



T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
KLİNİK EMBRİYOLOJİ PROGRAMI

**YENİ NESİL DİZİLEME TEKNİĞİ İLE PREİMLANTASYON GENETİK
TARAMA YAPILMIŞ IVF/ICSI HASTALARININ İMPLANTASYON VE CANLI
DOĞUM ORANLARININ KADIN YAŞINA GÖRE RETROSPEKTİF OLARAK
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SELEN YEŞİLYURT

PROF. DR. RECAİ PABUÇCU

ANKARA

2023



T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
KLİNİK EMBRİYOLOJİ PROGRAMI

**YENİ NESİL DİZİLEME TEKNİĞİ İLE PREİMLANTASYON GENETİK
TARAMA YAPILMIŞ IVF/ICSI HASTALARININ İMPLANTASYON VE CANLI
DOĞUM ORANLARININ KADIN YAŞINA GÖRE RETROSPEKTİF OLARAK
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SELEN YEŞİLYURT

PROF. DR. RECAİ PABUÇCU

ANKARA

2023

BİLDİRİM

Hazırladığım tezin/raporun tamamen kendi çalışmam olduğunu ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi taahhüt eder, tezimin/raporumun kâğıt ve elektronik kopyalarının Ufuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü arşivlerinde aşağıda belirttiğim koşullardan birine göre saklanmasına izin verdiğimi onaylarım:

(+) Tezimin/Raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir.

02/08/2023

Selen YEŞİLYURT



ADAMA SAYFASI

Yapmış olduğum” Yeni Nesil Dizileme Tekniği İle Preimplantasyon Genetik Tarama Yapılmış IVF/ICSI Hastalarının İmplantasyon ve Canlı Doğum Oranlarının Kadın Yaşına Göre Retrospektif Olarak İncelenmesi” isimli yüksek lisans tez çalışması çocukları olmaktan gurur duyduğum canım annem Mine Yasemin ve babam Metin Menteş’e adanmıştır.



TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bilgisini, tecrübesini ve desteğini hiç esirgemeyen, her konuda yardımcı olan çok değerli tez danışmanım ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Recai PABUÇCU'ya

Tez çalışmam sürecinde bilgisini ve yardımını esirgemeyen, çok kıymetli hocam Doç. Dr. Emre Göksan PABUÇCU'ya

Her zaman yanımda olan, her koşulda arkamda duran, yüksek lisansa başlamam için beni cesaretlendiren ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem Mine Yasemin Mentеш ve sevgili babam Metin Mentеш'e

Yüksek lisans sürecimde hep yanımda olan, her zaman desteğini ve sevgisini hissettiğim sevgili teyzem Yeşim ŞAHİN'e

Son olarak yüksek lisans sürecimin bana kazandırdığı, iyi ki karşılaştık dediğim hep yanımda olan sevgili canım arkadaşım Selis ÇAM'a teşekkür ederim.

ÖZET

YEŞİLYURT, Selen. Yeni Nesil Dizileme Tekniği ile Preimplantasyon Genetik Tarama Yapılmış IVF/ICSI Hastalarının İmplantasyon ve Canlı Doğum Oranlarının Kadın Yaşına Göre Retrospektif Olarak İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara 2023

Bu araştırmada yeni nesil dizileme tekniğiyle preimplantasyon genetik tarama uygulanan IVF/ICSI hastalarının, kadın yaşına bağlı olarak implantasyon ve canlı doğum oranları incelenerek değerlendirilmiştir. Anne yaşının PGT yapılan embriyolara etkisi retrospektif olarak araştırılmıştır. Çalışma 01/08/2022- 31/05/2023 tarihlerini kapsayan Centrum Clinic Özel Ankara Kadın Sağlığı ve Tüp Bebek Merkezine gelmiş 100 hastanın dosyası geçmişe dönük taranmıştır. Araştırmada NGS yöntemi kullanılarak PGT-A yapılan hastalar yaşlarına göre sınıflandırılmış genetik tarama sonucu iyi olan embriyoların transferlerinden sonra implantasyon ve canlı doğum oranları kadın yaşına göre değerlendirilmiştir

Anahtar Sözcükler: Kadın yaşı, Preimplantasyon genetik tanı (PGT), Preimplantasyon genetik tarama (PGT-A), Fertilizasyon, İmplantasyon, Canlı doğum, Embriyo Kalitesi

ABSTRACT

YESILYURT, Selen. Retrospective Evaluation of Implantation and Live Birth Rates of IVF/ICSI Patients with Preimplantation Genetic Screening with New Generation Sequencing Technique by Female Age, M.Sc., Ankara 2023

In this study, the implantation and live birth rates of IVF/ICSI patients who underwent preimplantation genetic screening with the next generation sequencing technique were evaluated, depending on the female age. The effect of maternal age on embryos undergoing PGD was investigated retrospectively. In the study, the files of 100 patients who came to Centrum Clinic Private Ankara Women's Health and IVF Center between 01/08/2022 and 31/05/2023 were scanned retrospectively. In the study, patients who underwent PGT-A using the NGS method were classified according to their age, and implantation and live birth rates were evaluated according to female age after the transfer of embryos with good genetic screening results

Key Words: Female age, Preimplantation genetic testing (PGT), Preimplantation genetic screening (PGT-A), Fertilization, Implantation, Live birth, Embryo quality.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa

BİLDİRİM	i
ADAMA SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. EMBRİYO BİYOPSİ YÖNTEMLERİ.....	5
2.1.1. Polar Body (Cisim) Biyopsisi.....	6
2.1.2. Blastomer Biyopsisi	7
2.1.3. Blastosist/ Trofoektoderm Biopsisi	8
2.2. PREIMPLANTASYON GENETİK TANI (PGT).....	10
2.2.1. PGT İçin Kullanılan Yöntemler;	10
2.3. PREIMPLANTASYON GENETİK TARAMA (PGT-A).....	11
2.3.1. PGT-A Kimlere Yapılmalıdır.....	12
2.3.2. PGT-A Endikasyonları	12
2.4. YENİ NESİL DİZİLEME (NEXT GENERATION SEQUENCING) (NGS).....	12
2.5. EMBRİYO TRANSFERİ	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
4. BULGULAR	19
4.1. NORMALLİK DAĞILIMI	19
4.2. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBUNA GÖRE BAŞARISIZ IVF DENEME SAYISININ SINIFLAMASI	20
4.2.1. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre Serum AMH Değişkeni Açısından İncelenmesine İlişkin Bulgular	21
4.3. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBUNA GÖRE İNDÜKSİYON SÜRESİNİN SINIFLAMASI	22
4.3.1. Çalışma ve Kontrol Grubunun Toplam OOSİT Değişkeni Açısından İncelenmesine İlişkin Bulgular	22
4.3.2. Çalışma ve Kontrol Grubunun Toplam MII OOSİT Değişkeni Açısından İncelenmesine İlişkin Bulgular	23
4.3.3. Çalışma ve Kontrol Grubunun Toplam 2PN OOSİT Değişkeni Açısından İncelenmesine İlişkin Bulgular	24
4.3.4. Çalışma ve Kontrol Grubunun Toplam 3. Gün Embriyo Sayısı Değişkeni Açısından İncelenmesine İlişkin Bulgular	24

4.3.5. Çalışma ve Kontrol Grubunun Toplam 3. Gün Grade 1 Embriyo Sayısı Değişkeni Açısından İncelenmesine İlişkin Bulgular	25
4.3.6. Çalışma ve Kontrol Grubunun Toplam 5. Gün Embriyo Sayısı Değişkeni Açısından İncelenmesine İlişkin Bulgular	26
4.3.7. Çalışma ve Kontrol Grubunun Toplam 5. Gün Kaliteli Embriyo Sayısı Değişkeni Açısından İncelenmesine İlişkin Bulgular	26
4.4. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBUNA GÖRE TRANSFER EDİLEN EMBRİYO DURUMUNUN SINIFLAMASI	27
4.5. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBUNA GÖRE POZİTİF HCG DURUMUNUN SINIFLAMASI	27
4.6. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBUNA GÖRE CANLI DOĞUM DURUMUNUN SINIFLAMASI	28
4.7. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBUNA GÖRE ABORT DURUMUNUN SINIFLAMASI	29
4.7.1. Çalışma ve Kontrol Grubunun Toplam Sperm Sayısı Değişkeni Açısından İncelenmesine İlişkin Bulgular	30
4.8. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBUNA GÖRE İNFERTİLİTE NEDENİNİN SINIFLAMASI	30
4.8.1. Çalışma ve Kontrol Grubunun İmplantasyon Yüzde Oranı Açısından İncelenmesine İlişkin Bulgular	31
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	36
KAYNAKÇA	37
ÖZGEÇMİŞ.....	41

KISALTMALAR DİZİNİ

YÜT	Yardımcı Üreme Teknikleri
IVF	İn Vitro Fertilizasyon
ICSI	İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
PGT	Preimplantasyon genetik tanı
PGT-A	Preimplantasyon genetik tarama
NGS	Next Generation Sequencing
NGS	Yeni Nesil Dizileme
FISH	Floresan in situ hibridizasyon
ICM	İç Hücre Kitlesi
ROSI	Round Spermatid Enjeksiyonu
FSH	Folikül Stimulan Hormon
AMH	Antimüllerian Hormon
HSG	Histerosalpingografi
USG	Ultrasonografi
E2	Estradiol
LH	Lüteinizan Hormon
OPU	Oosit Pick- Up
PB	Polar Body
MII	Metafaz II
2PN	2 Pronükleus
D3	3. Gün
D5	5. Gün
hCG	İnsan Koryonik Gonadotropin
ADO	Allel Drop-out
HLA	Human leukocyte antigen
PCOS	Polikistik over sendromu
CGH	Kapsamlı kromozom taraması
qPCR	Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu
SNP	Tek nükleotid nesil dizileme
aCGH	Dizi Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
ET	Embriyo transferi
GnRH	Gonodotropin salgılatıcı hormon

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No:

Çizelge 2.1. Blastosist- blastasöl boşluğu gelişim değerlendirilmesi	4
Çizelge 2.2. Dış hücre katmanının (trofoektoderm) değerlendirilmesi	4
Çizelge 2.3. İç hücre katmanının (ICM) değerlendirilmesi	4
Çizelge 2.4. PGT-A kullanımında blastosist/ trofoektoderm biyopsi metodu.....	9
Çizelge 4.1. Değişkenlere İlişkin Betimsel Analiz ve Çarpıklık ve Basıklık Değerleri .	19
Çizelge 4.2. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre Başarısız IVF Deneme Sayısının Sınıflaması	21
Çizelge 4.3. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre Serum AMH'nin İncelenmesine İlişkin t-Testi Sonuçları	21
Çizelge 4.4. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre İndüksiyon Süresinin İncelenmesine İlişkin t-Testi Sonuçları.....	22
Çizelge 4.5. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre İndüksiyon Süresinin İncelenmesine İlişkin t-Testi Sonuçları.....	23
Çizelge 4.6. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre MII OOSİT Sayısının İncelenmesine İlişkin t-Testi Sonuçları.....	23
Çizelge 4.7. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre 2PN OOSİT Sayısının İncelenmesine İlişkin t-Testi Sonuçları.....	24
Çizelge 4.8. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre 3. Gün Embriyo Sayısının İncelenmesine İlişkin t-Testi Sonuçları.....	24
Çizelge 4.9. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre 3. Gün Embriyo Sayısının İncelenmesine İlişkin t-Testi Sonuçları.....	25
Çizelge 4.10. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre 5. Gün Embriyo Sayısının İncelenmesine İlişkin t-Testi Sonuçları.....	26
Çizelge 4.11. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre 5. Gün Kaliteli Embriyo Sayısının İncelenmesine İlişkin t-Testi Sonuçları.....	26
Çizelge 4.12. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre Transfer Edilen Emriyo Durumunun Sınıflaması	27
Çizelge 4.13. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre Pozitif HCG Durumunun Sınıflaması	28
Çizelge 4.14. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre Canlı Doğum Durumunun Sınıflaması	28
Çizelge 4.15. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre Düşük Durumunun Sınıflaması	29
Çizelge 4.16. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre Toplam Sperm Sayısının İncelenmesine İlişkin t-Testi Sonuçları.....	30
Çizelge 4.17. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre İnfertilite Nedeninin Durumunun Sınıflaması	30

Çizelge 4.18. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre İmplantasyon Oranının İncelenmesine İlişkin t-Testi Sonuçları.....	31
---	----



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Pronükleus evreleri Fertilizasyon değerlendirmesi	2
Şekil 2.2. Bölünme safhası	3
Şekil 2.3. 5AA kalitesinde blastosist.	5
Şekil 2.4. Lazer ile assisted hatching işlemi uygulanmış embriyo.	5
Şekil 2.5. Lazer yardımcı polar cisim biyopsisi	7
Şekil 2.6. Blastomer biyopsisi	8
Şekil 2.7. PGT-A kullanımında blastosist/ trofoektoderm biyopsi metodu.....	8
Şekil 2.8. NGS çalışma prensibi	13
Şekil 2.9. Akış hücre hazırlığı.....	14
Şekil 3.1. G-Power testi	16

1. GİRİŞ

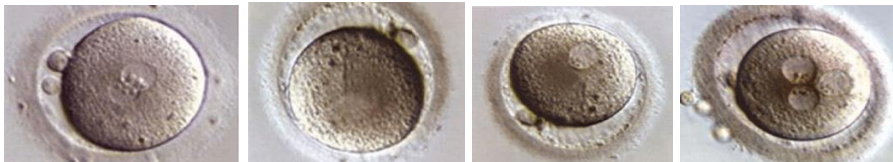
Yeni nesil dizileme (NGS) kullanan preimplantasyon genetik tarama (PGT-A), embriyo kromozomal anormalliklerine ilişkin değerli bilgiler sağlayarak yardımcı üreme teknolojilerinde (YÜT) devrim yaratmaktadır. Bu çalışma, kadın yaşına göre sınıflandırılmış, NGS ile PGT-A uygulanan IVF/ICSI hastalarının implantasyon ve canlı doğum oranlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Farklı yaş gruplarında PGT-A'nın YÜT sonuçları üzerindeki etkisini anlamak, tedavi protokollerini optimize etmeye yardımcı olabilir ve hasta danışmanlığı için değerli bilgiler sağlayabilmektedir. Yeni nesil dizileme (NGS), bir embriyodaki 24 kromozomun tamamının analizine izin veren PGT-A için daha yeni bir tekniktir. Bu, tipik olarak yalnızca bir kromozom alt kümesine bakan geleneksel PGT tekniklerinden daha kapsamlıdır.

Bu çalışma, kadın yaşına göre NGS kullanılarak PGT-A uygulanan IVF/ICSI hastalarının implantasyon ve canlı doğum oranlarını değerlendirmektedir. İmplantasyon öncesi genetik tarama, transferden önce kromozomal anormallikleri belirlemek için embriyoların analizini içermektedir. Yeni nesil dizileme (NGS), geleneksel yöntemlere kıyasla gelişmiş doğruluk ve verimlilik sunan, embriyo genetik materyalinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlayan yüksek verimli bir dizileme tekniğidir.

2. GENEL BİLGİLER

PGT-A, genetik anomalileri belirlemek için son zamanlarda başvurulan bir tekniktir. PGT-A'nın rutin IVF uygulamasında kullanılıp kullanılmaması gerektiği ve en fazla hangi hasta grubuna fayda sağladığı çok açık değildir. İlk başlarda üçüncü gün biyopsisi ve FISH tekniği çok umut vericiydi (1,2) ancak daha sonra yapılan incelemelerde bu sürecin canlı doğum üzerine olumsuz etkilerinin olduğunu ortaya çıkarttı (3). Gelişen teknolojilerle PGT-A'nın blastosist trofoektoderm biyopsisi ve NGS tekniğiyle analizi PGT-A için altın standart olmuştur. Yine de PGT-A üzerine tartışmalar devam etmektedir (4). PGT-A'nın çok sayıda embriyo transferini azalttığı ve transfer edilen embriyo başına daha fazla canlı doğum oranı sağladığı görülmektedir. PGT-A anöploidinin önlenmesi için oldukça önemlidir. PGT-A'nın IVF'de embriyonun değerlendirilmesi ve embriyo seçiminde büyük bir rolü bulunmaktadır, özellikle 38 yaş üzerindeki kadınlar için uygulanmalıdır (5). PGT-A transfer edilecek kaliteli embriyonun seçimine olanak sağlamaktadır ve tek embriyo transferinin ardından gebelik ihtimalini arttırmaktadır (6,7,8).

Döllenme (Fertilizasyon), IVF ya da ICSI uygulamasından sonra yaklaşık 16 saat sonra değerlendirilmektedir. Yumurtaların sitoplazmasının tamamı, polar cisim sayısı, pronükleus büyüklüğü ve sayısı incelenmektedir. Döllenme, spermin çekirdeği ile yumurtanın çekirdeğinin etkinleşip yumurta sitoplazmasında bütünleşmesidir. Çekirdeklerin görülmesi döllenmenin en net göstergesidir. Başarılı döllenmede mikroskop aracılığıyla bakılan yumurtada, iki çekirdek (2PN) ve iki polar cisimciği (1.kutup cisimciği ve 2. Kutup cisimciği) olduğu görülmektedir.



I.Şekil

II.Şekil

III.Şekil

IV.Şekil

Şekil 2.1. Pronükleus evreleri Fertilizasyon değerlendirmesi

I.Şekil : Normal Fertilize olmuş iki pronükleus (2PN) ve 1.kutup cisimciği
2.kutup cisimciği

II.Şekil : Fertilizasyonun olmadığı durum hiç pronükleus yok

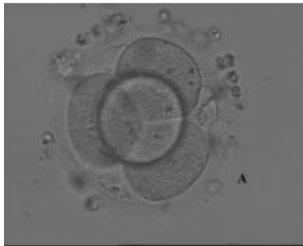
III.Şekil : Sorunlu döllenmiş tek çekirdekli yumurta (1PN)

IV.Şekil : Sorunlu döllenmiş üç çekirdekli yumurta (3PN)

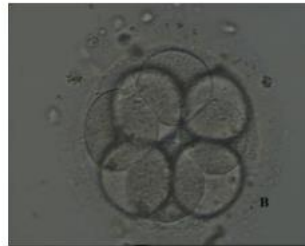
Döllenmiş bir yumurta (zigot) 20 saat sonra ilk mitoz bölünmesini gerçekleştirmektedir ve blastomer denilen iki hücreli embriyoyu oluşturmaktadır. Embriyo; hücre miktarı, büyüklüğü, fragmentasyon ve granülasyon potansiyeli, çekirdeklerin hücrelere orantılı dağılımı gibi kriterlerle ölçülmektedir (9). Standart bölünme hızındaki embriyo, bölünmesinin ikinci gününde 2-4 blastomer, üçüncü gününde 6-8 blastomer ve dördüncü gününde 16-20 hücrelidir. Hücreler birbirine yapışır (kompaktlaşır), bu yapışmanın (kompaktlaşma) olduğu evreye morula evresi denilmektedir.

Bölünme safhasında embriyo muhtemel sürede beklenen blastomer sayısındaysa normal embriyo, eğer muhtemel sürede beklenenin altında blastomer sayısındaysa yavaş gelişen embriyo olarak adlandırılmaktadır. Embriyoları değerlendirirken, fragmentasyon oranı düşük, granülasyon olmayan ve aynı boyutta blastomere sahip embriyo kullanılmaktadır.

1)



2)



3)



Şekil 2.2. Bölünme safhası

İkinci gün safhasında 4 blastomerli embriyo

Üçüncü gün safhasında 8 blastomerli embriyo

Dördüncü gün 16-20 blastomerli morula safhasındaki embriyo

Fragmentasyonu bulunan ve aynı sayıda blastomeri olmayan embriyolar sistemsiz bölünmeye, kromozomal dengesizliğe yol açar. Fragmentasyon oranı fazla olan

embriyoların uterusu tutunması (implantasyon) zordur. Tutunmanın (implantasyonun) başarılı olabilmesi için seçilen embriyonun kalıtsal probleminin olmaması gerekmektedir. Bunun için embriyolara preimplantasyon genetik tarama testi uygulanmaktadır ve embriyonun kromozomal yapısı hakkında bilgi edinilmektedir.

Fertilizasyondan önce, döllenmiş yumurta laboratuvarında beşinci gün blastosist safhasını tamamlar. İç hücre kitlesi (ICM) ve trofoektodermden ayrılan iki temel katmandan oluşur. Blastosist içini oluşturan katman, iç hücre kitlesi (ICM) olarak adlandırılmaktadır. Trofoektoderm plasentayı ve bebeğin besinini karşılayan bölümleri, iç kitle ise fetüsü üretir. Blastosist safhasında da değerlendirme yapılması gerekir. Değerlendirme dış görünümü (morfolojisi), blastosist skorlama yöntemi, trofoektoderm ve iç hücre katmanı (ICM) özelliklerine göre yapılmaktadır.

Çizelge 2.1. Blastosist- blastosöl boşluğu gelişim değerlendirilmesi (39)

Seviye 1	Erken blastosist ve blastosöl boşluğunun embriyonun kapladığı alandan az olması.
Seviye 2	Blastosist, blastosölün kapladığı alanın, embriyonun kapladığı alanın %50'sinden fazla olması.
Seviye 3	Tam blastosist, blastosölün embriyonun kapladığı alanın bütününe sarması.
Seviye 4	Genişlemiş blastosist, blastosölün kapladığı alanın, embriyonun kapladığı alandan büyük olması. Zona pellicuda incelmeye başlar.
Seviye 5	Dış hücre katmanının (trofoektoderm) yıkılması ve tomurcuklanmanın başlaması. Zona pellicuda dışarı çıkmaya başlar.
Seviye 6	Embriyonun dış hücre katmanından bütünüyle ayrılması. Zona pellicuda blastosistten komple ayrılır.

Çizelge 2.2. Dış hücre katmanının (trofoektoderm) değerlendirilmesi (39)

A	Sıkıca bağlanmış çok hücreden oluşan yapışkan epitel.
B	Çok miktarda olmayan gevşek epitel.
C	Çok az miktarda büyük hücreli epitel.

Çizelge 2.3. İç hücre katmanının (ICM) değerlendirilmesi (39)

A	Kolay fark edilen, sıkıca bağlanmış çok fazla hücreden oluşan ICM
B	Kolay fark edilen, gevşek bağlanmış az miktarda hücreden oluşan ICM
C	Zor fark edilebilen çok az miktarda hücreden oluşan ICM



Şekil 2.3. 5AA kalitesinde blastosist.

Örneğin embriyo kalitesi 5AA; blastosistin kırılma safhasında olduğunu, zona pellicudanın incelendiği aşamadır. 5'ten sonra gelen ilk A iç hücre katmanının sıkıca bağlanmış, çok fazla hücreden oluştuğunu gösterir. Son A ise sıkıca bağlanmış çok hücreli yapışkan epitel olduğunu gösterir.

Yuvalama (Assisted Hatching); Embriyonun etrafını saran, zona pallicuda olarak adlandırılan, zarın bir kısmının mekanik veya kimyasal metotlarla törpüleme prosedürüdür. Bu prosedür, embriyonun uterus endometriumuna yerleşmesini kolaylaştırdığı için ve yerleşme (implantasyon) oranını arttırdığı için uygulanmaktadır. Tercihen daha önceden tüp bebek deneyimi olan ve 38 yaşın üzerindeki kadınlarda uygulanmaktadır.



Şekil 2.4. Lazer ile assisted hatching işlemi uygulanmış embriyo.

2.1. EMBRİYO BİYOPSİ YÖNTEMLERİ

Embriyo biyopsisi, embriyonun kalıtsal açıdan bakılarak, kromozomal anomali bakımından uygunluğunun değerlendirilmesidir. Embriyo transferi gerçekleşmeden önce yapılmaktadır. Eşlerde kalıtsal hastalık varlığı hakkında veri elde etmemizi sağlayan metotlardır. Kalıtsal değerlendirmelere göre sağlıklı, uygun görülen embriyoların transferi yapılmaktadır (10,11). Preimplantasyon genetik tarama (PGT-A) için çeşitli biyopsi metotları vardır. Metotlardan biri uygulanılabileceği gibi, teşhisin kesinliği için birden fazla metotta uygulanabilir. Bu yöntemler döllenenmeden evvel veya döllenenmeden

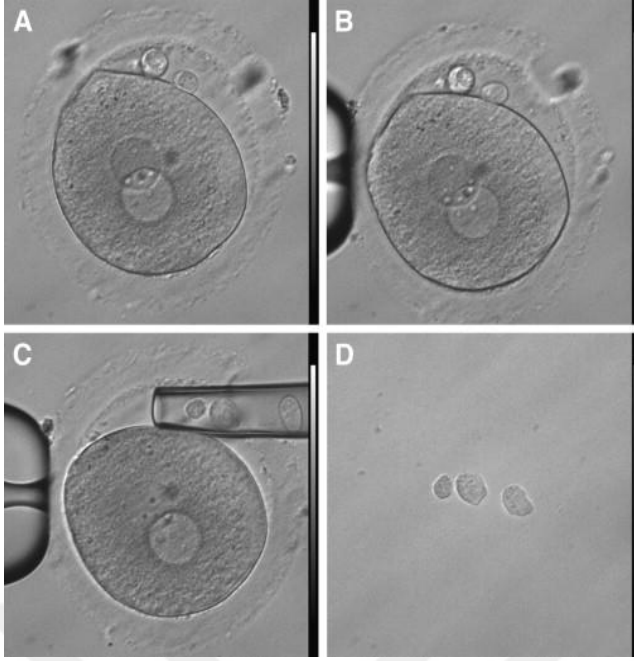
sonra yapılabilir. Belli kıstaslar göz önüne alındığında PGT-A için yaygın olarak kullanılan üç biyopsi yöntemi vardır (12).

1. Polar Body (Cisim) Biyopsisi
2. Blastomer Biyopsisi
3. Trofoektoderm / Blastosist Biyopsisi

2.1.1. Polar Body (Cisim) Biyopsisi

Polar bodyler (cisimler), oositin olgunlaşıp döllendiği zaman mayoz bölünme sırasında kaybedilen ürünlerdir. Birinci ve ikinci polar body olarak iki tanedir. Oosit overlerden (yumurtalıklardan) gönderildiği sırada, kalıtsal bilginin bir kısmını (%50'sini) birinci polar cisimciğine ileterek hücreden dışarıya gönderilir. Parça değişimi (crossing-over) gerçekleşmediyse birinci polar cisimcik yumurtanın bütün bir örneğini iletir. Yumurta sperm ile bir araya geldiğinde kalıtsal bilginin bütün bir örneği ikinci polar cisimcik ile hücreden gönderilir. Polar body biyopsisi ilk defa 1987 yılında insanlarda uygulanmıştır. Polar body biyopsisinin faydasından daha fazla zararı bulunduğu için bugünlerde bu metot yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Örneğin polar body biyopsisi, baba kaynaklı ve mitoz kaynaklı anöploidileri belirleyememektedir. Yapılmış bazı çalışmalarda (Scott ve arkadaşları) anöploidi araştırmalarında %45 yanlışlık oranı gözlemlenmiştir (13). Kalıtsal çözümlemeden yararlanılarak ileri maternal yaşta, yerleşmeden (implantasyon) önce kromozom modellerinde araştırma şansı olmuştur. Anöploidi yoğunluğunun mayoz 2'de var olduğu tespit edilmiştir. Anöploidinin mayoz 2'de olmasından kaynaklı olarak iki polar cisimciğinde araştırılması gerekmektedir. Ayrıca yumurtaların hepsinde döllenme (fertilizasyon) olmaz, döllenme olanlarda da zigotlar 3.güne varamazlar ve PGT uygulanan çoğu oositten fayda sağlanamaz. Tüm bu kromozomal anöploidi araştırmaları için hem zahmetli hem de maliyetlidir (14).

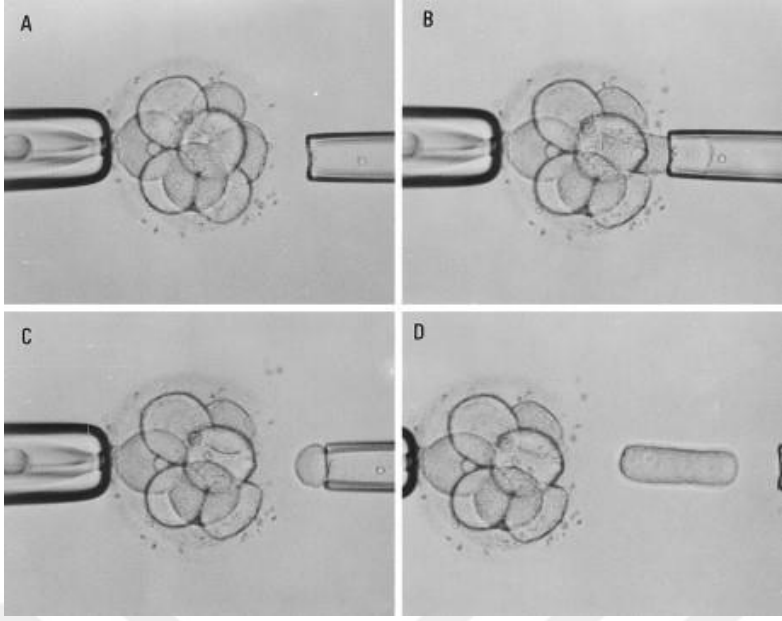


Şekil 2.5. Lazer yardımcı polar cisim biyopsisi

2.1.2. Blastomer Biyopsisi

Döllenme gerçekleştikten sonra, hemen hemen 70 saatin ardından, minimum 6-8 hücreli gelişmiş embriyolara uygulanan metottur. Blastomer analizi yapılırken zona pellucida da çeşitli tekniklerle bir giriş yaratılır. Embriyo büyümesinin üçüncü gününde blastomer hücrelerinden bir adet alınarak analiz edilir. Bu prosedür, sayısal- yapısal kromozom anomalileri, maternal ve paternal aktarımlı otozomal tek gen hastalıkları, HLA doku tiplemesi, anne yaşındaki artış, tekrar eden abortus ve başarı elde edilememiş tüp bebek denemeleri gibi çeşitli alanlarda uygulanan bir analizdir.

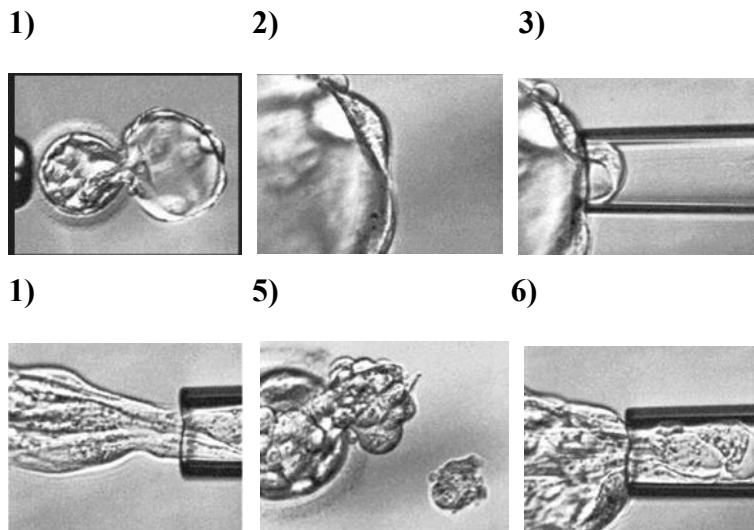
Blastomer analizinin engelleri arasında, PGT'nin bir hücreye uygulanması nedeniyle mozaiklik ihtimalini artırıyor olmasıdır. Ayrıca birçok araştırmada üçüncü gün analizlerinin mozaiklik yüzdesinin %62,5 olduğu gözlemlenmiştir (15). Mozaisizme ek olarak yapılmış bir araştırmada (Scott ve arkadaşları) blastomer analizi uygulanan embriyoların uterusu yerleşme (implantasyon) yüzdesi %30 iken, blastomer analizi uygulanmamış embriyoların tutunma, yerleşme yüzdesi %39 olarak gözlemlenmiştir. Yani blastomer analizinin implantasyon (yerleşme) ihtimalini azalttığı görülmektedir (16).



Şekil 2.6. Blastomer biyopsisi (41)

2.1.3. Blastosist/ Trofoektoderm Biyopsisi

Blastosist safhasına gelebilmiş embriyoların, yerleşmeden (implantasyon) önce dış görünümüne (morfolojilerine) ve büyüme evrelerine göre ölçülendirilmesi, anöploidi hakkında bilgi edinilmesini sağlamamaktadır (17). YÜT ile elde edilen embriyoların transferden önce analizi yapılmalı ve kalıtsal olarak araştırılmalıdır. Gelişimini tamamlamamış embriyoları Preimplantasyon genetik tanı (PGT) ve preimplantasyon genetik tarama (PGT-A) teknikleri ile transfer edilmeden, kalıtsal ve kromozomal açıdan analiz edip elememize yardımcı olmaktadır.



Şekil 2.7. PGT-A kullanımıında blastosist/ trofoektoderm biyopsi metodu (40)

Çizelge 2.4. PGT-A kullanımında blastosist/ trofoektoderm biyopsi metodu.

1) Üçüncü gün embriyosunda lazer ile zona pellucida da açıklık yaratılıp, beşinci günde zonadan çıkmış dış hücre kitlesi. Blastosist evresindeki embriyo	4) Dış hücre katmanı biyopsi pipeti aracılığıyla pipet içerisine çekilir.
2) Dışarı çıkan trofoektoderm kitlesi.	5) Aspire edilen trofoektoderm katmanının lazer ile blastosistten ayrılması.
3) Biyopsi pipeti aracılığıyla tutulmuş, trofoektoderm hücre kitlesi.	6) Biyopsisi normal gelen, gelişimine devam eden dış hücre katmanı.

Dış hücre katman (trofoektoderm) biyopsisi fertilizasyonun (döllenmenin) hemen ardından beşinci günde uygulanan analizdir. Trofoektoderm analizinde iç hücre katmanına dokunulmadan, dış hücre katmanından yaklaşık 6-8 hücrenin alınmasıdır. Bu analiz dış katmana yapıldığından dolayı embriyo açısından önemli hücrelere dokunulmamaktadır. Bu sebeple embriyonun uterusu yerleşme oranı yüksektir. Tek seferde birçok hücrenin analiz edilmesi, hamilelik oranını yükseltmesi, mozaisizm ve çeşitli teknik hataları azaltmasından dolayı daha fazla uygulanmaktadır.

Blastosist safhasına kadar kültüre edilen embriyoların yalnızca belirli kısmı blastosist evresine gelebilir. Gelişimini tamamlamayan ve beşinci gün blastosist evresine gelemeyen embriyolarda, kalıtsal anormallik, anöploidi ve implantasyon şansının azalmasına neden olduğu anlaşılmaktadır (16). Blastosist safhasına gelebilmiş embriyoların, sağlıklı olma ihtimali daha fazladır ve bu embriyolara uygulanan PGT'leri ile uygun embriyo bulma şansı fazladır. Aynı zamanda blastosist aşamasına gelmiş embriyonun tutunma ihtimali fazla olduğundan az miktarda embriyo transferi sayesinde çoğul gebelikler büyük oranda azaltılmaktadır. Yapılan araştırmalarda en ideal transferin beşinci gün, en iyi biyopsi yönteminin de trofoektoderm analizi olduğu görülmektedir (18).

Preimplantasyon genetik analizi; YÜT ile oluşmuş embriyoların, gen mutasyonlarının olup olmadığını gösteren analizlerdir. Preimplantasyon genetik analizi uterusu tutunma (implantasyon) gerçekleşmeden yapıldığı ve kalıtsal olarak normal embriyoların transferi sağlandığından çok daha yararlıdır. İki çeşit analiz vardır. Çacuk sabihi olmak isteyen eşlerde kalıtsal anormallik veya taşıyıcılık durumu bulunuyorsa, kalıtsal olarak aktarılmış embriyoların ayırımında yapılan Preimplantasyon genetik tanı

(PGT) ve kromozom anomalilerini ayırt etmemize olanak sağlayan Preimplantasyon genetik tarama (PGT-A).

2.2. PREİMLANTASYON GENETİK TANI (PGT)

PGT tekniği zigot oluşumundan önce veya zigot oluşumunun ardından yapılan, kromozomal anomalilerin belirlenmesinde yardımcı bir tekniktir. İmplantasyon aşamasından önce yapıldığından, partnerlere IVF uygulamak gereklidir. PGT insanlarda ilk defa 1987 senesinde Verlinsky ve arkadaşlarının polar hücre biyopsisi yöntemiyle yapılmıştır (19). Yardımcı üreme tekniklerinin kullanımının artması, genetik alanındaki çalışmaların hızlanması ile PGT pek çok yerde uygulanmaya başlamıştır. HLA (Human leukocyte antigen), tek gen hastalıkları, yapısal/sayısal kromozom kusurları gibi hastalıkların tayininde PGT kullanılmaktadır, bu sayede normal, kalıtsal hastalıkları olmayan çocuklar dünyaya gelmektedir. PGT'nin en yaygın teknik sorunu kontaminasyon ve ADO (allele drop-out) tehlikesidir. Sayısal/yapısal kromozom kusurları ve tek gen hastalıklarının teşhisinde PGT %99 oranında güvenli bir tekniktir (20). Ülkemizde aile içi evliliğinin yaygınlaşmasından kaynaklı tek gen hastalıklarının sayısı artmıştır ve bu nedenle PGT uygulamaları da genişlemiştir.

2.2.1. PGT İçin Kullanılan Yöntemler;

- 1) **Mikroarray:** DNA'daki doz ayırımını belirleyen karşılaştırmalı yeni bir tekniktir. Bu teknik, embriyodaki yapısal/sayısal kromozom bozukluklarını teşhah etmeyi sağlamaktadır. Kromozomlarda delesyon, anöploid, duplikasyon gibi sorunların ayırt edilmesinde kullanılan tekniktir.
- 2) **FISH (Floresan İn Situ Hibridizasyon):** Yapısal/sayısal kromozom kusurlarının tanısında uygulanan bir tekniktir. Biyopsisi yapılan hücrelerin lam üzerinde sabitlenmesi, floresan ile işaretlenmesi, denatürasyon, DNA'ların benzerliklerinin karşılaştırılması (hibridizasyon) ve yıkanma evrelerinden oluşmaktadır. Tüm bu işlemlerin ardından hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda incelenir. Bu tekniğin tek kusuru, sinyallerin görülmemesi ve birleşmesidir.
- 3) **Dizileme (Sekanslama):** Önceliği tek gen hastalıkları olan tekniktir. PGT için iki çeşittir; NGS (Next generation sequencing = Yeni nesil dizileme) ve Sanger Dizilemesidir. Emriyo biyopsisinin ardından hücre eritme çözeltisine bırakılır ve

genomik DNA salınır. Hastalığın görüldüğü DNA parçasının, özel primerlerle çok sayıda kopyası oluşturulur. Sanger analizi yalnızca tek gen hastalıklarına, NGS ise hem tek gen hastalıklarına hem de anöploidilerin araştırılmasında kullanılmaktadır (21,22).

2.3. PREİMLANTASYON GENETİK TARAMA (PGT-A)

Embriyo biyopsisinin ardından gerçekleştirilen sayısal kromozom kusurlarını tespit etmek amacıyla kullanılan bir tekniktir. Çoğunlukla anöploidiler mayoz sonucunda olur ve en çok trizomi olarak ortaya çıkar (23). İleri yaştaki kadınların yumurtalarında ve embriyolarında anormal kromozom sayısı varlığı ihtimali daha fazladır (24,25,26). YÜT uygulanmasından önce anormal kromozom sayısı varlığını tespit edebilmek için PGT-A tekniği ile tarama yapılmaktadır. PGT-A YÜT uygulanan partnerlerde IVF/ICSI başarısını yükseltmek amacıyla tercih edilen bir tekniktir (27,28). PGT-A tekniği ile uterusu yerleşme şansı daha fazla olan embriyonun seçilmesi sağlanmaktadır.

Tekrarlayan implantasyon başarısızlıkları, tekrarlayan gebelik kayıpları ve ilerlemiş kadın yaşı benzeri olgularda tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. PGT-A'nın tercih edilmesinin bir nedeni de sağlıklı tek embriyo transferiyle çoklu gebeliklerin önüne geçmesidir. PGT-A'nın yaygınlaşmasıyla yerleşme (implantasyon) aşamasından önce kromozom anomalisi 24 kromozomun rastgele bir tanesinde olabilmektedir ve embriyoya kalıtsallık bakımından normal denebilmesi için 24 kromozomun analiz edilmesi gerekmektedir. Yapılan çoğu araştırmada PGT-A için kullanılan FISH tekniğinin belirli miktarda kromozomu analiz edilebilmesi olumsuz bir etkidir. FISH yöntemi ile bütün kromozomların taranamamasından dolayı anormal kromozom sayısı olan embriyoların hepsini ayıramamamız ve normal embriyoların transfer edilememesi PGT-A için olumsuzdur (29).

Yeni gelişen metotlarla ayrıntılı kromozom analizleri yapılmaktadır. Bunlar; array CGH (Kapsamlı kromozom taraması), metafaz CGH, SNP (Tek nükleotid polimorfizmi), qPCR (Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu) ve NGS (Yeni nesil dizileme) teknikleridir. Bu tekniklerin birbirlerine göre artıları ve eksileri bulunur, örneğin metafaz CGH aCGH'na kıyasla analizi daha uzun süren bir metottur. Yeni metotların arasında ayrıntılı kromozom incelemesi yapan ve güvenilir sonuç veren NGS preimplantasyon genetik testlerinde en çok kullanılan metottur (29).

2.3.1. PGT-A Kimlere Yapılmalıdır

- 38 yaş ve üzerindeki, gebelik isteyen kadınlara
- İki den fazla tüp bebek denemesine rağmen gebelik elde edememiş çiftlere
- Tekrarlayan gebelik kayıpları olan hastalara
- Tek gen hastalıkları riski bulunan çiftlere
- Daha önceki gebeliklerde genetik hastalıklı çocuğu bulunan eşlere
- Kromozom bozukluğu (anöploidi) bulunan gebelik geçmişı olan annelere
- Şiddetli erkek infertilitesi olanlara
- X kromozomuyla geçiş gösteren hastalıkların teşhisinde.
- Açıklanamayan infertilite
- HLA uyumlu embriyo seçimi

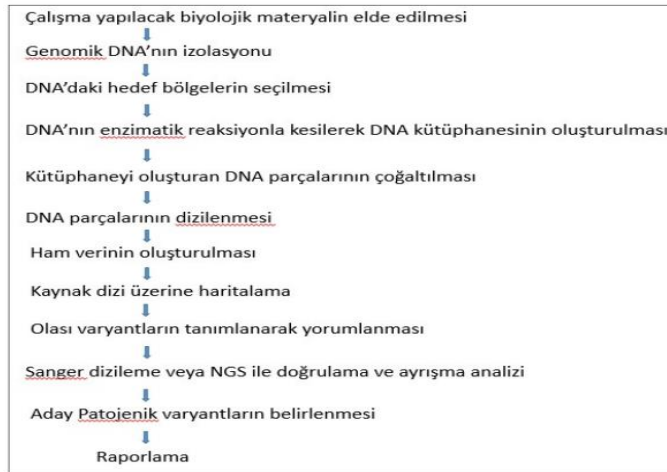
2.3.2. PGT-A Endikasyonları

Çok uzun zamandır klinik kullanımlarda yer alan PGT-A tekniğı büyük bir endikasyon olanağına sahiptir. Tek gen hastalık riskleri bulunan, taşıyıcı olan ya da hastalığa sahip çocuk sahibi çiftlerde, 38 yaş ve üzerinde IVF deneyen eşler, ikiden fazla tüp bebek deneyen çiftler, yapısal kromozom bozukluğu bulunanlar ve HLA uyumlu kardeş isteyen eşlere bu teknik uygulanmaktadır.

2.4. YENİ NESİL DİZİLEME (NEXT GENERATION SEQUENCİNG) (NGS)

NGS; Kromozom değerlendirilmesinde preimplantasyon genetik tarama tekniklerinden en çok kullanılanıdır (30,31). Yeni nesil dizileme tekniğinde, NGS cihazı 2005 yılında ilk defa kullanılmıştır (32).

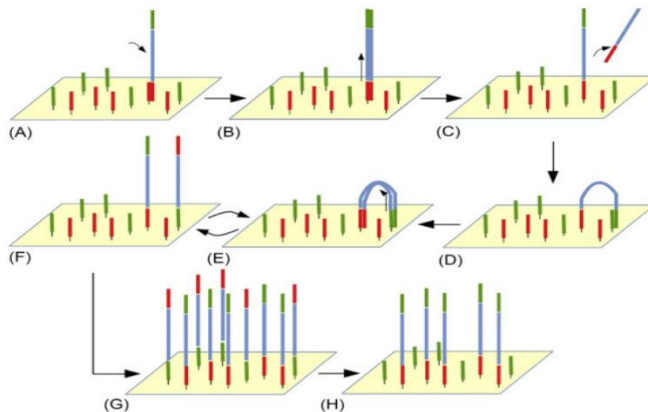
Çalışma kuralı; bu teknikte, DNA enzimatik tepkimeyle koparılarak fazla miktarda DNA bölümlerinden kütüphane elde edilmesi ve bu kütüphaneden oluşan DNA bölümlerinin çoğaltılması amaçlanır. Çok sayıda ufak DNA bölümünün sekanslanması ve dizilenmesi ile genomdaki bazların çoğu defa okunması sağlanabilir ve bu sayede çeşitlenmeler (değişimler) uygun biçimde saptanabilir (33).



Şekil 2.8. NGS çalışma prensibi (42)

Sistem kısaca; çalışılacak biyolojik ögenin izole edilmesi, izole edilen DNA'nın istenilen bölümünün toplanması, enzimatik tepkimelerle DNA'nın koparılıp kütüphanenin oluşturulması, kütüphaneyi içeren DNA bölümlerini çoğaltmak, DNA bölümlerinin dizilenmesi, dizilemeden sonra işlenmemiş bilginin düzenlenmesi, asıl dizinin üstünde planlama yapılması, muhtemel çeşitliliğin (değişimin) belirlenmesi, NGS ile doğrulama ve ayrışma analizinin yapılması, patojenik varyasyonların tayin edilmesi ve bu tüm bilgilerin raporlanması aşamalarından oluşmaktadır.

Yeni nesil dizilemede genelde flow cell denilen bağlantı hatları bulunan bir camdan yararlanır. Flow cell'in yüzeyinde köprü biçiminde PCR metoduyla DNA bölümleri çoğaltılır. Bağlantı hatlarında 2 adet ayrı oligo ikilisi bulunur. Hibridizasyon bağlantı hatlarında bulunan 2 adet oligo yardımıyla gerçekleşir. Çoğaltılmış DNA bölümleri floresan renk oluşturan terminatörlerle dizilenir. Birbirinden ayrı dalga boylarını seçerek DNA bölümlerinin nükleotid dizisini analiz eder (33,34).



Şekil 2.9. Akış hücre hazırlığı (43)

DNA bölümlerinin hibridizasyonla bağlanması amacıyla dizileme uyarlayıcılarının tamamlayan oligolarla kaplı birçok bağlantı hattına sahip cam levhadır.

2.5. EMBRİYO TRANSFERİ

Yardımcı üreme teknikleri için en mühim aşamalardan birisi de embriyo transferidir. YÜT başarısının %25'ini embriyo transferi oluşturur (35). Embriyo transferi esnasında, embriyonun uterusu en elverişli yere verilmesi ve transferin yapılacağı günün ayarlanması transfer başarısı için çok önemlidir. ET yaygın olarak 3.gün veya 5.gün yapılmaktadır. ET'nin başarısını etkileyen faktörlerden biriside, embriyonun katater içerisine alınıp uterusu kaviteye aktarılmasında geçen sürenin 2 dakikayı geçmemesidir (36). ET'i ultrasonografi yardımıyla, yumuşak katater ile yapılmalıdır. Yumuşak katater seçimi kanama ihtimalini azaltır ve ET başarısını artırır. PGT yapılan embriyo varsa, dondurulan embriyolardan anomalisi olmayan, sağlıklı embriyo çözülür ve transfer edilir.

Transfer edilecek embriyo sayısı hamilelik oranı fazla ve çoğul hamilelik ihtimali düşük olacak şekilde amaçlanır. ET sayısı maternal yaşa ve önceden YÜT denemesi olup olmamasına göre ayarlanmalıdır. Genç anne yaşı ve ilk YÜT denemesi olan kadınlarda blastosist kalitesi iyi olan tek embriyo transferi tercih edilebilir (37).

ET'nin başarılı olması, sorunsuz tutunmanın (implantasyon) en ideal zamanda olması ve uterusu kavitenin en uygun yerine uterusu tepe noktasına (fundus) yerleştirilmesidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Tipi

NGS yöntemiyle PGT-A yapılmış IVF/ICSI uygulanmış hastaların, kadın yaşına göre canlı doğum ve implantasyon oranlarının yarı deneysel olarak araştırılmasıdır. Araştırmanın kontrol grubunu 38 yaşın altındaki kadın hastalar, çalışma grubunu da 38 yaşın üzerindeki kadın hastalar kapsamaktadır.

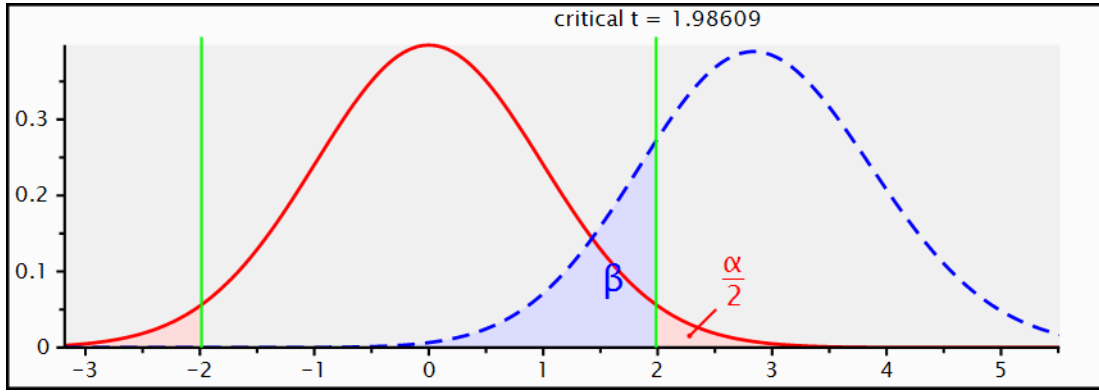
Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Retrospektif veri analizini; 01/08/2022 – 31/05/2023 tarih aralığında, Centrum Clinic Özel Ankara Kadın Sağlığı ve Tüp Bebek Merkezinde dahil edilme kriterlerine uyan, infertilite teşhisi almış ve tedavi gören hastaların verileri yarı deneysel olarak incelenerek analizi yapılmıştır.

Çalışmada elde edilen veriler sadece bilimsel araştırmalar gayesiyle kullanılmış ve üçüncü kişi ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

Evren ve Örneklem

01/08/2022 – 31/05/2023 tarihleri arasında Centrum Clinic Özel Ankara Kadın Sağlığı ve Tüp Bebek Merkezi'nde infertilite tedavisi gören toplam 1318 hasta bulunmaktadır. G-Power 3.1.9 bilgisayar programı (Faul, Erdfelder, Lang&Buchner, 2007), Güç Analizi için kullanılmış olup geniş etki büyüklüğünde ($d=0.59$), %80 güçte ve %5 tip I hata düzeyinde, "t testi Analizi" yapılabilmesi için minimum 47 çalışma grubu ve 47 kontrol grubu olmak üzere toplam 94 kişilik örneklem grubuna ihtiyaç vardır.



Şekil 3.1. G-Power testi

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 38 üstü kadın yaşı faktörü
- PGT endikasyonu olan hastalar ($3 \geq$ IVF denemesi)
- NGS ile preimplantasyon genetik tarama uygulanmış hastalar
- Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan hastalar (5AA embriyo olmasına rağmen)
- Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalar
- Primer- sekonder infertilitesi olan hastalar
- Aile öyküsünde genetik hastalık olan

Araştırma Dışlanma Kriterleri

- Gönüllü olmayan hastalar
- Azospermi
- Şiddetli erkek infertilitesi olanlar
- PGT-A dışındaki hastalar
- Majör uterin anomaliler
- Zayıf over rezervine sahip kadınlar
- Endometriozis ve PCOS olan kadınlar

Verilerin Toplanması

Bu araştırmada; Centrum Tü Bebek Merkezinde infertilite tanısıyla gelmiş IVF/ICSI yapılmış, kontrol grubu 22-37, çalışma grubu 38-45 yaş aralığında değişiklik gösteren Yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi ile preimplantasyon genetik tarama yapılmış 100 hastaya ait dosya verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların, dosya içeriklerinde kadın yaş faktörü, PGT endikasyonları olan hastalar, NGS yöntemi ile PGT uygulanmış hastalar ve tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan hastalar oluşturmaktadır. Araştırmaya dahil edilen gönüllü infertil hastaların embriyolarına PGT ve PGT-A yapılmıştır ve PGT/PGT-A yapılmamış embriyolar araştırmaya dahil edilmemiştir.

NGS ile PGT yapılmış hastalardan onamları alındı. Dahil edilen hastaların dosyalarından alınan bilgiler, hazırlanan tabloya kaydedildi. Ovulasyon tetiklenmesinden önce ayrıntılı hasta öyküsü alındı, bütün hastaların fiziki ve ultrason muayeneleri yapıldı. Detaylı hasta öyküsü ve muayeneden sonra kadın yaşı, endometriyum kalınlığı, toplam oosit sayısı, metafaz II oosit sayısı, infertilite süresi, önceki denemeleri, kaç embriyodan biyopsi alındığı, embriyo kalitesi, embriyo transfer sayısı, biyopsi sonucu normal embriyo sayısı, transfer günü, fertilizasyon, implantasyon oranları, klinik gebelik ve canlı doğum oranları kaydedildi. Menstrüasyonun 3.gününde FSH, LH, E2 ve AMH düzeylerine bakıldı.

Ovulasyon indüksiyonu için siklusun 3.gününden başlayarak hastalara 150-225 IU dozunda, FSH verildi. Ovulasyonun tetiklenmesiyle folikül 10-14 mm boyutuna geldiğinde GnRH antagonist başlandı. Folikül yaklaşık 20 mm olduğunda 250 µg hCG verildi. 34-36 saatin sonunda transvajinal ultrason yardımıyla, anestezi altında oosit-pick up (OPU) yapıldı. OPU sonrasında oosit kümülüs hücresi kültür zeltisinde yıkandı ve yaklaşık 1 saat inkübatörde bekletildi. OPU'nun ardından 3-4 saat sonra IVF/ICSI uygulandı. Embriyolar %6 CO₂, %5 O₂ve 37 C'de inkübatörde 5.güne ulaşana kadar kültüre edildi. Bölünme aşamasında blastomer sayısı skorlandı ve fragmantasyona bakıldı. 3.günde zona pellucida'da lazer yardımıyla delik açıldı (assisted hatching). Blastosist safhasındaki embriyolar (5.gün) değerlendirildi. 2AB ve üstünde skorlamaya sahip embriyolara biyopsi yapıldı. Biyopsi yapılacak embriyolar, klr yağı ile kaplanmış, 37 C'de HEPES'li kültür alanına iletildi. Mikroskopta ileri büyütme ile,

biyopsi pipeti (20-40 µm) aracılığıyla 8-10 ttrofoektoderm hücreleri PCR tüplerine alındı ve NGS yöntemi ile PGT uygulanacak laboratuvara gönderildi.

Biyopsi sonrası özel solüsyonlarla embriyolar dondurulup, çözüldü. Genetik incelemenin ardından transfer için çok miktarda sağlıklı embriyo varsa, en iyi morfolojiye sahip embriyo transferden evvel 2 saat inkübe edilir. Çözülen embriyo tekrardan morfolojik açıdan incelenir ve transfer edilir. Transfer doktor tarafından, embriyologla beraber uygun katater aracılığıyla gerçekleşir.

Verilerin Analizi

Tüm istatistiksel analizler SPSS IBM programı ile yapılmıştır.

Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve betimsel istatistikler kullanılmıştır.

Değişkenlerin normal dağılım hipotezine uyup uymadığı çarpıklık ve basıklık katsayılarına bakılmak suretiyle tespit edilmiş ve parametrik test yöntemleri tercih edilmiştir (Çizelge 4.1).

Çalışmada elde edilen verilerin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler sürekli(sayısal) değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama ± standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum tablo halinde verilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlenmiştir

Gruplara göre kategorik değişkenler arasında farklılık karşılaştırmalarında Ki-Kare kullanılmıştır.

Ulaşılan bütün sonuçlarda istatistiki anlamlılık $p < 0,05$ seviyesinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. NORMALLİK DAĞILIMI

Veriler analiz edilmeden önce değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için çarpıklık ve basıklık katsayılarına bakılmak suretiyle tespit edilmiştir. Test sonuçlarına ait sonuçlar Çizelge 4.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Değişkenlere İlişkin Betimsel Analiz ve Çarpıklık ve Basıklık Değerleri

Ölçek	Çalışma Grubu (N=50)					Kontrol Grubu (N=66)				
	N	Ortalama	SS	Çarpıklık	Basıklık	N	Ortalama	SS	Çarpıklık	Basıklık
Kadın Yaşı	50	41,60	1,99	-,065	-1,074	66	39,42	1,20	-,567	-,448
Serum AMH	50	1,82	1,79	1,506	2,284	66	1,69	,93	2,413	8,340
Başarısız IVF Deneme Sayısı	50	2,28	,45	1,011	-1,021	66	1,21	,77	,223	-,252
İndüksiyon Süresi	50	8,82	2,34	-,954	4,261	66	8,97	1,90	-,011	1,848
Toplam OOSİT Sayısı	50	7,35	5,05	1,054	,385	66	3,84	2,35	1,033	,485
MII OOSİT Sayısı	50	5,79	4,32	1,293	1,267	66	2,90	1,97	1,253	1,081
2PN OOSİT	50	5,39	4,08	1,342	1,634	66	2,82	1,91	1,347	1,202
Toplam D3 Embriyo Sayısı	50	5,12	4,31 71	,679	-,244	66	1,74	1,72	1,459	2,078
Toplam Grade 1 D3 Embriyo Sayısı	50	1,91	1,61	1,454	2,414	66	,90	,66	2,506	9,238
Toplam D5 Embriyo Sayısı	50	3,79	3,58	1,978	4,516	66	1,49	1,28	1,181	1,099

Çizelge 4.1. (devam) Değişkenlere İlişkin Betimsel Analiz ve Çarpıklık ve Basıklık Değerleri

Top Quality D5 Embriyo Sayısı	50	1,09	1,02	1,370	3,570	64	,86	,84	1,311	1,535
Transfer Edilen Embriyo Sayısı	50	,32	,26	,334	-1,969	66	,42	,39	,799	-1,405
Pozitif HCG	50	40	,33	2,412	3,974	66	21,2	,20	2,376	3,756
Canlı Doğum	50	32	,20	4,841	22,331	66	7,6	,05	3,769	12,588
Abort	50	,08	,27	3,193	8,534	65	21,6	,21	4,429	18,174
Sperm Sayısı	50	19,11	19,00	1,635	2,880	66	27,38	23,57	1,046	,776
Infertilite nedeni	50	1,70	,95	,943	-,546	66	1,67	1,30	1,636	1,053

Araştırmaya dahil edilen kadın bireylerin yaşı, toplanan oosit ve M2 oosit sayısı ve transfer edilen embriyo sayısı, embriyo grade, 3.gün ve 5.gün embriyo sayısı, 2PN durumu verileri ile normallik incelemesi yapılmıştır

Seçer (1825, s. 28) normal dağılım varsayımının; ‘çarpıklık ve basıklık’ değerleri bakılarak değerlendirmenin daha doğru bir yaklaşım olduğunu değerlendirmiştir. Tabachnick ve Fidell (1823), çarpıklıkla basıklık değerlerinin +2 ve -2 değerlerinin arasında olduğu hallerde normal dağılımın sağlandığını kabul etmektedir. Gerçekleştirilen analizler sonucunda değişkenlerinin normal dağılım gösterdiği belirlenmiştir.

4.2. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBUNA GÖRE BAŞARISIZ IVF DENEME SAYISININ SINIFLAMASI

Çalışmanın bu bölümünde çalışma ve kontrol grubuna göre başarısız IVF Deneme sayısının dağılımları karşılaştırılmıştır.

Çizelge 4.2. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre göre Başarısız IVF Deneme Sayısının Sınıflaması

Başarısız IVF	Çalışma Grubu(N=50)		Kontrol Grubu(N=66)		Toplam (N=116)		p
	N	%	N	%	N	%	
1	0 _a	0,0%	33 _b	100,0%	33	100,0%	.000
2	19 _a	34,5%	36	65,5%	55	100,0%	
3	3 _a	17,6%	14 _b	82,4%	17	100,0%	
Başarısız IVF			Ki kare:55,216				

*Ki-Kare testi kullanılmıştır. Grup Farkı için Bonferroni testi yapılmıştır ve farklı harfler grup farkını belirtmektedir.

Çizelge 4.2'ye göre çalışma ve kontrol grubuna göre başarısız IVF deneme sayısının anlamlı ($p=0.000<0.05$) olarak dağıldığı belirlenmiştir.

Kontrol grubunda 1 kez yapılan başarısız IVF deneme sayısının oranının (%100,0) çalışma grubunda 1 kez yapılan başarısız IVF deneme sayısının (%0,0) oranından daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Kontrol grubunda 2 kez yapılan başarısız IVF deneme sayısının oranının (%65,5) çalışma grubunda 2 kez yapılan başarısız IVF deneme sayısının (%34,5) oranından daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Kontrol grubunda 3 kez yapılan başarısız IVF deneme sayısının oranının (%82,4) çalışma grubunda 3 kez yapılan başarısız IVF deneme sayısının (%17,6) oranından daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

4.2.1. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre Serum AMH Değişkeni Açısından İncelenmesine İlişkin Bulgular

Çizelge 4.3'te çalışma ve kontrol grubuna göre Serum AMH'nin farklılaşmasını gösteren bağımsız örneklem grubu t testi sonuçları yer almaktadır.

Çizelge 4.3. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre Serum AMH'nin İncelenmesine İlişkin t-Testi Sonuçları

Değişkenler	Grup	N	\bar{X}	Ss	t	p
Serum AMH	Çalışma Grubu	50	1,82	1,79	-5,456	,000
	Kontrol Grubu	66	1,69	,93		

Yukarıda verilen Çizelge 4.4'e göre çalışma ve kontrol grubu kategorik değişkeni açısından katılımcıların Serum AMH ortalama puanlarının ($t: -5,456$, $p = .000 < .05$) farklılaşmasının anlamlı olduğu belirlenmiştir. Diğer bir ifade ile çalışma ve kontrol grub değişkeninin Serum AMH ortalama puanları arasında anlamlı bir farklılığa sebep olduğu belirlenmiştir.

Çalışma grubundaki Serum AMH genel ortalamalarının ($\bar{X} = 3,79$) kontrol grubundaki Serum AMH genel ortalamalarından ($\bar{X} = 1,69$) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

4.3. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBUNA GÖRE İNDÜKSİYON SÜRESİNİN SINIFLAMASI

Çizelge 4.4'te çalışma ve kontrol grubuna göre indüksiyon süresinin farklılaşmasını gösteren bağımsız örneklem grubu t testi sonuçları yer almaktadır.

Çizelge 4.4. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre İndüksiyon Süresinin İncelenmesine İlişkin t-Testi Sonuçları

Değişkenler	Grup	N	\bar{X}	Ss	t	p
İndüksiyon Süresi	Çalışma Grubu	50	8,82	2,34	-,381	,704
	Kontrol Grubu	66	8,97	1,90		

Yukarıda verilen Çizelge 4.4'e göre çalışma ve kontrol grubu kategorik değişkeni açısından katılımcıların indüksiyon süresinin ortalama puanlarının ($p > .05$), farklılaşmasının anlamlı olmadığı belirlenmiştir.

4.3.1. Çalışma ve Kontrol Grubunun Toplam OOSİT Değişkeni Açısından İncelenmesine İlişkin Bulgular

Çizelge 4.5'te Toplam Oosit (OPU'dan alınan yumurta sayısı) genel ortalamalarının çalışma ve kontrol grubuna göre farklılaşmasını gösteren bağımsız örneklem grubu t testi sonuçları yer almaktadır.

Çizelge 4.5. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre İndüksiyon Süresinin İncelenmesine İlişkin t-Testi Sonuçları

Değişkenler	Grup	N	\bar{X}	Ss	t	p
OOSİT Sayısı	Çalışma Grubu	50	7,35	5,05	-	.000
	Kontrol Grubu	66	3,84	2,35	4,548	

Çizelge 4.5'e göre toplam OOSİT (OPU'dan alınan yumurta sayısı) genel ortalamalarının çalışma ve kontrol grubuna göre farklılaşmasının (t:-4,548, p=.000<.05) anlamlı olduğu belirlenmiştir. Diğer bir ifade ile çalışma ve kontrol grub değişkeninin OOSİT ortalama puanları arasında anlamlı bir farklılığa sebep olduğu belirlenmiştir.

Çalışma grubundaki oosit genel ortalamalarının (\bar{X} =7,35) kontrol grubundaki oosit genel ortalamalarından (\bar{X} =3,84) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

4.3.2. Çalışma ve Kontrol Grubunun Toplam MII OOSİT Değişkeni Açısından İncelenmesine İlişkin Bulgular

Çizelge 4.6'da Toplam MII OOSİT genel ortalamalarının çalışma ve kontrol grubuna göre farklılaşmasını gösteren bağımsız örneklem grubu t testi sonuçları yer almaktadır.

Çizelge 4.6. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre MII OOSİT Sayısının İncelenmesine İlişkin t-Testi Sonuçları

Değişkenler	Grup	N	\bar{X}	Ss	t	p
MII OOSİT Sayısı	Çalışma Grubu	50	5,79	4,32	-	.000
	Kontrol Grubu	66	2,90	1,97	4,390	

Çizelge 4.6'ya göre toplam MII OOSİT sayısının genel ortalamalarının çalışma ve kontrol grubuna göre farklılaşmasının (t:-4,390, p=.000<.05) anlamlı olduğu belirlenmiştir. Diğer bir ifade ile çalışma ve kontrol grub değişkeninin MII OOSİT ortalama puanları arasında anlamlı bir farklılığa sebep olduğu belirlenmiştir.

Çalışma grubundaki MII OOSİT genel ortalamalarının (\bar{X} =5,79) kontrol grubundaki MII OOSİT genel ortalamalarından (\bar{X} =2,90) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

4.3.3. Çalışma ve Kontrol Grubunun Toplam 2PN OOSİT Değişkeni Açısından İncelenmesine İlişkin Bulgular

Çizelge 4.7’de Toplam 2PN OOSİT (opudan sonraki dölleme sayısı) genel ortalamalarının çalışma ve kontrol grubuna göre farklılaşmasını gösteren bağımsız örneklem grubu t testi sonuçları yer almaktadır.

Çizelge 4.7. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre 2PN OOSİT Sayısının İncelenmesine İlişkin t-Testi Sonuçları

Değişkenler	Grup	N	\bar{X}	Ss	t	p
2PN OOSİT Sayısı	Çalışma Grubu	50	5,39	4,08	-	.000
	Kontrol Grubu	66	2,82	1,91	4,124	

Çizelge 4.7’e göre toplam 2PN OOSİT genel ortalamalarının çalışma ve kontrol grubuna göre farklılaşmasının (t:-4,124, p=.000<.05) anlamlı olduğu belirlenmiştir. Diğer bir ifade ile çalışma ve kontrol grub değişkeninin 2PN OOSİT ortalama puanları arasında anlamlı bir farklılığa sebep olduğu belirlenmiştir.

Çalışma grubundaki 2PN OOSİT genel ortalamalarının (\bar{X} =5,39) kontrol grubundaki 2PN OOSİT genel ortalamalarından (\bar{X} =2,82) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

4.3.4. Çalışma ve Kontrol Grubunun Toplam 3. Gün Embriyo Sayısı Değişkeni Açısından İncelenmesine İlişkin Bulgular

Çizelge 4.8’de Toplam 3. Gün Embriyo Sayısı genel ortalamalarının çalışma ve kontrol grubuna göre farklılaşmasını gösteren bağımsız örneklem grubu t testi sonuçları yer almaktadır.

Çizelge 4.8. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre 3. Gün Embriyo Sayısının İncelenmesine İlişkin t-Testi Sonuçları

Değişkenler	Grup	N	\bar{X}	Ss	t	p
3. Gün Embriyo Sayısı	Çalışma Grubu	50	5,12	4,31	-	.000
	Kontrol Grubu	66	1,74	1,72	5,239	

Çizelge 4.8'ye göre toplam 3. gün embriyo sayısı genel ortalamalarının çalışma ve kontrol grubuna göre farklılaşmasının ($t:-5,239$, $p=.000<.05$) anlamlı olduğu belirlenmiştir. Diğer bir ifade ile çalışma ve kontrol grub değişkeninin 3. Gün Embriyo Sayısı ortalama puanları arasında anlamlı bir farklılığa sebep olduğu belirlenmiştir.

Çalışma grubundaki 3. gün embriyo sayısı genel ortalamalarının ($\bar{X}=5,12$) kontrol grubundaki 3. Gün Embriyo Sayısı genel ortalamalarından ($\bar{X}=1,74$) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

4.3.5. Çalışma ve Kontrol Grubunun Toplam 3. Gün Grade 1 Embriyo Sayısı Değişkeni Açısından İncelenmesine İlişkin Bulgular

Çizelge 4.9'da Toplam 3. gün embriyo Grade 1 sayısı genel ortalamalarının çalışma ve kontrol grubuna göre farklılaşmasını gösteren bağımsız örneklem grubu t testi sonuçları yer almaktadır.

Çizelge 4.9. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre 3. Gün Embriyo Sayısının İncelenmesine İlişkin t-Testi Sonuçları

Değişkenler	Grup	N	\bar{X}	Ss	t	p
3. Gün Embriyo Grade 1 Sayısı	Çalışma Grubu	50	1,91	1,61	-	.001
	Kontrol Grubu	66	,90	,64	3,304	

Çizelge 4.9'a göre toplam 3. gün embriyo Grade 1 sayısı genel ortalamalarının çalışma ve kontrol grubuna göre farklılaşmasının ($t:-5,239$, $p=.001<.05$) anlamlı olduğu belirlenmiştir. Diğer bir ifade ile çalışma ve kontrol grub değişkeninin 3. Gün embriyo grade 1 sayısı ortalama puanları arasında anlamlı bir farklılığa sebep olduğu belirlenmiştir.

Çalışma grubundaki 3. gün embriyo grade 1 sayısı genel ortalamalarının ($\bar{X}=1,91$) çalışma grubundaki 3. gün embriyo grade 1 sayısı genel ortalamalarından ($\bar{X}=.90$) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

4.3.6. Çalışma ve Kontrol Grubunun Toplam 5. Gün Embriyo Sayısı Değişkeni Açısından İncelenmesine İlişkin Bulgular

Çizelge 4.10'da Toplam 5. Gün Embriyo Sayısı genel ortalamalarının çalışma ve kontrol grubuna göre farklılaşmasını gösteren bağımsız örneklem grubu t testi sonuçları yer almaktadır.

Çizelge 4.10. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre 5. Gün Embriyo Sayısının İncelenmesine İlişkin t-Testi Sonuçları

Değişkenler	Grup	N	\bar{X}	Ss	t	p
5. Gün Embriyo Sayısı	Çalışma Grubu	50	3,79	3,58	-	.000
	Kontrol Grubu	66	,49	1,28	4,291	

Çizelge 4.10'a göre toplam 5. gün embriyo sayısı genel ortalamalarının çalışma ve kontrol grubuna göre farklılaşmasının (t:-4,291, p=.000<.05) anlamlı olduğu belirlenmiştir. Diğer bir ifade ile çalışma ve kontrol grubu değişkeninin 5. Gün Embriyo Sayısı ortalama puanları arasında anlamlı bir farklılığa sebep olduğu belirlenmiştir.

Çalışma grubundaki 5. gün embriyo sayısı genel ortalamalarının (\bar{X} =3,79) kontrol grubundaki 5. Gün Embriyo Sayısı genel ortalamalarından (\bar{X} =1,49) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

4.3.7. Çalışma ve Kontrol Grubunun Toplam 5. Gün Kaliteli Embriyo Sayısı Değişkeni Açısından İncelenmesine İlişkin Bulgular

Çizelge 4.11'de Toplam 5. gün kaliteli embriyo Grade sayısı genel ortalamalarının çalışma ve kontrol grubuna göre farklılaşmasını gösteren bağımsız örneklem grubu t testi sonuçları yer almaktadır.

Çizelge 4.11. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre 5. Gün Kaliteli Embriyo Sayısının İncelenmesine İlişkin t-Testi Sonuçları

Değişkenler	Grup	N	\bar{X}	Ss	t	p
5. Gün Embriyo Kaliteli Sayısı	Çalışma Grubu	50	1,09	1,02	-	.222
	Kontrol Grubu	64	,86	,84	1,128	

Çizelge 4.11'e göre toplam 5. gün kaliteli embriyo sayısı genel ortalamalarının çalışma ve kontrol grubuna göre farklılaşmasının ($p>.05$) anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Diğer bir ifade ile çalışma ve kontrol grub değişkeninin 5. Gün kaliteli embriyo sayısı ortalama puanları arasında anlamlı bir farklılığa sebep olmadığı belirlenmiştir.

4.4. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBUNA GÖRE TRANSFER EDİLEN EMBRİYO DURUMUNUN SINIFLAMASI

Çalışmanın bu bölümünde çalışma ve kontrol grubuna göre transfer edilen embriyo durumunun dağılımları karşılaştırılmıştır.

Çizelge 4.12. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre Transfer Edilen Embriyo Durumunun Sınıflaması

	Çalışma Grubu(N=50)		Kontrol Grubu(N=66)		Toplam (N=116)		p
	N	%	N	%	N	%	
Transfer Edilen Embriyo							
Yapıldı	24 _a	48,0%	23 _a	34.8%	69		.153
Yapılmadı	26 _a	62,0%	43 _a	65.2%	47		
Transfer Edilen Embriyo	Ki kare:2,042						

*Ki-Kare testi kullanılmıştır. Grup Farkı için Bonferroni testi yapılmıştır ve farklı harfler grup farkını belirtmektedir.

Çizelge 4.12'e göre çalışma ve kontrol grubuna göre transfer edilen embriyo durumunun anlamlı ($p>0.05$) olarak dağılmadığı belirlenmiştir.

4.5. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBUNA GÖRE POZİTİF HCG DURUMUNUN SINIFLAMASI

Çalışmanın bu bölümünde çalışma ve kontrol grubuna göre pozitif HCG durumunun dağılımları karşılaştırılmıştır.

Çizelge 4.13. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre göre Pozitif HCG Durumunun Sınıflaması

Pozitif HCG	Çalışma Grubu(N=50)		Kontrol Grubu(N=66)		Toplam (N=116)		p
	N	%	N	%	N	%	
Yok	27 _a	60,0%	61 _b	78,8%	82	70,7%	.028
Var	23 _a	40,0%	5 _b	21,2%	34	29,3%	
Pozitif HCG			Ki kare:4,847				

*Ki-Kare testi kullanılmıştır. Grup Farkı için Bonferroni testi yapılmıştır ve farklı harfler grup farkını belirtmektedir.

Çizelge 4.13'ye göre çalışma ve kontrol grubuna göre pozitif HCG durumunun anlamlı ($p=0,028<0.05$) olarak dağıldığı belirlenmiştir.

Kontrol grubundaki pozitif HCG olmayan oranının (%78,8) çalışma grubundaki pozitif HCG olmayan oranından (%60,0) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Çalışma grubundaki pozitif HCG olan oranının (%40,0) kontrol grubundaki pozitif HCG olan oranından (%21,2) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

4.6. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBUNA GÖRE CANLI DOĞUM DURUMUNUN SINIFLAMASI

Çalışmanın bu bölümünde çalışma ve kontrol grubuna göre canlı doğum durumunun dağılımları karşılaştırılmıştır.

Çizelge 4.14. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre göre Canlı Doğum Durumunun Sınıflaması

Canlı Doğum	Çalışma Grubu(N=50)		Kontrol Grubu(N=66)		Toplam (N=116)		p
	N	%	N	%	N	%	
Yok	27 _a	68,0%	61 _b	92,4%	98	84,5%	.007
Var	23 _a	32,0%	5 _b	7,6%	18	15,5%	
Canlı Doğum			Ki kare:7,366				

*Ki-Kare testi kullanılmıştır. Grup Farkı için Bonferroni testi yapılmıştır ve farklı harfler grup farkını belirtmektedir.

Çizelge 4.14'e göre çalışma ve kontrol grubuna göre canlı doğum durumunun anlamlı ($p=0,007<0.05$) olarak dağıldığı belirlenmiştir.

Kontrol grubundaki canlı doğum olmayan oranının (%92,4) çalışma grubundaki canlı doğum olmayan oranından (%68,0) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Çalışma grubundaki canlı doğum olan oranının (%32,0) kontrol grubundaki canlı doğum olan oranından (%7,6) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

4.7. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBUNA GÖRE ABORT DURUMUNUN SINIFLAMASI

Çalışmanın bu bölümünde çalışma ve kontrol grubuna göre düşük durumunun dağılımları karşılaştırılmıştır.

Çizelge 4.15. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre Düşük Durumunun Sınıflaması

	Çalışma Grubu(N=50)		Kontrol Grubu(N=66)		Toplam (N=116)		p
	N	%	N	%	N	%	
Düşük							
Yok	49 _a	92,0%	41 _a	78,4%	100	86,2%	.000
Var	1 _a	8,0%	25 _a	21,6%	16	13,8%	
Düşük	Ki kare:,0.03						

*Ki-Kare testi kullanılmıştır. Grup Farkı için Bonferroni testi yapılmıştır ve farklı harfler grup farkını belirtmektedir.

Çizelge 4.14'e göre çalışma ve kontrol grubuna göre abort durumunun anlamlı ($p<0.05$) olarak dağıldığı belirlenmiştir.

Çalışma grubunun abort oranının (%8,0) kontrol grubunun abort oranından (%21,6) daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Çalışma grubunun abort olmama oranının (%92,0), kontrol grubunun abort olmama oranından (%78,4) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

4.7.1. Çalışma ve Kontrol Grubunun Toplam Sperm Sayısı Değişkeni Açısından İncelenmesine İlişkin Bulgular

Çizelge 4.16’da Toplam sperm sayısı genel ortalamalarının çalışma ve kontrol grubuna göre farklılaşmasını gösteren bağımsız örneklem grubu t testi sonuçları yer almaktadır.

Çizelge 4.16. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre Toplam Sperm Sayısının İncelenmesine İlişkin t-Testi Sonuçları

Değişkenler	Grup	N	\bar{X}	Ss	t	p
Sperm Sayısı (Milyon)	Çalışma Grubu	50	19,11	19,00	-2,030	,045
	Kontrol Grubu	66	27,38	23,57		

Çizelge 4.16’a göre toplam sperm sayısı genel ortalamalarının çalışma ve kontrol grubuna göre farklılaşmasının (t:-2,030, p=.045<.05) anlamlı olduğu belirlenmiştir. Diğer bir ifade ile toplam sperm sayısının çalışma ve kontrol grup değişkeni ortalama puanları arasında anlamlı bir farklılığa sebep olduğu belirlenmiştir.

Kontrol grubundaki sperm sayısı genel ortalamalarının (\bar{X} =27,38) çalışma grubundaki sperm sayısı genel ortalamalarından (\bar{X} =19,11) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

4.8. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBUNA GÖRE İNFERTİLİTE NEDENİNİN SINIFLAMASI

Çalışmanın bu bölümünde çalışma ve kontrol grubuna göre infertilite nedeni dağılımları karşılaştırılmıştır.

Çizelge 4.17. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre İnfertilite Nedeninin Durumunun Sınıflaması

İnfertilite Nedeni	Çalışma Grubu(N=50)		Kontrol Grubu(N=66)		Toplam (N=116)		p
	N	%	N	%	N	%	
Açıklanamayan	30 _a	60,0%	51 _b	77,3%	81	100,0%	.001
Düşük Rezerv	11 _a	22,0%	3 _b	4,5%	14	100,0%	
Erkek Faktörü	7 _a	10,6%	2 _b	4,0%	9	100,0%	
Diğer	0 _a	0,0%	4 _a	6,1%	4	100,0%	

İnfertilite Nedeni**Ki kare:19,457**

*Ki-Kare testi kullanılmıştır. Grup Farkı için Bonferroni testi yapılmıştır ve farklı harfler grup farkını belirtmektedir. %: Satır Yüzdesi

Çizelge 4.17'e göre çalışma ve kontrol grubuna göre infertilite nedeninin anlamlı ($p=0,001<0.05$) olarak dağıldığı belirlenmiştir.

Kontrol grubundaki infertilite nedeni açıklanamayan oranının (%77,3) çalışma grubundaki infertilite nedeni açıklanamayan oranından (%60,0) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Kontrol grubundaki infertilite nedeni düşük rezerv oranının (%4,5), çalışma grubu infertilite nedeni düşük over rezervi oranından (%22) daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Kontrol grubundaki infertilite nedeni erkek faktör oranının (%4,0), çalışma grubu infertilite nedeni erkek faktör oranından (%10,6) daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Kontrol grubundaki infertilite nedeni diğer oranının (%6,1) çalışma grubundaki infertilite nedeni diğer oranından (%0,0) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

4.8.1. Çalışma ve Kontrol Grubunun İmplantasyon Yüzde Oranı Açısından İncelenmesine İlişkin Bulgular

Çizelge 4.18'de İmplantasyon oranı yüzde ortalamalarının çalışma ve kontrol grubuna göre farklılaşmasını gösteren bağımsız örneklem grubu t testi sonuçları yer almaktadır.

Çizelge 4.18. Çalışma ve Kontrol Grubuna Göre İmplantasyon Oranının İncelenmesine İlişkin t-Testi Sonuçları

Değişkenler	Grup	N	Ort.	Ss	t	p
İmplantasyon Ortalamaları	Çalışma Grubu	50	% 40,0	32,82	2,025	,045
	Kontrol Grubu	66	%	17,83		
			22,73			

Çizelge 4.18'e göre implantasyon yüzde oranının çalışma ve kontrol grubuna göre farklılaşmasının ($t:2,025$, $p=,045<.05$) anlamlı olduğu belirlenmiştir. Diğer bir ifade ile implantasyon oranının çalışma ve kontrol grub değişkeni ortalama puanları arasında anlamlı bir farklılığa sebep olduğu belirlenmiştir.

Çalışma grubundaki implantasyon yüzde oranının (%40,0) kontrol grubundaki implantasyon yüzde oranından (%22,73) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Canlı Doğum Verilerinin Tartışılması:

Bu çalışmanın sonuçları, NGS kullanan PGT-A'nın IVF/ICSI hastalarında implantasyon ve canlı doğum oranlarını önemli ölçüde iyileştirebileceğini göstermektedir. Çalışmamızın verilerine göre çalışma grubumuzu oluşturan 38 yaş üzeri preimplantasyon genetik tarama yapılmış hastaların canlı doğum oranı %32 iken 38 yaş üstü preimplantasyon genetik tarama yapılmamış kontrol grubumuzda bu oran %7.6'ya gerilemektedir. Yani çalışma grubumuzu oluşturan 38 yaş üstü PGT-A yapılmış kadın hastaların oranının, kontrol grubumuzu oluşturan 38 yaş üstü PGT-A yapılmayan kadın hastalara oranından daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar bize ilerleyen yaşla birlikte artan infertilite problemlerinin preimplantasyon genetik tarama yöntemiyle azaltılabileceğini göstermektedir.

Canlı doğum oranları, YÜT tedavilerinde nihai başarı ölçüsünü temsil eder. PGT-A'nın kadın yaşına göre canlı doğum oranları üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi, tekniğin genel etkinliğinin değerlendirilmesinde çok önemlidir. Çalışmalar, PGT-A'nın kromozomal olarak normal embriyoların transfer edilme olasılığını artırarak ileri yaşa sahip kadınlarda canlı doğum oranlarını iyileştirebileceğini öne sürdü. Bununla birlikte, ileri anne yaşında, PGT-A'nın canlı doğum oranları üzerindeki etkisi, azalmış yumurtalık rezervi ve yaşa bağlı embriyo kalitesinde düşüş gibi faktörlerden etkilenebilir.

Bu çalışma, NGS kullanan PGT-A'nın IVF/ICSI hastalarında implantasyon ve canlı doğum şansını artırmanın etkili bir yolu olabileceğine dair daha fazla kanıt sunmaktadır. Bu, embriyolarında kromozomal anormallikler açısından yüksek risk altında olan ileri anne yaşındaki kadınlar için özellikle önemlidir.

Bu çalışma retrospektifti ve dahil edilen hasta sayısı sınırlıydı. Bu çalışmanın bulgularını doğrulamak için daha büyük örneklem boyutlarıyla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın sonuçları, NGS kullanan PGT-A'nın ileri anne yaşındaki kadınlarda IVF/ICSI başarı oranlarını iyileştirmek için değerli bir araç olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulguları doğrulamak ve IVF/ICSI döngüsünde PGT-A'nın optimal zamanlamasını belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

İmplantasyon Oranının Tartışılması:

İmplantasyon oranları, embriyoların uterusu başarılı bir şekilde implante olma ve gelişme yeteneğini yansıtır. Çalışmalar, PGT-A' yı takiben kadın yaşına göre değişen implantasyon oranları bildirmiştir. İleri yaştaki kadınlarda, PGT-A' nın transfer için kromozomal olarak normal embriyoları seçerek implantasyon oranlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. Tersine, ileri annelik çağında PGT-A' nın implantasyon oranları üzerindeki etkisi, yaşa bağlı embriyo kalitesi sorunlarının daha yüksek insidansı nedeniyle daha belirgin sonuçlar olabilir. Çalışmamızın implantasyon oranı çalışma grubunda %40,0 iken kontrol grubumuzda bu oran %22,73' e düşmektedir. Bu sonuç bize artan yaşla beraber implantasyon oranının düştüğünü, implantasyon oranının artmasında yapılan preimplantasyon genetik tarama yönteminin katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Pozitif Beta- hCG'nin Değerlendirilmesi:

Çalışmamızın verilerine göre PGT-A yapılan 38 yaş üstü çalışma grubumuzda %40,0 oranındayken, 38 yaş üstü PGT-A yapılmayan kontrol grubumuzda ise pozitif hCG oranı %21,2 olarak saptanmıştır. B hCG, gelişmekte olan embriyo tarafından uterusu implantasyondan sonra üretilen ve yaygın olarak gebelik belirteci olarak kullanılan bir hormondur. Embriyo transferi öncesi yapılan PGT-A, kromozomal anomalileri olan embriyoları saptamaya ileri yaştaki kadınlarda faydalıdır. Kromozomal anomalileri olmayan embriyoların seçilmesi, başarılı implantasyon ve bunu takiben pozitif B hCG seviyeleri şansı arttırabilir.

Kadın Yaşına Göre Retrospektif Değerlendirilme:

NGS ile PGT-A uygulanan IVF/ICSI hastalarının kadın yaşına göre sınıflandırılmış retrospektif bir değerlendirmesi, farklı yaş gruplarında PGT-A'nın sonuçlarına ilişkin değerli bilgiler sağlayabilir. Analiz, her yaş kategorisindeki implantasyon oranlarını ve canlı doğum oranlarını değerlendirerek, PGT-A'nın YÜT sonuçlarını iyileştirmedeki etkinliğinin kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını sağlar.

Daha genç kadınlarda (38 yaş altı), NGS'li PGT-A, geleneksel IVF/ICSI tedavilerine kıyasla daha yüksek implantasyon ve canlı doğum oranları gösterebilir. Kromozomal olarak normal embriyoları seçerek, PGT-A başarılı implantasyon ve müteakip canlı doğum şansını artırabilir.

İleri anne yaşındaki kadınlarda (38 yaş ve üzeri), PGT-A'nın implantasyon ve canlı doğum oranları üzerindeki etkisi değişebilir. PGT-A, transfer için kromozomal olarak normal embriyoları tanımlayabilirken, oosit kalitesindeki düşüş ve yaşa bağlı embriyo anormalliklerinin daha yüksek prevalansı, bu popülasyonda PGT-A'nın potansiyel faydalarını sınırlandırabilir. Bununla birlikte, PGT-A, kromozomal anormallikleri olan embriyoların transfer riskini azaltarak, test edilmemiş embriyolara kıyasla daha iyi sonuçlara yol açarak avantajlar sunabilir.

IVF/ICSI hastalarının implantasyon ve canlı doğum oranlarının preimplantasyon genetik tarama (PGT-A) ile yeni nesil dizileme (NGS) tekniği ile kadın yaşına göre katmanlara ayrılmış olarak retrospektif olarak değerlendirilmesine yönelik birçok araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalar, farklı yaş gruplarında PGT-A'nın YÜT sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirmeyi ve bu tekniğin etkinliğine ilişkin değerli bilgiler sağlamayı amaçlamaktadır.

PGT-A'nın YÜT sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirdi. Bulgular, NGS kullanan PGT-A'nın, 38 yaş üstü kadınlar da dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında implantasyon oranlarını ve canlı doğum oranlarını iyileştirdiğini gösterdi (Huang JY ve ark. 2017).

Anöploidi taraması için NGS tabanlı PGT-A'nın tanısal etkinliğini değerlendirdi. Analiz, farklı yaş gruplarını içeriyordu ve sonuçlar, tüm yaş kategorilerinde NGS ile PGT-

A'yı takiben daha iyi implantasyon oranları ve klinik gebelik oranları gösterdi (Capalbo A ve ark. 2018).

PGT-A'nın devam eden gebelik oranları ve düşük oranları üzerindeki etkisini değerlendirdi. Sonuçlar, farklı yaş gruplarında azalan düşük oranları da dahil olmak üzere PGT-A ile iyileştirilmiş sonuçlar gösterdi ve bu da daha yüksek devam eden gebelik oranlarına yol açtı (Forman EJ ve ark. 2019)

Bunlar, PGT-A'lı IVF/ICSI hastalarının implantasyon ve canlı doğum oranlarının kadın yaşına göre sınıflandırılmış NGS tarafından retrospektif olarak değerlendirilmesi üzerine yürütülen araştırma çalışmalarından sadece birkaç örnektir. Bu konuyla ilgili en güncel ve kapsamlı bilgilere erişmek için belirli araştırma makalelerine ve veri tabanlarına başvurmak önemlidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçları ileri anne yaşının doğurganlıktaki düşüş ve embriyolarda artan kromozomal anormallikler riski ile ilişkili olduğunu tutarlı bir şekilde göstermiştir. Kadınlar yaşlandıkça oositlerinin miktarı ve kalitesi düşer, bu da tüp bebek tedavilerinin başarısını, implantasyon ve canlı doğum oranlarını etkileyebilir. Genel olarak, ileri yaştaki kadınlarda PGT-A sonuçları bazı potansiyel faydalar göstermiştir. İmplantasyondan önce embriyoları kromozomal anormallikler açısından tarayan PGT-A, genetik olarak normal embriyoların belirlenmesine yardımcı olabilir, başarılı bir hamilelik şansını artırabilir ve düşük yapma riskini azaltabilir. Bununla birlikte, PGT-A'nın embriyo kromozomal durumu hakkındaki bilgiler sağlaması başarılı bir hamilelik veya canlı doğum garantisi vermez. Genel sağlık, sağlıklı bir uterus yapısı ve sperm kalitesi gibi diğer faktörler de IVF/ICSI tedavilerinin sonucunu etkileyebilir.

Preimplantasyon genetik tanı (PGT) ve preimplantasyon genetik taramanın (PGT-A) genetik tanının teknik olarak mümkün olduğu ve tanı güvenilirliğinin yüksek olduğu durumlarda, uygulanması önerilmektedir (Eshre, De Rycke ve ark. 2017).

Eşlerden birinin test edilen hastalıklarla bağlantılı ciddi semptomları varsa PGT-A düşünülmektedir (Eshre, Richards ve ark. 2015).

Probandda (genetik bir hastalığın bir ailede incelenmesine neden olan kişi) ve yalnızca bir ebeveynde tek bir patojenik varyantın teşhis edildiği otozomal resesif bozukluklar için, patojenik genotipin tek bir gene ve aile soyağacından yeterli kanıtın olması durumunda PGT ve PGT-A önerilmesi kabul edilmektedir. Benzer şekilde probandda hiçbir patojenik varyantın bulunmadığı, ancak aile öyküsüne dayalı olarak düşük veya yüksek haplotiplerin tanımlandığı kesin tanıda, X'e bağlı resesif tek gen bozuklukları için PGT ve PGT-A önerilmesi kabul edilmektedir (Eshre, Shenfield ve diğerleri, 2003).

Sonuç olarak, PGT-A uygulanmış, IVF/ICSI tedavisi gören ileri yaştaki kadınlarda başarılı implantasyon, pozitif B hCG ve canlı doğum şansının arttırdığını söyleyebiliriz. Aynı zamanda aile soy geçmişinde, eşlerde genetik hastalık varlığında gebelik öncesi anomali varlığını tespit etmek, sağlıklı gebelik geçirmek ve canlı doğum için PGT-A önerilmektedir.

KAYNAKÇA

1. Alyürük B. Noninvaziv preimplantasyon genetik tarama yöntemleri: Umuda yolculuk [Doktora Tezi]. Kocaeli: Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2020.
2. Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy KRM, Winston RM. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature*. 1990;344(6268):768-770.
3. Hardarson T, Hanson C, Lundin K, Hillensjö T, Nilsson L, Stevic J, ... Bergh C. Preimplantation genetic screening in women of advanced maternal age caused a decrease in clinical pregnancy rate: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2008;23(12):2806-2812.
4. Esfandiari N, Bunnell ME, Casper RF. Human embryo mosaicism: did we drop the ball on chromosomal testing? *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(11):1439-1444.
5. Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, Castellón G, Guillén A, Vidal C ve diğerleri. In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study. *Fertility and sterility*. 2017;107(5):1122-1129.
6. Forman EJ, Hong KH, Franasiak JM, Scott RT Jr. Obstetrical and neonatal outcomes from the BEST Trial: single embryo transfer with aneuploidy screening improves outcomes after in vitro fertilization without compromising delivery rates. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(2):157-e1.
7. Simon AL, Kiehl M, Fischer E, Proctor JG, Bush MR, Givens C ve diğerleri. Pregnancy outcomes from more than 1,800 in vitro fertilization cycles with the use of 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic testing for aneuploidy. *Fertility and sterility*. 2018;110(1):113-121.
8. Ubaldi FM, Capalbo A, Colamaria S, Ferrero S, Maggiulli R, Vajta G ve diğerleri. Reduction of multiple pregnancies in the advanced maternal age population after implementation of an elective single embryo transfer policy coupled with enhanced embryo selection: pre-and post-intervention study. *Human reproduction*. 2015;30(9):2097-2106.
9. Atayurt Z, Yelke H, Unal S, Kumtepe Y, Kahraman S. Human embryo vitrification with home-made or commercial solutions: how quality of vitrification solution affects post thaw embryo quality and clinical result. *European Society of Human Reproduction & Embryology (ESHRE)*. July 1-4, 2012, Istanbul, Turkey 1.
10. Burukoğlu D. Kadmiyumun sıçan testinde oluşturduğu toksisitede çinkonun koruyucu etkilerinin ışık ve elektron mikroskop ile incelenmesi [Doktora tezi]. Eskişehir: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, 2007.

11. Limandal Ç. Siklofosfamid kaynaklı sıçan gonadotoksisitesinde E vitamininin olası rolünün immunohistokimyasal yöntemlerle araştırılması [Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi]. Konya: Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi, 2013.
12. Capalbo A, Bono S, Spizzichino L, Biricik A, Baldi M, Colamaria S ve diğerleri. Sequential comprehensive chromosome analysis on polar bodies, blastomeres and trophoblast: insights into female meiotic errors and chromosomal segregation in the preimplantation window of embryo development. *Human Reproduction*. 2013;28(2):509-518.
13. Scott KL, Hong KH, Scott RT Jr. Selecting the optimal time to perform biopsy for preimplantation genetic testing. *Fertility and Sterility*. 2013;100(3):608-614.
14. Capalbo A, Bono S, Spizzichino L, Biricik A, Baldi M, Colamaria S ve diğerleri. Reply: Questions about the accuracy of polar body analysis for preimplantation genetic screening. *Human Reproduction*. 2013;28(6):1733-1736.
15. Bielanska M, Jin S, Bernier M, Tan SL, Ao A. Diploid-aneuploid mosaicism in human embryos cultured to the blastocyst stage. *Fertility and Sterility*. 2005;84(2):336-342.
16. Scott RT Jr., Upham KM, Forman EJ, Zhao T, Treff NR. Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: a randomized and paired clinical trial. *Fertility and Sterility*. 2013;100(3):624-630.
17. Capalbo A, Rienzi L, Cimadomo D, Maggiulli R, Elliott T, Wright G ve diğerleri. Correlation between standard blastocyst morphology, euploidy and implantation: An observational study in two centers involving 956 screened blastocysts. *Human Reproduction*. 2014;29(6):1173–1181.
18. Scott KL, Hong KH, Scott RT Jr. Selecting the optimal time to perform biopsy for preimplantation genetic testing. *Fertility and Sterility*. 2013;100(3):608-614.
19. Ekici C. Preimplantasyon genetik tam. *Ann Health Sci Res*. 2014;3(2):49-53.
20. Simpson JL. Preimplantation genetic diagnosis at 20 years. *Prenatal Diagnosis*. 2010;30(7):682-695.
21. Martin J, Cervero A, Mir P, Martinez-Conejero JA, Pellicer A, Simon C. The impact of next-generation sequencing technology on preimplantation genetic diagnosis and screening. *Fertility and Sterility*. 2013;15-99(4):1054-1061 e3.
22. Lu Y, Peng H, Jin Z, Cheng J, Wang S, Ma M ve diğerleri. Preimplantation genetic diagnosis for a Chinese family with autosomal recessive Meckel-Gruber syndrome type 3 (MKS3). *PLoS One*. 2013;8(9):e73245.
23. Dahdouh EM, Balayla J, Audibert F, Wilson RD, Brock JA, Campagnolo C. RETIRED: Technical Update: Preimplantation Genetic Diagnosis and Screening. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2015;37(5):451-463.

24. Riestenberg CK, Mok T, Ong JR, Platt LD, Han CS, Quinn MM. Sonographic abnormalities in pregnancies conceived following IVF with and without preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2021;38:865-871.
25. Costa JM, Letourneau A, Favre R, Bidat L, Belaisch-Allart J, Jouannic JM. Cell-free fetal DNA versus maternal serum screening for trisomy 21 in pregnant women with and without assisted reproduction technology: a prospective interventional study. *Genetics in Medicine*. 2018;20(11):1346-1353.
26. Simpson JL, Rechitsky S, Kuliev A. Before the beginning: the genetic risk of a couple aiming to conceive. *Fertility and Sterility*. 2019;112(4):622-630.
27. Yang Z, Liu J, Collins GS, Salem SA, Liu X, Lyle SS. Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients: results from a randomized pilot study. *Molecular Cytogenetics*. 2012;5:24.
28. Rubino P, Tapia L, de Assin Alonso RR, Mazmanian K, Guan L, Dearden L ve diğeri. Trophectoderm biopsy protocols can affect clinical outcomes: time to focus on the blastocyst biopsy technique. *Fertility and Sterility*. 2020;113(5):981-989.
29. Yang Z, Liu J, Collins GS, Salem SA, Liu X, Lyle SS ve diğeri. Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients: results from a randomized pilot study. *Molecular Cytogenetics*. 2012;5:24.
30. Bentley DR, Balasubramanian S, Swerdlow HP, Smith GP, Milton J, Brown CG. Accurate whole human genome sequencing using reversible terminator chemistry. *Nature*. 2008;456(7218):53-59.
31. Bagirova G. Fanconi anemili olgularda ilişkili genlerin yeni nesil dizileme teknolojisi ile taranması ve mutasyonların saptanması [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 2016.
32. Margulies M, Egholm M, Altman WE, Attiya S, Bader JS, Bemben LA. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature*. 2005;437(7057):376-380.
33. Buermans HPJ, den Dunnen JT. Next-generation sequencing technology: Advances and applications. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014;1842(10):1932-1941.
34. White SJ, Laros JFJ, Bakker E, Cambon-Thomsen A, Eden M, Leonard S. Critical points for an accurate human genome analysis. *Human Mutation*. 2017;38(8):912-921.

35. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, ... Vardas PE. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and ... Europace. 2012;14(4):528-606.
36. Lass A, Brinsden P. The role of ovarian volume in reproductive medicine. Hum Reprod Update. 1999;5(3):256-266.
37. Mega E, Yenerer Çakmut Ö, Sert G, Ata P, İlçin Gönenç F. Türkiye'de Tıbbi Yardımla Üreme Tedavisine Erişim ve Üreme Hakları. İstanbul Medipol Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi. 2021;8(1).
38. Klinik Embriyoloji [Internet]. 2023 [Erişim Tarihi 15 Haziran 2023]. Erişim adresi: <http://www.klinikembriyoloji.org/galeridetay/4>.
39. Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schlenker T, Schoolcraft WB. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. Fertility and Sterility. 2000;73(6):1155-1158.
40. Yedi Tepe Hastanesi, Embriyo traşlama [Internet]. 2023 [Erişim Tarihi 13 Mart 2023]. Erişim adresi: <http://www.yeditepehastanesi.com.tr/embriyo-traslama>.
41. Chen SU, Ho HN, Chen HF, Chao KH, Huang SC, Lee TY ve diğerleri. A simplified technique for embryo biopsy: use of the same micropipette for zona drilling and blastomere aspiration. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 1997;14:157-161.
42. Dogan M, Eroz R, Yuce H, Ozmerdivenli R. The known about next-generation sequencing (NGS). Duzce Med J. 2017;19(1):27-30.
43. Piro RM. Sequencing technologies for epigenetics: From basics to applications. In: Epigenetics of the Immune System. New York: Academic Press; 2020. p. 161-183.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Selen YEŞİLYURT

Eğitim Durumu

Lisans Öğrenim : Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü

Yüksek Lisans Öğrenimi : Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D. Klinik Embriyoloji Bölümü

İş Deneyimi

Stajlar : Gazi Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji- Parazitoloji Laboratuvarı

: Gazi Üniversitesi Hastanesi Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarı