



T.C.
ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**Üreme Başarısının Optimizasyonu: Folikül Boyutlarının Oosit
Olgunlaşması, Embriyo Gelişimi ve Gebelik Sonuçlarına Etkisi ve Makine
Öğrenimi ile Analizi**

DR. NAZLI ALBAYRAK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. TURGUT AYDIN

İSTANBUL-2024



T.C.
ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**Üreme Başarısının Optimizasyonu: Folikül Boyutlarının Oosit
Olgunlaşması, Embriyo Gelişimi ve Gebelik Sonuçlarına Etkisi ve Makine
Öğrenimi ile Analizi**

DR. NAZLI ALBAYRAK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. TURGUT AYDIN

İSTANBUL-2024

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

DR NAZLI ALBAYRAK
İstanbul-2024

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu çalışmada, tüp bebek tedavisinde oosit toplama işlemi sırasında ovaryen foliküllerin çaplarının ölçümü ile her bir folikülden elde edilen oositlerin matürasyonları ve her bir elde edilen oositin intra-sitoplazmik sperm enjeksiyonu yöntemiyle gelişen embriyolarının kaliteleri değerlendirilmiştir. Sonrasında, elde edilen sonuçlar makine öğrenmesi kullanılarak matematiksel model oluşturulmuştur.

Öncelikle, tez konusunu seçerken isteklerimi göz önünde bulundurup bana yardımcı olan Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mete Güngör'e ve mevcut tezimin belirlenmesinde koşulsuz destek veren tez danışmanım Doç. Dr. Turgut Aydın'a, makine öğrenmesi ile model oluşturulması sürecinde yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Hale Gonce Köçken ve sayın Sinan Muştu'ya bu tez sürecinde destek veren Doç. Dr. Nadiye Köroğlu ve değerli embryologlarımız Dr. Sinem Doğan ve Gözde Biçan'a, tüm eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen her zaman yanımda olan sevgili annem Prof. Dr. İnci Albayrak ve canım babam Cemal Albayrak'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ.....	vii
RESİMLER LİSTESİ.....	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xii
ÖZET.....	14
1 GİRİŞ VE AMAÇ	18
1.1 Ovaryen Folikül Çapının Genel Etkisi.....	18
2 GENEL BİLGİLER.....	19
2.1 Folikül Çapının Oosit ve Embryo Sonuçlarına Etkisi.....	19
2.2 Folikül Çapının Gebelik Sonuçlarına Etkisi.....	20
GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1 Katılımcıların Seçimi.....	21
3.2.1 Ovaryen Hiperstimulasyon Protokolünün Uygulanması	21
3.2.2 dTA Folikül Çapı Ölçümü.....	22
3.2.3 dOR Folikül Çapı Ölçümü	22
3.2.4 Veri Analizi.....	24
3.2.5 Yorumlama ve Raporlama	24
4 BULGULAR	24
TARTIŞMA.....	60
4.2 Bulguların Detaylı Yorumu ve Literatürle Karşılaştırılması.....	60
5 SONUÇ	64
6 KAYNAKLAR.....	64

8 ETİK KURUL BELGESİ.....

9 AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU... ..



KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

FSH	Folikül uyarıcı hormon
LH	Luteinize edici hormon
GnRH	Gonadotropin Salıcı Hormon
OPU	Oosit Toplama İşlemi
ÜYTE	Üremeye yardımcı tedavi
GC	Granüloza Hücreleri
dOR	Azalmış Over Rezervi
IVF	In Vitro Fertilizasyon (Tüp Bebek)
PKOS	Polikistik Over Sendromu
KOH	Kontrollü Overyan Hiperstimulasyon
hCG	İnsan Koryonik Gonadotropini
MI	Metafaz-I
MII	Metafaz-II
OPU	Oosit Pick-Up (Oosit Toplama)
CC	Kümüulus Hücreleri
GV	Germinal Vezikül
ICSI	Intrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
AMH	Anti Müllerian Hormon
AFC	Antral Folikül Sayısı
E2	Estrodiol
P	Progesteron
MA	Morfolojik Anomali
EZ	Boş zona
INT	Fertilizasyon Yok
1PN	Monopronükleer
2PN	İki pronükleer
D3	Üçüncü gün
D5	Beşinci gün
BUE	Blastomer düzensiz (yüksek derecede)
Bue	Blastomer düzensiz (düşük derecede)
BE	Blastomer düzenli
BB	Birleşme Başlangıcı
BE	Blastokist Ekspansiyonu
ICM	Hücre içi kütlesi
TE	Trofektoderm
NGS	Yeni nesil dizileme
PGT	Preimplantasyon genetik tanı
VKİ	Vücut Kitle indeksi
XGBoost	eXtreme Gradient Boosting
dTA	Tetikleme uygulama gününde
dOR	Oosit toplama günü
FS	Folikül Boyutu

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. B-hCG Pozitifliğine Göre dTA Folikül Çapı Dağılımı	27
Şekil 2. B-hCG Pozitifliğine Göre dOR Günü Folikül Çapı	28
Şekil 3. B-hCG Pozitifliğine Göre D3 Hücre Sayısı Dağılımı	28
Şekil 4. B-hCG Pozitifliğine Göre D3 Fragmantasyon Dağılımı	29
Şekil 5. B-hCG Pozitifliğine Göre D3 Embriyonun Mikroskopik Görünüşü... ..	29
Şekil 6. B-hCG Pozitifliğine Göre D5 Blastokist Expansion Dağılımı	30
Şekil 7. B-hCG Pozitifliğine Göre D5 ICM Dağılımı.....	30
Şekil 8. B-hCG Pozitifliğine Göre D5 TE Dağılımı	30
Şekil 9. dTA Folikül Çapına Göre D3 Hücre Sayısı Dağılımı	32
Şekil 10. dOR Günü Folikül Çapına Göre D3 Fragmantasyon Dağılımı.....	32
Şekil 11. dTA Folikül Çapına Göre D3 Mikroskopik Görünüş Dağılımı... ..	33
Şekil 12. dTA Folikül Çapına Göre D5 Blastokist Ekspansiyon Dağılımı	33
Şekil 13. dTA Folikül Çapına Göre D5 Inner Cell Mass Dağılımı.....	34
Şekil 14. dTA Folikül Çapına Göre D5 Trophectoderm Dağılımı.....	34
Şekil 15. dOR Folikül Çapına Göre D3 Hücre Sayısı Dağılımı	36
Şekil 16. OPU Günü Folikül Çapına Göre D3 Fragmantasyon Dağılımı.	36
Şekil 17 OPU Günü Folikül Çapına Göre D3 Mikroskopik Görünüşü Dağılımı.....	37
Şekil 18. OPU Günü Folikül Çapına Göre D5 Blastokist Expansion Dağılımı.....	37
Şekil 19. OPU Günü Folikül Çapına Göre D5 Inner Cell Mass Dağılımı	38
Şekil 20. OPU Günü Folikül Çapına Göre D5 Trophectoderm Dağılımı	39
Şekil 21. Oosit Morfolojisine Göre dTA Folikül Çapı Dağılımı.....	39
Şekil 22. Boş Folikül Varlığına Göre dTA Folikül Çapı Dağılımı... ..	40
Şekil 23 Oosit Morfolojisine Göre OPU Günü Folikül Çapı Dağılımı... ..	41

Şekil 24. Boş Folikül Varlığına Göre dOR Folikül Çapı Dağılımı.....	41
Şekil 25. Emriyo derecelendirme skalası	44
Şekil 26. Hedef Değişken Dağılımı.....	45
Şekil 27. Eğitim ve test için karmaşıklık matrisleri... ..	48
Şekil 28. Hedef Değişken Dağılımı.....	49
Şekil 29. Sigmoid Fonksiyonu.....	49
Şekil 30. Öznitelik Önem Sıralaması... ..	51
Şekil 31. Eğitim ve Test için karmaşıklık matrisleri... ..	52
Şekil 32. Chi-kare öznitelik seçimi sonucu elde edilen girdilerin önem sırası.....	53
Şekil 33. Eğitim ve Test için karmaşıklık matrisleri... ..	54
Şekil 34. Veriye ait dağılım grafikleri.....	56
Şekil 35. Eğitim ve test için karmaşıklık matrisleri... ..	57
Şekil 36. Eğitim ve test için karmaşıklık matrisleri... ..	58

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Hyaluronidaz işlemi için hazırlanan kültür kabı 21

Resim 2. Mikroenjeksiyon işlemi ve kültür kabı örneği 22



TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı	24
Tablo 2. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı... ..	25
Tablo 3. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı... ..	26
Tablo 4. B-hCG Pozitifliğine Göre dTA& dOR Analizi.....	27
Tablo 5. dTA Follikül Çapları D3 Embriyo Kalitesi İlişkisi... ..	32
Tablo 6. dOR Follikül Çapları D5 Embriyo Kalitesi İlişkisi... ..	36
Tablo 7. dTA Follikül Çapları Oosit Morfolojisi İlişkisi... ..	40
Tablo 8. dTA Follikül Çaplarına Göre Boş Follikül İlişkisi... ..	41
Tablo 9. dOR Follikül Çaplarına Göre Oosit Morfolojisi İlişkisi... ..	41
Tablo 10. dOR Follikül Çaplarına Göre Oosit Morfolojisi İlişkisi.....	42
Tablo 11. dTA ve dOR follikül çaplarına göre PGT-a Sonuçları... ..	43
Tablo 12. Embriyo kalite derecelendirmesinde makine öğrenmesi (Model 1)	44
Tablo 13. Karmaşıklık Matrisi.....	48



ÖZET

Üreme Başarısının Optimizasyonu: Folikül Boyutlarının Oosit Olgunlaşması, Embriyo Gelişimi ve Gebelik Sonuçlarına Etkisi ve Makine Öğrenimi ile Analizi

Amaç:

Bu çalışma, folikül boyutu metriklerinin ÜYTE sonuçlarına etkisinin değerlendirilmesi ve optimize etmek için makine öğrenimi tekniklerini kullanmakta; oosit olgunlaşmasını, embriyo gelişimini ve gebelik başarısını artırmayı hedeflemektedir.

Yöntemler:

Normal ve düşük antral folikül sayısı olan tüp bebek tedavisi için kliniğe başvurmuş 64 kadın (20-38 yaş arası) üzerinde yapılan prospektif bir kohort çalışmasıdır. Folikül boyutu (FS) ile M2 oosit ve blastokist oranı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Kontrollü over hiperstimülasyonunun(KOH) ardından FS, ovulasyon tetikleme gününde (dTA) ve oosit toplama gününde (dOR) ölçülmüştür. Oositler ayrı ayrı kültüre alınmış, blastokistler FS'ye göre gruplanmıştır. Makine öğrenimi analizi, olumlu üreme sonuçlarıyla ilişkilendirilen optimal folikül boyutu aralıkları için öngörü modelleri geliştirmek için kullanılmıştır. Öngörü modelleri, yeterli kalite notlarına sahip embriyo transferlerine odaklanan 43 kayıtlı bir veri kümesine uygulanmıştır.

Sonuçlar:

dTA ve dOR günlerindeki FS alt grupları ile M2 oosit sayıları arasında klinik olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p<0.05$). dTA'da en yüksek oranı olan alt grup 14-16mm aralığı olarak izlenmiş(87%) iken dOR'da en yüksek M2 oranına sahip olan alt grup 17-20mm aralığı olarak izlenmiştir (85%) ve gebelik durumlarına göre FS arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, 17-20mm grup en yüksek gebelik oranlarına sahip olduğu görülmüştür. FS azaldıkça boş folikül(EF) sayısının arttığı gözlenmiştir. ($p<0.05$). dTA gününe bağlı D3 embriyo hücre sayılarında FS'ına paralel azalma olduğu görülmüş ancak; istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0.05$). dTA gününe bağlı olarak 17-20mm aralığından gelişen D3 embriyoların fragmentasyon oranları daha düşük olduğu görülmüştür ($p=0.001$).

D3 embriyo morfolojik görünümünde anlamlı farklar bulunmamakla birlikte, kategorik olarak, FS'ına göre alt gruplardaki BUE oranı sırasıyla ≥ 21 , 11-13, 14-16, 17-20mm'dir. dTA günü D5 embriyo kalitesi FS arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte ($p=0.158$; 0.504), 17-20mm foliküllerde trofektoderm görünümü anlamlı olarak daha yüksek kalitede izlenmiştir ($p=0.008$). dOR günü, FS ile D5 embriyo kalitesi arasında anlamlı bir fark saptanmış, ($p=0.045$) ve FS ≥ 21 mm'nin 17-20mm'ye göre daha yüksek D5 ICM kalitesine sahip olduğu tespit edilmiştir($p=0.037$). dTA ve dOR günlerindeki FS'ları ve D5 blastokist ekspansiyonu arasından anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte, 11-13mm FS'den elde edilen blastokistlerin ekspansiyonu Gardner sınıflandırmasına göre daha düşük izlenmiştir.

Eğitim veri setinde, XGBoost modeli klinik gebeliği olan 25 olgunun 19'unu doğru bir şekilde tahmin ederken 6'sını yanlış sınıflandırarak %76 doğrulukla klinik gebeliği öngörmüştür. XGBoost algoritması eğitim veri setinde dikkat çekici bir performans elde edilmiştir(dogruluk: 0.85, F1 puanı: 0.86), ancak test setinin performansında azalma gözlemlenmiştir (dogruluk: 0.67, F1 puanı: 0.69). Bu da, daha fazla dogrulama ve ayarlama ihtiyacını vurgulamaktadır.

Model, klinik gebeliği olmayanlar (9 olgu) için 8 olguyu doğru bir şekilde tanımlarken, 1 olguyu yanlış sınıflandırmıştır. Test veri setinde model, klinik gebeliği olan 7 olguyu doğru bir şekilde tanımlamıştır ve klinik gebeliği olmayan 2 olgudan birini doğru bir şekilde öngörmüştür. Bu sonuçlara göre, XGBoost modeli FS'nın üreme sonuçlarını tahminlemesinde uygun bir model oluşturduğu izlenmiştir.

Sonuç:

Bu çalışma, gelişen folliküllerin boyutlarının ÜYTE laboratuvar ve gebelik sonuçlarına etkilerini göstermiştir. Bu sonuçlar istatistiksel analiz ve makine öğrenmesi aracılığıyla optimize edilmeye çalışılmıştır. Bulgular, üreme tedavilerinin etkinliğini artırmaya yönelik klinisyenlere ve araştırmacılara bilgi sağlar.

Anahtar Kelimeler: Folikül Boyut Metrikleri, Oosit Toplama, Makine Öğrenimi, Oosit maturasyonu, IVF'de Gebelik Sonuçları.



ABSTRACT

Optimizing Reproductive Success: The Impact of Follicle Sizes on Oocyte Maturation, Embryo Development, and Pregnancy Outcomes, and Analysis with Advanced Machine Learning

Objective: This study employs advanced machine learning techniques to optimize assisted reproductive technologies (ART) outcomes by analyzing follicle size metrics on oocyte retrieval day, aiming to enhance oocyte maturation, embryo development, and pregnancy success.

Methods: A prospective cohort study was conducted on 64 women (20-38 years old) with normal and low antral follicle count seeking fertility treatment. We evaluated the relationship between follicle size (FS) and the ratio of M2 oocytes and blastocysts.

After controlled ovarian hyper-stimulation, FS were measured on the day of trigger administration (dTA) and during oocyte retrieval (dOR). Oocytes were cultured separately, and blastocysts were grouped based on FS. All of the embryo assessments were done referring to the Gardner classification. Machine learning analysis was used to develop predictive models for optimal follicle size ranges associated with favorable reproductive outcomes. Predictive models were applied to a refined dataset of 43 records, focusing on embryo transfers with adequate quality grades.

Results:

Significant differences were observed in the subgroups of follicle sizes (FS) on days of trigger administration (dTA) and oocyte retrieval (dOR) concerning the number of M2 oocytes ($p < 0.05$). In dTA, the highest rate was observed in the 14-16mm subgroup (87%), while in dOR, the subgroup with the highest M2 rate was in the 17-20mm range (85%). Although there was no significant difference in FS based on pregnancy outcomes, the 17-20mm group had the highest pregnancy rates. As FS decreased, the number of empty follicles (EF) increased ($p < 0.05$).

A parallel decrease in the cell numbers of Day 3 embryos was observed based on FS on the dTA day, although it was not statistically significant ($p > 0.05$). Embryos developed from the 17-20mm range on the dTA day exhibited lower fragmentation rates ($p = 0.001$).

No significant differences were found in the morphological appearance of Day 3 embryos; however, categorically, the BUE (blastomeres with uneven morphology) rate in subgroups was in the order of ≥ 21 , 11-13, 14-16, 17-20mm for FS. On the dTA day, there was no significant difference in Day 5 embryo quality among FS ($p = 0.158$; 0.504); however, trophoctoderm appearance was significantly higher in quality in group of 17-20mm ($p = 0.008$).

On the dOR day, a significant difference was found between FS and Day 5 embryo quality ($p = 0.045$), and FS ≥ 21 mm had higher Day 5 ICM (inner cell mass) quality compared to 17-20mm ($p = 0.037$). Although there was no significant difference between FS on dTA/dOR and Day 5 blastocyst expansion, blastocysts obtained from 11-13mm FS showed lower expansion.

In the training dataset, the XGBoost model predicts pregnancy accurately (76%), demonstrating positive outcomes with chi-square feature selection. The XGBoost algorithm achieved notable performance on the training set (accuracy: 0.85, F1 score: 0.86) but slightly attenuated on the test set (accuracy: 0.67, F1 score: 0.69), highlighting the need for further validation and fine-tuning.

Conclusion: This study demonstrates the impact of the sizes of developing follicles on ART laboratory and pregnancy outcomes. The results have been optimized through statistical analysis and machine learning. The findings provide valuable information for clinicians and researchers aiming to enhance the effectiveness of reproductive treatments.

Keywords: Follicle Size Metrics, Oocyte Retrieval, Advanced Machine Learning, Oocyte Maturation, Pregnancy Outcomes in IVF.



1 GİRİŞ VE AMAÇ

1.1 Ovaryen Folikül Çapının Genel Etkisi

Foliküler gelişim, kadın üreme sağlığı ve doğurganlık için önemli bir faktördür. Foliküller, gelişmekte olan oositleri içeren küçük, sıvı dolu keseciklerdir ve boyutları ve sayıları kompleks hormonal ve hücrel etkileşimlerle sıkı bir şekilde düzenlenir[1].

Adet döngüsünün bir parçası olarak, foliküller hipofiz bezinin ürettiği FSH ve LH gibi hormonlara yanıt olarak büyür ve gelişir. Foliküller olgunlaştıkça, boyutları artar ve artan miktarda östrojen üretirler. Genellikle 18-20mm çapında bir boyuta ulaştıklarında, folikül olgun olarak kabul edilir ve ovulasyon yeteneğine sahiptir[1].

Folikül boyutu, çeşitli üreme bozukluklarının teşhis ve tedavisinde önemlidir. Anormal folikül boyutu ve gelişimi, temel hormonal dengesizlikleri veya over fonksiyonu ile ilgili diğer sorunları işaret edebilir. Polikistik over sendromu olan bireylerde, normal foliküler gelişimin eksikliği nedeniyle çok sayıda küçük folikül bulunabilir.

ÜYTE’de, folikül boyutunun takibi tedavinin önemli bir bileşenidir. Ultrason kullanarak folikül boyutunu ve büyümesini izleyerek, klinisyenler oosit toplama için optimal zamanı belirleyebilir ve başarılı döllenme ve gebelik şansını en üst düzeye çıkarabilirler[2].

Genel olarak, bu çalışma, folikül boyutunun kadın üreme sağlığı ve doğurganlıkta kritik bir rol oynadığını ve diğer faktörlerle olan karmaşık etkileşimini tam olarak anlamayı ve üreme başarısını optimize etmeyi amaçlamaktadır.

Araştırma amacı:

Bu çalışmanın birincil amacı, oosit toplama gününde ölçülen folikül boyutlarına dayalı olarak uygulanan gelişmiş makine öğrenimi analizleri aracılığıyla oosit olgunlaşması üzerindeki etkiyi incelemektir. Bu bağlamda, folikül boyutları ile oosit olgunlaşması arasındaki ilişkiyi anlamak ve potansiyel ölçümler arasında belirgin bir ilişki tespit etmek temel hedefimizdir.

Bu çalışma içinde ele alınabilecek araştırma soruları şunlardır:

1. dTA ve dOR’de ölçülen folikül boyutları, oosit matürasyon oranları ile nasıl ilişkilidir?
2. Folikül boyutları ile döllenme oranları, bölünme oranları ve embriyo kalitesi arasında bir ilişki var mıdır?
3. Folikül boyutları, klinik gebelik oranları, düşük oranları ve canlı doğum oranları gibi gebelik sonuçlarını etkiler mi?

Bu amaçlar ve araştırma soruları, folikül boyutları, oosit matürasyonu, embriyo gelişimi ve gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi araştırmayı ve makine öğrenmesi yöntemi ile folikül boyutları ve embriyolojik çıktılar arasındaki ilişkiyi matematiksel model oluşturarak göstermektir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Folikül Çapının Oosit ve Embryo Sonuçlarına Etkisi

ÜYTE sırasında folikül boyutu, oosit sonuçlarını tahmin etmede önemlidir[2]. Oosit toplama anında ölçülen folliküller, oosit olgunluğu hakkında bilgi sağlayabilir ve bu da tedavi sürecinde başarı oranını ve sonuçta elde edilen embriyonun kalitesini etkileyebilir[2].

Folikül boyutu ile oosit sonuçları arasındaki ilişkiyi araştıran sayısız çalışma yapılmıştır. Bir çalışma, hCG uygulaması sırasındaki en büyük follikülün ortalama çapı ile oosit verimliliği ve olgunlaşma oranı arasında önemli bir ilişkinin olduğunu göstermiştir. 2012’de Kim JY, tetikleme anındaki dominant follikülün boyutunun fertilizasyon oranlarını önemli ölçüde etkilediğini ve 18-22 mm aralığındaki follikül boyutunun yüksek fertilizasyon oranlarıyla en güçlü ilişkiyi gösterdiğini belirtmiştir[3]. KOH sırasında en büyük folikül genellikle uyarılmamış bir menstrüel döngüdeki baskın folikül olacak olan folikül olduğu düşünülse de, bu folikül içindeki oositin kohortun en iyi oositi olup olmadığı belirsizdir. Daha büyük foliküllerden elde edilen oositlerin daha yüksek olgunluk ve/veya döllenmiş oosit insidansına sahip olduğunu belirten yayınlar bulunmaktadır[4–8], aynı zamanda normal blastomer geliştirme insidansının daha yüksek olduğunu[7]ve blastokist gelişme ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermektedir[7,8]Nivet et.al ise daha büyük foliküllerden elde edilen oositlerin suboptimal olduğunu [9]ve orta boy foliküllerden elde edilen oositlerin daha iyi kalitede embriyolara dönüşme olasılığının daha yüksek olduğunu öne sürmektedir. Kohorttaki en büyük folikülün boyutu ile oosit kalitesi arasındaki ilişkilere bakıldığında; bazı çalışmalar, daha büyük lider foliküllerin daha iyi cleavage ve implantasyona ve daha az fragmentasyona sahip olduğunu gösterirken [10], diğerleri fertilizasyon veya blastomer geliştirme açısından anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir[4].

Folikül boyutunun, oositin ploidi durumu ile ilişkili olup olmadığı veya sonraki gelişimsel durumu ve embriyonik ploidiyi öngörüp öngörmediği belirsizliğini korumaktadır. KOH sonucunda birden fazla öploid embriyo elde edilebilir; ancak, büyük foliküllerin üstünlüğü, üreme tıbbı uygulayıcıları arasında kanıta dayalı olmamakla birlikte düşünce modeli olarak kalmıştır. Daha büyük foliküllerin, hatalı mayoz, hatalı kromatid ve kromozom ayrımı geliştirmeyecek oositleri içerme olasılığı daha yüksek olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Ayrıca, bir dominant folikülden elde edilen ve döllendikten sonra embriyoya dönüşen oositin, kromozomların mitotik ayrımını daha etkin bir şekilde gerçekleştirebilen daha kaliteli bir embriyo olup olmayacağı hakkında çalışma bulunmamaktadır.

Oosit sonuçlarını etkilemede dominant follikülün yanı sıra yumurtlama öncesi overdeki diğer folliküllerin ortalama boyutu da dikkate alınır. Shapiro et. al, 2022’de, hCG tetiklemesi günündeki tüm folliküllerin ortalama foliküler boyutunun, alınan oosit sayısı ve olgun oositlerin miktarıyla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir.[11]. Çalışma sonuçlarına göre, ≤ 12.5 mm çapındaki foliküllerden alınan oositlerden elde edilen iyi kalitede blastokist oranı %2.2 iken, 19–24.5 mm çapındaki foliküllerden alınan oositlerden elde edilen oran %18.9’dur. 12.5 mm’den küçük foliküllerden alınan oositlerden iyi kalitede blastokist elde etme olasılığı genel ortalamadan anlamlı olarak düşüktür. Öte yandan, 19–24.5 mm çapındaki foliküllerden alınan oositlerden iyi kalitede blastokist elde etme olasılığı genel ortalamadan

anlamli olarak yüksektir. Diğer gruplar genel ortalamadan anlamli olarak farklılık göstermemektedir.

Bu alışmalar, folikül büyüklüğü ile oosit sonuçları arasında bir ilişki olduğunu gösterse de, dikkate alınması gereken diğer faktörler de oosit olgunluğunu ve fertilizasyon oranlarını etkileyebilir. Tannus ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma, dTAndeki önde gelen folikülün çapının yüksek kaliteli embriyo ve blastokist sayısıyla önemli ölçüde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur[12]. Başka bir çalışma, tetiklemedeki daha büyük ortalama folikül boyutunun blastokist gelişimi ve başarılı implantasyon ile ilişkili olduğunu bulmuştur [13].

Özetle, folikül büyüklüğü, ÜYTE tedavilerinde oosit maturasyonu ve üreme sonuçları hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. Ancak, oosit ve embriyo sonuçlarının kapsamlı bir analizini elde etmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir ve folikül büyüklüğü ve onları etkileyebilecek diğer faktörler dikkate alınmalıdır.

2.2 Folikül apının Gebelik Sonuçlarına Etkisi

IVF tedavileri sırasında follikül boyutu, gebelik sonuçlarının önemli bir tahmin edici parametresi olarak önerilmiştir.

ÜYTE'nin başarısı ile follikül boyutu arasındaki ilişkiyi araştıran önemli bir araştırma yapılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, gebe kalan kadınların baskın follikülü diğerlerine kıyasla belirgin şekilde daha büyüktür[14]. Özellikle, gebe kalanların dOR ortalama baskın follikül çapı 22,3 mm iken, gebe kalamayanlarda 18,9 mm oluğu belirtilmiştir.

18-21 mm aralığındaki folliküllerin, 18 mm'den daha küçük veya 21 mm'den daha büyük olan folliküllerden farklı olarak, belirgin bir şekilde daha yüksek oranda olgunlaşmış oositler içerdiği gözlemlenmiştir[15]. Bulgularına dayanarak, yazarlar follikül boyutunun oosit olgunluğunun ve bunun sonucunda ÜYTE sonuçlarının değerli bir göstergesi olabileceğini önermişlerdir.

Ancak, tüm çalışmalar follikül boyutu ve gebelik sonuçları arasında önemli bir ilişki bulmamıştır. Bir alışma, 16-18 mm ölçülen folliküllere sahip kadınlarla > 18 mm ölçülen folliküllere sahip kadınlar arasında gebelik oranları açısından anlamli bir fark bulmamıştır[16]. Yazarlar, ÜYTE başarısının follikül boyutundan ziyade, toplanan oositlerin miktarı ve kalitesi gibi diğer faktörlerle daha iyi tahmin edilebileceğini ne sürmüşlerdir.

Bahsedilen alışmalar daha büyük follikül boyutunun daha iyi gebelik sonuçları ile ilişkili olabileceğini gösterse de, kanıt genel olarak kesin değildir. Bu çalışmada, hem folikül çapları ile literatüre ek olarak gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi göstermek, hem de makine öğrenmesi ile folikül çapları girdisi ile IVF başarısı optimizasyonu yapmak amaçlanmaktadır.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Katılımcıların Seçimi:

Düzenli adet döngüsüne sahip, korunmasız ilişki sonrasında 1 yıl boyunca gebe kalmamış olan subfertil kadınlar dahil edildi. 18 ila 39 yaş arasındaki hastalar, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Atakent Hastanesi IVF Ünitesi'ne başvuran popülasyondan seçildi. Adet döngüsü uzunluğu 24 ila 38 gün arasında olan, herhangi bir hormon tedavisi almayan ve planlanan ultrason ziyaretlerine uyumlu olan her bir overinde dTA 11 mm geçen en az 5, en fazla 10 folliküle sahip olan hastalar dahil edildi. Polikistik over sendromu tanılı, tekrarlayan embryo gelişim başarısızlığı olan, azospermi tanılı, uterin cerrahi geçirmiş, oosit kalitesi daha önceden kötü olduğundan dolayı tedavisi iptal edilmiş hastalar dışlandı.

3.1.1 Ovaryen Hiperstimulasyon Protokolünün Uygulanması

Uzun Gonadotropin Agonist Protokolü

Hipofizer GnRH reseptörlerini önce aktive sonra da desensitize etmek amacıyla stimülasyondan önceki siklusun 20. gününde GnRH agonisti Triptorelin(Gonapeptyl)(sc) günlük 0,05 mg/gün başlandı ve siklus boyunca trigger gününe kadar kullanıldı. Rekombinant folikül stimüle edici hormon(FSH) (Gonal-F, Merck (Kenilworth, NJ) hastanın over kohortu ve kilosu göz önünde bulundurularak 150IU/gün ila 300 IU/gün arasında ve/ya idrardan elde edilen folikül stimüle edici hormon (Menopur, Ferring (Parsippany, NJ)) 75IU/gün kombinasyonu, adet 2. Veya 3. Gününde başlandı. Trigger olarak hCG(Ovitrelle 250mcg sc) 16-22mm arası 2 veya 3'ten fazla oosit görüldüğünde son oosit matürasyonunu tetiklemek için uygulandı. Takiben 35 saat sonra OPU yapıldı.

Kısa Gonadotropin Agonist Protokolü

Adet ile birlikte Triptorelin(Gonapeptyl)(sc) günlük 0,05 mg/gün sc uygulama ile hCG gününe kadar kullanıldı. Rekombinant folikül stimüle edici hormon(FSH) (Gonal-F, Merck (Kenilworth, NJ) hastanın over kohortu ve kilosu göz önünde bulundurularak 150IU/gün ila 300 IU/gün arasında ve/ya idrardan elde edilen folikül stimüle edici hormon (Menopur, Ferring (Parsippany, NJ)) 75 IU/gün kombinasyonu, adet 2. Veya 3. Gününde başlandı. Trigger olarak hCG(Ovitrelle 250mcg sc) 16-22mm arası 2 veya 3'ten fazla oosit görüldüğünde son oosit matürasyonunu tetiklemek için uygulandı. Takiben 35 saat sonra OPU yapıldı.

Gonadotropin Antagonist Protokolü

Hastalar, klinik rutine uygun olarak konvansiyonel over stimülasyonuna tabi tutuldular. Rekombinant folikül stimüle edici hormon(FSH) (Gonal-F, Merck (Kenilworth, NJ) hastanın over kohortu ve kilosu göz önünde bulundurularak 150IU/gün ila 300 IU/gün arasında ve/ya idrardan elde edilen folikül stimüle edici hormon (Menopur, Ferring (Parsippany, NJ)) 75 IU/gün kombinasyonu, adet 2. Veya 3. Gününde başlandı. İlerlemenin takip edilmesi için transvajinal ultrason kullanıldı. En az bir tane 14mm çapında folikül görüldüğünde, GnRH

antagonist (250 mcg, setroreliks) başlandı. Uyarılma, insan koriyonik gonadotropin(Ovitrelle 250mcg), GnRH agonisti (0,2 mg triptorelin) veya her ikisinin kombinasyonu kullanılarak oosit kohortunda 16-22mm arası 2 veya 3'ten fazla oosit görüldüğünde son oosit matürasyonunu tetiklemek için kullanıldı[17]. Ardından 35 saat sonra OPU yapıldı.

3.1.2 dTA Folikül Çapı Ölçümü

hCG enjeksiyonu yapılmaya karar verildiği gün her bir antral folikül çapı lokalizasyonları ile birlikte transvajinal ultrason eşliğinde iç kenardan iç kenara 2 dik ekseninde kadın doğum hekimi/asistanı tarafından ölçüldü ve bu 2 ölçümün ortalaması, en yakın 0.5 mm'ye yuvarlanarak her folikül için veri tablosuna işlenmiştir. Tüm ölçümler, 8 mHz'de ayarlanmış bir GE Voluson S8 makinesi (GE Healthcare, Waukesha, WI) üzerindeki bir General Electric E8C probuyla yapılmıştır.

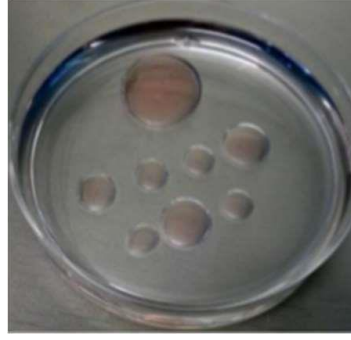
3.1.3 dOR Folikül Çapı Ölçümü

Oositler, tetiklemeden 34-35 saat sonra transvajinal aspirasyon yoluyla toplandı. Oosit toplama sırasında her folikül, transvajinal ultrason eşliğinde iç kenardan iç kenara 2 dik ekseninde ölçüldü ve bu 2 ölçümün ortalaması, en yakın 0.5 mm'ye yuvarlanarak her folikül delinmesi ve toplanan oosit için kaydedildi. Ölçümler, bir kadın doğum hekimi/asistanı tarafından yapıldı. Tüm ölçümler, 8 mHz'de ayarlanmış bir GE Voluson S8 makinesi (GE Healthcare, Waukesha, WI) üzerindeki bir General Electric E8C probuyla yapıldı. Her folikül ayrı ayrı aspire edildi, 3 kez yıkandı, kateter overden çıkarıldı ve embriyologa oosit tanımlama için aspirat verildi.

3.1.4 Toplanan Oositlerin kalitelerinin belirlenmesi ve folikül sıvısının ayrılması

Oositler olgunluk (metafaz 2 [M2]) açısından değerlendirildi. Oosit toplama işlemi öncesi her folikülün boyutu ölçüldü ve OPU işlemi sırasında folikül büyüklüklerine göre oositlerin maturasyon oranları not edildi. Oositlerin Maturasyon oranları: Metafaz 2 (MII) evresindeki olgun oosit, Metafaz 1 (MI) evresindeki orta derecede olgun oosit ve Germinal vezikül (GV) evresindeki olgun olmayan oosit olacak şekilde değerlendirildi. OPU işlemi sonrası oositlerin etrafındaki kumulus hücrelerinin, hyaluronidaz enzimi ile uzaklaştırıldı. Uygulama yapılması planlanan zamandan en az 4 saat önce 15 ml'lik mavi kapaklı konik falcon tüp içerisine G-Mops-5 (Vitrolife) medyumuna ilave edilerek 37°C etüv içerisine konulup ısınması beklendi. Bu şekilde hazırlanıp uygun sıcaklığa ulaşan medium ile hem kumulus hücrelerinin uzaklaştırılması işlemi hem de mikroenjeksiyon (ICSI) işlemi için kullanılacak kültür kapları hazırlandı. Ayıklama için kullanılacak kültür kapları içerisine öncelikle enzim uygulamasında kullanılmak üzere 375 µl G-Mops-5 (Vitrolife) + 125 µl Hyaluronidase solüsyonu karıştırılarak enzim damlacığı ve bu damlacığın yanına/etrafına G-Mops-5 (Vitrolife) mediumu kullanılarak 20 µl'lik 6-7 adet küçük damlacıklar (enzim uygulaması sonrası elde edilen oositlerin yıkanması ve enzimin uzaklaştırılması amacıyla) hazırlandı (Resim-1). Tüm damlacıklar hazırlandığında üzerleri embriyo kültür yağı ile kaplanıp, etüve konarak en az 30 dakika uygun sıcaklığa gelmesi ve dengelenmesi sağlandı.

Tek bir foliküler ponksiyon gibi görünen bir işlem sırasında 2 oosit elde edilmesi gibi nadir durumlarda toplanan oositlerin kökeni belirsiz veya ölçülememiş olabilir. Bu oositler ayrı ayrı kültüre edildi ve embriyolojik verilerin istatistiksel analizlerinden hariç tutuldu.



Resim-1 Hyaluronidaz işlemi için hazırlanan kültür kabı (Atakent Acıbadem Üniversitesi Hastanesi)

3.1.5 Seçili Çiftlerden Gamet Eldesi ve Mikroenjeksiyon ile Döllenme:

Çalışma kapsamına dahil edilen hastaların uygun gonadotropin tedavisine takiben oosit toplama yöntemi ile alınan gametlerin mikroenjeksiyon ile fertilizasyon işlemi gerçekleştirildi. Oositlerin mikroenjeksiyon (sperm ile oosit hücresinin birleştirilmesi) işlemi ve sonrasında oositlerin kültür medyumuna alınması, döllenme ve embriyo gelişim yönünden not edildi. Mikroenjeksiyon işlemi öncesinde mikromanipülatöre oositi sabit tutması için kullanılan holding (Humagen MPH-SM-30) ve mikroenjeksiyon (Sunlight Medical SIC-50H-30) iğneleri takılarak hazırlık yapıldı ve uygun şekilde hazırlanmış olan sperm örneği, mikroenjeksiyon kültür kabı içerisinde yer alan PVP damlacığı içerisine pastör pipeti yardımıyla konuldu ve böylece mikroenjeksiyon sırasında oosit içerisine enjekte edilecek spermier seçilmek üzere hazırlandı. Spermierin seçilmesi ve immobilizasyon sonrası hazırlıklarını takiben, oositler spermier bulunduğu kap içerisine hazırlanmış olan droplara teker teker yerleştirildi ve embriyolog tarafından her bir oosite bir spermier enjekte edilecek şekilde mikroenjeksiyon işlemi gerçekleştirildi (Resim-2). Bu işlem bittikten sonra mikroenjeksiyon yapılmış oositler bir gün önceden hazırlanmış olan standart embriyo kültür medyumuna (Life Global) içeren kültür kaplarına, stereo mikroskop altında pastör pipeti yardımıyla her bir damlacık (Life global-25 µL-drop) içerisinde folikül çapı Grup 1: ≥ 21 mm, Grup 2: 17mm-20mm, Grup 3: 14mm-17mm, Grup 4: 11mm-14mm olarak dört grupta aynı grup folikülden aspire edilmiş oositlerden elde edilmiş embriyolar aynı kültür kabında değerlendirilecek şekilde inkübatör ortamına kaldırıldı.



Resim-2-Mikroenjeksiyon işlemi ve kültür kabı örneği (Atakent Acıbadem Üniversitesi Hastanesi)

3.1.6 Döllenmiş Embriyoların 5. Güne Kadar Kültüre Edilmesi Ve Kültür Medyasının Ayrıştırılması

Mikroenjeksiyon işlemini takiben 16 ile 18 saat sonra oositlerde dölleme işareti (oositin ve spermden gelen pronukleus-2 pn) olup olmadığı invert mikroskop altında kontrol ve not edildi. 2.gün embriyo değerlendirmesi, mikroenjeksiyon (ICSI) işleminden 42-44 saat sonra yapıldı. 2.günde embriyo blastomer sayısının 2 ile 4 hücre arasında olması ve her bir hücrede bir adet çekirdekçik olması beklenir ve içerisinde çekirdekçik olmayan blastomerler (hücreler) fragmentasyon olarak belirlendi. %5-%55 fragmentasyon yüzdesine sahip olan embriyolar, embriyoloji laboratuvar notuna kaydedildi.

3.gün embriyo değerlendirmesi mikroenjeksiyon (ICSI) işleminden 64-68 saat sonrasında inverted mikroskop altında yapıldı. 3.günde embriyonun 6-8 hücre arasında olması beklendi. Fragmentasyon yüzdeleri kaydedilerek bir gün önceden hazırlanmış ve %6 CO₂ ve % 5 O₂ ile inkübe edilmiş embriyo kültür mediumu içeren yeni kültür kabına (Şekil-3) aktarıldı.

Embriyoların yeni kültür kabına 5. Gün aktarıldı. Her bir drop için bir embriyo gelecek şekilde pastör pipet ile streomikroskop altında yapıldı.

İyi kaliteli blastokist oluşumu oranları (Gardner'ın iç hücre kümesi ve trophektoderme sahip A,B veya C dereceli blastokistler) her oosit toplama için her folikül çapı grubu için hesaplandı.

3.1.7 Embriyo Transferi Ve Gebelik Tayini

Embriyolar embriyo transfer işleminden en az 2 saat önce Kitazato (Thaw kit) mediumu ile çözülerek önceden hazırlanmış ve kültüre edilen kültür kabına kaldırıldı. Embriyo transfer işlemi için beklendi. Embriyo transferi, transfer katateri (Wallace-sure-pr o) yardımı ile ultrason altında yapıldı. Embriyo ultrason yardımı ile endometriuma yerleştirildi. Gebelik sonucu için (kanda Beta hCG) 10 gün süre ile beklendi.

3.1.8 Veri Analizi

Folikül boyutları ile oosit matürasyonu, embriyo gelişimi ve gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için istatistiksel analizler ve makine öğrenmesi kullanılarak folikül çapı girdisi ile embryo kalitesi ve gebelik tahminlemesi yapıldı.

3.1.9 Yorumlama ve Raporlama

Veri analizi sonuçlarını istatistiksel anlamlılık ve klinik önem dikkate alarak yorumlandı. Tüm istatistiksel analizler için SPSS24 (*Statistical Package for the Social Sciences*) programı kullanıldı.

4 BULGULAR

4.1 Bulguların İstatistiksel Analizi

Çalışma 20 Haziran-20 Ağustos 2023 tarihleri arasında Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesinde yaşları 21 ile 38 arasında değişmekte olup, ortalama 31,38±4,78 yaş olan toplam 64 kadının 740 folikülü üzerinde yapılmıştır.

Tablo 1: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

Yaş (n=64)	<i>Ort±Ss</i>	31,38±4,78
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	32,50 (21-38)
Boy (cm) (n=55)	<i>Ort±Ss</i>	162,38±4,85
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	163 (150-171)
Kilo (kg) (n=58)	<i>Ort±Ss</i>	69,27±15,91
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	65,5 (45-120)
VKI (kg/m²) (n=55)	<i>Ort±Ss</i>	25,95±5,49
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	24,97 (17,58-41,52)

Kadınların boy uzunlukları ortalama 162,38±4,85 cm olarak, kilo ölçümleri ortalama 69,27±15,91 kg olarak ve BMI ölçümleri ortalama 25,95±5,49 kg/m² olarak saptanmıştır.

Tablo 2: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

AMH (n=23)	<i>Ort±Ss</i>	1,17±0,78
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,1 (0,13-3,1)
AFC (n=62)	<i>Ort±Ss</i>	8,98±3,14
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	9 (3-20)
İnfertilite Nedeni (n=64)	Tekrarlayan düşük	6 (9,4)
	Erkek Faktörü	7 (10,9)
	Açıklanamayan infertilite	46 (71,9)
	Endometriosis	2 (3,1)
	Tek gen hastalığı	1 (1,6)
	Tubal kaynaklı	2 (3,1)
İnfertilite Süresi (n=19)	<i>Ort±Ss</i>	3,63±1,83
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	3 (1-8)
Önceki Deneme Sayısı (n=19)	Yok	17 (89,5)
	2 defa	2 (10,5)
Günlük doz hMG (n=62)	<i>Ort±Ss</i>	12,10±49,33
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0 (0-300)
Günlük doz rFSH (n=62)	<i>Ort±Ss</i>	260,47±70,81
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	250 (0-375)
GnRH Agonisti Ovulasyon için	Triptorelin Asetat	1 (1,6)
	hCG	63 (98,4)
Kullanılan Protokol	Antagonist	40 (62,5)
	Long Agonist	22 (34,4)
	Short Agonist	2 (3,1)
Stimulasyon Periyodu (gün) (n=63)	<i>Ort±Ss</i>	8,19±1,40
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	8 (6-12)
Ponksiyon yapılmış Folikül (n=64)	<i>Ort±Ss</i>	11,58±3,90
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	11 (3-20)
Toplanan Oosit Sayısı (n=64)	<i>Ort±Ss</i>	9,36±3,14
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	9 (3-16)
dOR endometrim Kalınlığı (n=39)	<i>Ort±Ss</i>	10,19±2,51
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	9,8 (6,8-20)
dTA E2 düzeyi (n=49)	<i>Ort±Ss</i>	1693,76±729,15
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1518 (625-3320)
dTA P düzeyi (n=43)	<i>Ort±Ss</i>	23,46±147,78
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,86 (0,26-970)

Olguların AMH ölçümleri ortalama 1,37±1,50 olarak, AFC ölçümleri ortalama 8,84±3,25 olarak saptanmıştır.

Olguların %9,4'ünün (n=6) infertilite nedeninin tekrarlayan düşük, %10,9'unun (n=7) erkek faktörü, %71,9'unun (n=46) açıklanamayan infertilite, %3,1'inin (n=2) endometiozis, %1,6'sının (n=1) tek gen hatalığı ve %3,1'inin (n=2) tubal kaynaklı olduğu gözlenmiştir.

Olguların infertilite süresi 1 ile 8 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $3,63 \pm 1,83$ yıl olarak saptanmıştır.

Olguların %10,5'inin önceki deneme sayısının 2 olduğu gözlenmiştir.

Olguların gündük doz hMG ölçümleri ortalama $12,10 \pm 49,33$ olarak, günlük doz rFSH ölçümleri ortalama $260,47 \pm 70,81$ olarak saptanmıştır.

Olguların %98,4'ünde (n=63) GnRH agonisti olarak ovulasyon için ovitrelle kullanılmıştır.

Olguların %62,5'inde (n=40) GnRH agonistinin stimülasyon öncesi kullanımı gözlenmezken, %34,4'ünde (n=22) long agonist ve %3,1'inde (n=2) short agonist protokollerinin kullanımı tercih edilmiştir.

Olguların stimülasyon periyodu ortalama $8,19 \pm 1,40$ gün olarak, ponskiyon yapılmış follikül sayısı ortalama $11,58 \pm 3,90$ olarak, toplanan oosit sayısı ortalama $9,36 \pm 3,14$ olarak, dOR endometrium kalınlığı ortalama $10,19 \pm 2,51$ olarak, trigger günü E2 düzeyi ortalama $1693,76 \pm 729,15$ ve trigger günü P düzeyi ortalama $23,46 \pm 147,78$ olarak saptanmıştır.

Tablo 3: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

Folikül Çapı dTA	<i>Ort±Ss</i>	13,99±3,16
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	14 (9-23)
	11-13	327 (45,9)
	14-16	202 (28,3)
	17-20	171 (24,0)
	≥21	13 (1,8)
Folikül Çapı dOR	<i>Ort±Ss</i>	16,24±3,31
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	16 (10-26)
	11-13	181 (24,7)
	14-16	209 (28,5)
	17-20	250 (34,1)
	≥21	93 (12,7)
Oosit Morfolojisi	MA	1 (0,1)
	M1	54 (7,5)
	M2	440 (60,8)
	GV	73 (10,1)
	Boş Folikül	129 (17,8)
	EZ	27 (3,7)
Fertilizasyon Günü	INT	77 (16,6)
	1PN	24 (5,2)
	2PN	361 (77,6)
Elde edilen D3 embriyo kalitesi hücre sayısı	<i>Ort±Ss</i>	7,87±2,53
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	8 (0-16)
D3 embriyo kalitesi fragmentasyon	<i>Ort±Ss</i>	4,04±4,01
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	5 (0-15)
D3 embriyonun mikroskopik görünüşü	BUE	40 (11,9)
	bue	218 (64,9)
	BE	74 (22,0)
	BB	4 (1,2)
D5 Embryo kalitesi blastokist expansion	<i>Ort±Ss</i>	2,61±2,25
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	3 (0-6)
D5 embriyo kalitesi ICM	0	79 (33,2)
	A	82 (34,5)

	B	71 (29,8)
	C	6 (2,5)
Elde edilen D5 embriyo kalitesi	0	79 (33,2)
TE	A	103 (43,3)
	B	51 (21,4)
	C	5 (2,1)
NGS	Yapılmadı	159 (87,4)
	Yapıldı	23 (12,6)
NGS Sonucuna göre	Transfer edilemez	12 (57,1)
	Transfer edilebilir	7 (33,3)
	Genetik danışma önerilir	2 (9,5)
Transfer	Taze	36 (62,1)
	Donmuş	22 (37,9)
B-hCG	Negatif	15 (26,8)
	Pozitif	41 (73,2)
İmplantasyon	Yok	13 (27,1)
	Tekiz	31 (64,6)
	İkiz	4 (8,3)
Ongoing pregnancy	Yok	14 (29,2)
	Tekiz	30 (62,5)
	İkiz	4 (8,3)
Obstetrik sonuç	Kimyasal gebelik	7 (17,1)
	Klinik gebelik	1 (2,4)
	Ongoing	33 (80,5)

Olguların folikül çapı dTA ortalama $13,99 \pm 3,16$ olarak, dOR ortalama $16,24 \pm 3,31$ olarak saptanmıştır.

Olguların %0,1'inin (n=1) oosit morfolojisinin MA, %7,5'inin M1, %60,8'inin (n=440) M2, %10,1'inin (n=73) GV, %17,8'inin (n=129) boş folikül ve %3,7'sinin (n=27) empty zona olduğu gözlenmiştir.

Olguların %16,6'sının (n=77) fertilizasyon gününde INT, %5,2'sinin (n=24) 1PN, %77,6'sının (n=361) 2PN ve %0,6'sının (n=3) 6 olduğu gözlenmiştir.

Olguların elde edilen D3 embriyo kalitesi hücre sayısı ortalama $7,87 \pm 2,53$ olarak saptanırken, fragmentasyon ölçümü ortalama $4,04 \pm 4,01$ olarak saptanmıştır. D3 embriyolarının mikroskopik görünüşlerine göre sınıflandırmaları göz önünde bulundurulduğunda %11,9'unun (n=40) BUE, %64,9'unun (n=218) bue, %22'sinin (n=74) BE ve %1,2'sinin (n=4) BB olduğu izlenmiştir.

Olguların elde edilen D5 embriyo kalitesi blastokist ekspansiyonu ortalama $2,61 \pm 2,25$ olarak saptanırken, olguların %34,5'inin (n=83) ICM kalitesinin A kalite, %29,8'inin (n=71) B kalite, %2,5'inin (n=6) C kalite olduğu, TE değerlendirmesinde ise %43,3'ünün (n=103) A kalite, %21,4'ünün (n=51) B kalite ve %2,1'inin (n=5) C kalite olduğu gözlenmiştir.

Olguların %12,6'sına (n=23) NGS yapıldığı gözlenirken, NGS yapılan olguların %57,1'inin (n=12) NGS sonucunun transfer edilemez, %33,3'ünün (n=7) transfer edilebilir ve %9,5'inin (n=2) genetik danışma önerilir şeklinde olduğu gözlenmiştir.

Olguların %62,1'inin (n=36) transfer şeklinin taze transfer, %37,9'unun (n=22) donmuş embriyo transferi olduğu gözlenmiştir.

Olguların %73,2'sinin (n=41) B-hCG sonucunun pozitif olduğu gözlenmiştir.

Olguların %27,1'inde (n=13) implantasyon gözlenmezken, %64,6'sında (n=31) tek, %8,3'ünde (n=4) kavitede 2 embriyo implantasyonu gözlenmiştir.

Olguların %29,2'sinde (n=14) devam eden gebelik gözlenmezken, %62,5'inde (n=30) tekiz, %8,3'ünde (n=4) ikiz devam eden gebelik mevcuttur.

Olguların %17,1'inin (n=7) obstetrik sonucunun kimyasal gebelik olduğu gözlenmiş olup, %2,4'ünün (n=1) klinik gebelik ve %80,5'inin (n=33) devam eden gebelik olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4: BhCG Pozitifliğine Göre dTA ve dOR Değerlendirilmesi

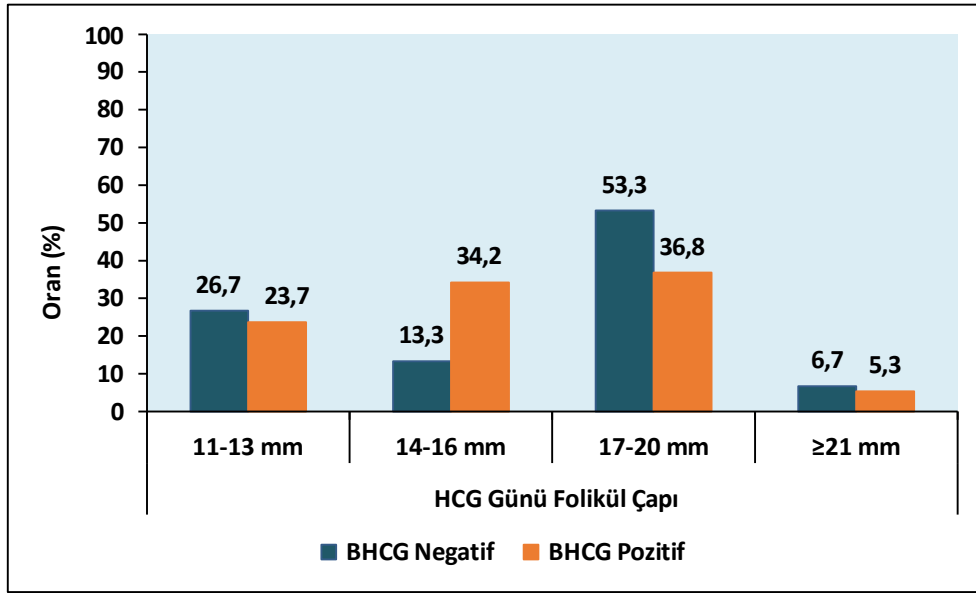
		BhCG		p
		Negatif	Pozitif	
dTA Folikül Çapı	<i>Ort±Ss</i>	16,03±2,96	15,22±2,96	^a 0,276
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	16,5 (10-21)	15,5 (9-22)	
	11-13 mm	9 (26,7)	9 (23,7)	
	14-16 mm	2 (13,3)	13 (34,2)	
	17-20 mm	8 (53,3)	14 (36,8)	
	≥21 mm	1 (6,7)	2 (5,3)	
dOR Folikül Çapı	<i>Ort±Ss</i>	17,80±3,12	17,82±3,05	^a 0,941
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	18 (12-23,5)	18 (12-25)	
	11-13 mm	1 (6,7)	4 (9,8)	
	14-16 mm	5 (26,7)	11 (26,8)	
	17-20 mm	8 (53,3)	17 (41,5)	
	≥21 mm	2 (13,3)	9 (22,0)	
D3 Hücre Sayısı	<i>Ort±Ss</i>	8,40±2,35	9,37±2,51	^a 0,034*
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	8 (6-16)	8 (5-16)	
D3 Fragmantasyon	<i>Ort±Ss</i>	2,00±3,684	2,56±3,19	^a 0,380
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0 (0-10)	0 (0-10)	
D3 embriyo kalitesi	BUE	1 (6,7)	1 (2,4)	^c 0,748
	bue	8 (53,3)	24 (58,5)	
	BE	6 (40,0)	15 (36,6)	
	BB	0 (0,0)	1 (2,4)	
D5 Embryo kalitesi blastokist expansion	<i>Ort±Ss</i>	4,31±1,25	4,54±1,41	^a 0,486
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	5 (2-6)	5 (2-6)	
D5 embryo kalitesi ICM	A	9 (69,2)	24 (61,5)	^c 0,348
	B	3 (23,1)	14 (35,9)	
	C	1 (7,7)	1 (2,6)	
Elde edilen D5 embriyo kalitesi TE	A	7 (53,8)	31 (79,5)	^c 0,079
	B	5 (38,5)	8 (20,5)	
	C	1 (7,7)	0 (0,0)	

^aMann Whitney U Test

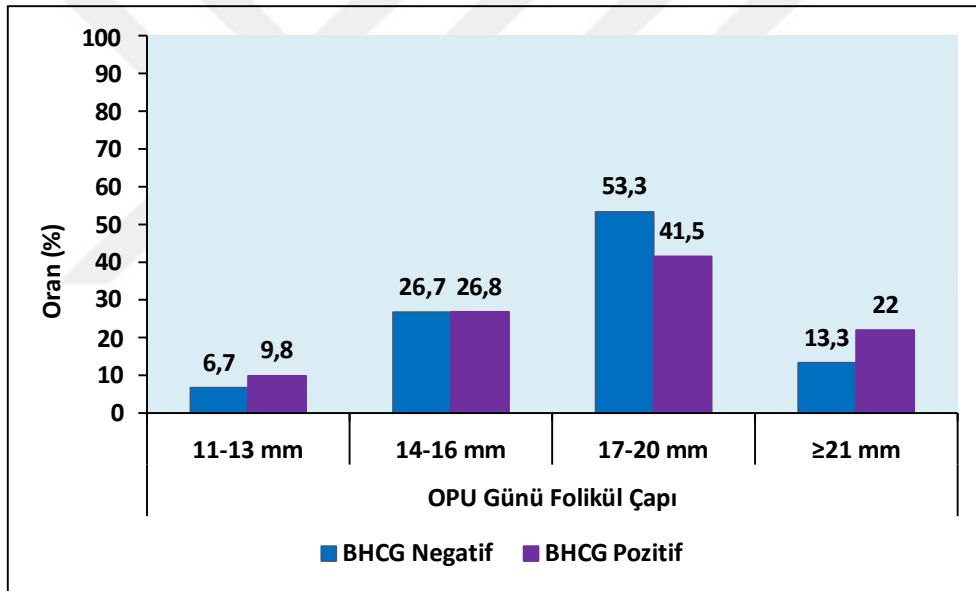
^cFisher Freeman Halton Test

*p<0,05

B-hCG pozitifliğine göre olguların dTA ve dOR folikül çapı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olması ile birlikte yüzdesel olarak en çok b-hCG pozitifliği 17-20 mm FS grubunda görülmüştür (p>0,05)(Şekil 1,2).

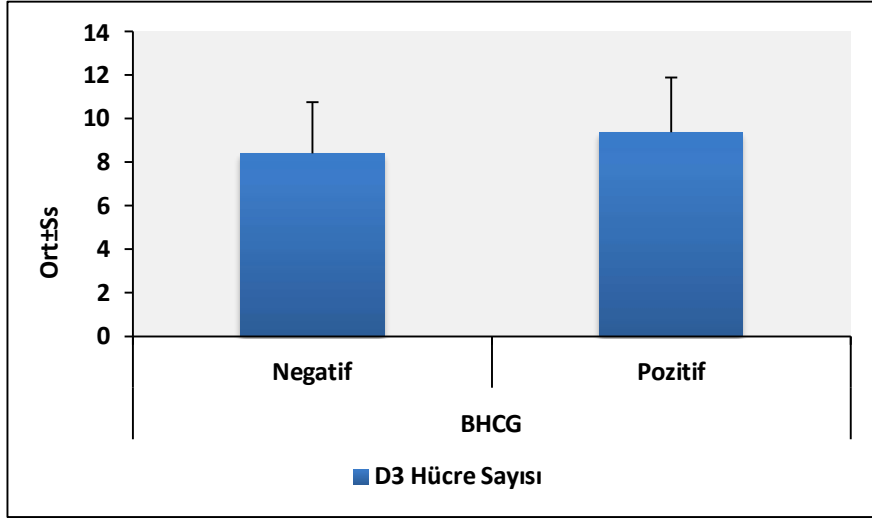


Şekil 1: B-hCG Pozitifliğine Göre dTA Folikül Çapı Dağılımı

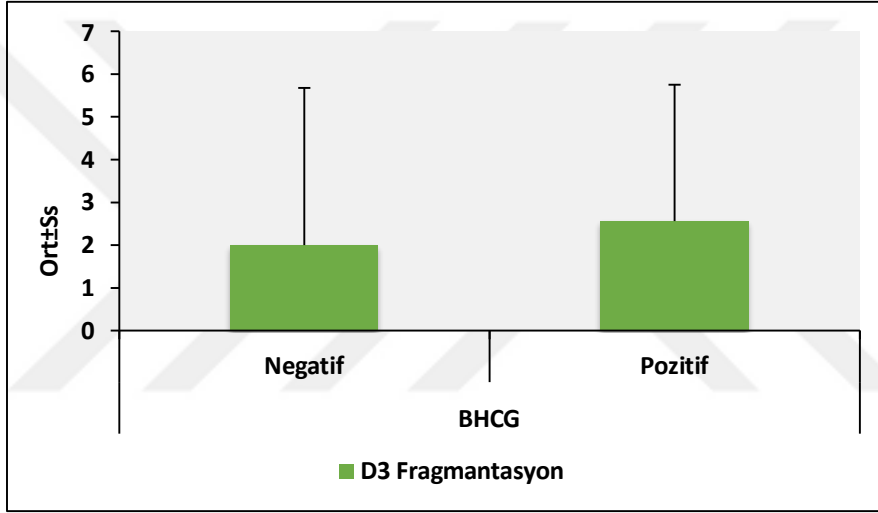


Şekil 2: B-hCG Pozitifliğine Göre dOR Folikül Çapı Dağılımı

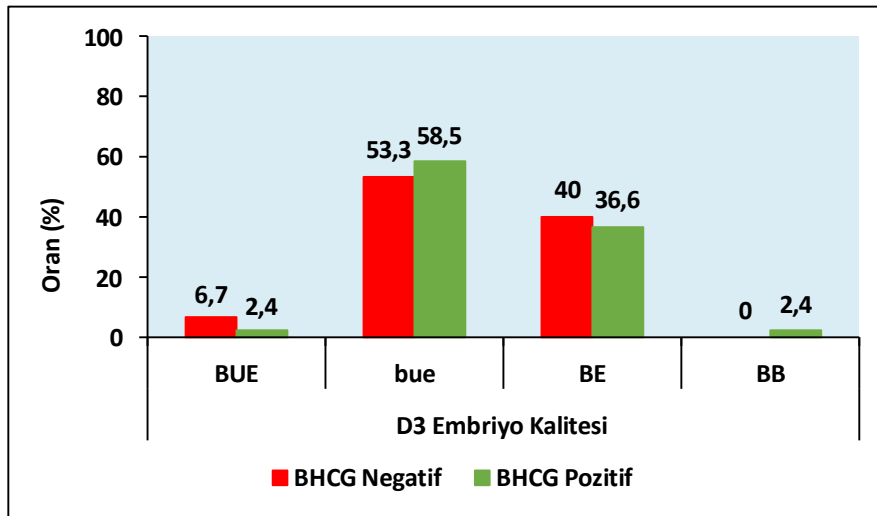
B-hCG pozitif olan olguların D3 hücre sayısına bakıldığında, B-hCG negatif olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek gözlemiştir ($p=0,034$; $p<0,05$)(Şekil 3). Ancak B-hCG pozitifliğine göre olguların D3 fragmentasyon ve D3 embriyo mikroskopik görünüşü dağılımları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$)(Şekil 4,5).



Şekil 3: B-hCG Pozitifliğine Göre D3 Hücre Sayısı Dağılımı

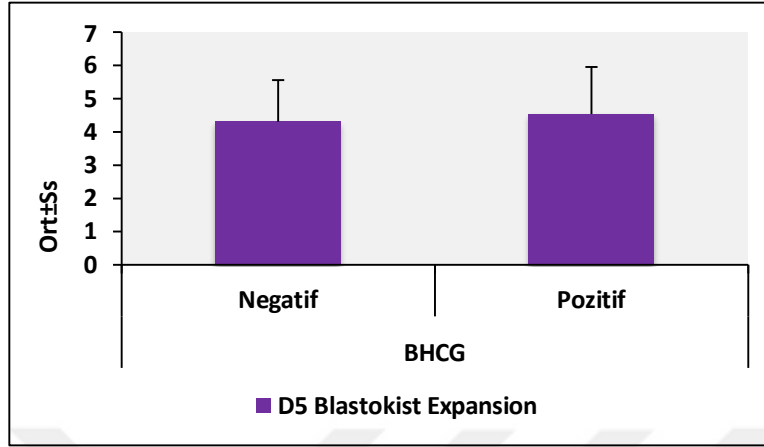


Şekil 4: B-hCG Pozitifliğine Göre D3 Fragmentasyon Dağılımı

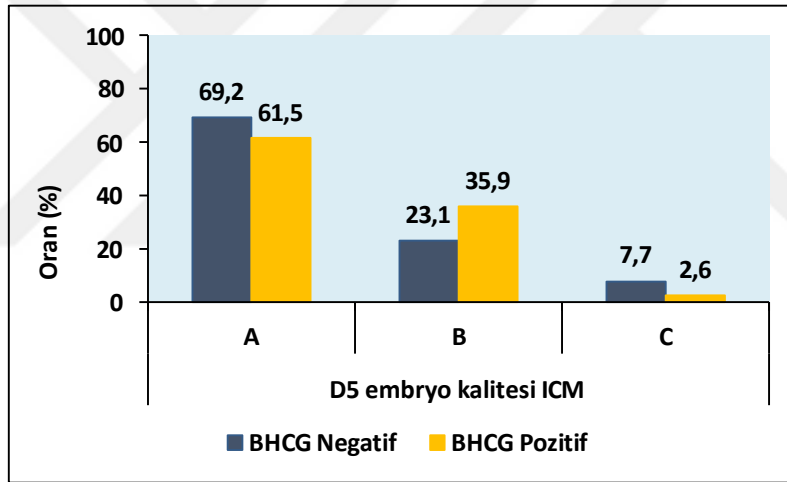


Şekil 5: B-hCG Pozitifliğine Göre D3 Embriyo Mikroskopik Görünüş Dağılımı

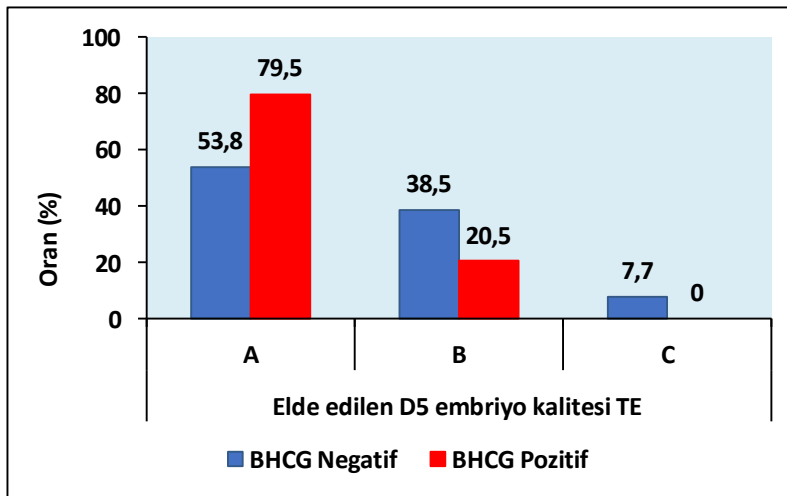
B-hCG pozitifliğine göre olguların D5 blastokist expansion, ICM ve TE dağılımları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekle birlikte sayısal değer olarak blastokist ekspansiyonun B-hCG pozitif olgularda daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p>0,05$)(Şekil 6, 7,8).



Şekil 6: B-hCG Pozitifliğine Göre D5 Blastokist Expansion Dağılımı



Şekil 7: B-hCG Pozitifliğine Göre D5 ICM Dağılımı



Şekil 8: B-hCG Pozitifliğine Göre D5 TE Dağılımı

Tablo 5: dTA Folikül Çapına Göre Elde Edilen Embriyo Kalitesine İlişkin Değerlendirmeler

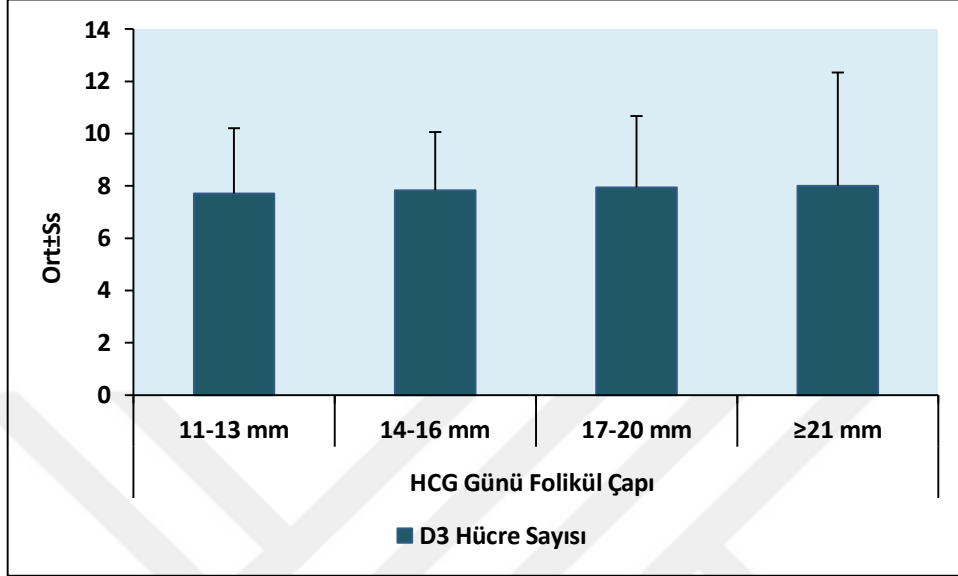
		dTA Folikül Çapı				<i>p</i>	11-13/14-16	11-13/17-20	11-13/≥21	14-16/17-20	14-16/≥21	17-20/≥21
		11-13 mm	14-16 mm	17-20 mm	≥21 mm		%95 CI	%95 CI	%95 CI	%95 CI	%95 CI	%95 CI
D3 Hücre Sayısı	<i>Ort±Ss</i>	7,71±2,50	7,83±2,23	7,94±2,73	8,00±4,34	^b 0,468	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	8 (2-16)	8 (0-16)	8 (0-16)	7,5 (3-16)		-1,03-0,79	-1,16-0,69	-3,11-2,52	-1,03-0,80	-2,99-2,64	-2,87-2,76
D3 Fragmantasyon	<i>Ort±Ss</i>	4,43±4,27	4,95±3,90	2,88±3,53	3,33±5,16	^b 0,001**	1,000	0,038*	1,000	0,001**	1,000	1,000
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	5 (0-15)	5 (0-15)	0 (0-15)	0 (0-10)		-1,95-0,91	0,11-2,99	-3,28-5,49	0,63-3,50	-2,76-6,00	-4,84-3,94
D3 embriyo mikroskopik görünüşü	<i>Ort±Ss</i>	1,10±0,68	1,06±0,52	1,18±0,60	1,00±0,89	^b 0,465	1,000	1,000	1,000	0,753	1,000	1,000
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-2)		-0,17-0,25	-0,31-0,15	-1,23-1,44	-0,32-0,08	-1,28-1,41	-1,16-1,52
	BUE	17 (16,2)	10 (9,3)	10 (9,6)	2 (33,3)							
	bue	62 (59,0)	82 (75,9)	66 (63,5)	2 (33,3)							
	BE	24 (22,9)	15 (13,9)	27 (26,0)	2 (33,3)							
	BB	2 (1,9)	1 (0,9)	1 (1,0)	0 (0,0)							
D5 Blastokist Expansion	<i>Ort±Ss</i>	3,67±1,38	4,06±1,41	4,31±1,41	4,50±1,29	^b 0,158	1,000	0,174	1,000	1,000	1,000	1,000
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	4 (2-6)	4 (2-6)	4 (2-6)	4,5 (3-6)							
	2	13 (30,2)	11 (21,2)	7 (13,7)	0 (0,0)							
	3	6 (14,0)	8 (15,4)	8 (15,7)	1 (25,0)							
	4	10 (23,3)	8 (15,4)	13 (25,5)	1 (25,0)							
	5	10 (23,3)	17 (32,7)	8 (15,7)	1 (25,0)							
D5 Inner Cell Mass	<i>Ort±Ss</i>	1,56±0,59	1,60±0,60	1,45±0,50	1,25±0,50	^b 0,504	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2 (1-3)	2 (1-3)	1 (1-2)	1 (1-2)							
	A	21 (48,8)	24 (46,2)	28 (54,9)	3 (75,0)							
	B	20 (46,5)	25 (48,1)	23 (45,1)	1 (25,0)							
	C	2 (4,7)	3 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)							
D5 Appearance of Trophectoderm	<i>Ort±Ss</i>	1,51±0,59	1,48±0,58	1,18±0,39	1,25±0,50	^b 0,008**	1,000	0,018*	1,000	0,025*	1,000	1,000
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-2)	1 (1-2)							
	A	23 (53,5)	29 (55,8)	42 (82,4)	3 (75,0)							
	B	18 (41,9)	21 (40,4)	9 (17,6)	1 (25,0)							
	C	2 (4,7)	2 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)							

^bKruskal Wallis Test

**p*<0,05

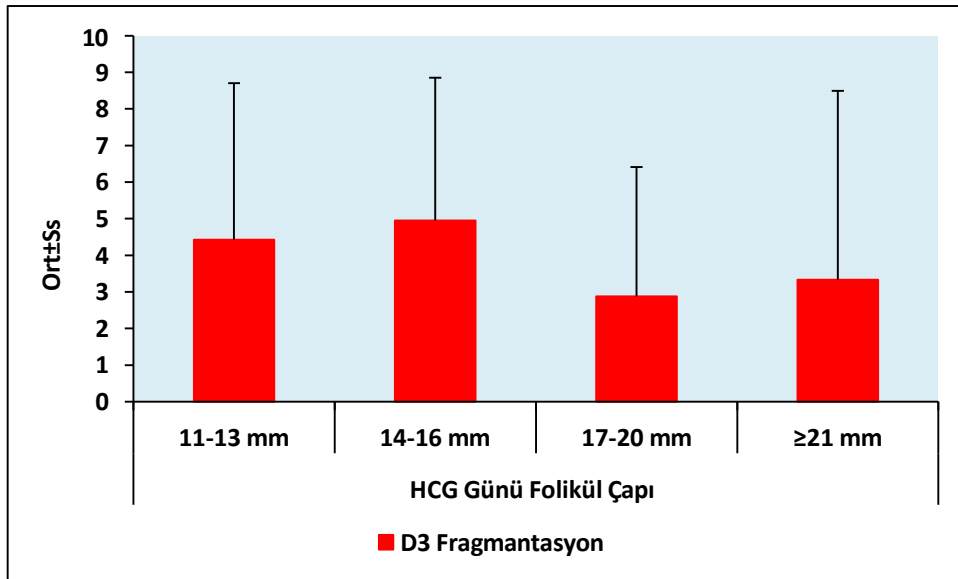
***p*<0,01

dTA, FS'ye göre olguların D3 embriyo hücre sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte folikül çapı ile blastomer hücre sayısı arasında korelasyon mevcuttur ($p>0,05$)(Şekil9).



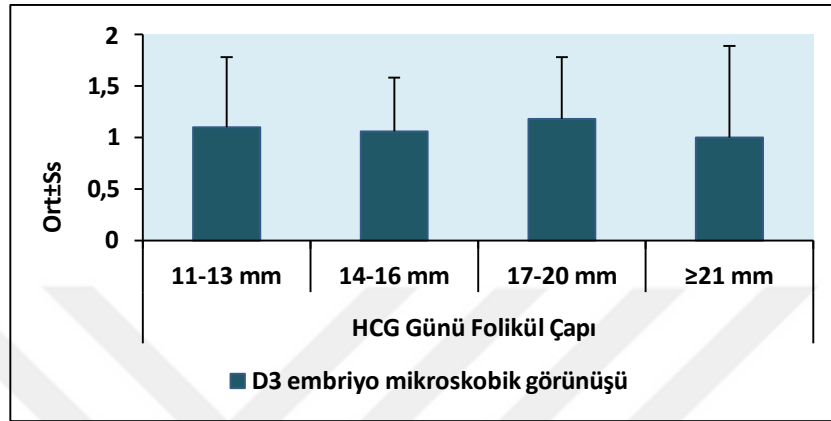
Şekil 9: dTA Folikül Çapına Göre D3 Hücre Sayısı Dağılımı

dTA folikül çaplarına göre olguların D3 embriyo fragmentasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; 17-20 mm arasında olan olguların D3 embriyo fragmentasyonu, 11-13 mm ve 14-16 mm olgulara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir(Tablo 5, Şekil 10).



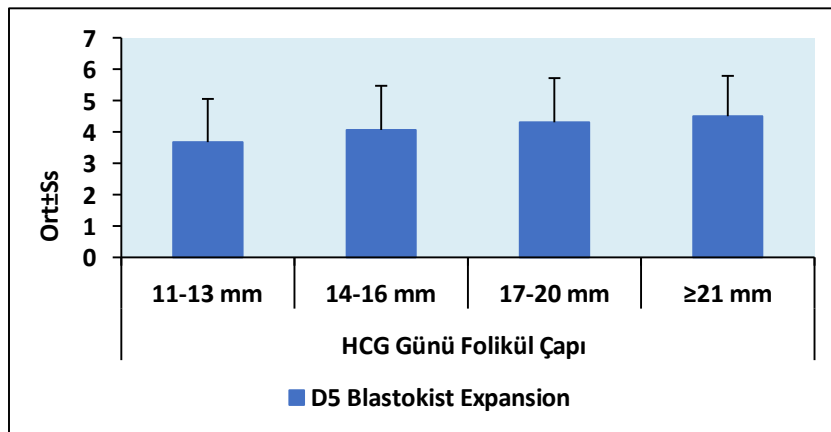
Şekil 10: dTA Folikül Çapına Göre D3 Fragmentasyon Dağılımı

dTA, FS'e göre olguların D3 embriyo mikroskopik görünüşleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte ($p>0,05$), D3 embriyo mikroskopik görünüşü kategorik olarak BUE, bue, BE, BB olarak sınıflandırmış ve kategorik veriler numerik atıflarda bulunarak tekrar istatistiksel değerlendirilmiştir. BUE=1, bue=2, BE=3, BB=4 olarak tekrar değerlendirildiğinde, tüm FS grupları D3 embriyo mikroskopik görünüşü BUE ve bue arasında; ancak elde edilen numerik değerleri göz önünde bulundurulduğunda folikül çapı gruplarının BUE sınıfına yakınlıkları sırasıyla ≥ 21 , 14-16, 11-13, 17-20 mm şeklindedir (Tablo 5, Şekil 11)

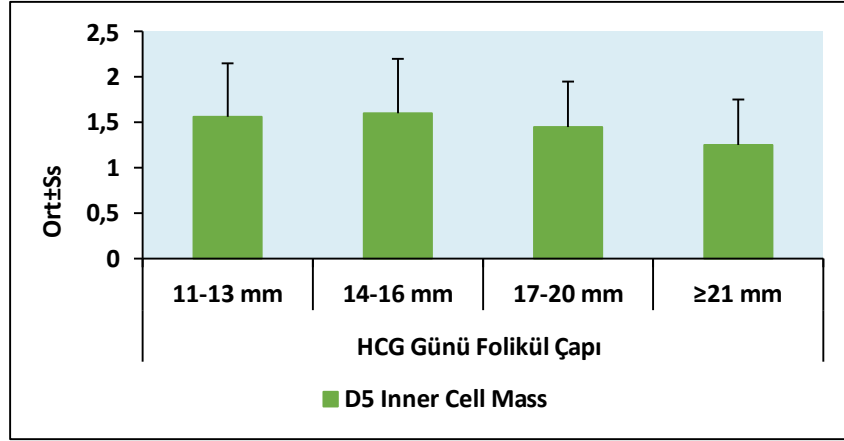


Şekil 11: dTA Folikül Çapına Göre D3 Embriyo Mikroskopik Görünüş Dağılımı

dTA, FS'e göre olguların D5 blastokist expansion, D5 ICM ve D5 TE ölçümleri de istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekle birlikte aspire edilen oostin dTA ölçülen folikül çapı arttıkça elde edilen blastokist ekspansiyonunda da artış olduğu izlenmiştir ($p>0,05$). Folikül çapı 14-16, 17-20 ve ≥ 21 mm olan gruplardan elde edilmiş D5 embriyoların blastokist ekspansiyonları 4—5 değerleri arasında olup sırasıyla ≥ 21 , 17-20, 14-16 5'e daha yakındır. 11-13 mm'den elde edilmiş oositlerden gelmiş blastokistlerin ekspansiyon ortalaması ise 3—4 arasına düşmektedir ($p>0,05$). Dolayısıyla, dTA ölçülen folikül çapı ≥ 21 , 17-20, 14-16 grupları için blastokist ekspansiyon kalitesi açısından fark olmasa da, 11-13 mm FS grubunda D5 blastokist ekspansiyonu Gardner klasifikasyonunda daha düşük kategoriye düşmektedir [18] (Şekil 12).

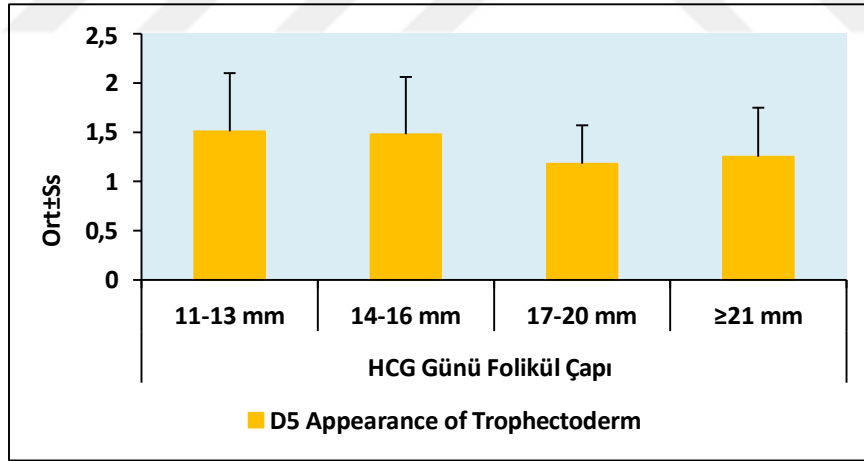


Şekil 12: dTA Folikül Çapına Göre D5 Blastokist Ekspansiyon Dağılımı



Şekil 13: dTA Folikül Çapına Göre D5 Inner Cell Mass Dağılımı

D5 embryo ICM ölçümleri A- (tightly packed, many cells), B- (loosely packed, several cells), C- (very few cells) olarak Gardner embryo sınıflandırmasına göre hCG uygulanma günü oositlerin folikül çaplarına göre elde edilen D5 ICM ölçümleri kategorik sınıflandırılmış ardından A=1, B=2, C=3 olarak numerik atıflarda bulunarak numerik istatistiksel analizi yapılmıştır[18]. Folikül çapı grupları arasında elde edilen D5 ICM kaliteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte tüm grupların ICM değeri numarik olarak 1—2 arasına düşmekte yani A ve B kategorisi arasında yer almaktadır. Ancak grup bazı değerlendirildiğinde A kaliteye yakınlık sırasıyla ≥ 21 mm, 17-20, 11-13, 14-16 şeklindedir. ICM değeri A=1, B=2, C=3 olarak numerik atıflarda bulunulduğundan, numerik olarak düşük saptanması ≥ 21 mm FS grubundan gelişen D5 embryo ICM'lerinin daha yüksek kalitede olduğunu göstermektedir(Şekil 13).



Şekil 14: dTA Folikül Çapına Göre D5 Appearance of Trophectoderm Dağılımı

D5 embryo TE ölçümleri A- (many cells forming a cohesive epithelium), B- (few cells forming a loose epithelium), C- (very few large cells) olarak Gardner embryo sınıflandırmasına göre hCG uygulanma günü oositlerin folikül çaplarına göre elde edilen D5 TE ölçümleri kategorik sınıflandırılmış ardından A=1, B=2, C=3 olarak numerik atıflarda bulunarak numerik istatistiksel analizi yapılmıştır[18]. Folikül çapı grupları arasında elde edilen D5 TE kaliteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,008$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; 17-20 mm arasında olan olguların D5 TE değeri, 11-13 mm ve 14-16 mm arasında olanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,018$; $p=0,025$; $p<0,05$). A=1, B=2, C=3 olarak numerik

atıflarda bulunulduğundan, numerik olarak düşük saptanması 17-20mm FS grubundan gelişen D5 embryo TE'lerinin daha yüksek kalitede olduğunu göstermektedir(Şekil 14).

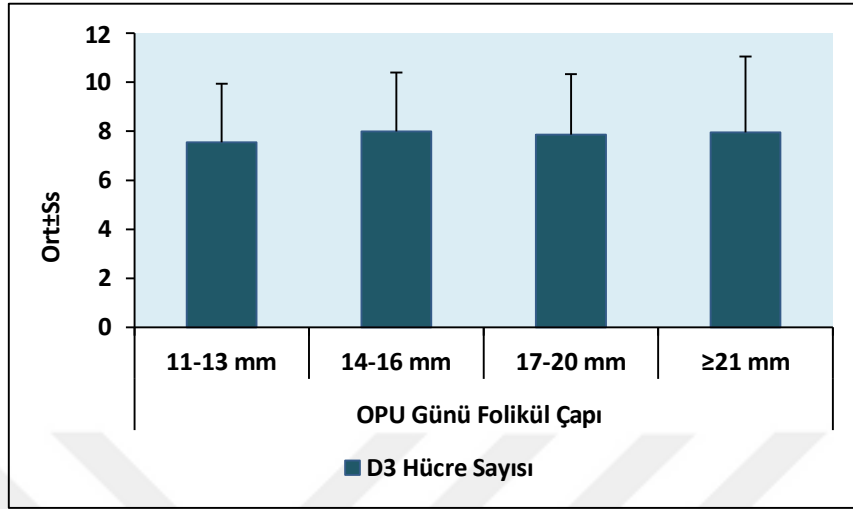
Tablo 6: dOR Folikül Çapına göre Elde Edilen Embriyo Kalitesine İlişkin Değerlendirmeler

		dOR Folikül Çapı					11- 13/14- 16	11- 13/17-20	11- 13/≥21	14- 16/17- 20	14- 16/≥21	17- 20/≥21
		11-13 mm	14-16 mm	17-20 mm	≥21 mm	p	%95 CI	%95 CI	%95 CI	%95 CI	%95 CI	%95 CI
D3 Hücre Sayısı	<i>Ort±Ss</i>					^b 0,331	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,534
	<i>Medyan</i>	7,55±2,39	7,99±2,41	7,86±2,47	7,95±3,1		-1,64-	-1,42-	-1,82-	-0,75-	-1,21-	-1,25-
	<i>(Min-Maks)</i>	8 (4-16)	8 (2-16)	8 (0-16)	8 (2-16)		0,77	0,81	1,02	1,01	1,28	1,06
D3 Fragmantasyon	<i>Ort±Ss</i>					^b 0,153	1,000	1,000	0,886	0,759	0,197	1,000
	<i>Medyan</i>	4,79±4,29	4,84±4,35	3,74±3,81	2,56±3,16		-1,93-	-0,70-	0,01-	-0,29-	0,34-	-0,63-
	<i>(Min-Maks)</i>	5 (0-15)	5 (0-15)	5 (0-15)	0 (0-10)		1,83	2,79	4,45	2,48	4,22	2,99
D3 embriyo mikroskopik görünüşü	<i>Ort±Ss</i>	1,11±0,81	1,03±0,55	1,14±0,56	1,28±0,63	^b 0,134	1,000	1,000	0,685	1,000	0,122	0,766
	<i>Medyan</i>	1 (0-3)	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-2)		-0,22-	-0,30-	-0,51-	-0,32-	-0,54-	-0,42-
	<i>(Min-Maks)</i>						0,36	0,23	0,17	0,10	0,05	0,14
	BUE	11 (23,4)	12 (13,2)	13 (8,4)	4 (9,3)							
	bue	22 (46,8)	64 (70,3)	109 (70,3)	23 (53,5)							
	BE	12 (25,5)	15 (16,5)	31 (20,0)	16 (37,2)							
	BB	2 (4,3)	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)							
D5 Blastokist Expansion	<i>Ort±Ss</i>					^b 0,138	0,201	0,186	0,214	1,000	1,000	1,000
	<i>Medyan</i>	3,20±1,52	4,15±1,33	4,09±1,43	4,19±1,47		-2,09-	-1,97-	-2,21-	-0,68-	-0,98-	-0,95-
	<i>(Min-Maks)</i>	2 (2-6)	4 (2-6)	4 (2-6)	4 (1-6)		0,20	0,18	0,24	0,79	0,90	0,76
	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7)							
	2	8 (53,3)	7 (17,1)	16 (21,1)	2 (7,4)							
	3	1 (6,7)	6 (14,6)	11 (14,5)	6 (22,2)							
	4	3 (20,0)	8 (19,5)	14 (18,4)	8 (29,6)							
	5	1 (6,7)	14 (34,1)	20 (26,3)	2 (7,4)							
	6	2 (13,3)	6 (14,6)	15 (19,7)	8 (29,6)							
D5 Inner Cell Mass	<i>Ort±Ss</i>					^b 0,045*	1,000	1,000	0,518	1,000	0,113	0,037*
	<i>Medyan</i>	1,53±0,52	1,59±0,63	1,58±0,55	1,26±0,53		-0,51-	-0,47-	-0,21-	-0,29-	-0,05-	-0,02-
	<i>(Min-Maks)</i>	2 (1-2)	2 (1-3)	2 (1-3)	1 (1-3)		0,40	0,38	0,76	0,30	0,70	0,66
	A	7 (46,7)	20 (48,8)	34 (44,7)	21 (77,8)							
	B	8 (53,3)	18 (43,9)	40 (52,6)	5 (18,5)							
	C	0 (0,0)	3 (7,3)	2 (2,6)	1 (3,7)							
D5 Appearance of Trophectoderm	<i>Ort±Ss</i>					^b 0,361	1,000	0,652	1,000	1,000	1,000	1,000
	<i>Medyan</i>	1,53±0,52	1,46±0,64	1,32±0,50	1,37±0,56		-0,37-	-0,20-	-0,31-	-0,14-	-0,27-	-0,38-
	<i>(Min-Maks)</i>	2 (1-2)	1 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-3)		0,51	0,63	0,64	0,43	0,46	0,27
	A	7 (46,7)	25 (61,0)	53 (69,7)	18 (66,7)							
	B	8 (53,3)	13 (31,7)	22 (28,9)	8 (29,6)							
	C	0 (0,0)	3 (7,3)	1 (1,3)	1 (3,7)							

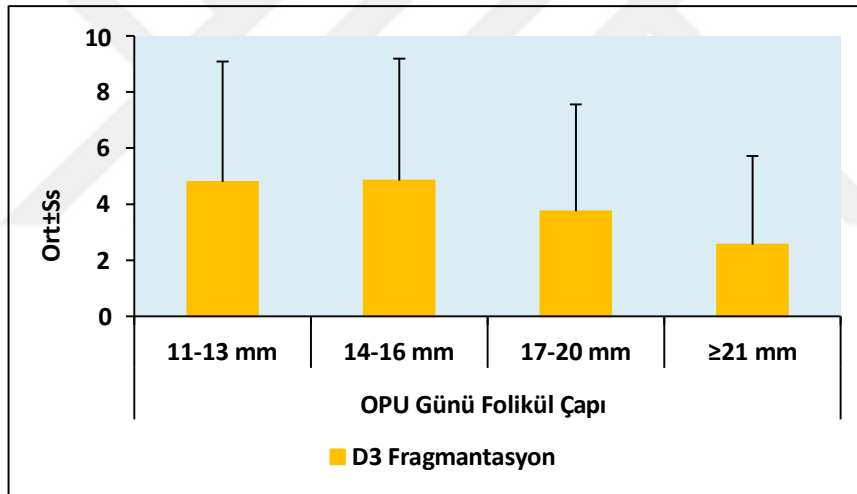
^bKruskal Wallis Test

*p<0,05

OPU işlemi günü ölçülen FS'larına göre olguların D3 hücre sayısı ve D3 fragmentasyon ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$)(Şekil 15,16). Bunun yanında, 17-20 ve ≥ 21 mm ölçülen folikül çaplarından elde edilmiş oositlerin blastomer fragmentasyonları 11-13 ve 14-16mm'lerden gelişenlere göre düşük izlenmektedir.

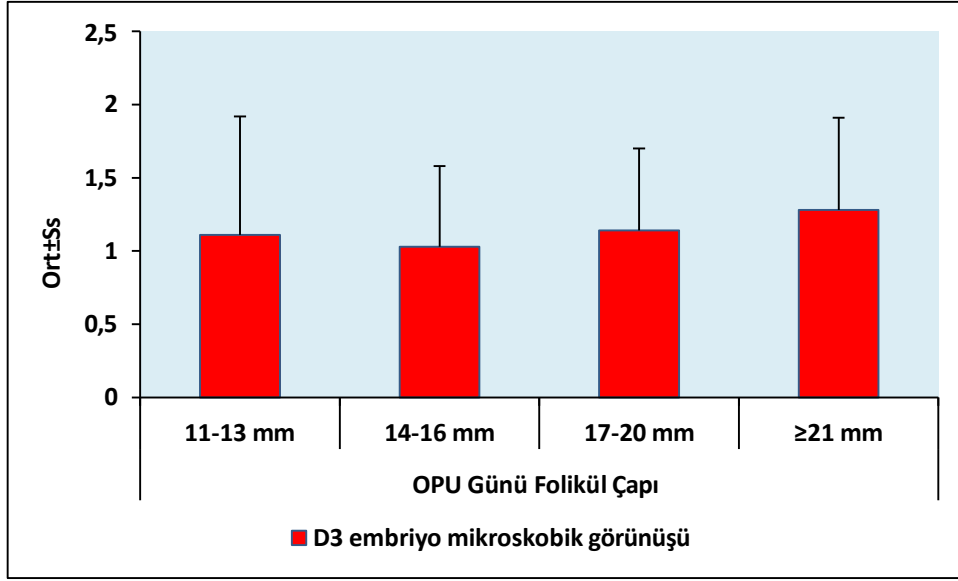


Şekil 15: dOR Folikül Çapına Göre D3 Hücre Sayısı Dağılımı



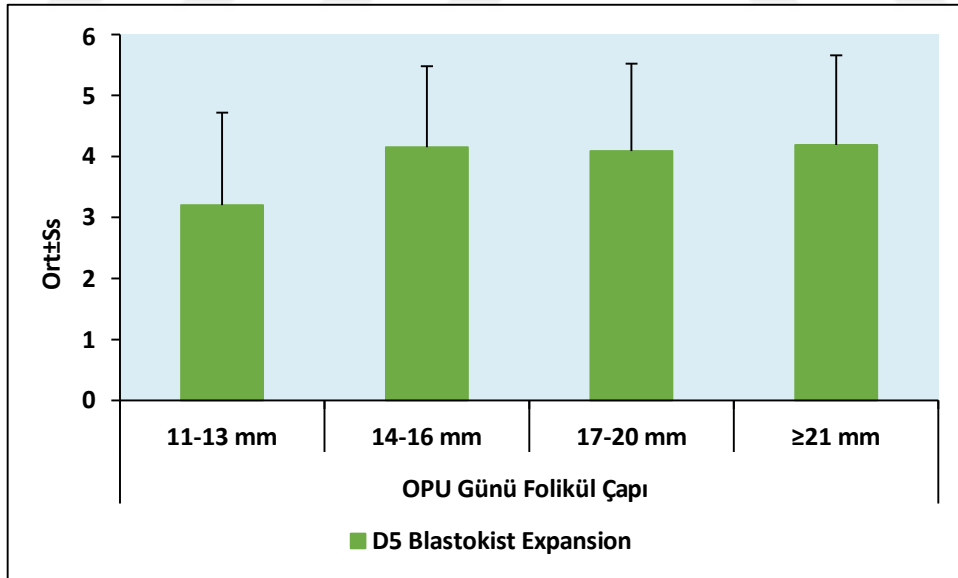
Şekil 16: dOR Folikül Çapına Göre D3 Fragmentasyon Dağılımı

dOR folikül çaplarına göre olguların D3 embriyo mikroskopik görünüşlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olmasıyla birlikte hCG günlerine göre olguların D3 embriyo mikroskopik görünüşleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte ($p>0,05$), D3 embriyo mikroskopik görünüşü kategorik olarak BUE, bue, BE, BB olarak sınıflandırmış ve kategorik veriler numerik atıflarda bulunarak tekrar istatistiksel değerlendirilmiştir. BUE=1, bue=2, BE=3, BB=4 olarak tekrar değerlendirildiğinde, tüm FS grupları D3 embriyo mikroskopik görünüşü BUE ve bue arasında; ancak elde edilen numerik değerleri göz önünde bulundurulduğunda folikül çapı gruplarının bue sınıfına yakınlıkları sırasıyla ≥ 21 , 17-20, 11-13, 14-16 mm şeklindedir(Şekil 17, Tablo 6).



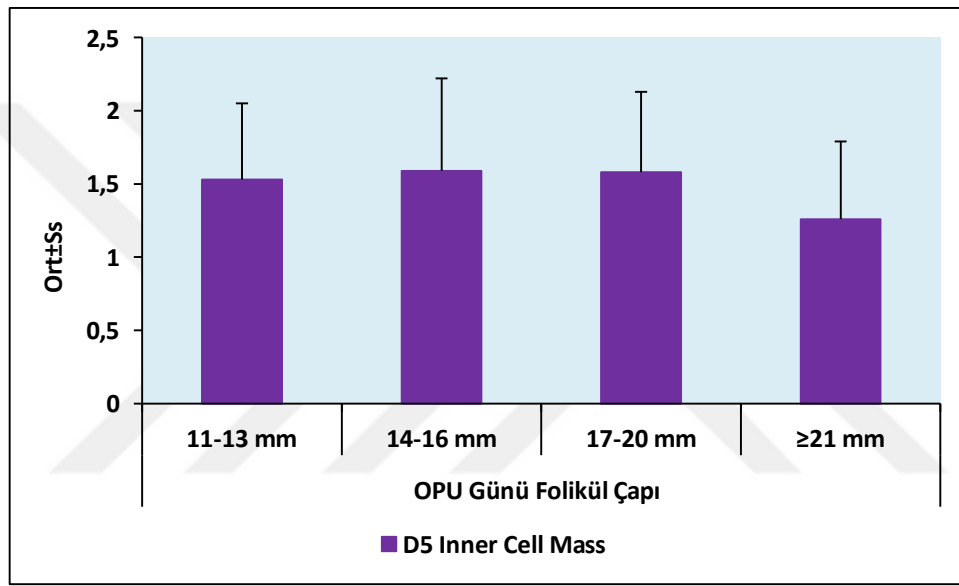
Şekil 17: dOR Folikül Çapına Göre D3 Embriyo Mikroskopik Görünüşü Dağılımı

dOR folikül çaplarına göre olguların D5 blastokist ekspansiyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte folikül çapı 14-16, 17-20 ve ≥ 21 mm olan gruplardan elde edilmiş D5 embriyoların blastokist ekspansiyonları 4—5 değerleri arasında olup sırasıyla ≥ 21 , 14-16, 17-20 5'e daha yakındır. 11-13 mm'den elde edilmiş oositlerden gelişmiş blastokistlerin ekspansiyon ortalaması ise 3—4 arasına düşmektedir ($p > 0,05$). Dolayısıyla, dOR ölçülen ≥ 21 , 17-20, 14-16 grupları için elde edilen blastokist ekspansiyon kalitesi açısından fark olmasa da, 11-13 mm FS grubunda D5 blastokist ekspansiyonu Gardner klasifikasyonunda daha düşük kategoriye düşmektedir[18](Şekil 18).



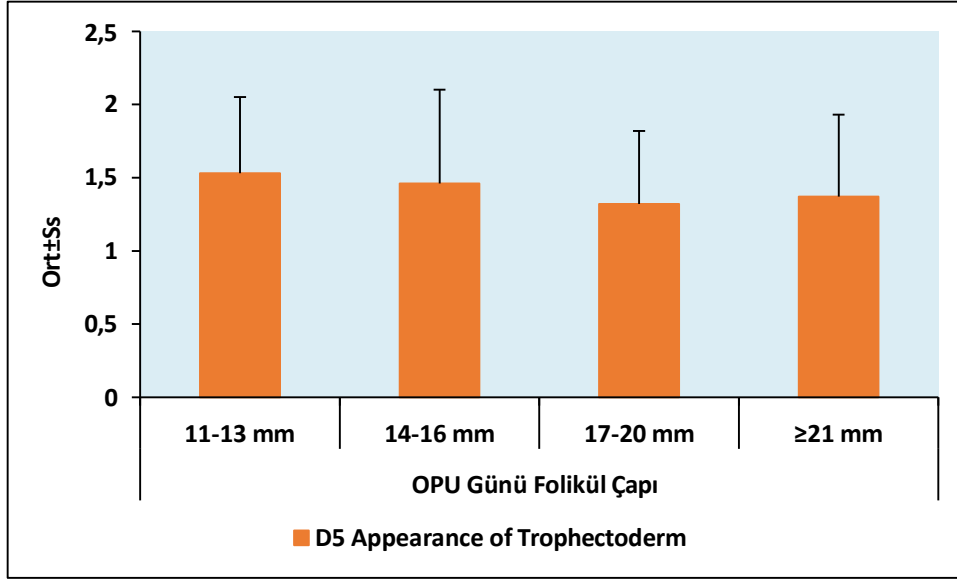
Şekil 18: dOR Folikül Çapına Göre D5 Blastokist Expansion Dağılımı

D5 embryo ICM ölçümleri A- (tightly packed, many cells), B- (loosely packed, several cells), C- (very few cells) olarak Gardner embryo sınıflandırmasına göre dOR oositlerin folikül çaplarına göre elde edilen D5 ICM ölçümleri kategorik sınıflandırılmış ardından A=1, B=2, C=3 olarak numerik atıflarda bulunarak numerik istatistiksel analizi yapılmıştır[18]. Folikül çapı grupları arasında elde edilen D5 ICM kaliteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,045$; $p<0,01$). Tüm grupların ICM değeri numarik olarak 1—2 arasına düşmekte yani A ve B kategorisi arasında yer almaktadır. Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; 17-20 mm arasında olan olguların D5 ICM düzeyi, 21 mm ve üzerinde olanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,037$; $p<0,05$). ICM değeri A=1, B=2, C=3 olarak numerik atıflarda bulunulduğundan, numerik olarak düşük saptanması ≥ 21 mm FS grubundan gelişen D5 embryo ICM'lerinin daha yüksek kalitede olduğunu göstermektedir(Şekil 19).



Şekil 19: dOR Folikül Çapına Göre D5 Inner Cell Mass Dağılımı

D5 embryo TE ölçümleri A- (many cells forming a cohesive epithelium), B- (few cells forming a loose epithelium), C- (very few large cells) olarak Gardner embryo sınıflandırmasına göre dOR oositlerin folikül çaplarına göre elde edilen D5 TE ölçümleri kategorik sınıflandırılmış ardından A=1, B=2, C=3 olarak numerik atıflarda bulunarak numerik istatistiksel analizi yapılmıştır[18]. Folikül çapı grupları arasında elde edilen D5 TE kaliteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). A=1, B=2, C=3 olarak numerik atıflarda bulunulduğundan, tüm gruplar ortalama olarak 1—2 arasına düşmekte, yani kategorik değerlendirilmede A ile B kalite arasına düşmektedirler. Grup bazında değerlendirildiğinde 17-20mm ve ≥ 21 mm gruplarının ortalaması birbirine ve 11-13/14-16mm gruplarının ortalamaları da birbirlerine yakın olup, 17-20/ ≥ 21 mm grupları A kaliteye 11-13/14-16mm gruplarına göre daha yakın gözlenmiştir(Şekil 20).



Şekil 20: dOR Folikül Çapına Göre D5 Appearance of Trophoctoderm Dağılımı

Tablo 7: dTA Folikül Çaplarına Göre Oosit Morfolojisinin Değerlendirilmesi

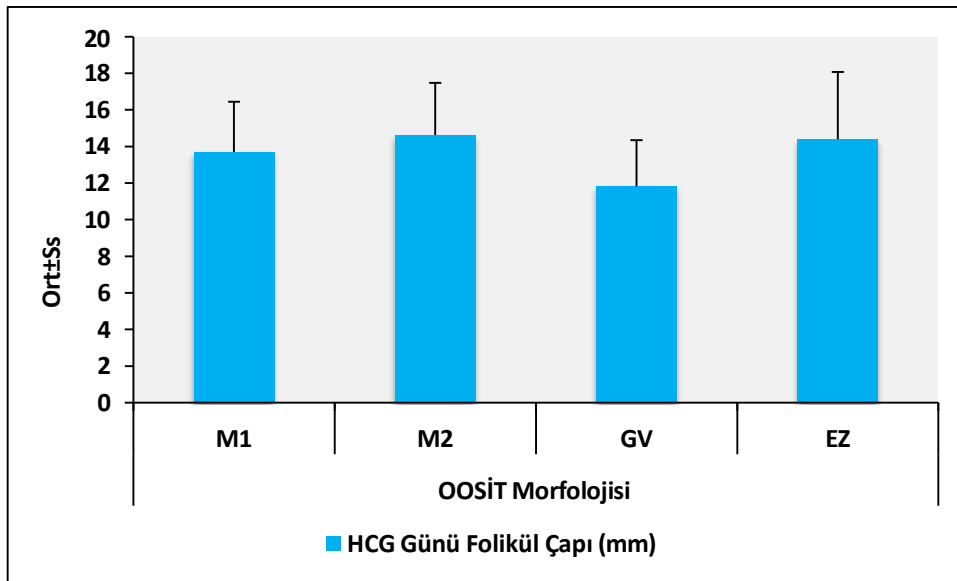
		dTA Folikül Çapı (mm)				Ort±Ss	Medyan (Min-Maks)
		11-13 mm	14-16 mm	17-20 mm	≥21 mm		
Oosit	M1	25 (10,3)	20 (11,2)	7 (4,8)	1 (11,1)	13,69±2,76	13,5 (9-21)
Morfolojisi	M2	150 (62,0)	142 (79,8)	127 (87,0)	7 (77,8)	14,63±2,84	15 (9-23)
	GV	56 (23,1)	11 (6,2)	5 (3,4)	0 (0,0)	11,83±2,52	11 (9-19,5)
	EZ	11 (4,5)	5 (2,8)	7 (4,8)	1 (11,1)	14,40±3,67	14 (9,5-21)

^bKruskal Wallis Test

**p<0,01

^b0,001**

dTA folikül çaplarına göre olguların oosit morfolojileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; Oosit morfolojisi GV olan olguların dTA folikül çapı, morfolojisi M1, M2 ve GV olanlara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,003$; $p=0,001$; $p=0,002$; $p<0,01$)(Tablo 7, Şekil 21).



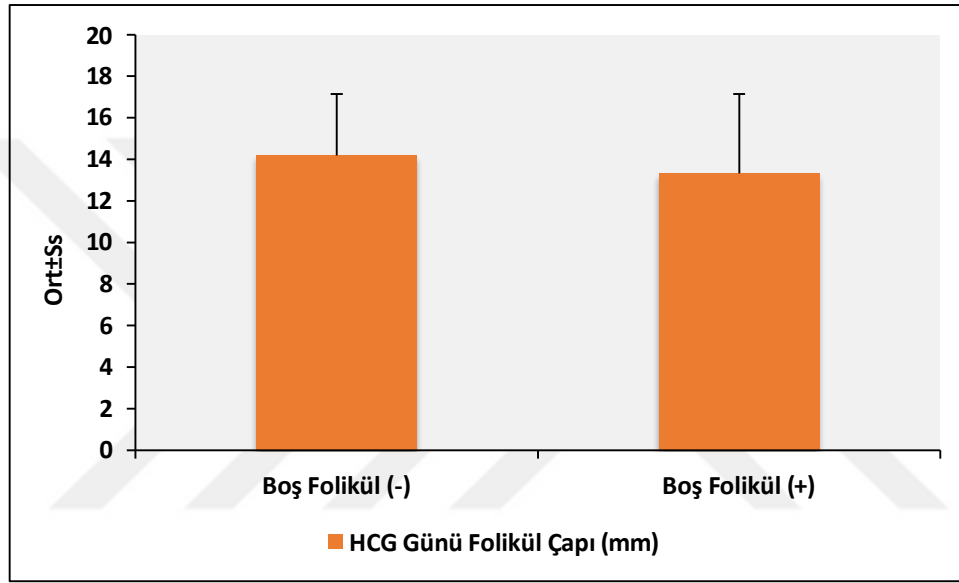
Şekil 21: Oosit Morfolojisine Göre dTA Folikül Çapı Dağılımı

Tablo 8: dTA Folikül Çaplarına Göre Boş Folikül Varlığının Değerlendirilmesi

		dTA Folikül Çapı (mm)					Medyan (Min-Maks)
		11-13 mm	14-16 mm	17-20 mm	≥21 mm	Ort±Ss	
Folikül	Boş Değil	242 (75,9)	178 (88,6)	146 (85,4)	9 (69,2)	14,18±2,97	14 (9-23)
	Boş	77 (24,1)	23 (11,4)	25 (14,6)	4 (30,8)	13,33±3,81	12 (9-22,5)
<i>p</i>		^a 0,001**					

^aMann Whitney U Test***p*<0,01

Oosit Morfolojisinde aspire edilen folliküllerden oosit elde edilemeyen olguların dTA folikül çapı, aspirasyon ile oosit elde edilebilmiş olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır (*p*=0,001; *p*<0,01)(Tablo 8, Şekil 22).

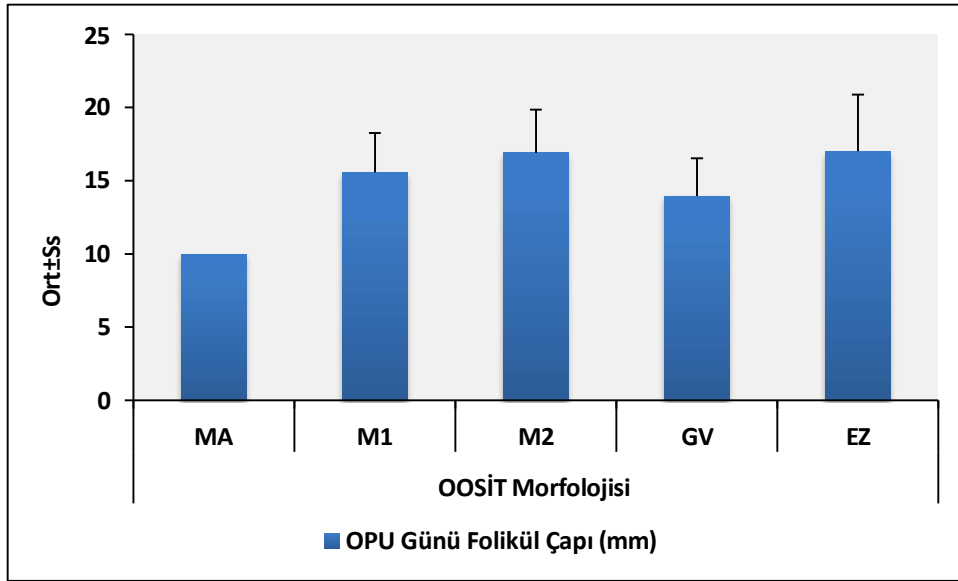
**Şekil 22. Boş Folikül Varlığına Göre dTA Folikül Çapı Dağılımı****Tablo 9: dOR Folikül Çaplarına Göre Oosit Morfolojisine İlişkin Değerlendirmeler**

		dOR Folikül Çapı (mm)				Ort±Ss	Medyan (Min-Maks)
		11-13 mm	14-16 mm	17-20 mm	≥21 mm		
Oosit Morfolojisi	•MA	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10,00	
	M1	11 (9,1)	22 (12,4)	17 (7,5)	4 (5,8)	15,57±2,68	15,25 (11-22)
	M2	59 (48,8)	133 (75,1)	193 (84,6)	55 (79,7)	16,91±2,95	17,0 (11-25)
	GV	43 (35,5)	17 (9,6)	11 (4,8)	2 (2,9)	13,95±2,58	13,0 (10-23,5)
	EZ	7 (5,8)	5 (2,8)	7 (3,1)	8 (11,6)	17,00±3,87	17,0 (12-23,5)
<i>p</i>		^b 0,001**					

^bKruskal Wallis Test***p*<0,01

•Kişi sayısı yetersiz olduğu için karşılaştırmaya dahil edilmemiştir.

Oosit morfolojisine göre olguların dOR folikül çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (*p*=0,001; *p*<0,01). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; oosit morfolojisi M2 olan olguların dOR folikül çapı, morfolojisi M1 ve GV olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (*p*=0,010; *p*=0,001; *p*<0,05). Oosit morfolojisi GV olan olguların dOR folikül çapı, morfolojisi M1 ve EZ olanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (*p*=0,012; *p*=0,001; *p*<0,05)(Tablo 9, Şekil 23).



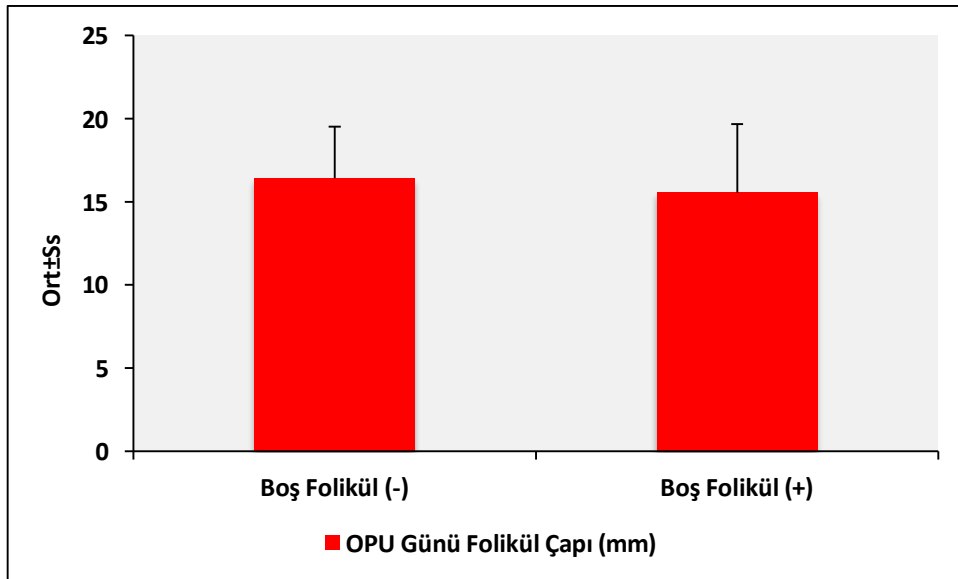
Şekil 23: Oosit Morfolojisine Göre DOR Folikül Çapı Dağılımı

Tablo 10: dOR Folikül Çaplarına Göre Oosit Morfolojisine İlişkin Değerlendirmeler

		dOR Folikül Çapı (mm)				Ort±Ss	Medyan (Min-Maks)
		11-13 mm	14-16 mm	17-20 mm	≥21 mm		
Boş	Olmayan	121 (68,8)	177 (85,9)	228 (91,6)	69 (74,2)	16,42±3,10	16,2 (10-25)
Folikül	Olan	55 (31,3)	29 (14,1)	21 (8,4)	24 (25,8)	15,56±4,12	14 (10-26)
<i>p</i>						<i>b0,001**</i>	

^aMann Whitney U Test

^{**}*p*<0,01



Şekil 24. Boş Folikül Varlığına Göre dOR Folikül Çapı Dağılımı

Oosit Morfolojisinde boş folikül gözlenen olguların dOR folikül çapı, boş folikül gözlenmeyen olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$)(Tablo 10, Şekil 24).

Tablo 11: hCG ve dOR Folikül Çaplarına Göre PGT-a Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		hCG-dOR Folikül Çapı (mm)			
		11-13 mm	14-16 mm	17-20 mm	≥21 mm
PGT-a Sonucu (n)	Transfer Edilebilir	1-1	2-0	4-5	0-1
	Edilemez	2-1	2-2	3-2	0-3
	Genetik Danışma Gerekli	0-0	0-0	2-1	0-1

Preimplantasyon genetik test (PGT) için biyopsi yapılan blastokistler üzerindeki embriyo öploid ve folikül boyutu arasındaki ilişkiye bakıldığında (Tablo 11), aneuploidi ve köken folikül çapı arasındaki ilişkiye bakıldığında en çok PGT-a hem hCG hem de OPU günleri folikül ölçümleri 17-20mm olan oositlerden elde edilmiş D5 embryolara diğer gruplara göre daha fazla biyopsi yapılmış, ve en çok transfer edilebilir sonucu hem hCG hem de dOR FS ölçümlerinde 17-20mm grubuna düşen oositlerden elde edilmiş embryolarda görülmüştür.

4.1.1 İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için SPSS 24 (*Statistical Package for the Social Sciences*) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis test ve Dunn-Bonferroni test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4.2 Embriyo Derecelendirmede ve Gebelik Durumunun Tahminlenmesinde Makine Öğrenmesi Tekniklerinin Kullanımı

Embriyo derecelendirmesi, in vitro fertilizasyon (IVF) veya tüp bebek tedavisi sırasında döllenmiş embriyoların kalitesini ve gelişim potansiyelini değerlendirmek için kullanılan önemli bir adımdır. Bu derecelendirmenin temel amacı, en sağlıklı ve en uygun embriyoyu seçmek ve anne adayının hamile kalma şansını artırmaktır. Embriyo derecelendirmesi, IVF tedavisi sırasında uzmanlar tarafından gerçekleştirilir ve elde edilen sonuçlar, hangi embriyoların transfer edileceği veya dondurulacağı gibi tedavi kararlarını etkiler. Bu süreç, hamilelik şansını artırmak ve sağlıklı bir gebelik elde etmek için önemlidir.

Embriyo derecelendirmesi genellikle, hücre sayısı, hücre düzeni, fragmantasyon, blastokist aşaması gibi faktörleri içerir. Dolayısıyla, makine öğrenimi teknikleri, embriyo derecelendirmesinde otomatikleştirme ve objektiflik sağlamak için kullanılabilir. Embriyo derecelendirmesi için elde edilen veriler, veri madenciliği teknikleri kullanılarak analiz

edilebilir. Bu analizler, embriyo kalitesini ve başarı şansını belirlemeye yardımcı olacak ve böylece, klinik uzmanlara embriyo derecelendirmesi konusunda rehberlik edebilecektir. Bu motivasyonla, tez kapsamında geliştirilen modeller aşağıda sunulmuştur:

4.2.1 Embriyo kalite derecelendirmesinde makine öğrenmesi tekniklerinin kullanımı (Model 1)

Model 1’de Age, Ovu, Prot, Day, CellNum, Frag, Bue 7 adet girdi, “BE+ICM+TE” derecelendirmesinin “Excellent”, “Good”, “Average”, “Poor” etiketleri (Şekil 25) çıktı olarak alınmış, böylelikle embriyo kalite derecesi tahminlenmeye çalışılmıştır.

Tablo 12. Embriyo kalite derecelendirmesinde makine öğrenmesi (Model 1)

Input		
	Kısaltma	Aralık(Range)
Age	Age	Age Gr1 (21-34) Gr2(35-38)
Ovulasyon için kullanılan GnRH agonisti(Ovitrelle:1, Gonapeptyl:0)	Ovu	0-1
Kullanılan Protokol (Long Agonist:1, Antagonist:0, Shor agonist:2, Progestin Primed: 3)	Prot	133 (75,1)
Folikül Çapı dOR	Day	0-25
Elde Edilen D3 Embryo Kalite Hücre Sayısı	CellNum	0-16
Elde Edilen D3 Embryo Kalitesi Fragmentasyon	Frag	0-15
Elde Edilen D3 Embryo Kalitesi (BUE:0, bue:1, BE:2, BB:3)	Bue	0-1-2-3
Outputs		
	Kısaltma	Aralık(Range)
Elde edilen D5 embryo kalitesi blastokist ekspansiyonu	BE	1-2-3-4-5-6
Elde edilen D5 embryo kalitesi ICM (A:1,B:2,C:3)	ICM	1-2-3

Elde Edilen D5 Embryo
kalitesi TE(A:1,B:2,C:3)

TE

1-2-3

IVF Transfer Outcome by Embryo Morphology

Grading		Pregnancy Rate	Live Birth Rate
"Excellent"	3AA 4AA 5AA 6AA	65.0%	50.0%
"Good"	3AB 5AB 3BA 5BA 4AB 6AB 4BA 6BA	59.3%	49.7%
"Average"	3BB 4BB 5BB 6BB	50.3%	42.3%
"Poor"	4BC 6BC 5CB 5BC 4CB 6CB	33.3%	25.0%

DOI: 10.4103/0366-6999.232906

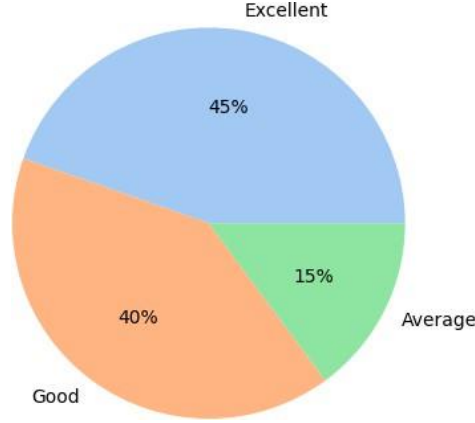
Şekil 25. Emriyo derecelendirme skalası [19]

Model 1'in 259 kayıttan oluşan verisinde, Şekil 25 kapsamında sunulan sınıflandırmaya dahil olmayan 2AA, 2AB, 1CC gibi etiketler göz ardı edilmiştir. Ayrıca, Şekil 15'deki "Poor" sınıfına ait sadece bir kayıt olduğundan, bu sınıf dikkate alınmamıştır. Dolayısıyla, Model 1'de 121 kayıttan oluşan veri ile çalışılmıştır.

Age, Ovu, Prot, Day, CellNum, Frag, Bue değişkenleri input olarak alınıp, hedef değişken (çıktı veya target) de "Excellent", "Good", "Average" etiketleriyle tahminlenmeye çalışılmıştır. Bu model, çıktı ikiden fazla değer (üç değer) içerdiğinden çok sınıflı (multi-class) olarak değerlendirilmektedir.

Makine öğrenme algoritmaları, genellikle sayısal verilerle daha iyi çalışır. Ancak, birçok veri seti kategorik (nominal veya ordinal) veriler içerebilir. Bu tür verileri sayısallaştırmak, algoritmaların bu verileri işlemesini ve model oluşturmalarını kolaylaştırır. Etiket kodlaması (Label Encoding), özellikle kategorik verileri sayısal değerlere dönüştürmek için kullanılan bir veri işleme tekniğidir. Dolayısıyla, modelin çıktısı olan kategorik yapıdaki "embriyo kalite derecesi" için "Excellent" etiketine 2, "Good" etiketine 1, "Average" etiketine 0 sayısal değerleri atanarak sıralı etiketleme (ordinal encoding) uygulanmıştır.

Hedef değişkenin dağılımı, hangi makine öğrenme algoritmasının kullanılacağına, hangi ön işleme adımlarının yapılacağına ve modelin nasıl değerlendirileceğine dair önemli bir etkiye sahip olabilir. Bu nedenle veri analizi ve model oluşturma sürecinde hedef değişkenin dağılımını dikkate almak önemli olduğundan, ilgili veride hedef değişken dağılımı oluşturulmuş ve Şekil 26'da sunulmuştur. İlgili dağılım dikkate alınarak, XGBoost modeli seçilmiştir.



Şekil 26. Hedef Değişken dağılımı

XGBoost (eXtreme Gradient Boosting), Chen ve Guestrin tarafından geliştirilen, genellikle yapısal verilerin sınıflandırma ve regresyon problemleri için kullanılan makine öğrenimi alanında bir topluluk ağacı algoritmasıdır[20]. Friedman'ın gradyan artırma algoritmasına[21] dayalı olarak geliştirilmiştir[22]. XGBoost, tahmin performansı tek başına kullanılan bireysel tekniklerden daha iyi olan, birleştirilmiş bir model üretmek için karar ağaçlarının verimli bir şekilde uygulanmasından oluşan kolektif bir modeldir. Model karmaşıklığını azaltmak, aşırı öğrenmeyi önlemek ve öğrenme sürecini daha hızlı hale getirmek için amaç fonksiyonunda normalizasyon kullanılmaktadır[23].

XGBoost algoritmasının açıklaması aşağıdaki gibidir[24]:

$D = \{(x_i, y_i)\}$, n örnek ve m özellikten oluşan bir veri kümesi olsun. Kolektif ağaç modeli, hedefi tahmin etmek için K toplamsal fonksiyonunu kullanır:

$$\hat{y}_i = \Phi(x_i) = \sum_{k=1}^K f_k(x_i), f_k \in F$$

Burada F , regresyon ağaçlarının uzayıdır ve $F = \{f(x) = \omega_{q(x)}\}$, $(q: R^m \rightarrow T, \omega \in R^T)$ şeklinde tanımlanır. Burada q ağaçların yapısını, ω yaprağın ağırlığını ve T ağaçtaki yaprak sayısını gösterir. Ayrıca f_k terimi, bağımsız bir ağaçla ilgili q ve ω 'ye karşılık gelen bir fonksiyondur. XGBoost'un amaç fonksiyonu şu şekilde minimize edilir:

$$L(\Phi) = \sum_i l(\hat{y}_i, y_i) + \sum_k \Omega(f_k)$$

$$\Omega(f) = \gamma T + \frac{1}{2} \lambda \|\omega\|^2$$

Burada $l(\hat{y}_i, y_i)$, ölçülen ve tahmin edilen değerler arasındaki farkı hesaplamak için kullanılan dışbükey bir kayıp fonksiyonudur, $\hat{y}_i$ tahmin edilen değer, y_i ölçülen değerdir, Ω ise aşırı öğrenmeyi önlemek için modelin karmaşıklığını cezalandıran bir düzenleme terimidir.

Bir makine öğrenme modelinin performansını değerlendirmek ve modelin genelleme yeteneğini ölçmek için, veri setinin eğitim (train) ve test olarak iki farklı alt kümeye bölünmesine "veri bölünmesi" (data splitting) denir. Bu işlem, makine öğrenimi ve veri

analizi projelerinin temel adımlarından biridir ve modelin eğitilmesi ve test edilmesi için kullanılan verileri belirlemek için yapılır. Böylece, varsa modelin aşırı uyma (overfitting) veya aşırı genelleme (underfitting) gibi problemleri tespit edilebilip, modelin ne kadar iyi çalıştığı daha güvenilir bir şekilde değerlendirilebilir.

Model 1’de dikkate alınan veri toplamda 121 kayıttan oluşmaktadır. Bu verinin %80’i eğitim, %20’si test için ayrılmıştır. Böylece 96 kayıt eğitim, 25 kayıt ise test için kullanılmıştır.

Bir modelin performansını artırmak veya en iyi sonuçları elde etmek için hiperparametrelerin (modelin yapılandırma ayarları) belirlenmesi ve ayarlanması süreci makine öğrenmesinde hiperparametre optimizasyonu olarak tanımlanır. Hiperparametreler, modelin davranışını ve performansını etkileyen ayarlar olup, manuel olarak veya otomatik olarak optimize edilirler.

Seçilen XGBoost modeli için hiperparametre optimizasyonu “Grid-Search” yöntemi ile yapılmıştır. Grid search, bir makine öğrenimi modeli için en iyi hiperparametre kombinasyonunu sistematik olarak aramak için kullanılan bir hiperparametre optimizasyon tekniğidir. Burada her hiperparametre için denenecek olası değerlerin bir aralığı veya listesi belirtilir.

Model 1 uygulamasında hiperparametre optimizasyonu

```
param_grid = {  
    'max_depth': [3, 6, 9],  
    'learning_rate': [0.1, 0.5, 1],  
    'n_estimators': [50, 100, 200],  
}
```

ile yapılmıştır.

Bir makine öğrenimi algoritmasının performansını ölçmek için farklı metrikler ve değerlendirme yöntemleri kullanılır. Performansın doğru bir şekilde değerlendirilmesi, modelin ne kadar iyi çalıştığını anlamak ve geliştirmek için önemlidir. Bir makine öğrenimi algoritmasının performansını ölçmek için kullanılan temel metriklerden biri, **karmaşıklık matrisi** (Confusion matrix)’dir. Bu matris, modelin tahminlerini gerçek sınıflarla karşılaştırarak, sınıflandırma işleminin doğruluğunu ve performansını ölçmek için kullanılır ve aşağıdaki dört temel terimden oluşur:

1. Doğru Pozitifler (True Positives - TP): Modelin pozitif sınıfı doğru bir şekilde tahmin ettiği durumların sayısıdır.

2. Doğru Negatifler (True Negatives - TN): Modelin negatif sınıfı doğru bir şekilde tahmin ettiği durumların sayısıdır.

3. Yanlış Pozitifler (False Positives - FP): Modelin aslında negatif olan bir örneği pozitif olarak sınıflandırdığı durumların sayısıdır.

4. Yanlış Negatifler (False Negatives - FN): Modelin aslında pozitif olan bir örneği negatif olarak sınıflandırdığı durumların sayısıdır.

Karmaşıklık matrisi, bu dört terimi Tablo 1’de verilen bir matris içinde görselleştirir:

Tablo 12. Karmaşıklık matrisi

	Tahminlenen Negatif	Tahminlenen Pozitif
Gerçek Negatif	TN	FP
Gerçek Pozitif	FN	TP

Gebe olup olmama durumu ile karmaşıklık matrisi bileşenlerini açıklayabilmek için bir gebelik testi dikkate alınsın. Bu senaryoda, iki temel sınıf vardır:

Pozitif (Positive - P): Bir kişinin gebelik olduğu durumu temsil eder.

Negatif (Negative - N): Bir kişinin gebelik olmadığı durumu temsil eder.

Gebelik testi sonuçları ve gerçek gebelik durumlarına göre karmaşıklık matrisi şu şekilde olabilir:

TP: Test pozitif çıktığında ve kişi gerçekten gebelik olduğunda, bu durumu temsil eder. Yani test gebeliği doğru bir şekilde tahmin etmiştir.

TN: Test negatif çıktığında ve kişi gerçekten gebelik olmadığında, bu durumu temsil eder. Yani test, gebelik olmadığını doğru bir şekilde tahmin etmiştir.

FP: Test pozitif çıktığında, ancak kişi gerçekte gebelik değilse, bu durumu temsil eder. Bu durum, testin gebelik olmayan bir kişiyi gebelik olarak tahmin ettiği durumdur.

FN: Test negatif çıktığında, ancak kişi gerçekte hamile ise bu durumu temsil eder. Bu durum, testin gebelik olan bir kişiyi gebelik olmayan bir kişi olarak tahmin ettiği durumdur.

Karmaşıklık matrisi bileşenleri aracılığıyla tanımlanan diğer performans değerlendirme metriklerinden bazıları şu şekildedir:

Doğruluk (Accuracy): Doğru tahminlerin toplam tahminlere oranını ifade eder. Doğruluk metrik formülü şu şekildedir:

$$\text{Doğruluk} = \frac{TN + TP}{TN + FP + FN + TP}$$

Recall (Duyarlılık): Doğru pozitif olarak tahmin edilen örneklerde, gerçekten pozitif olanların oranını ifade eder. Literatürde “duyarlılık (sensitivity)” veya “True positive rate” değeri olarak da bilinmektedir. Duyarlılık, doğru pozitiflerin ne kadar iyi tahmin edildiğini ölçer. Duyarlılığın matematiksel formülü şu şekildedir:

$$\text{Duyarlılık} = \frac{TP}{TP + FN}$$

Hassasiyet (Precision): Pozitif olarak tahmin edilen örneklerde, gerçekten pozitif olanların oranını ifade eder. Hassasiyetin matematiksel formülü şu şekildedir:

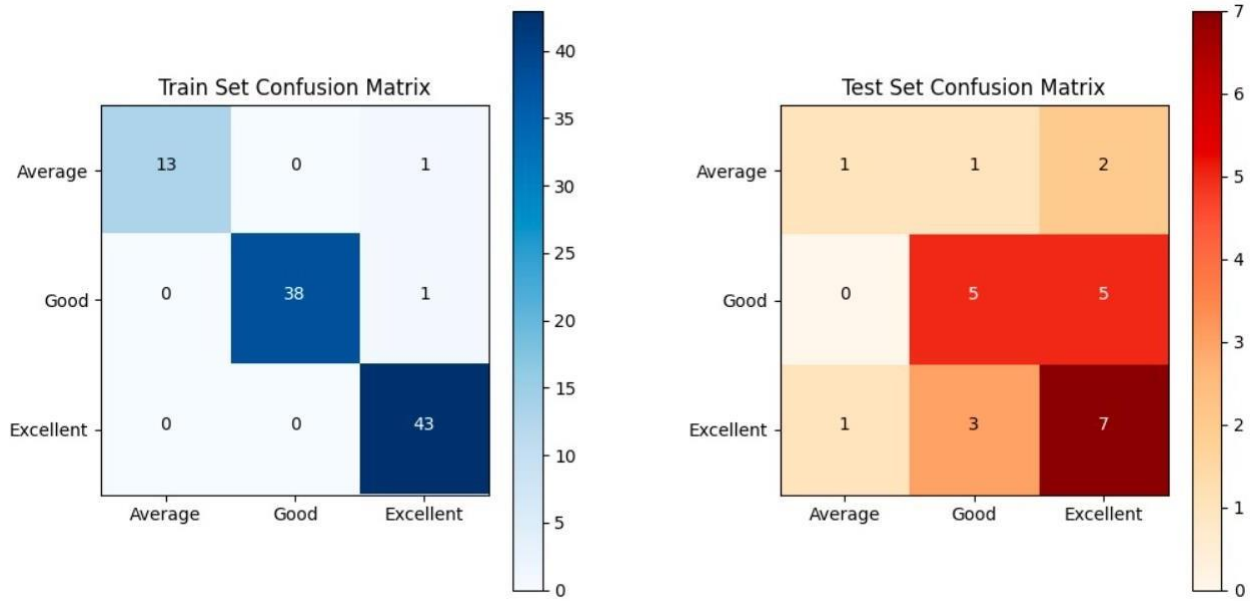
$$\text{Hassasiyet} = \frac{TP}{TP + FP}$$

F1 Skoru: Hassasiyet ve duyarlılığın harmonik ortalamasıdır. Dengesiz sınıfların olduğu veri setlerinde kullanışlıdır. F1 skoru, modelin hem yanlış pozitifleri (FP) hem de yanlış negatifleri (FN) minimize etmeye çalıştığı bir dengeyi ölçer. Yüksek bir F1 skoru, hem hassasiyetin hem de duyarlılığın yüksek olduğu bir modeli gösterir ve bu da modelin hem yanlış pozitifleri hem de yanlış negatifleri minimize etmeye çalıştığı anlamına gelir. F1 skorunun matematiksel formülü şu şekildedir:

$$\text{F1 Skoru} = 2 * \frac{\text{Hassasiyet} * \text{Duyarlılık}}{\text{Hassasiyet} + \text{Duyarlılık}}$$

Model 1 kapsamında uygulanan XGBoost algoritması, optimize edilen parametreler ile işletilmiş, eğitim seti için doğruluk (accuracy) ve f1 skor değerleri sırasıyla 0.875 ve 0.87 olarak elde edilmiştir. Bu değerler, test seti için ise 0.56 ve 0.55’tir. Model 1 için uygulanan

XGBoost algoritmasındaki eğitim ve test setine ait karmaşıklık matrisleri Şekil 27’de sunulmuştur.



Şekil 27. Eğitim ve test için karmaşıklık matrisleri

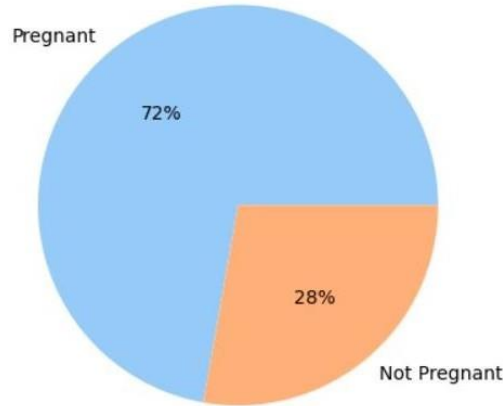
Eğitim seti ile test seti arasındaki doğruluk ve f1 skor değerleri arasındaki bu önemli farklar, makine öğrenimi modelinde yeterince iyi bir tahminleme yapılamadığını gösterir. Bu duruma genellikle aşırı uyma adı verilir. Aşırı uyma, bir makine öğrenimi modelinin eğitim verilerini çok iyi öğrenmesi durumunda ortaya çıkar. Böylece, model eğitim setinde son derece iyi bir performans sergilemekte ancak modelin tanımadığı yeni (test) veri setinde tahminlemesi daha zayıf kalmaktadır. Bu değerlendirmeyi, Şekil 27 ile verilen karmaşıklık matrisleri de doğrulamaktadır. Eğitim verisine ait matriste neredeyse tüm elemanlar matrisin köşegeninde oluşmuş, yani doğru sınıflandırma yapılabilmektedir. Test verisine ait matriste ise “Average” sınıfında olan 4 kayıttan 3’ü, “Good” sınıfında olan 10 kayıttan 5’i, “Excellent” sınıfında olan 11 kayıttan 4 tanesi doğru sınıflandırılmamıştır. Sonuç olarak, model burada eğitim setinde iyi bir performans gösterse de test setinde eğitim setindeki başarıyı gösterememiştir. Dolayısıyla, Model 1’deki yedi adet girdinin hedef çıktı olan embriyo kalite derecelerini yeterince iyi tahminleyemediği gözlenmiş, modelin kullanılabilirliği uygun bulunmamıştır.

4.2.2 Gebelik durumunun tahminlenmesinde makine öğrenmesi tekniklerinin kullanımı (Model 2)

Model 2’de Yaş, Ovu, Protokol, Day, CellNum, Frag, Bue, BE, ICM, TE 10 adet girdi, gebelik durumu ise çıktı olarak alınmış, böylelikle gebelik durumu tahminlenmeye çalışılmıştır.

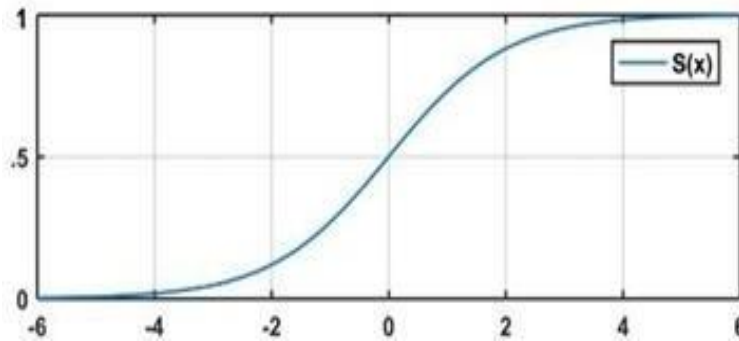
Model 2’de gebelik durumu tahminlendiği için, sadece embriyo transfer edilen hasta kayıtları dikkate alınmış, böylelikle 54 kayıttan oluşan veri seti üzerinde çalışılmıştır. Modelin çıktısı olan “Gebelik durumu” kategorik yapıda olduğundan, “Gebe” çıktısına 1, “Gebe değil” çıktısına 0 sayısal değerleri atanarak etiket kodlaması yapılmıştır. Görüldüğü gibi, modelin çıktısı ikili sınıflandırmaya sahiptir. Dolayısıyla, Model 2’ye lojistik regresyon ve XGBoost

algoritmaları uygulanmıştır. Bu seçimde, hedef değişkenin düzgün olmayan dağılıma sahip olması (Şekil 28) da etkili olmuştur.



Şekil 28. Hedef Değişken dağılımı

Lojistik regresyon, istatistikte iki sınıflı değişkenlerin sınıflandırılması için kullanılır. Lojistik regresyon birden fazla bağımsız değişken ile kategorik bir bağımlı değişken arasındaki ilişkiyi bir eğri ile göstererek gerçekleşecek olan durumun olasılığını tahmin eder. Bağımsız değişkenler kategorik ve sürekli değer olabilir ancak bağımlı değişken kategorik olmak zorundadır. Lojistik regresyon olayların gerçekleşme zamanlarını değil, bir olayın karar verme durumunda yani başarılı-başarısız, evet-hayır, hasta-sağlıklı gibi ikili sonuçlara odaklandığı modeller için uygundur ve lojistik regresyon tarafından bu kategorik değerlere "Evet" ise 1 ve "Hayır" ise 0 ifadesi olacak şekilde bir katsayı uygulanır. Lojistik regresyon bir veya birden fazla değişkene bağlı ikili (binary) yanıt olasılıklarını bulmak için genel olarak sigmoid fonksiyonunu kullanır ve bu fonksiyon ile en uygun parametreleri bulur. Sigmoid fonksiyonu S ve sigmoid fonksiyon girdisi x , Şekil 19’de gösterilmektedir[25].



Şekil 29. Sigmoid fonksiyonu

$$S(x) = \frac{1}{(1+e^{-x})}, \quad x \in R, S(x) \in (0,1)$$

x doğrusal regresyon denkleminin sonucu olarak,

$x = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n$, burada $b_0, b_1, b_2, \dots, b_n$ ağırlık katsayıları ve $x_1, x_2, \dots, x_n$ girdi özellikleri olmak üzere Sigmoid fonksiyona yazıldığında, Sigmoid fonksiyonu 0 ve 1 arasında bir olasılık değeri üretir ve bu olasılık değerine göre 1 veya 0 olarak bir sınıf ataması yapılır. Yani, modelin çıktısı, belirli bir özellik seti için sınıf olasılıklarını verir. Sınıf olasılıkları, lojistik fonksiyonun giriş değerlerinin sonucudur. Sınıflandırma probleminde her zaman 1 sınıfına ait olma olasılığı hesaplanır. Başka deyişle, sınıf olasılıkları, lojistik fonksiyonun giriş değerlerinin sonucudur .

$$P(y = 1|x) = S(x), P(y = 0|x) = 1 - S(x)$$

Burada y , sınıf etiketini ve x , özellik vektörünü temsil eder. Sonuç olarak, lojistik regresyon matematiksel olarak girdi özellikleri ve ağırlık katsayıları arasındaki lineer ilişkiyi kullanarak sınıflandırma yapar. Lojistik regresyon fizik, ekonomi, siyaset bilimleri gibi alanlarda kullanılmasıyla birlikte, tıp alanında da yoğun bir şekilde kullanılmaktadır[26].

Model 2’de dikkate alınan veri toplamda 54 kayıttan oluşmaktadır. Bu verinin %80’i eğitim, %20’si test için ayrılmıştır. Böylece 43 kayıt eğitim, 11 kayıt ise test için kullanılmıştır.

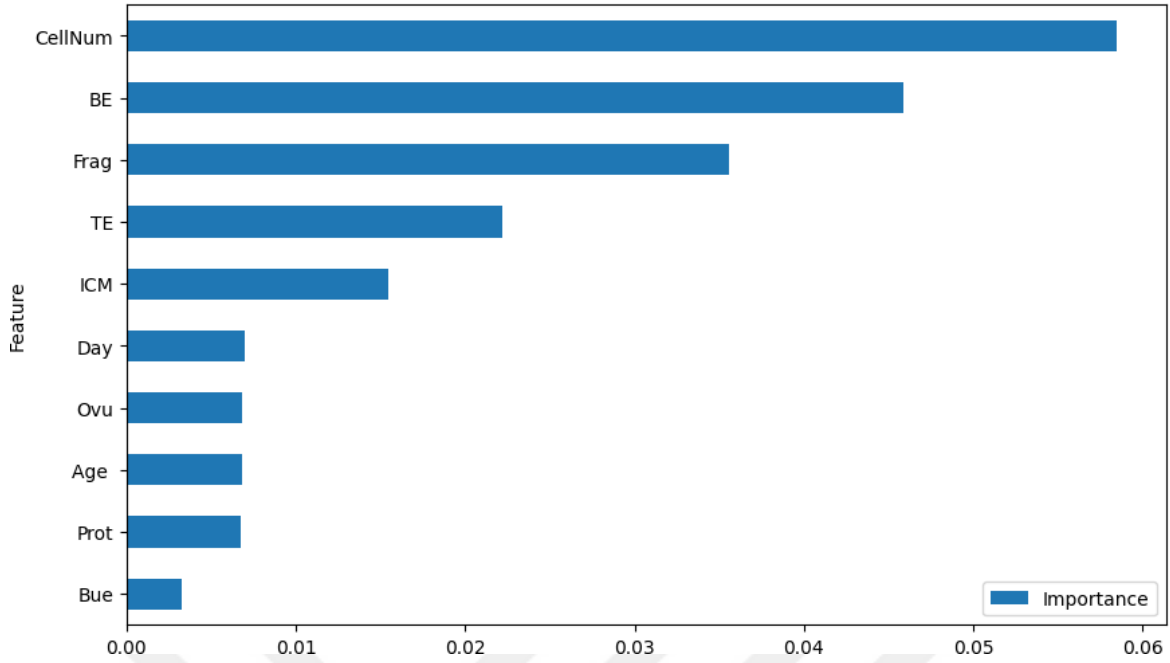
Lojistik regresyon algoritmasının hiperparametreleri

```
C=1.0  
dual=False  
fit_intercept=True  
intercept_scaling=1  
max_iter=200  
multi_class=auto  
penalty=l2  
solver=lbfgs  
tol=0.0001  
verbose=0  
warm_start=False
```

olarak alındığında eğitim seti için doğruluk ve f1 skor değerleri sırasıyla 0.74 ve 0.70 olarak elde edilmiştir. Bu değerler, test seti için ise 0.45 ve 0.48’dir. Eğitim ve test verisi performans ölçütleri arasındaki büyük farklar, aşırı uyma belirtici olduğundan iyi bir tahminleme yapılamadığı sonucuna varılmıştır.

Veri kümesindeki girdilerin hangilerinin uygulanan model için en önemli veya en bilgilendirici olduğunu belirlemek ve gereksiz veya düşük katkı sağlayan girdileri elemek amacıyla öznitelik seçimi (Feature Selection) uygulanabilir. Öznitelik seçiminde uygulanan en yaygın yöntemlerden biri öznitelik önem (feature importance) sıralamasıdır. Modelin sonuçlarında hangi girdilerin daha etkin olduğu ve bu sonuçların nasıl elde edildiğini anlayabilmek için uygulanır. Öznitelik önemi, bir makine öğrenimi modelinin eğitimi sırasında hangi girdilerin tahmin sonuçları üzerinde ne kadar etkili olduğunu belirlemek için kullanılan bir kavramdır. Öznitelik önemi, modelin açıklanabilirliğini artırmak, gereksiz öznitelikleri tanımlamak ve veri keşfi yapmak için kullanılır.

Lojistik regresyon modeli için öznitelik önem sıralaması Şekil 30’deki gibidir.



Şekil 30. Öznitelik önem sıralaması

Öznitelik önem sıralamasında yüksek bir sıraya sahip olan öznitelikler (girdiler), modelin tahminlerini belirleyen önemli faktörler olarak kabul edilir. Bu öznitelikler, hedef değişkeni (çıktıyı) açıklamada büyük bir etkiye sahip olabilir. Şekil 30 incelenirse, CellNum, BE, Frag, TE, ICM girdilerinin yüksek öneme sahip olduğu söylenebilir.

Öznitelik önem sıralamasında düşük bir sıraya sahip olan öznitelikler, modelin tahminlerine çok az veya hiç katkı sağlamayan özellikler olarak kabul edilirler. Bu öznitelikler, modelin karmaşıklığını artırabilirken tahminlerin kalitesini artırmaz. Bu tür özniteliklerin modelden çıkarılması veya dikkate alınmaması düşünülebilir. Şekil 30 incelenirse, Day, Ovu, Age, Prot ve Bue girdilerinin düşük öneme sahip olduğu söylenebilir.

Lojistik regresyon modelinin performansını arttırmak amacıyla,

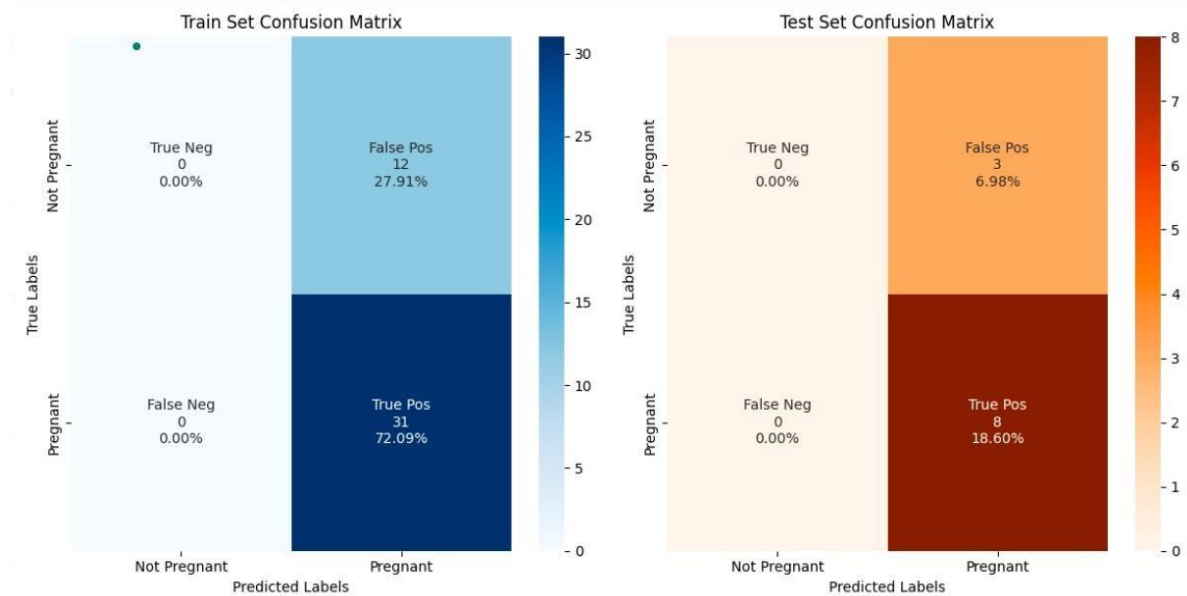
```
log_reg = LogisticRegression()  
solvers = ['newton-cg', 'lbfgs', 'liblinear']  
penalty = ['l2']  
c_values = [100, 10, 1.0, 0.1, 0.01]
```

kodu vasıtasıyla Grid-Search ile hiperparametre optimizasyonu yapılmış, buna istinaden

```
C=0.01  
dual=False  
fit_intercept=True  
intercept_scaling=1  
max_iter=200  
multi_class=auto  
penalty=l2  
solver=liblinear  
tol=0.0001
```

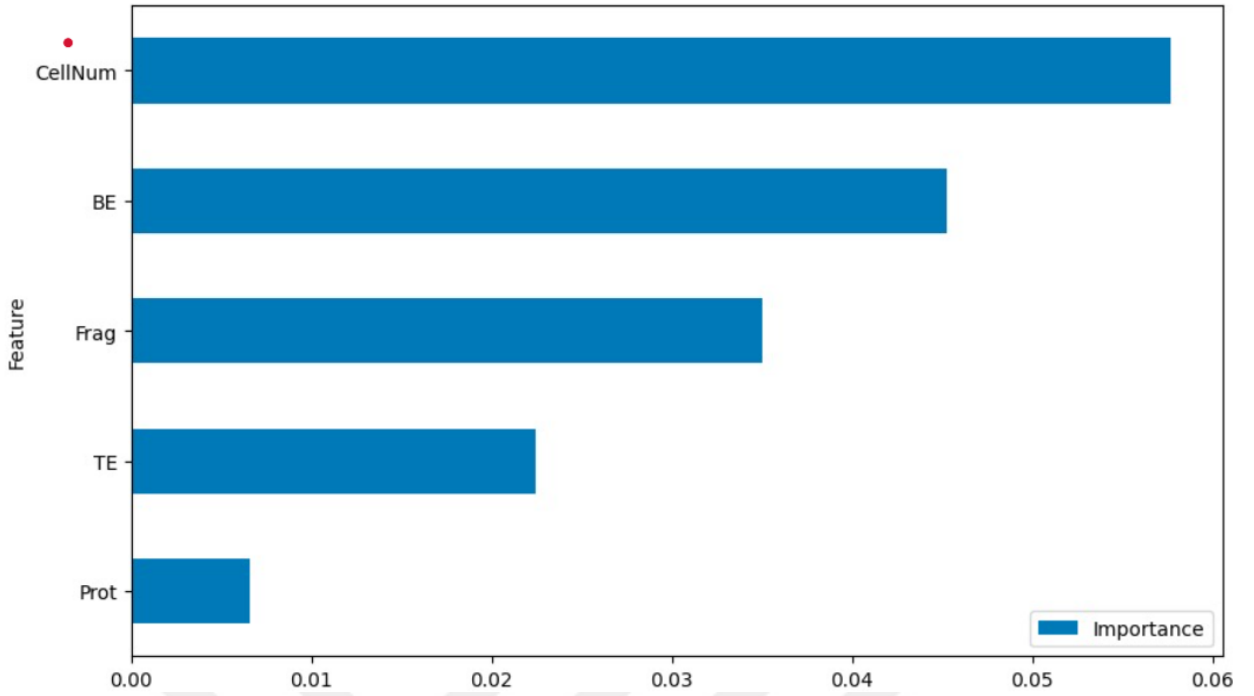
verbose=0
warm_start=False

hiperparametreleri bulunmuştur. Model 2 kapsamında, lojistik regresyon algoritması optimize edilen parametreler ile uygulanmış, eğitim seti için doğruluk ve f1 skor değerleri sırasıyla 0.72 ve 0.60 olarak elde edilmiştir. Bu değerler, test seti için ise 0.72 ve 0.61'dir. Model 2 için uygulanan lojistik regresyon algoritmasındaki eğitim ve test setine ait karmaşıklık matrisleri Şekil 31 'de sunulmuştur. Görüldüğü gibi, model eğitim veri setinde gebe olarak yer alan 31 hastanın hepsinin gebelik durumunu doğru tahmin etmiş, ancak gerçekte gebe olmayan 12 hastayı yanlış tahminleyerek yanlış pozitif (FP) sınıfına atamıştır. Aynı yorum test verisi için de geçerlidir. Böylece modelin, gerçekte gebe olmayan örnekleri tespit etme yeteneğinin olmadığı veya çok zayıf olduğu, dolayısıyla modelin performansının oldukça düşük olduğu gözlenmiş, dolayısıyla modelin kullanılabilirliği uygun bulunmamıştır.



Şekil 31. Eğitim ve test için karmaşıklık matrisleri

Öznitelik seçiminde kullanılan bir başka metot da “chi-kare öznitelik seçimi” dir. Bu yöntem, bir veri kümesindeki kategorik özniteliklerin (girdilerin) hedef değişkenle (çıktıyla) olan ilişkisini objektif bir şekilde değerlendirmek ve en önemli öznitelikleri belirlemek için kullanılan bir istatistiksel yöntemdir. Bu yöntem sayesinde, model performansını artırmak ve gereksiz öznitelikleri elerken modeli daha anlaşılır hale getirmek mümkün olur. Bilindiği gibi, Chi-kare testi, iki kategorik değişken arasındaki bağımsızlığı ölçer. Özellik seçiminde, genellikle her bir özellik (girdi) ile hedef değişken (çıktı) arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için kullanılır. Chi-kare değeri ne kadar yüksekse, özellik ile hedef değişken arasındaki ilişki o kadar güçlüdür. Buna bağlı olarak, Chi-kare öznitelik seçimi de genellikle veri kümesinin boyutunu azaltmak ve modellemek için en bilgilendirici özellikler korunmak istendiğinde kullanılır.



Şekil 32. Chi-kare öznitelik seçimi sonucu elde edilen girdilerin önem sırası.

Model 2 veri setine chi-kare öznitelik seçimi uygulandığında en iyi doğruluk değerleri, $n = 5$ için elde edilmiştir. Şekil 32’den görüldüğü gibi, CellNum, BE, Frag, TE ve Prot modelin tahmin sonuçlarında çıktığı en iyi tahminleyen en etkili değişkenler olarak bulunmuştur. Seçilen bu beş girdi ve gebelik durumunu belirten çıktı değişkeni ile lojistik regresyon modeli uygulandığında, hiperparametre optimizasyonu sonucu elde edilen modelle aynı doğruluk değerleri elde edilmiştir. Bu da uygulanan öznitelik seçimi yönteminin, lojistik regresyon modelinin performansı üzerinde etkili olmadığını göstermekte ve yine modelin uygulanabilir olmadığı sonucunu ortaya koymaktadır. Bu aşamada, lojistik regresyon modeli uygulanmasından istenilen performans elde edilmediği için, XGBoost algoritmasının uygulanmasına karar verilmiştir.

Şekil 31’den de görüldüğü gibi, hedef değişken dağılımı %72’ye %28’dir. Bu da verideki sınıflara ait toplam kayıt sayılarında bir dengesizlik olduğunu göstermektedir. Bunun giderilebilmesi için kullanılan bir metrik de dengesizlik oranıdır. Literatürde Sınıf Oranı (imbalanced ratio, class ratio) olarak da bilinen bu oran, bir sınıflandırma problemi içindeki farklı sınıflar arasındaki dengesizliği ölçen bir metriktir. Genellikle, azınlık sınıfındaki örneklerin sayısını çoğunluk sınıfındaki örnek sayısına bölerek hesaplanır:

$$\text{Dengesizlik Oranı} = \frac{\text{Azınlık Sınıfındaki Örnek Sayısı}}{\text{Çoğunluk Sınıfındaki Örnek Sayısı}}$$

Makine öğreniminde dengesiz veri kümeleriyle başa çıkmak önemlidir, çünkü model daha fazla örnek içeren sınıfı diğerine göre daha iyi öğrenme eğilimindedir ve dolayısıyla az örnek içeren sınıfları ihmal edebilir. Böylece, azınlık sınıfının performansı olumsuz etkilenebilecektir. Bu durum, Şekil 31’de verilen lojistik regresyon karmaşıklık matrislerinden de görülmektedir. Eğitim veri setinde, gebe olan 31 kaydın hepsi doğru tahminlenmiş, ancak gebe olmayan 12 kayıttan hiçbirisi doğru sınıfta tahminlenememiştir. Benzer şekilde, test veri setinde gebe olan 8 kaydın hepsi doğru tahminlenmiş, ancak gebe

olmayan 3 kayıttan hiçbirisi doğru sınıfta tahminlenememiştir. Bu da gebe olmayanların sınıflandırıldığı negatif sınıftaki kayıtlar için, hiç doğru tahmin yapılamadığını göstermektedir. Yani uygulanan bu model, pozitif sınıfa oranla çok daha az kayda sahip olan negatif sınıfını tahminlemede başarısız olmuştur.

XGBoost algoritmasında dengesizlik oranı, özellikle dengesiz sınıflara sahip veri setleri üzerinde çalışırken kullanılan bir hiperparametre olan “scale_pos_weight” aracılığıyla modele aktarılabilir. Bu parametre, modelin eğitimi sırasında sınıf dengesizliğiyle başa çıkmasına yardımcı olur. Böylece, azınlık sınıfının daha fazla vurgulanması ve modelin bu sınıfı daha iyi öğrenmesi sağlanır.

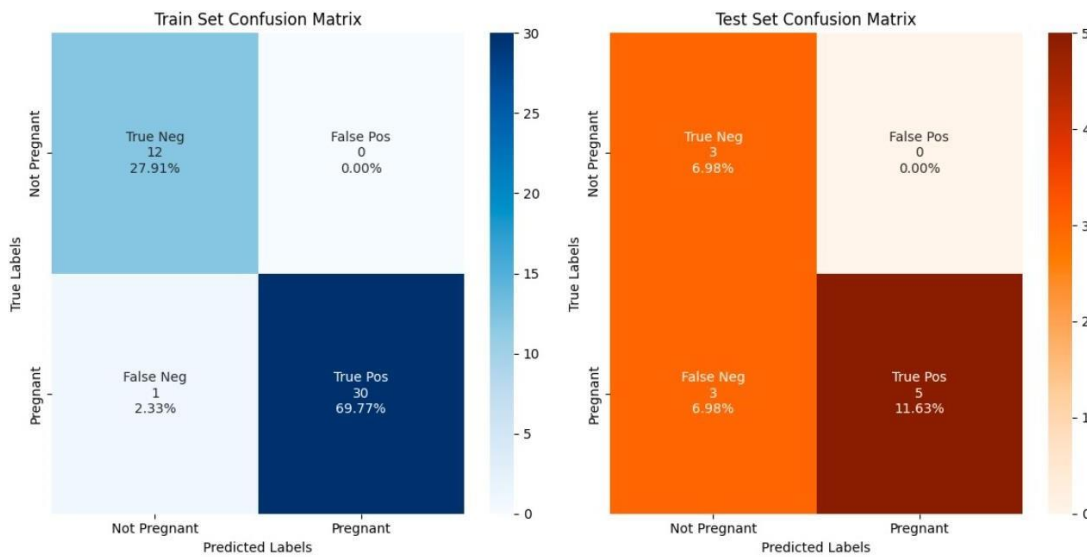
Model 2 kapsamında, veri dengesizliğinin etkisini azaltmak ve daha iyi bir performans elde etmek için 31 i gebe 12 si gebe olmayan kayıttan oluşan eğitim veri setine ait dengesizlik oranı

$$\text{Dengesizlik Oranı} = \frac{\text{Gebe Olmayan Kayıt Sayısı}}{\text{Gebe Kayıt Sayısı}} = \frac{12}{31} = 0.3871$$

olarak hesaplanmış, böylece XGBoost algoritmasında “scale_pos_weight” parametresi, 0.3871 olarak alınmıştır. Sonuç olarak,

```
objective=binary:logistic
enable_categorical=False
learning_rate=0.25
max_depth=5
missing=nan
n_estimators=100
scale_pos_weight=0.3871
```

hiperparametreleriyle XGBoost algoritması uygulanmış, eğitim seti için doğruluk ve f1 skor değerleri sırasıyla 0.98 ve 0.98 olarak elde edilmiştir. Bu değerler, test seti için ise 0.73 ve 0.74’dür. Model 2 için uygulanan XGBoost algoritmasındaki eğitim ve test setine ait karmaşıklık matrisleri Şekil 9’da sunulmuştur.



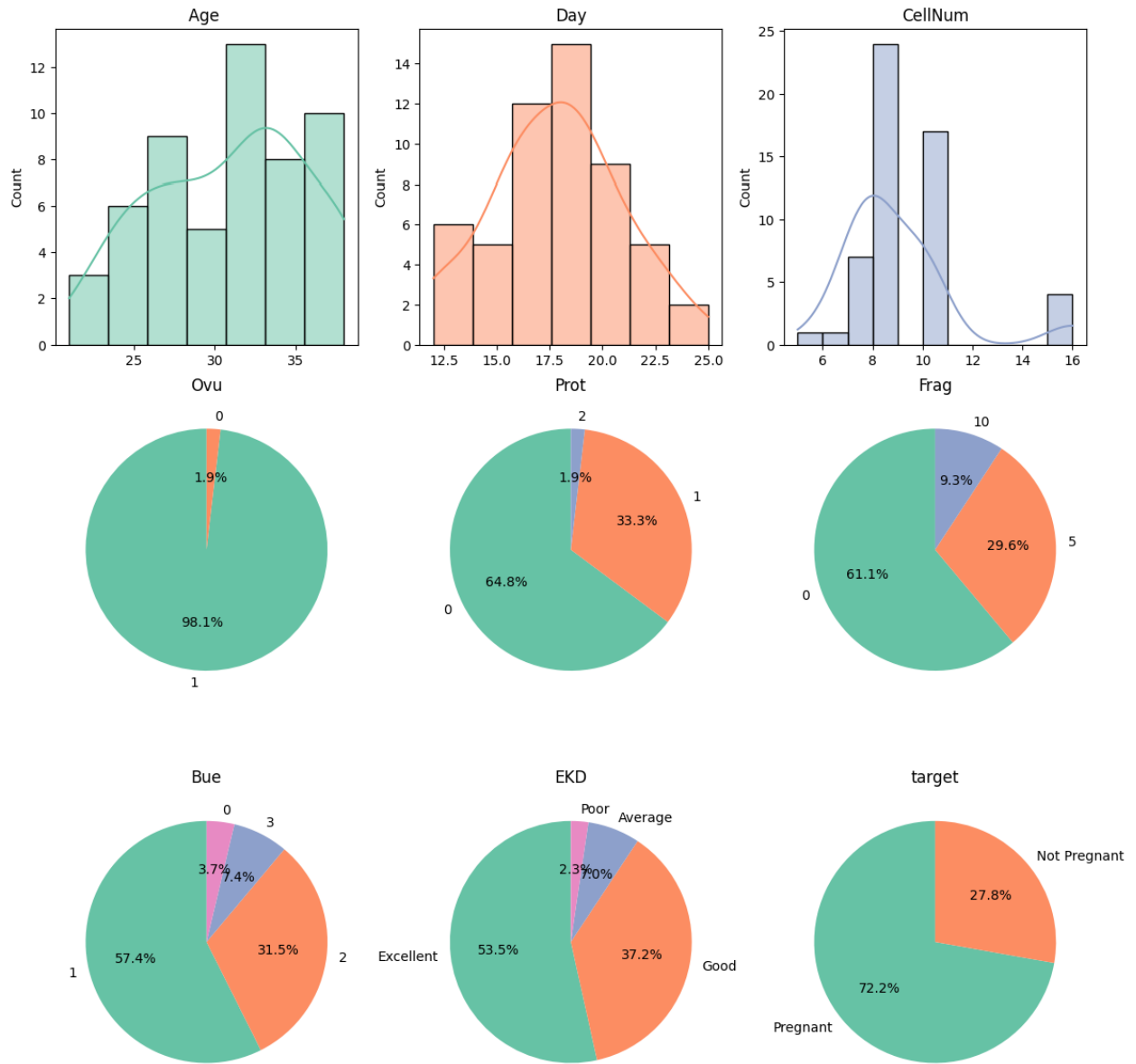
Şekil 33. Eğitim ve test için karmaşıklık matrisleri

Görüldüğü gibi, model eğitim veri setinde gebe olarak yer alan 31 hastanın 30 tanesinin gebelik durumunu doğru belirlemiş, 1 adet kaydın tahmininde ise yanılmıştır. Bunun yanında, model gerçekte gebe olmayan 12 kaydı ise doğru sınıfta tahminlemiştir. Test veri setinde ise model, 8 gebe kayıttan 3 tanesi yanlış tahmin ederken, 3 gebe olmayan kaydı doğru tahminlemiştir. Bu sonuçlardan, modele dahil edilen dengesizlik oranının negatif sınıfın tahmininde önemli oranda iyileştirme yapmış olduğu görülmüştür. XGBoost algoritmasının lojistik regresyon algoritmasına kıyasla eğitim verisindeki doğruluk (0.72 → 0.98) ve f1 skorları (0.60 → 0.98) oldukça artmış olmasına rağmen, test verisindeki doğruluk (0.72 → 0.73) ve f1 skorlarında (0.61 → 0.74) büyük bir artış gözlenmemiştir. Bu durum, eğitim verisinde aşırı uyma durumu oluştuğunu, yani modelin veriyi ezberlediğini ve yeterince iyi bir tahminleme yapılamadığını göstermektedir. Sonuç olarak, model eğitim setinde son derece iyi bir performans sergilemekte ancak modelin tanımadığı yeni (test) veri setinde tahminlemesi daha zayıf kalmaktadır. Dolayısıyla, Model 2'deki on adet girdinin çıktısı olan gebelik durumunu yeterince iyi tahminleyemediği söylenebilir.

4.2.3 Gebelik durumunun tahminlenmesinde embriyo kalite derecesinin de girdi olarak alındığı makine öğrenmesi tekniklerinin kullanımı (Model 3)

Model 3'de Age, Ovu, Prot, Day, CellNum, Frag, Bue girdilerinin yanısıra "BE+ICM+TE" derecelendirmesinin Şekil 25'de verilen sınıflandırmadan elde edilen etiketi de "Embriyo Kalite Derecesi (EKD)" ismiyle bir girdi olarak alınmıştır. Kategorik yapıdaki EKD girdisi için "Excellent" etiketine 3, "Good" etiketine 2, "Average" etiketine 1, "Poor" etiketine 0 sayısal değerleri atanarak sıralı etiketleme uygulanmıştır. Modelde, gebelik durumu ise çıktı olarak alınmış, ilgili 8 girdi ile gebelik durumu tahminlenmeye çalışılmıştır.

Model 3'de gebelik durumu tahminlendiği için, sadece embriyo transfer edilen 54 adet hasta kaydı ile analize başlanmıştır. Ancak, BE, ICM, TE parametrelerinin belirttiği, Şekil 25'de yer almayan embriyo kalite derecelerine sahip olan kayıtlar da silinerek, toplamda 43 kayıttan oluşan veri seti üzerinde çalışılmıştır. Modelin çıktısı olan "Gebelik durumu" kategorik yapıda olduğundan, "Gebe" çıktısına 1, "Gebe değil" çıktısına 0 sayısal değerleri atanarak etiket kodlaması yapılmıştır. Görüldüğü gibi, modelin çıktısı ikili sınıflandırmaya sahiptir. 43 kayıttan oluşan veriye ait dağılım grafikleri Şekil 34'de verilmiştir.



Şekil 34. Veriye ait dağılım grafikleri

İlk olarak veri seti %80 eğitim ve %20 test olarak ikiye ayrılmıştır. Böylece eğitim verisi 34, test verisi ise 9 kayıttan oluşmaktadır. Veri dengesizliğinin etkisini azaltmak ve daha iyi bir performans elde etmek için eğitim veri setindeki dengesizlik oranı

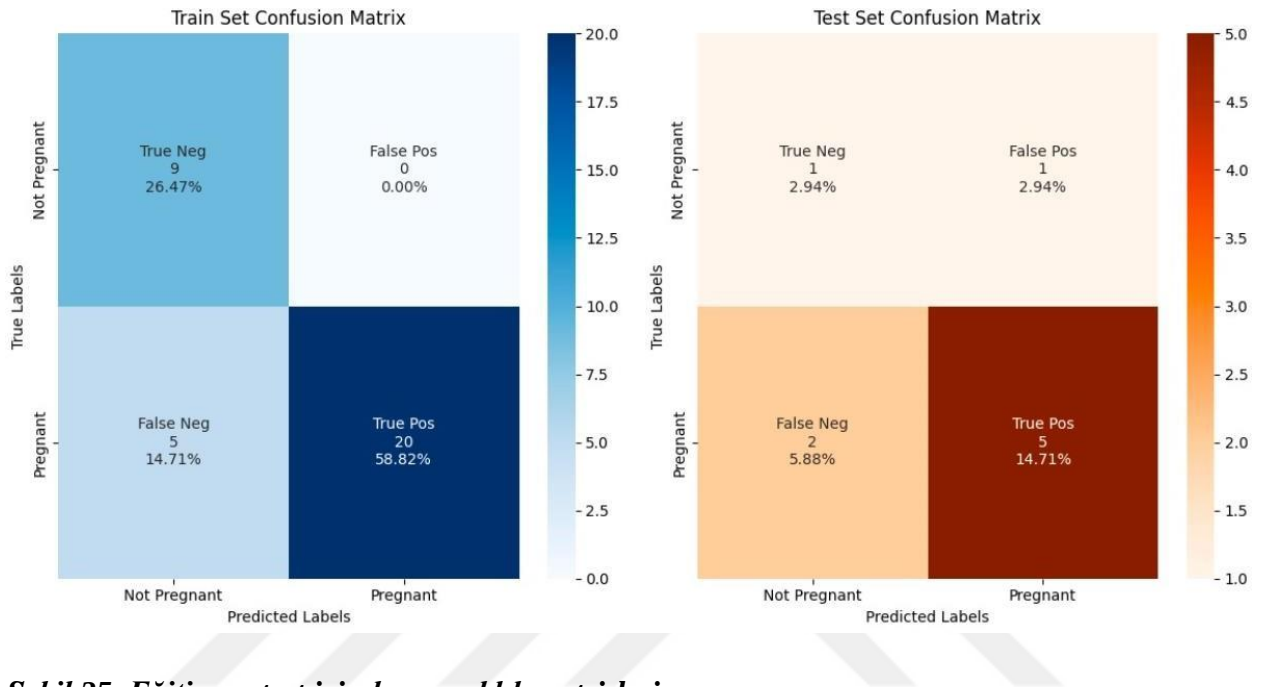
$$\text{Dengesizlik Oranı} = \frac{\text{Gebe Olmayan Kayıt Sayısı}}{\text{Gebe Kayıt Sayısı}} = \frac{9}{25} = 0.36$$

olarak hesaplanmış, böylece XGBoost algoritmasında “scale_pos_weight” parametresi 0.36 olarak alınmıştır. Seçilen sekiz girdi ve gebelik durumunu belirten çıktı değişkeni verisine, hiperparametre optimizasyonu sonucu elde edilen

```
objective=binary:logistic
enable_categorical=False
learning_rate=0.5
max_depth=5
```

```
missing=nan
n_estimators=300
scale_pos_weight=0.36
```

parametreleri ile XGBoost algoritması uygulanmış, eğitim seti için doğruluk ve f1 skor değerleri sırasıyla 0.85 ve 0.86 olarak elde edilmiştir. Bu değerler, test seti için ise 0.67 ve 0.69'dur. İlgili karmaşıklık matrisleri Şekil 35'de sunulmuştur.



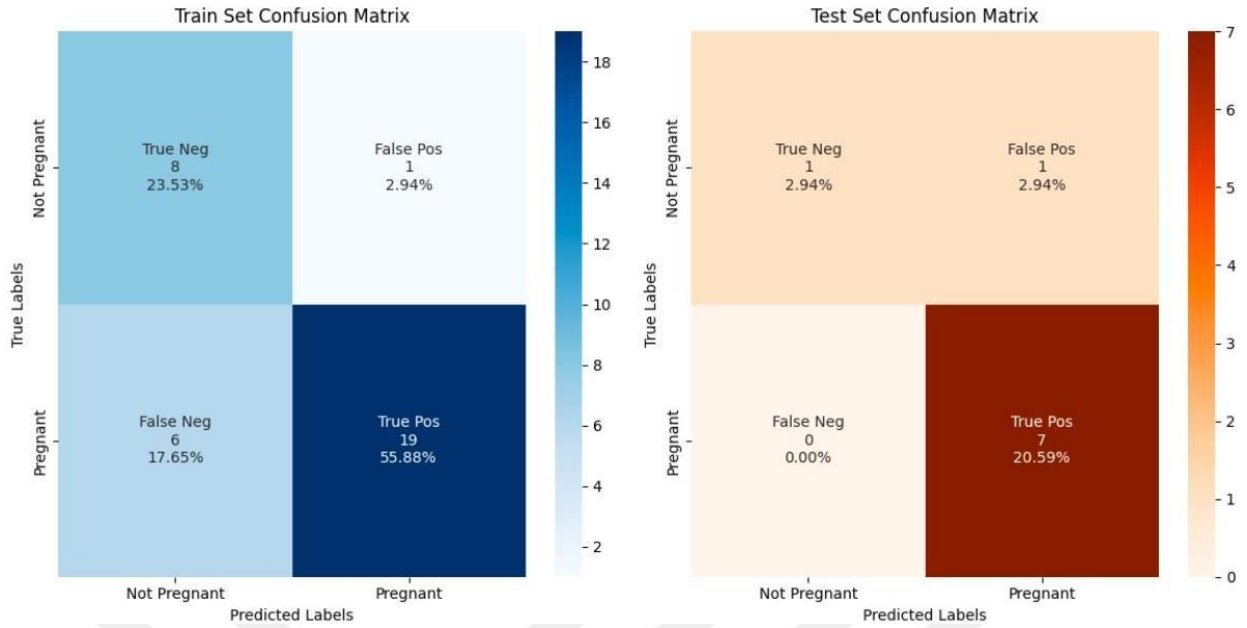
Şekil 35. Eğitim ve test için karmaşıklık matrisleri

Modeldeki öğrenme oranı yüksek olarak değerlendirildiğinden, modelin performansını daha da arttırabilmek için, veri setine chi-kare öznelilik seçimi uygulanmış, en iyi doğruluk değerleri, “Age”, “Ovu”, “Prot”, “CellNum”, “Frag”, “Label” girdilerini kapsayacak şekilde $n = 6$ için elde edilmiştir. Bu girdiler, modelin tahmin sonuçlarında çıktığı en iyi tahminleyen en etkili değişkenler olarak bulunmuştur.

Seçilen altı girdi ve gebelik durumunu belirten çıktı değişkeni verisine, hiperparametre optimizasyonu sonucu elde edilen

```
objective=binary:logistic
enable_categorical=False
learning_rate=0.5
max_depth=5
missing=nan
n_estimators=300
scale_pos_weight=0.36
```

parametreleri ile XGBoost algoritması uygulanmış, eğitim seti için doğruluk ve f1 skor değerleri sırasıyla 0.79 ve 0.81 olarak elde edilmiştir. Bu değerler, test seti için ise 0.88 ve 0.87'dir. İlgili karmaşıklık matrisleri Şekil 36'da sunulmuştur.



Şekil 36. Eğitim ve test için karmaşıklık matrisleri

Görüldüğü gibi, eğitim verisinde model, gerçekte gebe olan 25 kişiden 19'unu doğru, 6'sını yanlış tahminlemiştir. Gerçekte gebe olmayan 9 kişiden ise 8'ini doğru 1'ini yanlış tahminlemiştir. Test verisi için ise model, gerçekte gebe olan 7 kişiden tümünü doğru, gerçekte gebe olmayan 2 kişiden birini doğru belirlemiştir. Elde edilen bu sonuçlar, uygulanan chi-kare öznitelik seçimi yönteminin, XGBoost modelinin performansı üzerinde olumlu yönde etkili olduğunu ve tahminleme gücü daha yüksek bir model oluşturulduğunu göstermektedir. Eğitim veri seti ile karşılaştırıldığında test veri setinde elde edilen daha yüksek doğruluk ve f1 skoru, modelin aşırı uyma olmadığını gösteren olumlu işaretlerdir. Test setindeki 0.88'lik doğruluk oranı, modelin test örneklerinin çoğunluğu için doğru tahminler ürettiğini gösterir. Genel olarak bu sonuçlar, modelin iyi performans gösterdiğini ve gebelik durumunu sınıflandırma tahminlemesine uygun olduğunu göstermektedir.

Özet olarak, Model 1, Model 2 ve Model 3 dikkate alındığında, en başarılı ve uygulanabilir modelin Model 3 olduğu görülmektedir. Veri setindeki bazı parametrelerin (girdilerin) oldukları gibi değil de işlenerek modele dahil edilmesi "Öznitelik Mühendisliği" (Feature Engineering) olarak bilinmektedir. Dolayısıyla Model 3'ü başarıya götüren en önemli etkinin öznitelik mühendisliği uygulanarak; BE, ICM, TE parametrelerinin ayrı birer girdi olarak değil, Şekil 15'deki sınıflandırmanın, yani uzman (embriyolog) görüşünün de dikkate alınarak, embriyo kalite derecesini gösteren bir etiketle modele bir girdi olarak dahil edilmesi olduğu söylenebilir. Sonuç olarak, öznitelik mühendisliği, hiperparametre optimizasyonu, dengesizlik oranı, öznitelik seçimi ile XGBoost algoritması uygulanarak en iyi modele ulaşılmıştır.

5 TARTIŞMA

5.1 Bulguların Detaylı Yorumu ve Literatürle Karşılaştırılması

Bu çalışma, folikül boyutu metriklerinin ÜYTE sonuçlarına etkisinin değerlendirilmesi ve optimize etmek için makine öğrenimi tekniklerini kullanmakta; oosit olgunlaşmasını, embriyo gelişimini ve gebelik başarısını artırmayı hedeflemektedir.

ÜYTE tedavisi gören normal ve düşük over yanıtı olan 64 kadının (20-38 yaş arası) dahil edildiği bir prospektif kohort çalışmasıdır. Kontrollü over hiperstimülasyonu uygulanmış ve FS, tetikleme uygulama gününde (dTA) ve oosit toplama gününde (dOR) ölçülmüştür. Oositler bireysel olarak kültüre edilmiş, folikül boyutu (FS) ile M2 oosit/blastokist oranı arasındaki ilişki incelenmiştir ve blastokistler FS'ye göre kategorilere ayrılmıştır. Makine öğrenimi analizi, özellikle XGBoost algoritması, olumlu üreme sonuçlarına ilişkilendirilen optimal folikül boyutu ölçümleri için öngörü modelleri geliştirmek için kullanılmıştır. Bu modeller, embriyo transferlerini vurgulayan uygun kalite notlarına sahip 43 kayıtlı bir veri kümesine uygulanmıştır. XGBoost algoritması, eğitim setinde dikkat çekici bir performans sergilemiştir (doğruluk: 0.85, F1 puanı: 0.86), ancak test setinde hafif bir azalma göstermiştir (doğruluk: 0.67, F1 puanı: 0.69), bu da daha fazla doğrulama ve ayarlama gerekliliğini vurgulamıştır.

Sonuçlar, dOR ve dTA üzerinde dört alt grupta M2 oosit sayısı arasında önemli farklılıklar olduğunu göstermiştir ($p < 0.05$). dOR'da 17-20mm aralığı, en yüksek M2 oosit oranını göstermiştir (oran: 0.846), ve dTA'da 14-16mm aralığı en yüksek oranı sergilemiştir (87%). dOR ve dTA'larda FS azaldıkça boş folikül sayısının arttığı gözlemlenmiştir ($p < 0.05$; $p < 0.05$). Gebelik durumuna göre vakalar arasında dTA ve dOR üzerinde FS dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmasa da, 17-20mm FS grubu hem dTA hem de dOR üzerinde en yüksek gebelik oranlarını vermiştir ($p > 0.05$). dTA'ya bağlı olarak blastomer sayısında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte folikül boyutu ile blastomer hücre sayıları arasında bir korelasyon gözlemlenmiştir ($p > 0.05$). dTA'ya bağlı olarak D3 embriyo fragmentasyonunda istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlemlenmiştir ($p = 0.001$; $p < 0.01$), 17-20mm aralığı, 11-13mm ve 14-16mm aralıklarından daha düşük fragmentasyon göstermiştir.

D3 embriyo mikroskopik değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı farklar görülmedi fakat kategorize edilip, sayısal olarak değerlendirildiğinde, FS gruplarının BUE sınıfına olan yakınlığı sırasıyla ≥ 21 , 14-16, 11-13, 17-20mm'dir. Bu da, en kaliteli mikroskopik görünümün 17-20mm grupta olduğunu göstermektedir.

dTA'da FS'ye göre D5 embriyo kalitesinde istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamıştır ($p = 0.158$; 0.504), ancak alt gruplar arasında TE görünümünde anlamlı bir fark gözlemlenmiştir ($p = 0.008$). dTA'da 17-20 mm aralığındaki oositlerden gelişen blastokistlerin D5 TE kalitesi önemli ölçüde daha yüksektir. Sayısal olarak, tüm gruplar ortalama olarak A ile B kalite arasında yer almıştır. Grup bazında değerlendirildiğinde, 17-20mm ve ≥ 21 mm gruplarının ortalamaları birbirine yakın olmuş, 11-13/14-16mm gruplarının ortalamaları da yakın olmuştur. 17-20mm ve ≥ 21 mm gruplarının 11-13/14-16mm gruplarına göre A kaliteye daha yakın olduğu gözlemlenmiştir.

dOR'da FS'e göre D5 embriyo kalitesinde ICM için istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur ($p = 0.045$). Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, dOR'da FS 17-20 mm grubundan gelişen blastokistlerin, ≥ 21 mm olanlardan önemli ölçüde daha yüksek D5 ICM kalitesine sahip olduğu görülmüştür ($p = 0.037$).

dOR’de, FS’ye göre D5 blastokist genişleme seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamıştır. Ancak, FS’ı 14-16, 17-20 ve ≥ 21 mm gruplarından elde edilen blastokistler, Gardner sınıflamasına göre[18] evre 4 ile 5 arasında ekspansiyon seviyelerini sergilemiştir. 11-13mm FS’ı grubundan elde edilen blastokistlerin ekspansiyonu evre 3 ile 4 arasında bir ortalamaadır ($p > 0.05$). Bu bulgulara göre, dOR’da FS büyüdükçe Gardner sınıflandırmasına göre blastokist ekspansiyonunda daha yüksek bir kategoridedir. Yukarıda bahsedildiği üzere, FS ile blastokist gelişimi arasında ilişki izlenmiştir. Makine öğrenmesi ile oluşturulmuş matematiksel model ile FS verisi ile embryo kalitesini predikte etmek hedeflenmiştir.

Klinik gebeliklere göre olguların dTA ve dOR folikül çapı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte, en fazla transfer yapılan ve buna paralel yüzdesel olarak en çok klinik gebelik 17-20 mm FS grubunda görülmüştür. dTA günü ölçülen FS’dan elde edilen embryoların klinik gebelik oranı ise en yüksek 14-16 mm FS’ı grubunda görülmekteyken, dOR günü ölçülen FS’dan elde edilen embryoların klinik gebelik ≥ 21 mm grubunda en yüksek izlenmiştir. Benzer bir şekilde, Hancock et al. tarafından yapılan bir çalışmada, intrauterin inseminasyon yapılan hastalarda 21.1–22 mm folikül boyutunun pozitif klinik gebelik sonucu ile ilişkilendirildiğini gösterilmiş[27] ve Shalom-Paz et al. tarafından yapılan başka bir çalışmada, gebe kalma grubunun ortalama folikül boyutunun 20.4 ± 1.2 mm olduğu, gebe kalmayan grubun folikül boyutunun ise 18.8 ± 1.9 mm olduğu izlenmiştir[28]. Palatnik ve ark. ise dominant folikül boyutunun 23–28 mm arasında arttığında gebelik oranlarının arttığını göstermiştir[28]. Rachmawati et.al 2023 yılında, dominant folikülün boyutu klinik gebelik oranının bağımsız bir prediktörü olarak kabul etmiş ve FS ile biyokimyasal gebelik arasındaki ilişkiyi incelerken 18-22mm arasında dominant foliküle sahip klomifen sitrat ve/ya letrozol ile hazırlanmış olguların biyokimyasal gebelik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu göstermiştir[29]. Ancak, çalışmamızda, her hastanın kendi embryo kohortundan Gardner sınıflamasına göre daha iyi ekspanse olmuş ve kalitesi daha iyi olan embryolar önceliklendirilerek transfer edilmiştir ve bu transfer edilen embryolarda 17-20mm grubu arasında yığılma olmuştur. Bu durumda klinik gebelik sonuçlarının analizi ile ilgili istatistiksel anlamlı değerlendirme yapmak örneklem yetersizliği nedeniyle mümkün olmamıştır ve transfer edilen embryo sayılarının arttırıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Buna ek olarak, bizim çalışmamızda daha küçük folikül çaplarından elde edilen embryo kaliteleri daha kötü izlenmiştir bu da küçük foliküllerden gelişen embryoların transferlerinin daha düşük klinik gebelik oranı vermesi öngörülebilir.

Önceki makine öğrenmesi ile ilgili diğer tıbbi branşlardaki çalışmaların aksine, bu çalışma, ÜYTE’de ilk defa uygulandı ve diğer makine öğrenmesi çalışmalarına göre daha fazla parametre kullanıldı[24–26].

Oosit verimi ile folikül çapı arasındaki korelasyonu incelediğimizde, çarpıcı bir model ortaya çıktı. Önemli miktarda oosit, özellikle M2 tipi oositlerden, çapı 12.5 mm’den büyük foliküllerden elde edildi. İlginç bir şekilde, maksimum oosit verimi aspirasyon başına 19 ile 21.5 mm arasındaki foliküllerde gözlenmiştir, bu da doğal ovulasyon boyutunu yaklaşık olarak yansıtmıştır. Bu, daha büyük foliküllerin ÜYTE’deki sonuçlarını optimize etmede önemli bir rol oynadığını vurgulamaktadır.

Çalışmamız, oosit veriminin ötesine geçerek, M2 oositlerinin döllenme potansiyelinin folikül boyutundaki gruplar arasında önemli bir farklılık göstermemesine rağmen, iyi kalitede blastokist gelişim oranının daha büyük folikül boyutlarıyla birlikte istikrarlı bir şekilde arttığını gösterilmiştir. Bu, folikül boyutunun etkisinin 2pn aşamasının ötesine uzandığını göstermektedir. Daha büyük foliküllerin (ortalama çap ≥ 19 mm) ponksiyonları, iyi kalitede

blastokist oluşumu açısından daha küçük foliküllerin (<18,5 mm) ponksiyonlarından daha iyi performans gösterdi. Belirlediğimiz optimal folikül boyutunda bir plato olduğu gözlemlendi, bu da belirli bir aralığın ötesinde gelişim yeteneğinde minimal bir azalma olduğunu göstermektedir.

Bu optimal folikül boyutunun klinik sonuçları büyük önem taşımaktadır. KOH sırasında hastaların farklı folikül boyutları sergilediği durumlarda, küçük folikülleri etkinleştirmek için stimülasyona devam etmenin, daha büyük foliküllerin gelişimini tehlikeye atmayabileceğini öne sürmektedir. Bu, sınırlı over rezervine sahip hastalar için tümünü dondurma(Freeze-all) döngülerinde, optimal folikül sayısının doğrudan sonuçları etkilediği durumlarda özellikle önemlidir. Uzun stimülasyonun erken başlangıçlı over hiperstimülasyon sendromu ve çok sayıda folikül ponksiyonunun getirdiği riskler göz önüne alındığında, klinisyenler özellikle oosit verimini maksimize etmeyi amaçlayan durumlarda faydaları değerlendirmelidir. Bu çalışmada, kaliteli blastokistlere dönüşen oositlerin köken aldığı dOR folikül büyüklükleri, iç hücre kütlesi dereceleri açısından anlamlı bir farklılık göstermekteyken, dTA folikül büyüklükleri trofektoderm dereceleri açısından anlamlı fark göstermiştir. Bu çelişkili sonuçlar, Kahraman et.al'ın daha büyük foliküllerinden üst kalite ve iyi kalitede blastokistler elde etmenin daha yüksek bir oranda olduğu gözlemlerini desteklerken, Wirtleiner et.al'ın folikül boyutu ile blastokist dereceleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemleriyle çelişmektedir[7,8].

Preimplantasyon genetik test (PGT) için biyopsi yapılan blastokistler üzerindeki embriyo öploid ve folikül boyutu arasındaki ilişkiye bakıldığında, anöploid ve köken folikül çapı arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Bu, daha küçük ölçekli bir analiz olduğundan korelasyon bulunamaması ile birlikte, folikül çapının blastokist kalitesini etkilediği, ancak biyopsi için seçilen blastokistlerin kromozomal bütünlüğünü etkilemediği fikrini pekiştirmektedir.[11,15]

Sonuç olarak, çalışma, folikül boyutu, oosit kalitesi ve sonrasındaki blastokist gelişimi arasındaki karmaşık ilişkiye dair analizleri ve matematiksel modelleme ile tahminleme imkanı sunmaktadır. Optimal bir folikül boyutu platosunun tanımlanması, yardımcı üreme teknolojilerinde stimülasyon protokollerini uyarlamak için pratik sonuçlar sunmaktadır. Bu bulguların doğrulanması ve klinik uygulamada bireyselleştirilmiş yaklaşımlara rehberlik etmek için ideal olarak prospektif ve girişimsel çalışma dizaynları ile daha fazla araştırma gerekmektedir.

Oluşturulmuş makine öğrenmesi modeline bakıldığında, Model 1, Model 2 ve Model 3 değerlendirmesi, Model 3'ün en başarılı ve pratik olduğunu gösterir. Öznitelik mühendisliği, parametrelerin birleştirilmesi ve dönüştürülmesi süreci, Model 3'ün başarısında önemli bir rol oynamıştır. Özellikle, parametreleri (BE, ICM ve TE) yalnızca ayrı girdiler olarak değil, aynı zamanda embriyo kalite derecesini gösteren bir etiketle birleştirilmiş bir giriş olarak dahil etmek, özellik mühendisliğinin başarısının temelini oluşturmuştur.

Temelde Model 3'ün başarısı, hassas veri temsillerinin ve uzman bilgisinin önemini gösteren öznitelik mühendisliğinin dikkatli bir şekilde uygulanmasına dayanmaktadır. Bu başarı, hiperparametre optimizasyonunun, dengesizlik oranlarının ele alınmasının ve özellik seçiminin titiz bir şekilde entegrasyonu ile sayesinde ve optimal modeli elde etmek için XGBoost algoritmasının uygulanmasıyla sonuçlanmıştır.

Öznitelik mühendisliği, optimizasyon teknikleriyle birleştiğinde, XGBoost algoritmasının optimal bir model elde etmedeki dönüştürücü potansiyelini ortaya koymuştur. Bu, yalnızca ham parametrelerin dikkate alınmasının değil, aynı zamanda gelişmiş model performansı için

uzman bilgisinin ve geliştirilmiş veri temsillerinin de dahil edilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Sonuçların spesifik klinik etkileri ve gebelik sonuçları üzerindeki potansiyel etkisi, bu konuda daha fazla prospektif ve yüksek volümlü çalışmalar ile literatüre katkı sunmayı gerektirmektedir.



6 SONUÇ

Bu kapsamlı araştırma, folikül boyutu, oosit kalitesi ve blastokist gelişimi arasındaki kompleks ilişkileri detaylı bir şekilde inceleyerek önemli bilgiler sunmaktadır. Optimal folikül boyutu platosunun tanımlanması, yardımcı üreme teknolojilerinde kullanılan stimülasyon protokollerini uyarlamak adına değerli uygulamalar sunmaktadır. Büyük ölçekli veri setleri ve makine öğrenmesi modellemesi, özellikle Model 3'ün başarılı performansını ortaya koymuştur. Model 3'ün başarısının temelinde, öznelik mühendisliği, hiperparametre optimizasyonu, dengesizlik oranlarının ele alınması ve özellik seçiminin titiz bir şekilde entegrasyonu bulunmaktadır. Özellikle, embriyo kalite parametrelerini birleştirerek kullanımı, Model 3'ü diğer modellerden ayıran kilit bir faktördür.

Bu çalışmanın elde ettiği bulgular, sadece ham verilerin değil, aynı zamanda uzman bilgisinin ve geliştirilmiş veri temsillerinin dahil edilmesinin önemini vurgulamaktadır. Bu nedenle, folikül boyutu ile ilgili elde edilen sonuçların klinik uygulamalara ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına nasıl entegre edileceği konusundaki potansiyeli, gelecekteki çalışmalara öncü nitelikte olabilir. Makine öğrenmesini folikül boyutu metriklerinin değerlendirmesine entegre etmek, oosit kalitesini ve ardından gelen gebelik sonuçlarını tahmin etme hassasiyetini artırır. Bu yenilikçi yaklaşım, üreme tıbbındaki mevcut uygulamaları devrim niteliğinde değiştirmeye potansiyel taşır ve ÜYTE prosedürlerinde üreme başarısını optimize etmek için daha kişiselleştirilmiş ve etkili bir strateji sunabilir. Ancak, bu çalışmanın gözlemlenen ilişkilerin klinik etkilerini ve gebelik sonuçları üzerindeki potansiyel etkisini daha iyi anlamak için ileriye dönük ve geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmek önemlidir. Elde edilen bulguların güçlendirilmesi ve daha geniş hasta grupları üzerinde doğrulanması, klinik uygulamalara daha güvenilir bir rehberlik sağlama açısından önemli olacaktır.

7 KAYNAKLAR

- [1] Piltonen TT, Chen JC, Khatun M, Kangasniemi M, Liakka A, Spitzer T, et al. Endometrial stromal fibroblasts from women with polycystic ovary syndrome have impaired progesterone-mediated decidualization, aberrant cytokine profiles and promote enhanced immune cell migration in vitro. *Hum Reprod* 2015;30:1203–15. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev055>.
- [2] Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med* 1999;340:177–83. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901213400302>.
- [3] Kim JY. Control of ovarian primordial follicle activation. *Clin Exp Reprod Med* 2012;39:10–4. <https://doi.org/10.5653/cerm.2012.39.1.10>.
- [4] Rosen MP, Shen S, Dobson AT, Rinaudo PF, McCulloch CE, Cedars MI. A quantitative assessment of follicle size on oocyte developmental competence. *Fertil Steril* 2008;90:684–90. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.02.011>.
- [5] Quigley MM, Wolf DP, Maklad NF, Dandekar P V, Sokoloski JE. Follicular size and number in human in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1982;38:678–81.
- [6] Wittmaack FM, Kreger DO, Blasco L, Tureck RW, Mastroianni L, Lessey BA. Effect of follicular size on oocyte retrieval, fertilization, cleavage, and embryo quality in in

- vitro fertilization cycles: a 6-year data collection. *Fertil Steril* 1994;62:1205–10. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)57186-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)57186-6).
- [7] Kahraman S, Cetinkaya CP, Cetinkaya M, Yelke H, Colakoglu YK, Aygun M, et al. The effect of follicle size and homogeneity of follicular development on the morphokinetics of human embryos. *J Assist Reprod Genet* 2017;34:895–903. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-0935-1>.
 - [8] Wirleitner B, Okhowat J, Vištejnová L, Králíčková M, Karlíková M, Vanderzwalmen P, et al. Relationship between follicular volume and oocyte competence, blastocyst development and live-birth rate: optimal follicle size for oocyte retrieval. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:118–25. <https://doi.org/10.1002/uog.18955>.
 - [9] Nivet AL, Léveillé MC, Leader A, Sirard MA. Transcriptional characteristics of different sized follicles in relation to embryo transferability: potential role of hepatocyte growth factor signalling. *Mol Hum Reprod* 2016;22:475–84. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw029>.
 - [10] Miller KF, Goldberg JM, Falcone T. Follicle size and implantation of embryos from in vitro fertilization. *Obstetrics and Gynecology* 1996;88:583–6. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(96\)00241-4](https://doi.org/10.1016/0029-7844(96)00241-4).
 - [11] Shapiro BS, Rasouli MA, Verma K, Raman A, Garner FC, Aguirre M, et al. The effect of ovarian follicle size on oocyte and embryology outcomes. *Fertil Steril* 2022;117:1170–6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.02.017>.
 - [12] Tannus S, Turki R, Cohen Y, Son W-Y, Shavit T, Dahan MH. Reproductive outcomes after a single dose of gonadotropin-releasing hormone agonist compared with human chorionic gonadotropin for the induction of final oocyte maturation in hyper-responder women aged 35-40 years. *Fertil Steril* 2017;107:1323-1328.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.04.014>.
 - [13] Ectors FJ, Vanderzwalmen P, Van Hoeck J, Nijs M, Verhaegen G, Delvigne A, et al. Relationship of human follicular diameter with oocyte fertilization and development after in-vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1997;12:2002–5. <https://doi.org/10.1093/humrep/12.9.2002>.
 - [14] Ciepiela P, Duleba AJ, Kario A, Chełstowski K, Branecka-Woźniak D, Kurzawa R. Oocyte matched follicular fluid anti-Müllerian hormone is an excellent predictor of live birth after fresh single embryo transfer. *Hum Reprod* 2019;34:2244–53. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez186>.
 - [15] McCulloh DH, Kutchukhidze N, Charkviani T, Zhorzholadze T, Barbakadze T, Munne S, et al. Follicle size indicates oocyte maturity and blastocyst formation but not blastocyst euploidy following controlled ovarian hyperstimulation of oocyte donors. *Hum Reprod* 2020;35:545–56. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez291>.
 - [16] Nataprawira DS, Harada T, Sekijima A, Mio Y, Terakawa N. Assessment of follicular maturity by follicular diameter and fluid volume in a program of in vitro fertilization and embryo transfer. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1992;18:225–30.
 - [17] Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, Kolibianakis E, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. *Hum Reprod Open* 2020;2020. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa009>.
 - [18] Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schlenker T, Schoolcraft WB. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertil Steril* 2000;73:1155–8. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)00518-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)00518-5).
 - [19] Zhao Y-Y, Yu Y, Zhang X-W. Overall Blastocyst Quality, Trophectoderm Grade, and Inner Cell Mass Grade Predict Pregnancy Outcome in Euploid Blastocyst Transfer Cycles. *Chin Med J (Engl)* 2018;131:1261–7. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.232808>.

- [20] Chen T, Guestrin C. XGBoost. Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining, New York, NY, USA: ACM; 2016, p. 785–94. <https://doi.org/10.1145/2939672.2939785>.
- [21] Friedman JH. 999 REITZ LECTURE GREEDY FUNCTION APPROXIMATION: A GRADIENT BOOSTING MACHINE 1. vol. 29. 2001.
- [22] Zhou J, Qiu Y, Khandelwal M, Zhu S, Zhang X. Developing a hybrid model of Jaya algorithm-based extreme gradient boosting machine to estimate blast-induced ground vibrations. *International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences* 2021;145:104856. <https://doi.org/10.1016/j.ijrmms.2021.104856>.
- [23] Jabeur S Ben, Mefteh-Wali S, Viviani J-L. Forecasting gold price with the XGBoost algorithm and SHAP interaction values. *Ann Oper Res* 2021. <https://doi.org/10.1007/s10479-021-04187-w>.
- [24] TOKMAK M. XGBoost Algoritması ile İkili Parçacık Sürü Optimizasyonu Öznitelik Seçme Tabanlı Jar Kötü Amaçlı Yazılımlarının Tespiti. *Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi* 2023;10:140–52. <https://doi.org/10.35193/bseufbd.1194460>.
- [25] Gürsoy G, Mühendisliği B, Dalı A, Yüksek T, Programı L. MAKİNE ÖĞRENMESİ ALGORİTMALARI İLE KALP HASTALIĞI TAHMİNİ YÜKSEK LİSANS TEZİ. n.d.
- [26] Verileri T, Bir Ü, Bircan UH. Lojistik Regresyon Analizi. 2004.
- [27] Hancock KL, Pereira N, Christos PJ, Petrini AC, Hughes J, Chung PH, et al. Optimal lead follicle size for human chorionic gonadotropin trigger in clomiphene citrate and intrauterine insemination cycles: an analysis of 1,676 treatment cycles. *Fertil Steril* 2021;115:984–90. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.10.026>.
- [28] Shalom-Paz E, Marzal A, Wiser A, Hyman J, Tulandi T. Does optimal follicular size in IUI cycles vary between clomiphene citrate and gonadotrophins treatments? *Gynecological Endocrinology* 2014;30:107–10. <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.860126>.
- [29] Rachmawati A, Krisnadi SR, Santoso SA, Nugrahani AD. Association between follicle size, endometrial thickness, and types of ovarian stimulation (Clomiphene citrate and Letrozole) with biochemical pregnancy rate in women undergone intrauterine insemination. *BMC Res Notes* 2023;16:286. <https://doi.org/10.1186/s13104-023-06529-2>.

8 ETİK KURUL ONAY BELGESİ



SAYI: ATADEK-2023/10

16.06.2023

KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın Doç. Dr. Turgut Aydın, Arş. Gör. Nazlı Albayrak,

Sorumluluğunu yürüttüğünüz **“Kontrollü Ovaryen hipersitmulasyon yapılan olgularda HCG ve OPU günü bakılan folikül çaplarının IVF sonuçlarına etkisi ve elde edilen blastokistlerin kültür medyumlarında miRNA ekspresyonlarının analizi”** başlıklı projedeki başlık değişikliği revizyonu değerlendirmiş olup 2023-10/349 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Murat BAŞ

ATADEK Başkanı



ACIBADEM
ÜNİVERSİTESİ

SAYI: ATADEK-2023/15

06.10.2023

KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın Doç. Dr. Turgut Aydın, Arş. Gör. Nazlı Albayrak,

Sorumluluğunu yürüttüğünüz **“Kontrollü Ovaryen Hiperstimulasyon Yapılan Hastalarda Hcg Ve Opu Günü Folikül Çaplarının Oosit Matürasyonu, Embryo Gelişimi İle Gebelik Sonuçlarına Etkisinin Makine Öğrenmesi İle Analizi”** başlıklı proje 6 Ekim 2023 tarih 2023/15 sayılı ATADEK toplantısında görüşülmüş olup 2023-15/515 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Murat BAŞ

ATADEK Başkanı

9 AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Kontrollü Ovaryen Hiperstimulasyon Yapılan Hastalarda Hcg Ve Opu Günü Folikül Çaplarının Oosit Matürasyonu, Embryo Gelişimi İle Gebelik Sonuçlarına Etkisinin Makine Öğrenmesi İle Analizi

Sayın

Yukarıda ismi verilen çalışmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, normal te- davi sırasında olduğu gibi takip amaçlı follikül çapları yumurta toplama işle- minden 36 saat önce yapacağınız hCG iğnesi günü ve yumurta toplama günü ölçülecektir. Embriyonuza herhangi bir işlem kesinlikle yapılmayacaktır. Çalışma ile amaçlanan, follikül çapı ile yumurta toplama işlemi sonrası elde edilen oositlerde gelişim arasındaki ilişki, embryo ve gebelik sonuçlarına etk- isini araştırmaktır.

Çalışma ile ilgili bazı kişisel bilgilerinizde kaydedilecektir.(Adınız, soyadınız,vb.). Bu bilgiler yazılı veya sözlü olarak hiçbir şekilde 3.şahıslarla paylaşılmayacaktır. Çalışmamıza, merkezimize başvuran tüm hastalar onayları olduğu takdirde katılabilecektir. Çalışmaya katılmak tamamen kendi onayınıza bağlı olup, is- terseniz çalışma dışı kalmayı talep edebilirsiniz. Araştırmacı da sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmamayı tercih ettiğiniz takdirde size verilen tıbbi hizmette hiçbir fark olmayacaktır ve her durumda size bilinen en iyi tedavi yöntemi uygulanacaktır. **Çalışmada yapılan hiçbir işlemin size, size ait hiçbir biyolojik maddeye(oosit ve embryo vb.) bir zararı yoktur ve risk taşıma- maktadır.**

Araştırma için yapılacak ek tetkik için sizden ekstra bir ücret talep edilmeye- ceği gibi, istediğiniz takdirde çalışma sonucu size bildirilecektir.

Çalışmamıza herhangi bir kurum yada kuruluşun maddi desteği ve buna karşılık çıkar beklentisi bulunmamaktadır.Araştırma sorumlusunun veya/ve hastanemizin yürütülecek araştırmadan herhangi bir maddi çıkarı yoktur. Aklınıza takılan herhangi bir soru olduğu takdirde arayabileceğiniz numaralar:

Doç. Dr. Turgut Aydın, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Atakent Hastanesi,

“Kontrollü Ovaryen Hiperstimulasyon Yapılan Hastalarda Hcg Ve Opu Günü Folikül Çaplarının Oosit Matürasyonu, Embryo Gelişimi İle Gebelik Sonuçlarına Etkisinin Makine Öğrenmesi İle Analizi” başlıklı araştırma bana sözlü olarak da anlatıldı.

Tüm sorularım cevaplandırıldı.Araştırmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Hasta Adı-Soyadı:

Tarih:

İmza: