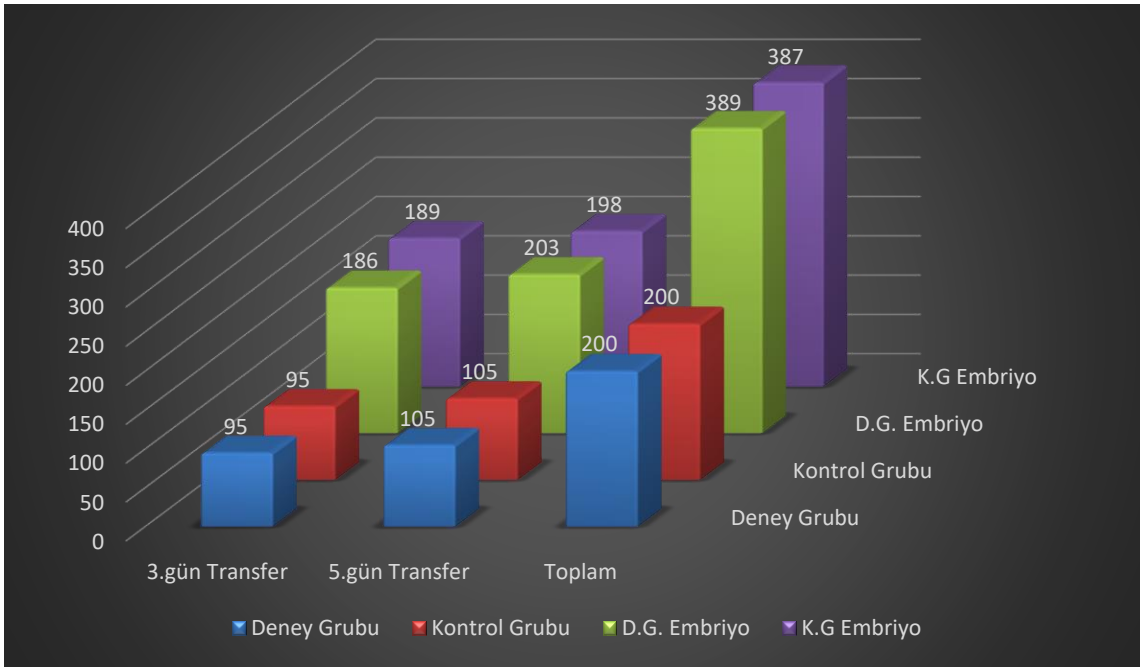
Tablo 7: Gruplara dahil edilen hasta ve transfer edilen embriyo sayıları

Çalışmamızdaki sınırlamalara uyumlu 400 hastadan toplamda 776 embriyo transferi gerçekleştirildi. 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip hastalar tüm hastaların %50'si (n=200) ve tüm transfer edilen embriyoların %50.13'üne (n=389) sahiptir. 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan hastalar tüm hastaların %50'si (n=200) ve tüm transfer edilen embriyoların %49.87'sine (n=387) sahiptir.

3.2.1. Grupların transfer gününe göre dağılımı

		Hasta sayısı (n:400)	Embriyo sayısı (n:776)
3.gün Transfer	**Deney Grubu**	**95 (%23.8)**	**186 (%24.0)**
	Kontrol Grubu	**95 (%23.8)**	**189 (%24.4)**
	Toplam	**190 (%47.6)**	**375 (%48.4)**
5.gün Transfer	**Deney Grubu**	**105 (%26.2)**	**203 (%26.1)**
	Kontrol Grubu	**105 (%26.2)**	**198 (%25.5)**
	Toplam	**210 (%52.4)**	**401 (%51.6)**

Tablo 8: Embriyoların transfer gününe göre hasta ve transfer edilen embriyo sayıları



Şekil 11: Deney ve Kontrol Gruplarının hasta ve embriyo sayılarının dağılımı

3.gün embriyo transferinde;

3.gün embriyo transferlerinde toplam hastaların %47.6'sı (n=190) ve bu hastalara ait embriyolar tüm embriyoların %48.4'ü (n=375) kadardır. Bunların Deney ve Kontrol gruplarına dağılımı;

3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olan hastalar tüm grupların %23.8'i (n=95) ve transfer edilen embriyo oranı tüm transfer edilen embriyoların %24.0'ü (n=186) kadardır.

3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan hastalar tüm grupların %23.8'i (n=95) ve transfer edilen embriyo oranı tüm transfer edilen embriyoların %24.4'ü (n=189) kadardır.

5.gün embriyo transferinde;

5.gün embriyo transferlerinde toplam hastaların %52.4'ü (n=210) ve bu hastalara ait embriyolar tüm embriyoların %51.6'sı (n=401) kadardır. Bunların Deney ve Kontrol gruplarına dağılımı;

3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olan hastalar tüm grupların %26.2'si (n=105) ve transfer edilen embriyo oranı tüm transfer edilen embriyoların %26.1'i (n=203) kadardır.

3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan hastalar tüm grupların %26.2'si (n=105) ve transfer edilen embriyo oranı tüm transfer edilen embriyoların %25.5'i (n=198) kadardır.

3.3.Veriler ve Toplanması

Menstrüel siklusun 3.gününde infertil kadınlara kontrollü ovaryan stimülasyonu için GnRH antagonist protokolü uygulanarak foliküler olarak gelişim sağlandı. Ovaryan stimülasyonu anında rekombinant FSH (Gonal-F;follitrophin alfa, 900IU/1,5ml Merck-Serono, Sp.A..Lyon, Fransa) veya (Puregon; follitropin beta, 833IU/ml,MSD ilaçları, Vetter Pharma-Fertigung GmbH&Co.KG, Ravensburg, Almanya) ve GnRH antagonisti olarak da Cetrotide (260-270 mcg setroreliks asetat, Merck, Fransa) kullanıldı. Foliküler büyüme düzenli olarak ultrasound yardımıyla takip edildi. Foliküllerin gelişmesiyle (18-20mm çapa ulaşınca) rekombinant hCG (ovitrelle 250mg/0.5ml choriogonadotropin-alfa; Merck Serono S.p.A,Via delle Magnolie 15-Madugno-İtalya) uygulaması yapıldı. 34-36 saat sonra transvaginal USG ile OPU işlemi yapıldı.

Toplanan oositler laboratuvar ortamında karşılama medyumuna (G-Mops Plus, Vitrolife, Goteborg, Sweden AB veya Life Global, Cooper Surgical Inc.Trumball, ABD) alındı.

Semen örneği dansite gradient yöntemiyle ICSI işleminde kullanılacak şekilde hazırlandı. Denudasyonu yapılan oositlerden uygun olanlarına (MII oosit), ICSI yöntemi uygulandı. ICSI işlemi sonrasında oositler 37ºC'de, %94 nem, %6'lık CO2 ve %5'lik O2'li kültür ortamına (inkübasyon) alındı.

Mikroenjeksiyon işleminden ortalama 16-18 saat sonra fertilizasyon kontrolü yapıldı. Döllenen oositler her gün aynı saat diliminde takip edilip gelişimleri laboratuvar dosyasına kaydedildi.

3. veya 5.gün transferi gerçekleştirilen embriyolar 10-12 gün sonra anne adayının kanından kantitatif ß-hCG ölçümü yapılarak gebelik olup olmadığına bakıldı. ß-hCG pozitif bireylerin gebeliklerinin sonunda canlı doğum olup olmadığı kendilerine ulaşılarak öğrenildi.

3.4.Verilerin Çözümlenmesi ve Yorumlanması

İstatistiksel analizlerimizde SPSS yazılımı (Windows için SPSS 22.0, IBM, Chicago, IL, ABD) programından faydalanıldı. Çalışmamızda tanımlayıcı istatistiksel metotlardan (Ortalama, Standart Sapma, Frekans, Oran, Medyan, Minimum, Maksimum, Yüzde) faydalanıldı. Kolmogrov-Simigrof normal dağılım testi ile verilerin normal dağılımda olmadıkları gözlemlenerek; yaş, vücut kitle endeksi, toplam oosit sayısı, MII yumurta sayısı, fertilizasyon oranı ve siklus sayısı gibi nicel verilerde Mann-Whitney U testi ile karşılaştırma yapıldı. İnfertilite sebepleri, gebelik ve canlı doğum gibi nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square (Ki-kare) testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyine göre değerlendirildi.

BÖLÜM 4. BULGULAR VE YORUMLAR

4.1. Bulgular

4.1.1. Tanımlayıcı Hasta Karakteristikleri

	Min.-Mak. (Medyan)	Ort.±Ss
Yaş (Yıl)	18-39 (33)	32.09 ± 4.46
BMI	15.57-36.29 (22.58)	23.48 ± 3.98
Toplam Oosit Sayısı	4-40 (11)	11.06 ± 4.75
MII Yumurta Sayısı	2-20 (8)	8.24 ±3.58
Fertilizasyon Sayısı	1-18 (6)	6.41 ± 3.27

Tablo 9: Tanımlayıcı hasta karakteristiklerinin istatistiki verileri

***Kolmogrov-Simigrof Normal Dağılım Testi**

Çalışmamıza dahil edilen hastalar (400 kişi) 18 ile 39 yaş aralığında olup ortalama 32.09 ± 4.46 yıl olarak saptandı.

BMI (Vücut Kitle Endeksi) 15.57 ile 36.29 arasında olup ortalama 23.48 ± 3.98 olarak saptandı. WHO 1998 raporuna göre;

Vücut Kitle Endeksi (BMI), kg/m²

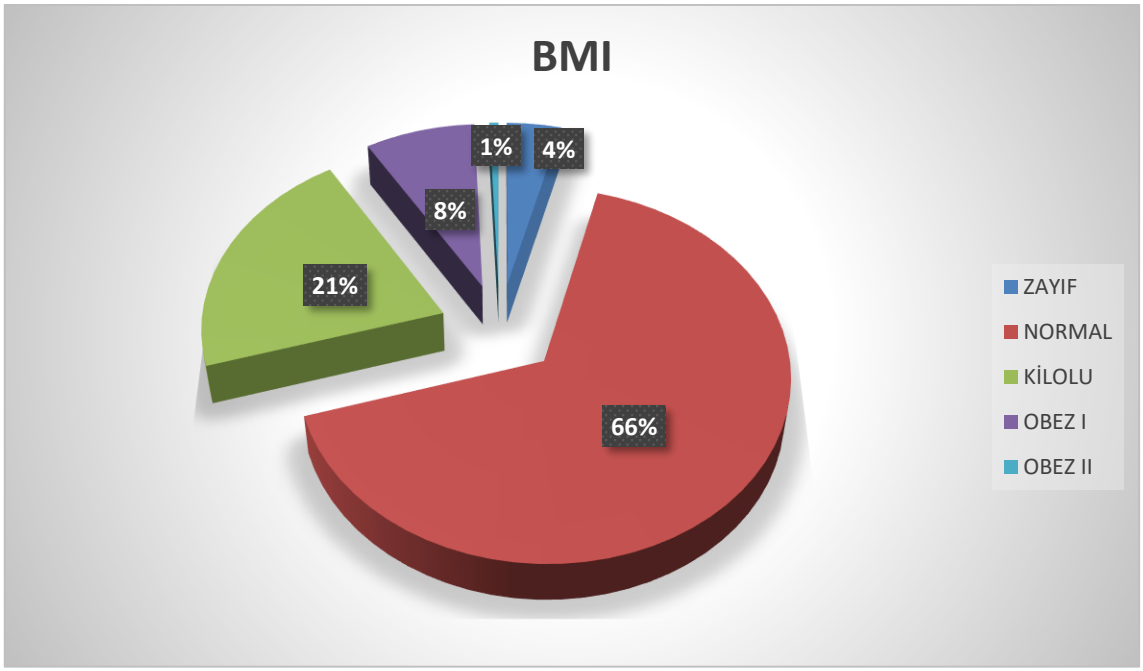
Zayıf: 18.5 - 24.99

Kilol: <18.5

Normal 25.00 – 29.99

Obez ≥30.0

- **Obez I**: 30.00 -34.99
- **Obez II:** 35.00 – 39.99
- **Obez III:** ≥45.00



Şekil 12: BMI tüm hastalardaki dağılımı

Tüm hastalardan toplam olarak 4422 adet oosit toplandı. Toplam Oosit sayıları hasta bazında 4 ile 40 arasında değişmekte olup ortalama 11.06 ± 4.75 olarak saptandı.

Toplanan tüm oositlerden 3294 adeti MII'ye ulaşabilmiş olup bu sayı tüm oositlerin %74.49'u olarak saptandı. MII yumurta sayıları kişi bazında 2 ile 20 arasında değişmekte olup ortalama 8.24 ± 3.58 olarak saptandı.

Toplanan tüm oositlerden 2565 adeti fertilize olabilmiş olup bu sayı tüm oositlerin %58.01'i olarak saptandı. Fertilizasyon sayıları 1 ile 18 arasında değişmekte

olup ortalama 6.41 ± 3.27 olarak saptandı. Toplanan tüm oositlerin %58.01'i 2PN'e ulaşabildi.

4.1.1.1. Grupların Tanımlayıcı Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Min.-Mak (Medyan)	**Ort.± Ss**	**p***
Yaş (Yıl)	Deney Grubu	20-39 (32)	31.93±4.34	0.474*
	Kontrol Grubu	18-39 (33)	32.25±4.58	
BMI	Deney Grubu	17.30-36.29 (22.62)	23.54±4.02	0.855*
	Kontrol Grubu	15.57-34.29 (22.54)	23.41±3.94	
Toplam Oosit Sayısı	Deney Grubu	4-40 (12)	11.53±5.01	**0.036***
	Kontrol Grubu	4-25 (10)	10.59±4.44	
MII Yumurta Sayısı	Deney Grubu	2-19 (9)	8.81±3.74	**0.01***
	Kontrol Grubu	2-20 (7)	7.67±3.33	
Fertilizasyon	Deney Grubu	1-18 (7)	7.00±3.51	**0.00035***
	Kontrol Grubu	1-17 (5)	5.81±2.88	

Tablo 10: Deney ve Kontrol gruplarının tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması

***Mann Whitney U testi**

3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip hastaların yaş ortalaması 31.93±4.34 iken 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip olmayan hastaların yaş ortalaması 32.25±4.58'dir. Gruplara göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip hastaların vücut kitle endeksi ortalaması 23.54±4.02 iken 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip olmayan hastaların vücut kitle endeksinin ortalaması 23.41±3.94'tür. Gruplara göre BMI ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tüm oositlerin (4422); %52.17'si (2307) 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip gruptan iken %47.83'ü (2115) 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan grupta bulunmaktadır. 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip hastaların toplam oosit sayıları ortalaması 11.53±5.01 iken 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip olmayan hastaların toplam oosit sayıları ortalaması 10.59±4.44'tür. Gruplara göre toplam oosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**$p < 0.05$**). Erken kompaktlaşan embriyoya sahip hastaların toplam oosit sayılarının ortalamaları erken kompaktlaşma göstermeyen embriyoya sahip hastalara göre daha yüksektir.

Tüm MII'ye ulaşmış yumurtaların (3294); %53.46'sı (1761) 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip gruptan iken %46.54'ü (1533) 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan grupta bulunmaktadır. 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip hastaların MII yumurta sayıları ortalaması 8.81±3.74 iken 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip olmayan hastaların MII yumurta sayıları ortalaması 7.67±3.33'tür. Gruplara göre MII yumurta sayılarının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**$p < 0.05$**). Erken kompaktlaşan embriyoya sahip hastaların MII yumurta sayıları erken kompaktlaşma göstermeyen embriyoya sahip hastalara göre daha yüksektir.

Tüm fertilizasyonun (2565); %54.74'ü (1404) 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip gruptan iken %45.26'sı (1161) 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan grupta bulunmaktadır. 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyo ya sahip hastaların fertilizasyon ortalaması 7.00±3.51 iken 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip olmayan hastaların fertilizasyon ortalaması 5.81±2.88'tir. Gruplara göre fertilizasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (**$p < 0.05$**). Erken kompaktlaşan embriyoya sahip hastaların

fertilizasyon ortalamaları erken kompaktlaşma göstermeyen embriyoya sahip hastalara göre önemli oranda yüksektir.

4.1.1.2. Grupların Transfer Gününe Göre Tanımlayıcı Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Min.-Mak. (Medyan)	**Ort.± Ss**	**p***
Yaş (Yıl)	Deney Grubu	23-39 (33)	32.59±4.38	0.496*
	Kontrol Grubu	18-39 (33)	31.89±5.00	
BMI	Deney Grubu	17.36-36.20 (22.77)	23.84±3.86	0.321*
	Kontrol Grubu	15.57-30.12 (22.59)	22.92±3.12	
Toplam Oosit Sayısı	Deney Grubu	4-21 (9)	9.58±4.25	0.294*
	Kontrol Grubu	4-25 (8)	8.83±3.52	
MII Yumurta Sayısı	Deney Grubu	2-14 (7)	7.26±3.27	**0.022***
	Kontrol Grubu	2-13 (5)	6.04±2.27	
Fertilizasyon	Deney Grubu	1-13 (5)	5.32±2.55	**0.003***
	Kontrol Grubu	1-9 (4)	4.26±1.84	

Tablo 11: 3.gün embriyo transferine göre Deney ve Kontrol gruplarının tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması

***Mann Whitney U testi**

3.gün embriyo transferinde; 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip hastaların yaş ortalaması 32.59±4.38 iken 3.gün erken kompaktlaşma gösteren

embriyoya sahip olmayan hastaların yaş ortalaması 31.89±5.00'dır. 3.gün embriyo transferine göre karşılaştırılan grupların yaş (yıl) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p> 0.05).

3.gün embriyo transferinde; 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip hastaların vücut kitle endeksi ortalaması 23.84±3.86 iken 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip olmayan hastaların vücut kitle endeksi ortalaması 22.92±3.12'dir. 3.gün embriyo transferine göre karşılaştırılan grupların BMI ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p> 0.05).

3.gün embriyo transferinde; tüm oositlerin (1749); %52.14'ü (912) 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip gruptan iken %47.86'sı (837) 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan grupta bulunmaktadır. 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip hastaların toplam oosit sayısı ortalaması 9.58±4.25 iken 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip olmayan hastaların toplam oosit sayıları ortalaması 8.83±3.52'dir. 3.gün embriyo transferine göre karşılaştırılan grupların toplam oosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p> 0.05).

3.gün embriyo transferinde; tüm MII'ye ulaşmış yumurtaların (1263); %54.63'ü (690) 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip gruptan iken %45.37'si (573) 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan grupta bulunmaktadır. 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip hastaların MII yumurta sayısı ortalaması 7.26±3.27 iken 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip olmayan hastaların MII yumurta sayısı ortalaması 6.04±2.27'dir. 3.gün embriyo transferine göre karşılaştırılan grupların MII yumurta sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (**p< 0.05**). 3.gün embriyo transferinde; 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip hastaların MII yumurta sayısı anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü.

3.gün embriyo transferinde; tüm fertilizasyonun (917); %55.83'ü (512) 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip gruptan iken %44.17'si (405) 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan grupta bulunmaktadır. 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip hastaların fertilizasyon ortalaması 5.32±2.55 iken 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip olmayan hastaların fertilizasyon ortalaması 4.26±1.84'tür. 3.gün embriyo transferine göre karşılaştırılan

grupların fertilizasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p< 0.05**). 3.gün embriyo transferinde; 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip hastaların fertilizasyon oranı anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü.

		Min.-Mak. (Medyan)	**Ort.± Ss**	**p***
Yaş (Yıl)	Deney Grubu	20-39 (31)	31.33±4.24	**0.041***
	Kontrol Grubu	22-39 (33)	32.57±4.16	
BMI	Deney Grubu	17.30-36.29 (22.48)	23.26±4.17	0.542*
	Kontrol Grubu	17.58-34.29 (22.49)	23.80±4.46	
Toplam Oosit Sayısı	Deney Grubu	4-40 (13)	13.29±5.00	0.10*
	Kontrol Grubu	4-23 (12)	12.17±4.61	
MII Yumurta Sayısı	Deney Grubu	3-19 (10)	10.20±3.60	**0.019***
	Kontrol Grubu	2-20 (9)	9.13±3.45	
Fertilizasyon	Deney Grubu	2-18 (8)	8.56±3.56	**0.003***
	Kontrol Grubu	2-17 (7)	7.20±2.94	

Tablo 12: 5.gün embriyo transferine göre Deney ve Kontrol gruplarının tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması

***Mann Whitney U testi**

5.gün embriyo transferinde; 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip hastaların yaş ortalaması 31.33±4.24 iken 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip olmayan hastaların yaş ortalaması 32.57±4.16'dır. 5.gün embriyo

transferine göre karşılaştırılan grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (**p< 0.05**). 5.gün embriyo transferinde; 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan hastaların yaş ortalamaları biraz daha yüksek çıktı.

5.gün embriyo transferinde; 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip hastaların vücut kitle endeksi ortalaması 23.26±4.17 iken 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip olmayan hastaların vücut kitle endeksi ortalaması 23.80±4.46'dur. 5.gün embriyo transferine göre karşılaştırılan grupların BMI ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p> 0.05).

5.gün embriyo transferinde; tüm oositlerin (2673); %52.19'u (1395) 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip gruptan iken %47.81'i (1278) 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan grupta bulunmaktadır. 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip hastaların toplam oosit sayısı ortalaması 13.29±5.00 iken 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip olmayan hastaların toplam oosit sayıları ortalaması 12.17±4.61'dir. 5.gün embriyo transferine göre karşılaştırılan grupların toplam oosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p> 0.05).

5.gün embriyo transferinde; tüm MII'ye ulaşmış yumurtaların (2031); %52.73'ü (1071) 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip gruptan iken %47.27'si (960) 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan grupta bulunmaktadır. 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip hastaların MII yumurta sayısı ortalaması 10.20±3.60 iken 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip olmayan hastaların MII yumurta sayısı ortalaması 9.13±3.45'tir. 5.gün embriyo transferine göre karşılaştırılan grupların MII yumurta sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p< 0.05**). 5.gün embriyo transferinde; 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip hastaların MII yumurta sayısı anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü.

5.gün embriyo transferinde; tüm fertilizasyonun (1648); %54.13'ü (892) 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip gruptan iken %45.87'si (756) 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan grupta bulunmaktadır 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip hastaların fertilizasyon ortalaması 8.56±3.56 iken 3.gün erken kompaktlaşma gösteren embriyoya sahip olmayan hastaların

fertilizasyon ortalaması 7.20±2.94'tür. 5.gün embriyo transferine göre karşılaştırılan grupların fertilizasyon oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p< 0.05**). 5.gün embriyo transferinde; 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip hastaların fertilizasyonu anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü **(p=0.003).**

4.1.2. Kadın infertilite sebepleri ve dağılımı

Araştırmamıza konu olan kadın infertilite sebeplerinin bireysel bazında dağılımına bakılmış olup erkek infertilitesi de bulunan gruplar çalışmamızın dışında bırakıldı.

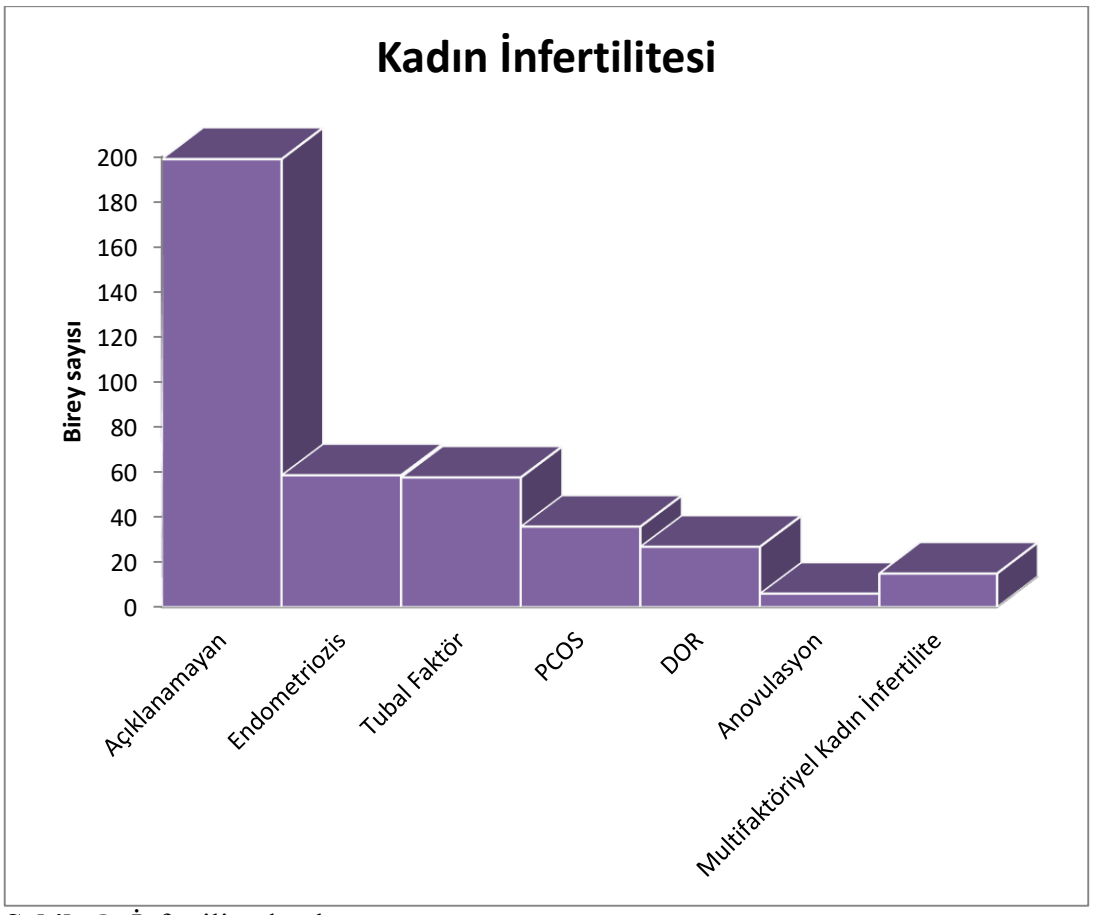
	Sayı (n=400)	**Yüzde (%)**
Açıklanamayan	199	49.75
Endometriozis	59	14.75
Tubal Faktör	58	14.50
PCOS	36	9.00
DOR	27	6.75
Anovulasyon	6	1.50
Multifaktöriyel kadın infertilitesi	15	3.75

Tablo 13: Kadın infertilite nedenlerinin bireyler bazında sayısal dağılımı ve yüzdesi

Çalışmamıza dahil edilen kadın infertiliteye sahip fakat erkek infertilitesi olmayan gruplarımızın (n=400); %49.75'i (n=199) Açıklanamayan, %14.75'i (n=59) Endometriozis, %14.50'si (n=58) Tubal Faktör, %9.00'ı (n=36) PCOS, %6.75'i (n=27) DOR, %1.50'si (n=6) Anovulasyon ve %3.75'i (n=15) multifaktöriyel kadın infertiliteye sahiptir.

Multifaktöriyel kadın infertilite dağılımı; Endometriozis ve Tubal Faktör bir arada %1.00 (n=4), Tubal Faktör ve DOR bir arada %1.00 (n=4), Endometriozis ve

DOR bir arada %0.5 (n=2), Açıklanamayan ve DOR bir arada %0.25 (n=1), Tubal Faktör ve PCOS bir arada %0.75 (n=3), Açıklanamayan ve Tubal Faktör bir arada %0.25 (n=1)'dir.



Şekil 13: İnfertilite dağılımı

4.1.2.1. İnfertilite sebeplerinin Deney ve Kontrol gruplarında dağılımı

	Deney Grubu (n=200)	Kontrol Grubu (n=200)	p*
Açıklanamayan	94 (%47)	105 (%52.5)	0.380*
Endometriozis	31 (%15.5)	28 (%14)	
Tubal Faktör	33 (%16.5)	25 (%12.5)	
PCOS	21 (%10.5)	15 (%7.5)	
DOR	11 (%5.5)	16 (%8)	
Anovulasyon.	4 (%2)	2 (%1)	
Multifaktöriyel kadın infertilite	6 (%3)	9 (%4.5)	

Tablo 14: İnfertilite sebeplerine göre Deney ve Kontrol gruplarının karşılaştırılması

***Pearson Chi-Square Test**

3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip hastaların (n=200); %47'si (n=94) Açıklanamayan, %15.5'i (n=31) Endometriozis, %16.5'i (n=33) Tubal Faktör, %10.5'i (n=21) PCOS, %5.5'i (n=11) DOR, %2'si (n=4) Anovulasyon ve %3'ü (n=6) multifaktöriyel kadın infertiliteye sahiptir.

3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan hastaların (n=200); %52.5'i (n=105) Açıklanamayan, %14'ü (n=28) Endometriozis, %12.5'i (n=25) Tubal Faktör, %7.5'i (n=15) PCOS, %8'i (n=16) DOR, %1'i (n=2) Anovulasyon ve %4.5'i (n=9) multifaktöriyel kadın infertiliteye sahiptir.

3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip hastalar ile 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan hastaların infertilite sebepleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

4.1.2.2. Embriyo transfer gününe göre infertilite sebeplerinin Deney ve Kontrol gruplarında dağılımı

	3.gün Embriyo Transferi		5.gün Embriyo Transferi		
	Deney Grubu (n=95)	**Kontrol Grubu (n=95)**	**Deney Grubu (n=105)**	**Kontrol Grubu (n=105)**	**p***
Açıklanamayan	**41 (%43.16)**	**46 (%48.42)**	**53 (%50.48)**	**59 (%56.19)**	**0.446***
Endometriozis	**16 (%16.84)**	**15 (%15.79)**	**15 (%14.29)**	**13 (%12.38)**	
Tubal Faktör	**14 (%14.74)**	**11 (%11.58)**	**19 (%18.10)**	**14 (%13.34)**	
PCOS	**9 (%9.47)**	**8 (%8.42)**	**12 (%11.43)**	**7 (%6.67)**	
DOR	**9 (%9.47)**	**10 (%10.53)**	**2 (%1.90)**	**6 (%5.71)**	
Anovulasyon.	**2 (%2.11)**	**0 (%0)**	**2 (%1.90)**	**2 (%1.90)**	
Multifaktöriyel kadın infertilite.	**4 (%4.21)**	**5 (%5.26)**	**2 (%1.90)**	**4 (%3.81)**	

Tablo 15: Embriyo transfer gününe göre infertilite sebeplerinin Deney ve Kontrol gruplarında karşılaştırılması

***Pearson Chi-Square Test**

3.gün embriyo transferi yapılan hastalarda: 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip hastaların (n=95); %43.16'sı (n=41) Açıklanamayan, %16.84'ü (n=16) Endometriozis, %14.74'ü (n=14) Tubal Faktör, %9.47'si (n=9) PCOS, %9.47'si (n=9) DOR, %2.11'i (n=2) Anovulasyon ve %4.21'i (n=4) multifaktöriyel kadın infertiliteye sahiptir.

3.gün embriyo transferi yapılan hastalarda: 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan hastaların (n=95); %48.42'si (n=46) Açıklanamayan, %15.79'u (n=15) Endometriozis, %11.58'i (n=11) Tubal Faktör, %8.42'si (n=8) PCOS, %10.53'ü (n=10) DOR, %0'ı (n=0) Anovulasyon ve %5.26'sı (n=5) multifaktöriyel kadın infertiliteye sahiptir.

5.gün embriyo transferi yapılan hastalarda: 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip hastaların (n=105); %50.48'i (n=53) Açıklanamayan, %14.29'u (n=15) Endometriozis, %18.10'u (n=19) Tubal Faktör, %11.43'ü (n=12) PCOS, %1.9'u (n=2) DOR, %1.9'u (n=2) Anovulasyon ve %1.9'u (n=2) multifaktöriyel kadın infertiliteye sahiptir.

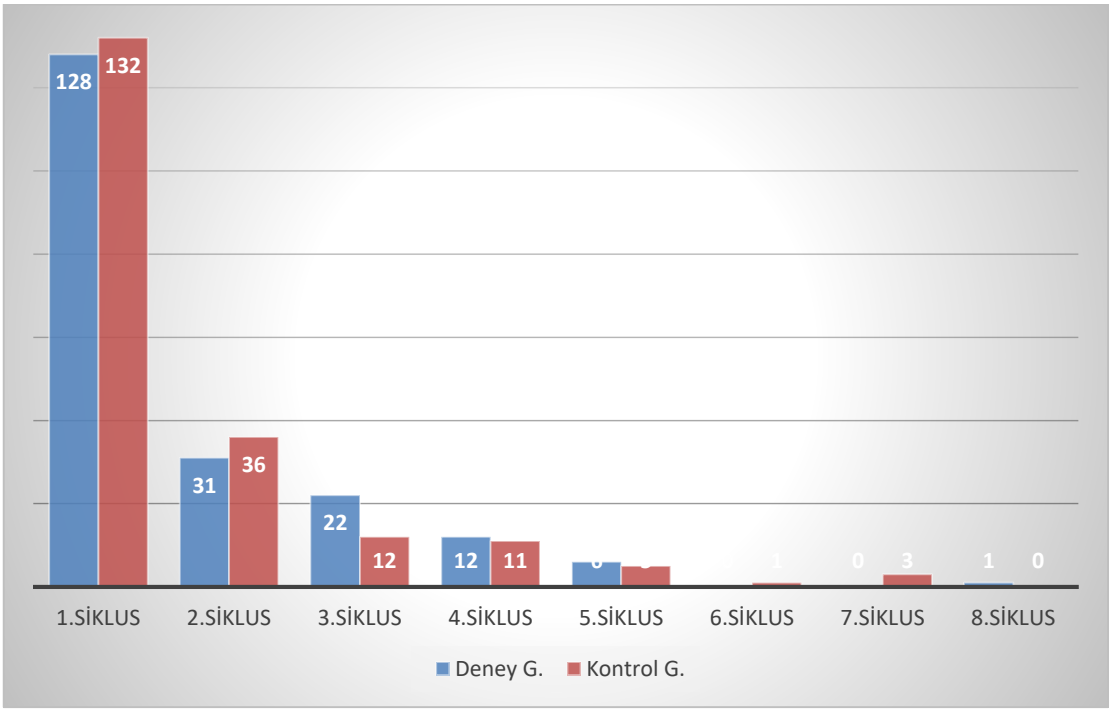
5.gün embriyo transferi yapılan hastalarda: 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan hastaların (n=105); %56.19'u (n=59) Açıklanamayan, %12.38'i (n=13) Endometriozis, %13.34'ü (n=14) Tubal Faktör, %6.67'si (n=7) PCOS, %5.71'i (n=6) DOR, %1.9'ı (n=2) Anovulasyon ve %3.81'i (n=4) multifaktöriyel kadın infertiliteye sahiptir.

Embriyoların 3. ve 5. gün transferlerine göre; 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip hastalar ile 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan hastaların infertilite sebepleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

4.1.3. Hastaların transfer siklus dağılımları

Çalışmamıza dahil edilen hastaların (n=400) tedavide; %65'i (n=260) 1.siklusta, %16.8'i (n=67) 2.siklusta, %8.5'i (n=34) 3.siklusta, %5.8'i (n=23) 4.siklusta, %2.8'i (n=11) 5.siklusta, %0.3'ü (n=1) 6.siklusta, %0.8'i (n=3) 7.siklusta ve %0.3'ü (n=1) 8.siklustadır.

4.1.3.1. Yardımla üremede Deney ve Kontrol gruplarının transfer siklus sayılarının karşılaştırılması



Şekil 14: Hastaların transfer sikluslarının gruplardaki dağılımı

		Min.-Mak. (Medyan)	Ort.± Ss	p*
Siklus	Deney Grubu	1-8 (1)	1.71±1.68	**0.601***
	Kontrol Grubu	1-7 (1)	1.68±1.24	

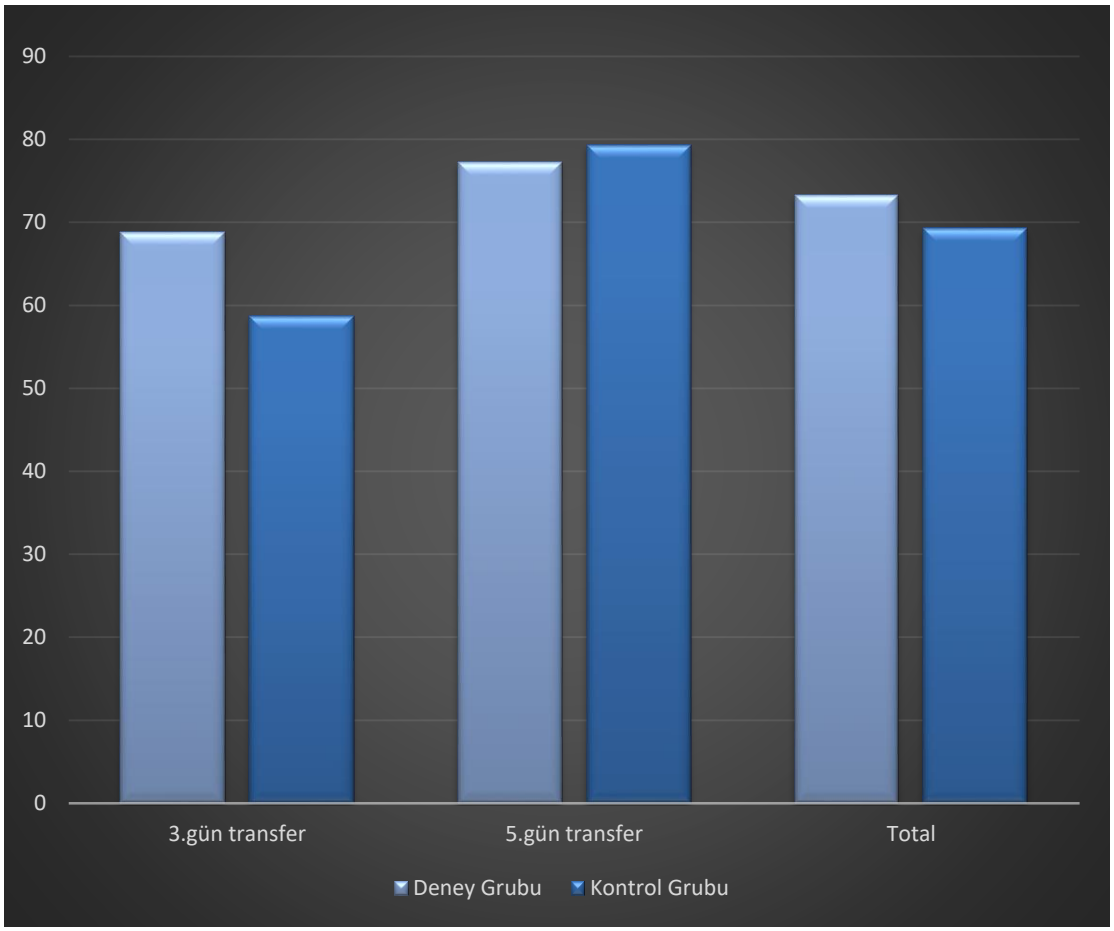
Tablo 16: Deney ve Kontrol gruplarının transfer siklusunun karşılaştırılması

***Mann Whitney U testi**

3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip hastaların siklus ortalaması 1.71± 1.68 iken 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan hastaların siklus ortalaması 1.68±1.24'tür.

Yardımla üreme teknikleri kullanılarak tedavisi gerçekleştirilen hastaların yoğunlukla 1.sikluslarında olduğu görülmektedir. Deney ve Kontrol gruplarında bulunan hastaların yardımla üremedeki siklusları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

4.1.4. Gebelik oranlarının karşılaştırılması



Şekil 15: Deney ve Kontrol gruplarının embriyo transfer gününe göre gebelik oranları

3.gün embriyo transferinde: 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip grubun gebelik oranı %68.8 (n=128) iken 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan grubun gebelik oranı %58.7 (n=111)'dir. 3.gün embriyo transferine göre karşılaştırılan gruplar arasında gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**$p<0.05$**). 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip grubun gebelik oranı 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan gruba göre daha yüksektir.

5.gün embriyo transferinde: 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip grubun gebelik oranı %77.3 (n=157) iken 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan grubun gebelik oranı %79.3 (n=157)'dür. 3.gün embriyo transferine göre karşılaştırılan gruplar arasında gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

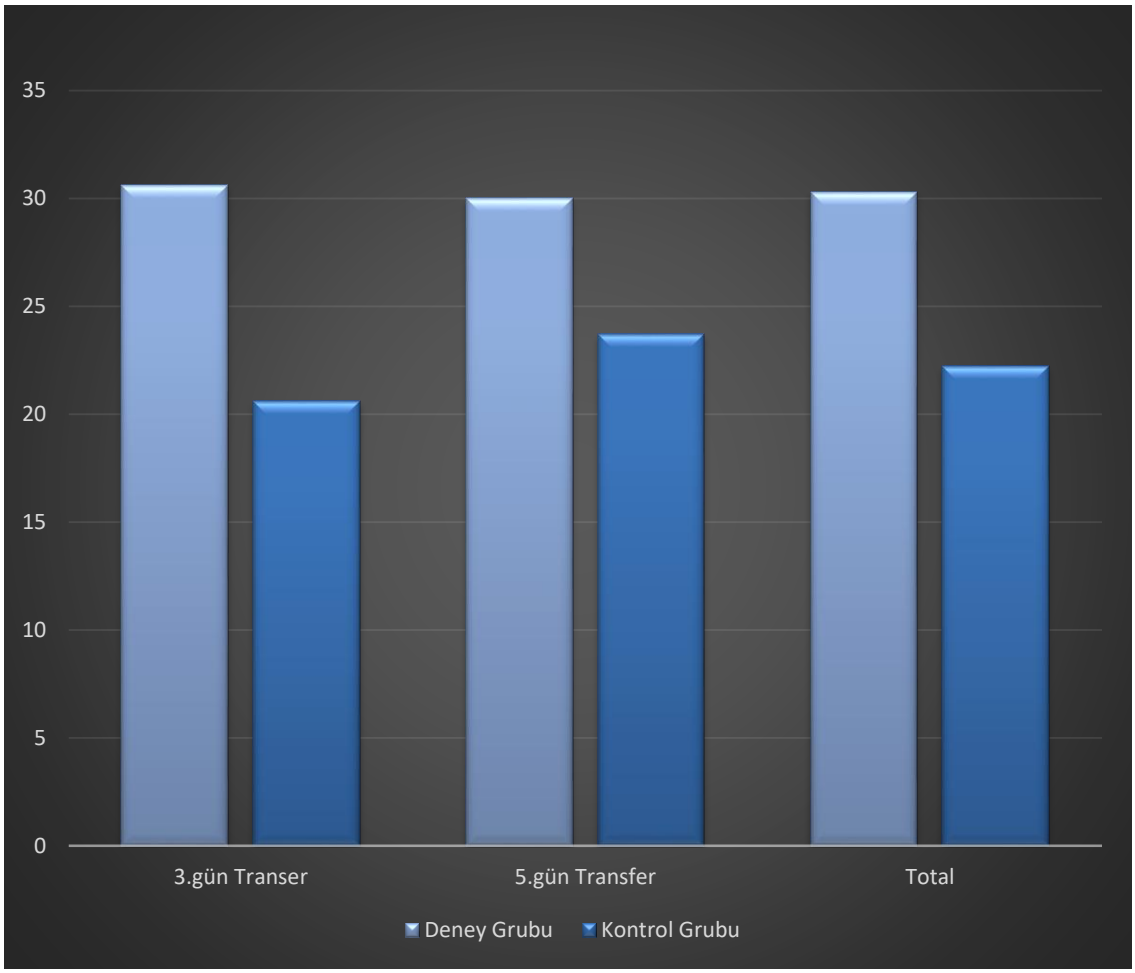
3. ve 5.gün embriyo transferinin toplamı baz alındığında: 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip grubun gebelik oranı %73.3 (n=285) iken 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan grubun gebelik oranı %69.3 (n=268)'tür. 3. ve 5.gün embriyo transferlerinin toplamı üzerinden karşılaştırılan gruplar arasında gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

		Deney Grubu	Kontrol Grubu	p*
3. Gün Embriyo Transferi Gebelik Oranı	**ß-hCG Negatif**	58 (%31.2)	78 (%41.3)	
	ß-hCG Pozitif	128 (%68.8)	111 (%58.7)	**0.042***
	Toplam	186 (%100)	189 (%100)	
5. Gün Embriyo Transferi Gebelik Oranı	**ß-hCG Negatif**	46 (%22.7)	41 (%20.7)	
	ß-hCG Pozitif	157 (%77.3)	157 (%79.3)	0.635*
	Toplam	203 (%100)	198 (%100)	
3. ve 5. Gün Embriyo Transferi Gebelik Oranı	**ß-hCG Negatif**	104 (%26.7)	119 (%30.7)	
	ß-hCG Pozitif	285 (%73.3)	268 (%69.3)	0.217*
	Toplam	389 (%100)	387 (%100)	

Tablo 17: Deney ve Kontrol gruplarının embriyo transfer gününe göre gebelik oranları

***Pearson Chi-Square**

4.1.5. Canlı doğum oranlarının karşılaştırılması



Şekil 16: Deney ve Kontrol gruplarının embriyo transfer gününe göre canlı doğum oranları

3.gün embriyo transferinde: 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip grubun canlı doğum oranı %30.6 (n=57) iken 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan grubun canlı doğum oranı %20.6 (n=39)'dır. 3.gün embriyo transferine göre karşılaştırılan gruplar arasında canlı doğum oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p<0.05**). 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip grubun canlı doğum oranı 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan gruba göre daha yüksektir.

5.gün embriyo transferinde: 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip grubun canlı doğum oranı %30.0 (n=61) iken 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip

olmayan grubun canlı doğum oranı %23.7 (n=47)'dir. 3.gün embriyo transferine göre karşılaştırılan gruplar arasında canlı doğum oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

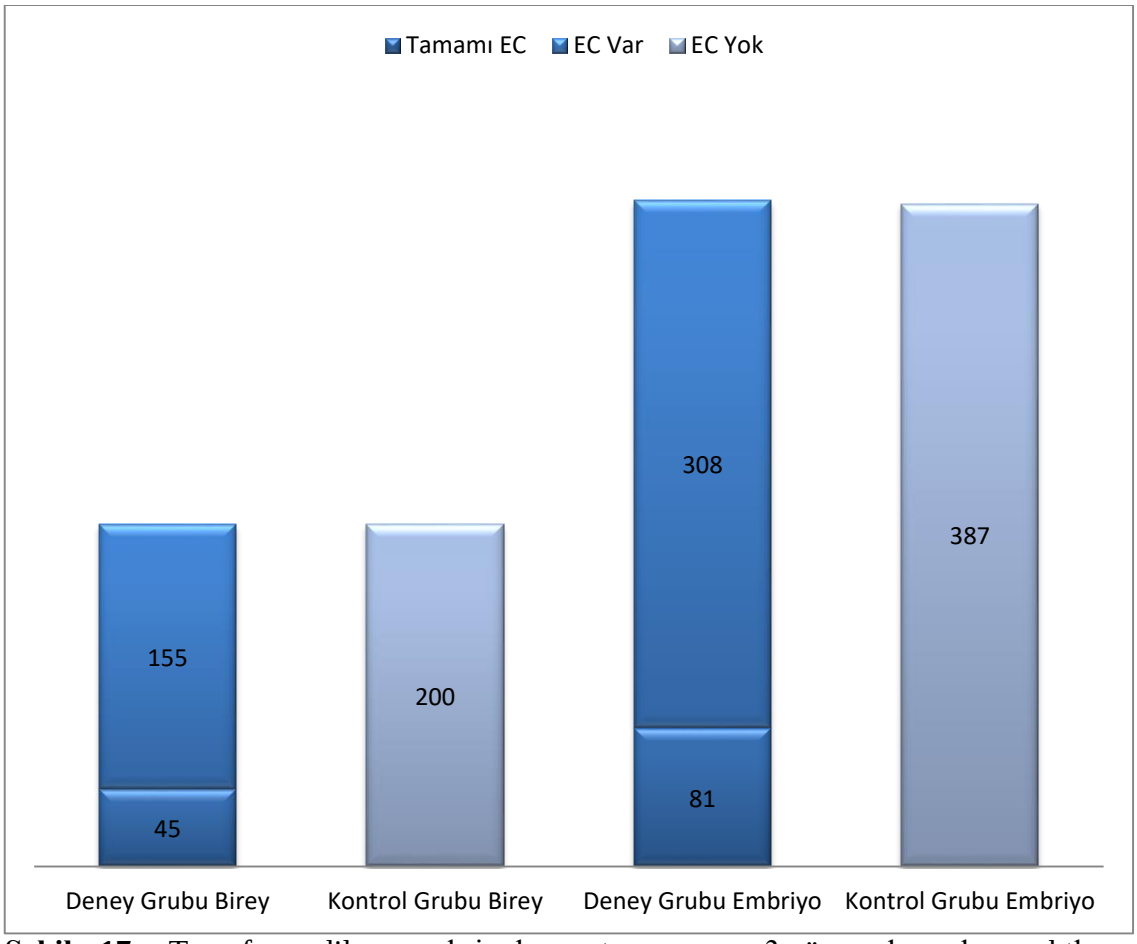
3. ve 5.gün embriyo transferinin toplamı baz alındığında: 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip grubun canlı doğum oranı %30.3 (n=118) iken 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan grubun canlı doğum oranı %22.2 (n=86)'dir. 3. ve 5.gün embriyo transferlerinin toplamı üzerinden karşılaştırılan gruplar arasında canlı doğum oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p<0.05**). Totalde 3.gün erken kompatlaşan embriyoya sahip grubun canlı doğum oranı 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan gruba göre daha yüksektir.

		Deney Grubu	Kontrol Grubu	p*
3. Gün Embriyo Transferi Canlı Doğum	**Yok**	129 (%69.4)	150 (%79.4)	
	Var	57 (%30.6)	39 (%20.6)	**0.026***
	Toplam	186 (%100)	189 (%100)	
5. Gün Embriyo Transferi Canlı Doğum	**Yok**	142 (%70.0)	151 (%76.0)	
	Var	61 (%30.0)	47 (%23.7)	0.154*
	Toplam	203 (%100)	198 (%100)	
3. ve 5. Gün Embriyo Transferi Canlı Doğum	**Yok**	271 (%69.7)	301 (%77.8)	
	Var	118 (%30.3)	86 (%22.2)	**0.01***
	Toplam	389 (%100)	387 (%100)	

Tablo 18: Deney ve Kontrol gruplarının embriyo transfer gününe göre canlı doğum oranları

***Pearson Chi-Square**

4.1.6. Transfer edilen embriyoların tamamının 3.gün erken kompaktlaşan embriyolardan oluştuğu subgrup hasta ve embriyo analizi



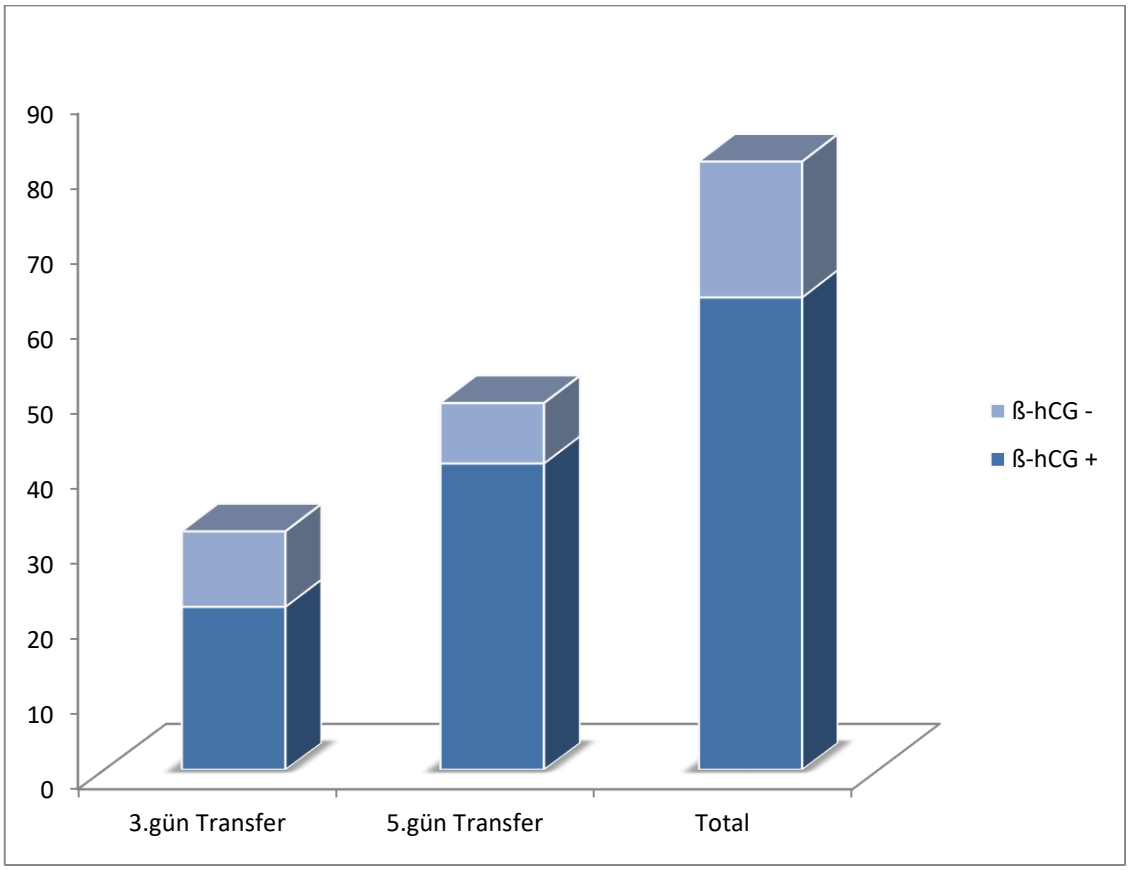
Şekil 17: Transfer edilen embriyoların tamamının 3.gün erken kompaktlaşan embriyolardan oluşan alt grubun tüm gruplardaki yeri

3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip grupta (deney grubu) 45 hastanın transfer edilen tüm embriyoları 3.gün erken kompaktlaşma gösterdi. Bu sayı analizimize dahil edilen tüm hastaların (n=400) %11.25'i kadardır. Deney grubundaki hastaların (n=200) ise %22.5'i kadardır.

Transfer edilen tüm embriyoları 3.gün erken kompaktlaşma gösteren hastalardan toplamda 81 embriyo transferi gerçekleştirildi. Bu sayı tüm transfer edilen embriyolarının (n=776) %10.44'üdür. Deney grubundaki embriyoların (n=389) ise %20.82'si kadardır.

Transfer edilen tüm embriyoların, tamamı 3.gün erken kompaktlaşan embriyodan oluşan alt grubundan sayısal olarak farkın büyük olması, karşılaştırılmasının anlamlı olmayacağını değerlendirdiğimizden bu subgrubun istatistiki analizi yapılmayacaktır.

4.1.6.1. Transfer edilen embriyoların tamamının 3.gün erken kompaktlaşan embriyolardan oluşan subgrubun gebelik oranları



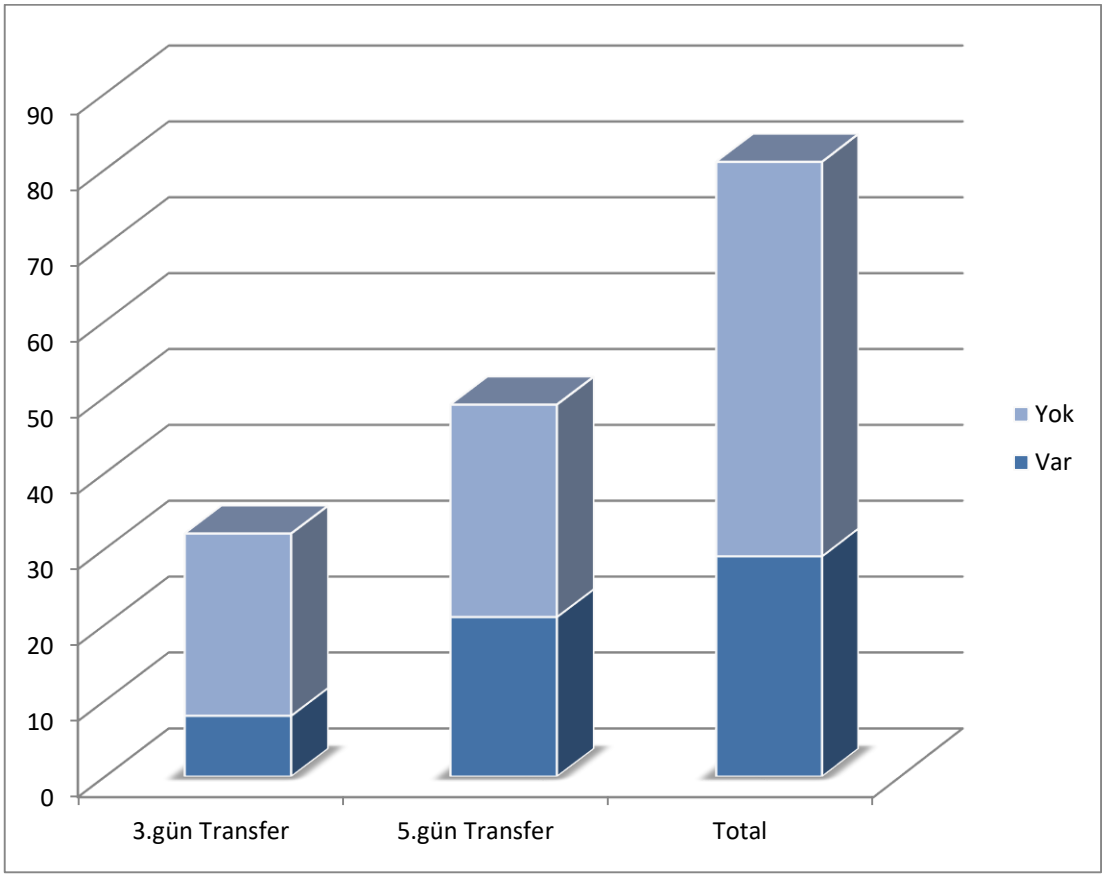
Şekil 18: Transfer edilen embriyolarının tamamının 3.gün erken kompakt olan grupların gebelik durum

Transfer edilen embriyolarının tamamı 3.gün erken kompakt olan alt grubunun gebelik oranları; 3.gün embriyo transferinde %68.8 (n=22), 5.gün embriyo transferinde %83.67 (n=41) ve toplamda %77.7 (n=63)'dir.

		Tamamı 3.gün Erken Kompaktlaşan Embriyo Grubu
3. Gün Embriyo Transferi Gebelik Oranı	**ß-hCG Negatif**	10 (%31.2)
	ß-hCG Pozitif	22 (%68.8)
	Toplam	32 (%100)
5. Gün Embriyo Transferi Gebelik Oranı	**ß-hCG Negatif**	8 (%16.33)
	ß-hCG Pozitif	41 (%83.67)
	Toplam	49 (%100)
3. ve 5. Gün Embriyo Transferi Gebelik Oranı	**ß-hCG Negatif**	18 (%22.3)
	ß-hCG Pozitif	63 (%77.7)
	Toplam	81 (%100)

Tablo 19: Transfer edilen embriyolarının tamamının 3.gün erken kompakt olan grupların gebelik oranları

4.1.6.2. Transfer edilen embriyoların tamamının 3.gün erken kompatlaşan embriyolardan oluşan subgrubun canlı doğum oranları



Şekil 19: Transfer edilen embriyolarının tamamının 3.gün erken kompakt olan grupların canlı doğum durumu

Transfer edilen embriyolarının tamamı 3.gün erken kompakt olan alt grubunun canlı doğum oranları; 3.gün embriyo transferinde %25 (n=8), 5.gün embriyo transferinde %42.86 (n=21) ve toplamda %35.8 (n=29)'dir.

		Tamamı 3.gün Erken Kompaktlaşan Embriyo Grubu
3. Gün Embriyo Transferi Canlı Doğum	**Yok**	24 (%75)
	Var	8 (%25)
	Toplam	32 (%100)
5. Gün Embriyo Transferi Canlı Doğum	**Yok**	28 (%57.14)
	Var	21 (%42.86)
	Toplam	49 (%100)
3. ve 5. Gün Embriyo Transferi Canlı Doğum	**Yok**	52 (%64.20)
	Var	29 (%35.8)
	Toplam	81 (%100)

Tablo 20: Transfer edilen embriyolarının tamamının 3.gün erken kompakt olan grupların canlı doğum oranları

4.2.Yorumlar

Çalışmamızda 400 hasta ve bu hastalara ait toplamda transfer edilen 776 embriyo ile analizler yapıldı. Deney grubunda analize dahil edilen embriyo sayısı 389 iken Kontrol grubunda analize dahil edilen embriyo sayısı 387'dir. Deney grubunun içinde bulunan ve subgrup olarak nitelendirdiğimiz transfer edilen embriyoların tamamının erken kompaktlaşan embriyolardan oluştuğu grup ise 81 embriyo içermektedir. Deney (en az bir adet 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olan) ve Kontrol (3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan) olmak üzere iki grupta veriler karşılaştırmalı olarak analiz edildi. Subgrup ise yüzde olarak değerlendirildi.

4.2.1.Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması;

4.2.1.1.Yaş

Yaş ortalamaları açısından Deney (31.93±4.34) ve Kontrol (32.25±4.58) grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. İki grubun yaş dağılımlarının birbirleriyle uyumlu olduğunu gözlendi. Aynı uyumluluk transfer günlerine göre gruplar bölündüğünde 3.gün transfer edilen Deney (32.59±4.38) ve Kontrol (31.89±5.00) grubunda da sabittir. Ancak 5.gün embriyo transferinde Kontrol Grubunun yaş ortalaması (32.57±4.16) Deney Grubuna (31.33±4.24) göre yüksek olduğu ancak sonuçlara anlamlı etki yapabilecek düzeyde olduğu düşünülmemektedir.

4.2.1.2.BMI

Vücut kitle endeksi ortalamaları açısından Deney (24.82±8.45) ve Kontrol (24.91±8.72) grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. İki grubun boy ile kilo dağılımlarının birbirleriyle uyumlu olduğu gözlendi. Aynı uyumluluk transfer günlerine göre gruplar bölündüğünde 3.gün transfer edilen Deney (25.14±7.98) ve Kontrol (23.62±6.47) grupları ile 5.gün transfer edilen Deney (24.53±8.89) ve Kontrol (25.93±10.09) grupları da aynı doğrultudadır.

4.2.1.3.Toplam Oosit Sayısı

Toplam oosit sayısı açısından Deney (11.53±5.01) ve Kontrol (10.59±4.44) grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p:0.036**). Şartlar aynı olmasına karşın Deney grubundaki bireylerden daha yüksek miktarda oosit toplanabildi. Transfer günlerine göre gruplar bölündüğünde 3.gün transfer edilen Deney (9.58±4.25) ve Kontrol (8.83±3.52) grupları ile 5.gün transfer edilen Deney (13.29±5.00) ve Kontrol (12.17±4.61) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına karşın Deney gruplarında birey başına toplanan oosit sayılarının yüksek olduğu görüldü.

4.2.1.4.MII Yumurta Sayısı

MII yumurta sayısı açısından Deney (8.81±3.74) ve Kontrol (7.67±3.33) grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p:0.01**). Şartlar aynı olmasına karşın Deney grubundaki embriyoların gelişiminin daha iyi olduğu istatistiksel

olarak da kanıtlandı. Transfer günlerine göre gruplar bölündüğünde 3.gün transfer edilen Deney (7.26±3.27) ve Kontrol (6.04±2.27) grupları (**p:0.022**) ile 5.gün transfer edilen Deney (10.20±3.60) ve Kontrol (9.13±3.45) gruplarında (**p:0.019**) istatistiksel fark yüksek seyretti. Deney gruplarında MII'ye ulaşan yumurta sayısının yüksek olduğu görüldü.

4.2.1.5.Fertilizasyon

Fertilizasyon açısından Deney (7.00±3.51) ve Kontrol (5.81±2.88) grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p<0.01**). Şartlar aynı olmasına karşın Deney grubundaki fertilizasyon oranlarının yüksek olduğu istatistiksel olarak da kanıtlandı. Transfer günlerine göre gruplar bölündüğünde 3.gün transfer edilen Deney (5.32±2.55) ve Kontrol (4.26±1.84) grupları (**p:0.003**) ile 5.gün transfer edilen Deney (8.56±3.56) ve Kontrol (7.20±2.94) gruplarında (**p:0.003**) istatistiksel fark yüksek seyretti. Deney gruplarında döllenme oranının oldukça yüksek olduğu görüldü.

4.2.2.İnfertilite Sebeplerinin Karşılaştırılması;

Çalışmamıza dahil olan infertilite sebeplerinin yarısına yakını Açıklanamayan (%49.75) infertilite iken geriye kalanları ise Endometriozis, Tubal Faktör, PCOS, DOR, Anovulasyon ve multifaktöriyel kadın infertiliteleridir.

Deney ve Kontrol gruplarında infertilite nedenleri arasında birbirine yakın dağılım gösterdiği istatistiksel olarak doğrulandı. Aynı şekilde embriyo transfer günlerine göre grupları ayırıp karşılaştırdığımızda da infertilite nedenlerinin oranlarındaki dağılımın değişmedi. Grupların birbiriyle uyumlu olduğu ve aralarında infertilite nedeniyle istatistiksel bir farklılık olmadığı saptandı.

4.2.3.Siklusların Karşılaştırılması;

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tedavilerinde 1. ila 8. siklus arasında olduğu saptandı. Hastaların yoğun olarak ilk sikluslarında olduğu tespit edildi. Sikluslardaki dağılım ve yoğunluk Deney ve Kontrol gruplarında aynı doğrultuda olduğu istatistiksel olarak saptandı. Bu birbirine yakın dağılım transfer günlerine göre dağıtılan gruplarda da değişmedi.

4.2.4.Gebelik Oranlarının Karşılaştırılması;

Gebelik oranları açısından Deney (%73.3) ve Kontrol (%69.3) gruplarının karşılaştırılmasında Deney grubunun oranı yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı görülmedi. Aynı şekilde 5.gün embriyo transferinde de Deney grubu (%77.3) ve Kontrol grubu (%79.3) arasındaki farklılık da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. 3.gün embriyo transferinde ise Deney grubu (%68.8) ve Kontrol grubu (%58.7) arasındaki fark yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıdır (**p:0.042**).

4.2.5.Canlı Doğum Oranlarının Karşılaştırılması;

Canlı doğum oranları açısından Deney (%30.3) ve Kontrol (%22.2) gruplarının genel karşılaştırılmasında Deney grubunun canlı doğum oranı istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksektir (**p:0.01**). 5.gün embriyo transferinde Deney (%30.0) ve Kontrol (%23.7) grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte Deney grubunda canlı doğum oranı yüksektir. 3.gün embriyo transferinde ise Deney (%30.6) ve Kontrol (%20.6) grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (**p:0.026**) ve Deney grubunun canlı doğum oranı yüksek olarak saptandı.

4.2.6.Transfer edilen embriyoların tamamının 3.gün erken kompaktlaşan embriyolardan oluşma durumu;

Tamamı 3.gün erken kompaktlaşan embriyoların (n:81) Kontrol grubundan (n:387) sayıca oldukça az olması nedeniyle randomizasyon ve standardizasyon sağlanamayacağından istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılmadı. Tüm hastaların içinde 3.gün erken kompaktlaşan embriyo ya bulunmaması ya da ikili embriyo transferinde 3.gün erken kompaktlaşmayan embriyolarla birlikte tercih edilmeleri nedeniyle sayısal olarak az sayıda örnek saptanabildi.

4.2.6.1.Gebelik

3.gün embriyo transferinde; tamamı 3.gün erken kompaktlaşan embriyoların gebelik oranı (%68.8), Deney grubuyla (%68.8) eşit iken Kontrol grubundan (%58.7) yüksek olduğu saptandı.

5.gün embriyo transferinde; tamamı 3.gün erken kompaktlaşan embriyoların gebelik oranı (%83.67), Deney grubundan (%77.3) ve Kontrol grubundan (%79.3) daha yüksek olduğu saptandı.

Totalde de tamamı 3.gün erken kompaktlaşan embriyoların gebelik oranı (%77.7); Deney grubundan (%73.3) ve Kontrol grubundan (%69.3) daha yüksek olduğu saptandı.

4.2.6.2.Canlı Doğum

3.gün embriyo transferinde; tamamı 3.gün erken kompaktlaşan embriyoların canlı doğum oranı (%25.0), Deney grubundan (%30.6) düşük iken Kontrol grubundan (%20.6) görece yüksek bulundu.

5.gün embriyo transferinde; tamamı 3.gün erken kompaktlaşan embriyoların canlı doğum oranı (%42.86), Deney grubundan (%30.0) ve Kontrol grubundan (%23.7) görece oldukça yüksek bulundu.

Totalde de tamamı 3.gün erken kompaktlaşan embriyoların canlı doğum oranı (%35.8); Deney grubundan (%30.3) ve Kontrol grubundan (%22.2) görece daha yüksek bulundu.

BÖLÜM 5. SONUÇ

5.1.Özet

Embriyo transferinde gebelik elde etmek önemlidir. Ancak gebelik her zaman canlı doğumla sonuçlanamamaktadır. Canlı doğumla sonuçlanmayan gebeliklerde anne adayının psikolojik olarak negatif etkilenmesine, zaman ve maddi zarara neden olma durumu yüksektir. Bu nedenle yardımla üreme merkezlerinin gebelik oranlarını başarı skalasına koymak yerine sağlıklı canlı doğumu temel almalarının daha doğru olduğu düşüncesi ağır basmaktadır.

5.2.Yargı

Yardımla üreme teknikleri benzer protokolleri içermesi nedeniyle embriyonik kompaktlaşma zamanı ve sıklığı üzerinde herhangi bir etkisi olma ön yargısı doğurmamaktadır. Verilerimiz ışığında; 3.gün embriyo transferinde hasta en az bir 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip ise (Deney grubu) 3.gün sadece erken kompaktlaşan embriyoların verilmesi ya da sadece bir erken kompaktlaşan embriyosu varsa normal gelişim gösteren embriyoyla birlikte transferinin gebelik ve canlı doğum için tercih edilmesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır. 5.gün embriyo transferinde ise 3.gün erken kompaktlaşan embriyo var ise transfer önceliğinin bu embriyoya verilmesi halinde subgrup bulgularımıza göre %42.86 gibi oldukça umut verici bir canlı doğum oranı görülmüştür.

Dikkat çekici bir şekilde 5.gün embriyo transferinde Kontrol grubunun gebelik oranı (%79.3) Deney grubunun gebelik oranından (%77.3) yüksek olmasına rağmen canlı doğum oranlarında tam tersi olarak Deney grubunun (%30.0), Kontrol grubundan (%23.7) çok daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum 3.gün erken kompaktlaşan embriyoya sahip olmayan transfer grubunda gebelik kayıplarının yüksek olduğunu düşündürmektedir. Ancak 5.gün embriyo transferinde canlı doğum oranlarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p<0.05$).

5.3.Öneriler

3.gün erken kompaktlaşan embriyoların gebeliğe etkisini ele alan literatür oldukça azdır. Öyle ki en son yapılan prospektif çalışma (Le Cruguel, ve diğerleri, 2013) ve daha önce yapılmış iki adet retrospektif çalışmalar (Skiadas, Jakson, &

Racowsky, 2006) (Desai, Goldstein, Rowland, & Goldfarb, 2000) 3.gün erken kompaktlaşan embriyoların 3.gün transferlerini ve gebelik oranlarını incelemişlerdir. Sonuçları çalışmamızla aynı doğrultuda 3.gün erken kompaktlaşan embriyoların gebelik oranlarını anlamlı oranda arttırdığı yönündedir. Çalışmamızda 5.gün transferinin ve gebeliğin yanında canlı doğum oranlarının da karşılaştırılmasıyla fark yaratmış ve özgün, istatistiksel anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır.

Kişisel faktörlerden bağımsız olarak 3.gün erken kompaktlaşan embriyoların gebelik ve canlı doğum oranlarını olumlu yönde etkilediği ve istatistiksel olarak da anlamlı sonuç verdiği görülmektedir. Bu sonuç tek embriyo transferinde de umut vadedici sonuçlar elde etmek adına 3.gün erken kompaktlaşan embriyo transferleri ile ilgili kontrollü randomize ve prospektif çalışmaların, daha ayrıntılı ve olgu sayısı arttırılarak desteklenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

KAYNAKÇA

Abdalla, H., & Thum, M. Y. (2004). An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Human Reproduction*, 19(4):893-898.

Adashi, E., Rock, J., & Rosenwaks, Z. (1995). *Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology / Volume 1 - 2*. New York: Lippincott - Raven Publishers.

Agarwal, A., Ikemoto, I., & Loughlin, K. R. (1994). Relationship of sperm parameters with levels of reactive oxygen species in semen specimens. *The Journal of Urology*, 152(1):107-110.

Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. (2011). The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Human Reproduction*, 26(6): 1270–1283.

ALPHA Scientists In Reproductive Medicine; ESHRE Special Interest Group Embryology. (2011). The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Reproductive Biomedicine Online*, 22(6):632-646.

Athaullah, N., Proctor, M., & Johnson, N. P. (2002). Oral versus injectable ovulation induction agents for unexplained subfertility. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002(3):CD003052.

Balaban, B., Urman, B., Isiklar, A., Alatas, C., Aksoy, S., Mercan, R., . . . Nuhoglu, A. (2001). The effect of pronuclear morphology on embryo quality parameters and blastocyst transfer outcome. *Human Reproduction*, 16(11):2357-2361.

Bielanska, M., Tan, S. L., & Ao, A. (2002). Chromosomal mosaicism throughout human preimplantation embryo development in vitro: incidence, type and relevance to embryo outcome. *Human Reproduction*, 17(2):413-419.

Blerkom, J. V., & Henry, G. (1992). Oocyte dysmorphism and aneuploidy in meiotically mature human oocytes after ovarian stimulation. *Human Reproduction*, 7(3):379-390.

Blondel, B., & Kaminski, M. (2002). Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births. *Seminars in Perinatology*, 239-249.

Blondel, B., Kogan, M. D., Alexander, G. R., Dattani, N., Kramer, M. S., Macfarlane, A., & et, a. (2002). The Impact of the Increasing Number of Multiple Births on the Rates of Preterm Birth and Low Birthweight: An International Study. *American Journal of Public Health*, 92(8): 1323–1330.

Brosens, I., Puttemans, P., Campo, R., Gordts, S., & Bronses, J. (2003). Non-invasive methods of diagnosis of endometriosis. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 15(6):519-522.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). (2019, Mayıs 15). *Assisted Reproductive Technology (ART)*. CDC(Centers for Disease Control and Prevention): https://www.cdc.gov/art/index.html adresinden alındı

Centers for Disease Control and Prevention. (2020, Mayıs 25). *2014 Assisted Reproductive Technology National Summary Report.* Assisted Reproductive Technology (ART): https://www.cdc.gov/art/reports/2014/national-summary.html adresinden alındı

Chason, R. J., John Csokmay, J., Segars, J. H., DeCherney, A. H., & Armant, R. D. (2011). Environmental and epigenetic effects upon preimplantation embryo metabolism and development. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 22(10):412-420.

Collins, J. A., & Steirteghem, A. V. (2004). Overall prognosis with current treatment of infertility. *Human Reproduction Update*, 10(4):309-316.

Cramer, D. W., Wilson, E., Stillman, R. J., Berger, M. J., Belisle, S., Schiff, I., . . . Schoenbaum, S. C. (1986). The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *JAMA*, 255(14):1904-1908.

de Kretser, D. M. (1997). Male infertility. *Lancet*, 349(9054):787-790.

Desai, N. N., Goldstein, J., Rowland, D. Y., & Goldfarb, J. M. (2000). Morphological evaluation of human embryos and derivation of an embryo quality scoring system specific for day 3 embryos: a preliminary study. *Human Reproduction*, 5(10):2190-2196.

Ebner, T., Moser, M., & Tews, G. (2006). Is oocyte morphology prognostic of embryo developmental potential after ICSI? *Reproductive Biomedicine Online*, 12(4):507-512.

Edirisinghe, W. R., Jemmott, R., Smith, C., & Allan, J. (2005). Association of pronuclear Z score with rates of aneuploidy in in vitro fertilised embryos. *Reproduction, Fertility and Development*, 17(5):529-534.

Elder, K., & Dale, B. (2013). *İn-Vitro Fertilizasyon.* İstanbul: Nobel.

Erickson, G. F., Nakatani, A., Liu X, J., Shimasaki, S., & Ling, N. (1994). *Molecular Biology of the Female Reproductive System.* California: Academic Press Limited.

ESHRE. (2010). *ART Fact Sheet;*.

Ferraretti, A. P., & Gianaroli, L. (2014). The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: is there a need for revision? *Human Reproduction*, 29(9):1842-1845.

Ferraretti, A. P., La Marca, A., Fauser, B. C., Tarlatzis, B., Nargund, G., & Gianaroli, L. (2011). ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human Reproduction*, 26(7):1616-1624.

Fragouli, E., Katz-Jaffe, M., Alfarawati, S., Stevens, J., Colls, P., Goodall, N., . . . Wells, D. (2010). Comprehensive chromosome screening of polar bodies and blastocysts from couples experiencing repeated implantation failure. *Fertility and Sterility*, 94(3):875-887.

Gardner, D. K., & Schoolcraft, W. B. (1999). Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 11(3):307-311.

Geisthovel, F., Moretti-Rojas, I., Rojas, F. J., & Asch, R. H. (1990). Insulin- like growth factors and thecal- granulosa cell function. *Human Reproduction*, 5(7):785-799.

Gianaroli, L., Magli, M. C., Farraretti, A. P., Fortini, D., & Grieco, N. (2003). Pronuclear morphology and chromosomal abnormalities as scoring criteria for embryo selection. *Fertility and Sterility*, 80(2):341-349.

Glujovsky, D., Blake, D., Farquhar, C., & Bardach, A. (2012). Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Goodman, N. F., Cobin, R. H., Futterweit, W., Glueck, J. S., Legro, R. S., & Carmina, E. (2015). American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome-part. *Endocrine Practice*, 21(11):1291-1300.

Guerif, F., Lemseffer, M., Couet, M. L., Gervereau, O., Ract, V., & Royere, D. (2009). Serum antimullerian hormone is not predictive of oocyte quality in vitro fertilization. *Annales D'endocrinologie*, 70(4):230-234.

Hammoud, I., Vialard, F., Casasnovas, P., Lefebvre, G., Vauthier-Brouzes, D., & Poirot, C. (2008). How viable are zygotes in which the PN are still intact at 25 h? impact on the choice of embryo for transfer. *Fertility and Sterility*, 90(3):551-556.

Harada, Y., Maeda, T., Fukunaga, E., Shiba, R., Okano, S., Kinutani, M., & Hariuchi, T. (2019). Selection of high-quality and viable blastocysts based on timing of morula compaction and blastocyst formation. *Reproductive Medicine and Biology*, 19(1):58-64.

Hardarson, T., Ahlström, A., Rogberg, L., Botros, L., Hillensjö, T., Westlander, G., . . . Wikland, M. (2012). Non-invasive metabolomic profiling of Day 2 and 5 embryo culture medium: a prospective randomized trial. *Human Reproduction*, 27(1):89-96.

Hardarson, T., Caisander, G., Sjögren, A., Hanson, C., Hamberger, L., & Lundin, K. (2003). A morphological and chromosomal study of blastocysts developing from morphologically suboptimal human pre-embryos compared with control blastocysts. *Human Reproduction*, 18(2):399-407.

Hardarson, T., Hanson, C., Sjögren, A., & Lundin, K. (2001). Human embryos with unevenly sized blastomeres have lower pregnancy and implantation rates:

indications for aneuploidy and multinucleation. *Human Reproduction*, 16(2):313-318.

Hertig, A. T., Rock, J., Adams, E. C., & Mulligan, W. J. (1954). On the preimplantation stages of the human ovum – a description of four normal and four abnormal specimens ranging from the second to the fifth day of development. *Contrib. Embryol. Carnegie Instn.*, 35:199-220.

Inhorn, M. C., & Patrizio, P. (2015). Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies, and global movement in the 21st century. *Human Reproduction Update*, 21(4):411-426.

Ivec, M., Kovacic, B., & Vlaisavljevic, V. (2011). Prediction of human blastocyst development from morulas with delayed and/or incomplete compaction. *Fertility and Sterility*, 96(6): 1473-1478.

James, A. N., Hennessy, S., Reggio, B., Wiemer, K., Larsen, F., & Cohen, J. (2006). The limited importance of pronuclear scoring of human zygotes. *Human Reproduction*, 21(6):1599-1604.

Kessel, B., Liu, Y. X., Jia, X. C., & Hsueh, A. J. (1985). Autocrine role of estrogensin the augmentation of luteinizing hormone receptor formation in cultured rat granulosa cells. *Biology of Reproduction*, 32(5):1038-1050.

Khanum, S., Ahmed, J., Rahim, M., Sultana, N., & Begum, R. (2014). Evidence Based Diagnostic Approach to Tubal Factor Infertility. *Birdem Medical Journal*, 4(1):33-37.

Kissing, D. M., Jamieson, D. J., & Barfield, W. D. (2014). Monitoring health outcomes of assisted reproductive technology. *The New England Journal of Medicine*, 371(1):91-93.

Kovacic, B., Vlaisavljevic, V., Reljic, M., & Cizek-Sajko, M. (2004). Developmental capacity of different morphological types of day 5 human morulae and blastocysts. *Reproductive Biomedicine Online*, 8(6):687-694.

Langley, M. T., Marek, D. M., Gardner, D. K., Doody, K. M., & Doody, K. J. (2001). Extended embryo culture in human assisted reproduction techniques. *Human Reproduction*, 16(5):902-908.

Le Cruguel, S., Ferre-L'Hotellier, V., Moriniere, C., Lemerle, S., Reynier, P., Descamps, P., & May-Panloup, P. (2013). Early compaction at day 3 may be a useful additional criterion for embryo transfer. *Journal of Assisted Reproductiın and Genetics*, 30(5):683-690.

Legro, R. S., Arslanian, S. A., Ehrmann, D. A., Hoeger, K. M., Murad, H. M., Pasquali, R., & Welt, C. K. (2013). Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 98(12):4565-4592.

Lundin, K., Bergh, C., & Handarson, T. (2001). Early embryo cleavage is a strong indicator of embryo quality in human IVF. *Human Reproduction*, 16(12):2652-2657.

Magli, M. C., Jones, G. M., Gras, L., Gianaroli, L., Korman, I., & Trounson, A. O. (2000). Chromosome mosaicism in day 3 aneuploid embryos that develop to morphologically normal blastocysts in vitro. *Human Reproduction*, 15(8):1781-1786.

Mastenbroek, S., Twisk, M., van Echten-Arends, J., Sikkema-Raddatz,, B., Korevaar, J. C., Verhoeve, H. R., . . . van der Veen, F. (2007). In vitro fertilization with preimplantation genetic screening. *The New England Journal of Medicine*, 357(1):9-17.

Meseguer, M., Herrero, J., Tejera, A., Hilligsoe, K. M., Ramsing, N. B., & Remohí, J. (2011). The use of morphokinetics as a predictor of embryo implantation. *Human Reproduction*, 26(10):2658-2671.

Moen, M. H., & Magnus, P. (1993). The familian risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 72:560-564.

Mol, B. W., & Tjon-Kon-Fat, R. (2018). Unexplained infertility: Is it over-diagnosed and over-treated? *Best Pratice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 53:20-29.

Mortada, R., & Williams, T. (2015). Metabolic syndrome: polycystic ovary syndrome. *FP Essentials*, 435:30-42.

Munne, S. (2006). Chromosome abnormalities and their relationship to morphology and development of human embryos. *Reproductive Biomedicine Online*, 12(2):234-253.

Munne, S., & Cohen, J. (1998). Chromosome abnormalities in human embryos. *Human Reproduction Update*, 4(6):842-855.

Munne, S., Chen, S., Colls, P., Garrisi, J., Zheng, X., Cekleniak, N., . . . Cohen, J. (2007). Maternal age, morphology, development and chromosome abnormalities in over 6000 cleavage-stage embryos. *Reproductive Biomedicine Online*, 14(5):628-634.

Nagy, Z. P., Dozortsev, D., Diamond, M., Rienzi, L., Ubaldi, F., Abdelmassih, R., & Greco, E. (2003). Pronuclear morphology evaluation with subsequent evaluation of embryo morphology significantly increases implantation rates. *Fertility ans Sterility*, 80(1):67-74.

Nagy, Z. P., Janssenswillen, C., Janssens, R., De Vos, A., Staessen, C., Van de Velde, H., & Van Steirteghem, A. C. (1998). Timing of oocyte activation, pronucleus formation and cleavage in humans after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with testicular spermatozoa and after ICSI or in vitro fertilization on sibling oocytes with ejaculated spermatozoa. *Human Reproduction*, 13(6):1606-1612.

Niakan, K. K., Han, J., Pedersen, R. A., Simon, C., & Pera, R. A. (2012). Human pre-implantation embryo development. *Development*, 139(5):829-841.

Oehninger, S., & Hodgen, G. D. (1990). Induction of ovulation for assisted reproduction programmes. *Baillieres Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 4(3):541-573.

Pastore, L. M., Christianson, M. S., Stelling, J., Kearns, W., & Segars, J. H. (2018). Reproductive ovarian testing and the alphabet soup of diagnoses: DOR, POI, POF, POR, and FOR. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 35(1)17-23.

Peiris, A. N., Chaljub, E., & Medlock, D. (2018). Endometriosis. *JAMA*, 320(24):2608.

Pickering, S. J., Taylor, A., Johnson, M. H., & Braude, P. R. (1995). An analysis of multinucleated blastomere formation in human embryos. *Human Reproduction*, 10(7):1912-1922.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2012). Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 98(6):1407-1415.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2013). Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 99(1):63.

Richter, K. S., Harris, D. C., Daneshmand, S. T., & Shapiro, B. S. (2001). Quantitative grading of a human blastocyst: optimal inner cell mass size and shape. *Fertility and Streility*, 76(6): 1157-1167.

Sadowy, S., Tomkin, G., Munné, S., Ferrara-Congedo, T., & Cohen, J. (1998). Impaired development of zygotes with uneven pronuclear size. *Zygote*, 6(2):137-141.

Sakkar, D., Shoukir, Y., Chardonnens, D., Bianchi, P. G., & Campana, A. (1998). Early cleavage of human embryos to the two-cell stage after intracytoplasmic sperm injection as an indicator of embryo viability. *Human Reproduction*, 13(1):182-187.

Salumets, A., Hydén-Granskog, C., Mäkinen, S., Suikkari, A. M., Tiitinen, A., & Tuuri, T. (2003). Early cleavage predicts the viability of human embryos in elective single embryo transfer procedures. *Human Reproduction*, 18(4):821-825.

Salumets, A., Hydén-Granskog, C., Suikkari, A. M., Tiitinen, A., & Tuuri, T. (2001). The predictive value of pronuclear morphology of zygotes in the assessment of human embryo quality. *Human Reproduction*, 16(10):2177-2181.

Sandalinas, M., Sadowy, S., Alikani, M., Calderon, G., Cohen, J., & Munne, S. (2001). Developmental ability of chromosomally abnormal human embryos to develop to the blastocyst stage. *Human rEproduction*, 16(9):1954-1958.

Sathananthan, A. H., Kola, I., Osborne, J., Trounson, A., Ng, S. C., Bongso, A., & Ratnam, S. S. (1991). Centrioles in the beginning of human development. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 88(11):406-4810.

Schatten, G. (1994). The centrosome and its mode of inheritance: the reduction of the centrosome during gametogenesis and its restoration during fertilization. *Developmental Biology*, 165(2):299-335.

Schoolcraft, W. B., & Gardner, D. K. (1999). Blastocyst culture and transfer: analysis of results and parameters affecting outcome in two in vitro fertilization programs. *Fertility and Sterility*, 72(4):P604-609.

Schoolcraft, W. B., Fragouli, E., Stevens, J., Munne, S., Katz-Jaffe, M. G., & Wells, D. (2010). Clinical application of comprehensive chromosomal screening at the blastocyst stage. *Fertility and Strerility*, 94(5):1700-1706.

Scott, L. (2003). Pronuclear scoring as a predictor of embryo development. *Reproductive Biomedicine Online*, 6(2):201-214.

Scott, L. A., & Smith, S. (1998). The successful use of pronuclear embryo transfers the day following oocyte retrieval. *Human Reproduction*, 13(4):1003-1013.

Scott, L., Alvero, R., Leondires, M., & Miller, B. (2000). The morphology of human pronuclear embryos is positively related to blastocyst development and implantation. *Human Reproduction*, 15(11):2394-2403.

Shoukir, Y., Campana, A., Farley, T., & Sakkas, D. (1997). Early cleavage of in vitro fertilized human embryos to the 2-cell stage: a novel indicator of embryo quality and viability. *Human Reproduction*, 12(7):1531-1536.

Sills, S. E., Alper, M. M., & Walsh, A. P. (2009). Ovarian reserve screening in infertility: practical applications and theoretical directions for research. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, 146(1):30-36.

Simpson, J. L., Elias, S., Malinak, L. R., & Buttram, V. C. (1980). Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 137(3):327-331.

Sinaii, N., Plumb, K., Cotton, L., Lambert, A., Kennedy, S., Zondervan, K., & Stratton, P. (2008). Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertility and Sterility*, 89(3):538-545.

Skiadas, C. C., Jakson, K. V., & Racowsky, C. (2006). Early compaction on day 3 may be associated with increased implantation potential. *Fertility and Sterility*, 86(5): 1386-1391.

Stephenson, E. L., Braude, P. R., & Mason, C. (2007). International community consensus standard for reporting derivation of human embryonic stem cell lines. *Regenerative Medicine*, 2(4):349-362.

Sutcliffe, A. G., & Ludwig, M. (2007). Outcome of assisted reproduction. *Lancet*, 370(9584):351-359.

Tesarik, J., & Greco, E. (1999). The probability of abnormal preimplantation development can be predicted by a single static observation on pronuclear stage morphology. *Human Reproduction*, 14(5):1318-1323.

Tesarik, J., Junca, A. M., Hazout, A., F X Aubriot, F. X., Nathan, C., Cohen-Bacrie, P., & Dumont-Hassan, M. (2000). Embryos with high implantation potential after intracytoplasmic sperm injection can be recognized by a simple, non-invasive examination of pronuclear morphology. *Human Reproduction*, 15(6):1396-1399.

Tesarík, J., Kopecný, V., Plachot, M., & Mandelbaum, J. (1987). Ultrastructural and autoradiographic observations on multinucleated blastomeres of human cleaving embryos obtained by in vitro fertilization. *Human Reproduction*, 2(2):127-136.

Torre, A., Pouly, J. L., & Wainer, B. (2010). Anatomic evaluation of the female of the infertile couple. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction* , 39(8 Suppl 2):S34-44.

Tsevat, D. G., Wiesenfeld, H. C., Parks, C., & Peipert, J. F. (2017). Sexually Transmitted Diseases and Infertility. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1-9.

Van Blerkom, J. (2008). Mitochondria as regulatory forces in oocytes, preimplantation embryos and stem cells. *Reproductive Biomedicine Online*, 16(4):553-569.

Van Royen, E., Mangelschots, K., De Neubourg, D., Laureys, I., Ryckaert, G., & Gerris, J. (2001). Calculating the implantation potential of day 3 embryos in women younger than 38 years of age: a new model. *Human Reproduction*, 16(2):326-332.

Veeck, L. L., & Zaninovic, N. (2003). *An Atlas of Human Blastocysts (Encyclopedia of Visual Medicine Series).* New York: Parthenon Publishing.

Vergouw, C. G., Kieslinger, D. C., Kostelijk, E. H., Botros, L. L., Schats, R., Hompes, P. G., . . . Lambalk, C. B. (2012). Day 3 embryo selection by metabolomic profiling of culture medium with near-infrared spectroscopy as an adjunct to morphology: a randomized controlled trial. *Human Reproduction*, 27(8):2304-2311.

Weitzman, V. N., Schnee-Riesz, J., Benadiva, C., Nulsen, J., Siano, L., & Maier, D. (2010). Predictive value of embryo grading for embryos with known outcomes. *Fertility and Sterility*, 93(2):658-662.

Winston, N. J., Braude, P. R., Pickering, S. J., George, M. A., Cant, A., Currie, J., & Johnson, M. H. (1991). The incidence of abnormal morphology and nucleocytoplasmic ratios in 2-, 3- and 5-day human pre-embryos. *Human Reproduction*, 6(1):17-24.

Ziebe, S., Lundin, K., Loft, A., Bergh, C., Nyboe Andersen, A., Selleskog, U., . . . Study, G. (2003). FISH analysis for chromosomes 13, 16, 18, 21, 22, X and Y in all blastomeres of IVF pre-embryos from 144 randomly selected donated human oocytes and impact on pre-embryo morphology. *Human Reproduction*, 18(12):2575-2581.