

T.C.
YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
KLİNİK EMBRİYOLOJİ BİLİM DALI

ICSI TEDAVİSİNE BAŞLANAN ÇİFTLERDE EMBRİYO
TRANSFERİ ÖNCESİ İPTAL NEDENLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÖĞRENCİ ADI-SOYADI

HAKAN AYDIN

HAZİRAN 2019

T.C.
YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
KLİNİK EMBRİYOLOJİ BİLİM DALI

ICSI TEDAVİSİNE BAŞLANAN ÇİFTLERDE EMBRİYO
TRANSFERİ ÖNCESİ İPTAL NEDENLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÖĞRENCİ ADI-SOYADI

HAKAN AYDIN

Danışman:

DOÇ. DR. MERİÇ KARACAN

HAZİRAN 2019

T.C
YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından

Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 27/06/2019

Prof. Dr. Tülay İREZ

Biruni Üniversitesi

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Meriç KARACAN

Yeni Yüzyıl Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Gül İpek GÜNDOĞAN

Yeni Yüzyıl Üniversitesi

YEMİN METNİ

Bu tezin hazırlanmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite ya da başka bir üniversite de başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını onurumla doğrularım.



TEŐEKKÖR

Tezime başlamamda ve bitirmemde her koşulda bana katlanan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan tez danışmanım sevgili **Meriç Karacan'a**, yine her koşulda bana katlanan sevgili eşim **Tuğba Aydın'a**, her zaman yanımda olan annelerime, babalarım ve tüm kardeşlerime sonsuz teőekkürler.



İÇİNDEKİLER

Sayfa

YEMİN METNİ	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
TABLOLAR LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. İnfertilite	5
2.1.1. Tanım	5
2.1.2. Tarihçesi.....	6
2.1.3. Epidemiyolojisi	7
2.1.4. İnfertilite Etiyolojisi	7
2.1.4.1. Erkek İnfertilitesi.....	8
2.1.4.2. Kadın İnfertilitesi.....	17
2.1.4.2.1. Ovulatuvar Bozukluklar.....	17
2.1.4.2.1.1. Ovulatuvar Bozuklukların Sınıflandırılması.....	21
2.1.4.2.1.2. Kötü Over Rezervi ve Yaş	23
2.1.4.3. Açıklanamayan İnfertilite	25
2.1.5. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi	26
2.1.5.1. Anamnez	26
2.1.5.2. Fizik Muayene	27
2.1.5.3. Ultrasonografi.....	28
2.1.5.4. Histerosalpingografi.....	28

2.1.5.5. Laparoskopi ve Histeroskopi	28
2.1.5.6. Over Rezerv Testleri	28
2.2. Yardımcı Üreme Teknikleri	31
2.2.1. Intra Uterin İnseminasyon	31
2.2.2. Gametlerin İntrafallopian Transferi	32
2.2.3. Zigotların İntrafallopian Transferi	32
2.2.4. In Vitro Fertilizasyon- Embriyo Transferi	32
2.2.5. İntra-Sitoplazmik Sperm İnjeksiyonu	33
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	42
6. ÖZET	47
7. ABSTRACT	49
8. KAYNAKÇA	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1. Yardımcı Üreme Teknikleri Kullanılan Hastalarda Etyoloji..... 8
- Şekil 2: Yaşa Göre Gebelik Oranı Grafiği (infertiliteye yaklaşım ve tüp bebek uygulamaları).....23
- Şekil 3. Yaşa Bağlı Olarak Follikül Sayısı ve Fertilite (Te Velde ve ark., 1998).....24
- Şekil 4. Yaştaki Artışa Bağlı Olarak Follikül Sayısı ve Fertilite Arasındaki İlişki (Speroff ve ark., 2007).....25



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Etiyolojiye Göre İnfertilite.....	8
Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü'ne Göre Olağan Sperm Parametreleri	10
Tablo 3. Siklus İptal Nedenleri.....	41



KISALTMALAR

ICSI: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu

MESA: Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu

TESE: Testiküler sperm ekstraksiyonu

IVF: İn-vitro fertilizasyon

DSÖ(WHO): Dünya Sağlık Örgütü

PESA: Perkütan epididimal sperm aspirasyonu

cTESE: Konvansiyonel testiküler sperm ekstraksiyonu

TESA: Testiküler sperm aspirasyonu

mTESE: Mikrocerrahi testiküler sperm ekstraksiyonu

GIFT: Gamet intrafallopian transfer

ZIFT: Zigot intrafallopian transfer

OAT: Oligoastenoteratozoospermi

LH: Luteinleştirici hormon

FSH: Folikül uyarıcı hormon

LMBBS: Laurence moon bardetbiedl sendromu

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

EUA: Avrupa Üroloji Derneği

TPMSS: Total progresif motil sperm sayısı

E2: Estradiol hormon

PKOS: Polikistik over sendromu

KOH: Kontrollü overyan hiperstimülasyonu

AMH: Antimüllerian hormon

IUI: İntra-uterin inseminasyon

ET: Embriyo transferi

HCG: İnsan koryonik gonadotropini

OPU: Oosit toplanması

PGT: Preimplantasyon genetik tanı

FISH: Floresan in situ hibridizasyon

aCGH: Kapsamlı kromozom taraması

TSH: Tiroid uyarıcı hormon

GnRh: Gonadotropin salgılatıcı hormon

OHSS: Ovaryan hipersitümülasyon sendromu

YÜT: Yardımla üreme teknikleri

NOA: Nonobstrüktif azospermi

OA: Obstrüktif azospermi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

PIH: Pelvik inflamatuvar hastalık

1. GİRİŞ

Son 15 yılda, modern tıpta üreme tıbbi tedavisinde birçok değişiklik olmuştur. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu tekniklerinin geliştirilmesiyle birlikte, gelişmiş erkek faktörü vakalarıyla azospermide (semende sperm bulunamaması) tedavi seçenekleri, tipleri ve alternatifleri üretilmektedir. Vas deferens yokluğunda veya ejakülasyon kanalında tıkanma olduğunda obstrüktif azospermi meydana gelmiştir ve bu gibi durumlarda epididimden sperm aspirasyonu yapılmaktadır (MESA) (Schwarzer et al, 2003; Esteves et al, 2011). Öte yandan, testiste sperm üretimindeki bir kusurun sonucu olarak azospermiye non obstrüktif azospermi denir ve bu durumlarda, sperm alma yöntemleri genellikle testis dokusuna (TESE) uygulanır (Devroey et al, 1995; Schlegel ve ark. 1997; Tesarik ve arkadaşları, 1996). Sperm olgunlaşması testiste gerçekleşir ve epididimde tamamlanır. Sperm kromatinin histondan protamine geçişi sırasında spermiyohistogenez, morfolojik değişiklikler arasında geçişi sağlamakta ve morfolojik değişiklikleri içermektedir (Bernard et al, 2006; Zini et al, 2008). Epididimal ortamda sperm hareket kazanır, 2-12 günlük sürede yoğunlaştırılmış kromatin stabilizasyonu sağlanır, plazma zarı değişiklikleri oluşur ve yeni yüzey proteinleri eklenir (Cornwall ve Hann, 1995). Genel olarak, epididim sperm testiküler sperminden daha olgun ve fizyolojik olarak tamamlanmış olduğudur. TESE veya MESA tekniği ile elde edilen sperm ile ICSI uygulamasında embriyonik dölleme ve embriyo gelişimi ile gebelik elde edilir (Schoysman et al, 1993). İn vitro fertilizasyon laboratuvarında embriyo gelişiminin değerlendirilmesi, düzenli aralıklarla zigotların ve bölünmelerin izlenmesi ile mümkündür. pH değişiklikleri ve sıcaklığın embriyo gelişimi üzerindeki olumsuz etkileri, inkübatörden alınan embriyoların izlenmesinde görülür (Antczak ve Blerkom, 1999; El Mouatassim et al, 1987). Sürekli embriyo izleme sistemi (EmbryoScope™), inkübatörün dışındaki embriyonun sıcaklık, pH değişimleri ve dış etkenlere karşı aşırı duyarlı olduğu süreyi en aza indirmek için geliştirilmiştir (Cruz vd, 2011; Herrero vd, 2013). Bu sistemde embriyolar, gelişim sürecinin 5. günü içerisinde izlenir ve klivaj, blastomer simetrisi, asimetri, sayı hesaplanabilir ve klivaj süreleri gösterilir.

Bu süreçte, embriyonik gelişim süreci her 20 dakikada bir geriye doğru izlenebilir. Bu sistemde 13 adede kadar embriyo izlenebilir. Pronukleusların gelişimi, ilk klivaj, ikinci ve üçüncü klivaj aşamaları, morula ve blastokist zamanlarının gelişimi, sistemdeki ikinci kutup nesnesinin başlangıcından hesaplanır (Conaghan, 2014; Joe et al, 2013; Athayde et al, 2014). Embriyo gelişiminin zamanlaması üzerine çalışmalar, normal veya anormal embriyoları bulmayı amaçlayan araştırmacılarla son yıllarda çalışılan konular arasındadır. Araştırma, embriyo senkronizasyonunun implantasyonla yakın bir ilişkisi olduğunu göstermiştir (Athayde ve ark, 2014; Wong ve ark, 2012). Embriyoskopta kullanılan time-lapse görüntüleme programı görüntüleri kaydedip birleştirebilir ve bunları videoya sunar. Bu şekilde embriyonun tüm morfolojik değişikliklerini geriye dönük olarak izleyebiliriz ki bu embriyoların seçiminde çok yardımcı olur. IVF laboratuvarında 5. gün sonunda embriyoların amacı normal ve anormal döllenmiş embriyolar arasında ayırım yapmak, embriyo bölünme adımlarını kontrol etmek, hızlı veya yavaş gelişen embriyoları izleyerek optimum hücre bölünmesini gösteren embriyoları tanımlamak ve böylece transfer edilecek en iyi embriyoların seçimi şansını arttırmaktır. Bu sistem dünyadaki birçok ülkede kullanılmıştır. İlk bulgular, embriyoskopta takip edilen embriyoların %15 daha canlı ve gebelik şansının %20 arttığını göstermektedir. Sürekli embriyo izleme sistemine sahip tüm gelişim süreçleri, normal ve anormal gelişmekte olan embriyolarda embriyo gelişim hızı bölünme süreleri incelenmiştir (Wong ve diğerleri, 2010, Kirkegaard ve diğerleri, 2012). Aynı zamanda, güvenilir embriyo seçim kriterleri de ortaya konulmuştur (Kirkegaard, K., Agerholm ve Ingerslev, 2012; Cruz et al, 2011). Meseguer ve arkadaşları, çalışmalarında 247 embriyoda 5 hücreye, 3 hücreden 4 hücreye geçiş süresine ve 2 hücreden 3 hücreye geçiş süresine 5 hücreye ulaşma süresinin en önemli üç parametre olarak tespit edildi (Meseguer ve ark., 2011). Bu model aynı zamanda blastosistlerin oluşumu ve kalitesi ile de ilişkilendirilmiştir (Cruz ve ark. 2012). Ovulasyon indüksiyon protokolleri, embriyo kültürü çözeltilerinin ve düşük veya yüksek oksijen oranlarının embriyo bölünme zamanını etkilediğini göstermiştir (Ciray vd. 2012; Kirkegaard et al 2013; Muñoz et al, 2013).

Dünya Sağlık Örgütü 8500 infertil çiftin gelişmekte olan ülkelerdeki hastaların %20'sinde yapılmış olan araştırmalar sonucunda infertilite nedenini açıklayamıyor, erkeklerde infertilite nedeni olarak idiyopatik semen bozukluklarının, kadınlarda ise

yumurtlama fonksiyon bozukluğu ve tube-pelvik patolojileri bildirilmiştir. Ailede önceden bir hamilelik yoksa bu, primer infertilite olarak tanımlanmaktadır (Cunningham, 2017). Primer infertilite için takip edilen hastalarda patoloji olmadığı durumlarda, her iki çift için de kromozom analizi önerilmektedir.

Azospermi DSÖ tarafından arka arkaya yapılan en az iki meni incelemesinde santrifüjden sonraki mikroskopik incelemede sperm gözlenmemesi durumu şeklinde tanımlanmıştır. İnfertilite sebebiyle takip edilen erkekler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda azospermi %10-20 oranında infertiliteden sorumlu bulunmuştur. Genel popülasyonda bu oran yaklaşık %1'dir. Detaylı anamnez, fizik muayene, hormon profillemesi ve genetik konsültasyon azosperminin klinik sınıflandırması bakımından oldukça önemlidir (Gudeloglu and Parekattil, 2013). Obstrüktif azospermi, testiste üretilen sperm hücrelerinin üreme kanalının herhangi bir alanında tıkanıklık olmasından ötürü ejaküle olmaması iken non-obstrüktif azospermi ise testisten kaynaklı sorunlardan ötürü sperm üretiminde yaşanan sorunları ifade etmektedir (Gümüş, 2019).

Son 50 yıllık süre zarfında insan üremesiyle ilgili önemli gelişmeler yaşanmıştır (Koçyiğit, 2012). Sperm elde etmede pek çok farklı yöntem kullanılmakta olup bunlar perkütan, konvansiyonel ve mikrocerrahi yöntemler şeklinde sınıflandırılabilir. Perkütan sperm elde etme yöntemleri PESA (Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu) ve TESA (Testiküler Sperm Aspirasyonu), konvansiyonel sperm elde etme yöntemi cTESE (Konvansiyonel Testiküler Sperm Ekstraksiyonu), mikrocerrahi sperm elde etme yöntemleri de MESA (Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu) ve mTESE'dir (Mikrocerrahi Testiküler Sperm Ekstraksiyonu) (Estevez *et al.*, 2011).

İnfertilite nedeniyle başvuran erkek hastalarda yapılan semen analizi neticesinde azospermik olduğu belirlenenlerde yardımcı üreme tekniklerine başvurulmadan önce obstrüktif ve non-obstrüktif azospermi ayrımı yapılmalıdır. Non-obstrüktif azospermi hastalarının yaklaşık %50'sinin testisinden sperm elde edilebilmektedir (Palermo *et al.*, 1999).

Azoospermik erkeklerden sperm elde etmek günümüz infertilite tedavisinin en önemli faktörleri arasında yer almaktadır. Testis biyopsisi doğrudan tedavi amacıyla kullanılabilir. Tedaviden önce tanı amacıyla biyopsi yapılması gibi bir zorunluluk yoktur. Biyopsiyle elde edilecek her bir sperm in-vitro fertilizasyon teknikleri ile gebelik oluşturmada kullanılabilir. Perkütan ya da açık testis biyopsisiyle sperm elde etmek mümkün olsa da açık biyopsi ile yeterli sayıda seminifer tübül alınabilir. IVF için yeterli miktarda doku alınmasını sağlayan açık testis biyopsisi altın standarttır (Rosenlund *et al.*, 1998).



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

2.1.1. Tanım

İnfertilite, çiftlerin en az bir yıl süreyle herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmadan, düzenli cinsel ilişkide bulunmalarına karşın gebe kalamama durumunu ifade etmekte olup çiftlerin %10-15'inde görülmektedir (Forti ve Krausz, 1998; Garcia-Velasco ve ark., 2001; Barbieri, 2004).

American Society for Reproductive Medicine Practice Committee tarafından yapılan tanımda ise korunmasız cinsel ilişkiye rağmen en az bir yıl içinde gebeliğin olmaması durumudur (Taşçı ve ark., 2008; Bayer ve ark., 2008). Bu tanımdan da görüleceği üzere infertilite tıbbi olarak üremeyi engelleyen bir sorundur.

Günümüzde çok daha yaygın olarak kabul edilen tanıma göre ise 35 yaşını doldurmamış olan çiftlerde bir yıllık süre zarfında, 35 yaşını doldurmuş olanlarda ise altı aylık süre içinde herhangi bir kontrasepsiyon yöntem kullanılmaksızın, haftada 3-4 kez düzenli cinsel ilişkiye girilmesine karşın gebeliğin olmamasıdır. Dünya Sağlık Örgütü ise belirtilen bu sürenin 2 yıla kadar uzayabildiğini bildirmiştir (Sezgin ve Hocoğlu, 2014; Çavuşoğlu, 2015; Taşkın ve ark., 2016).

İnfertilite primer ve sekonder infertilite olarak iki gruba ayrılmaktadır. Daha önce hiç gebelik oluşmamış ise “primer infertilite”, canlı doğum ile sonuçlanmış veya sonuçlanmasın en az bir gebelik oluşması durumu ise “sekonder infertilite” olarak adlandırılır (Bayer ve ark., 2008).

DSÖ tahminlerine göre dünya genelinde 80 milyonu aşkın infertil birey bulunmakta olup infertilite insidansı ülkeler arasında farklılık arz ettiği gibi aynı ülke içerisinde de farklılık arz etmektedir. Sağlık Bakanlığı infertilite oranları incelendiğinde ülkemizde çocuk sahibi olamayan çift sayısının 2 milyon dolayında olduğu, bunlardan yalnızca yüzellibininin çocuk sahibi olmak için tedavi gördüğü görülmektedir (Çavuşoğlu, 2015).

2.1.2. Tarihçesi

Üreme, yıllarca önemini yitirmeyen ve süreklilik gerektiren bir kavramdır. Eski zamanlarda kadınların verimsizliği olarak görülen kısırlık, Tanrı'nın cezası olarak kabul edildi. Tarihsel çalışmalarda, eski dönemlerin üremesine ilişkin sembollerin erkeğin varlığını ifade ettiği görülmektedir. Farklı zamanlarda, kısırlık sorununa karşı dua ederek ya da kutsal yerleri ziyaret ederek bir çözüm aranıyordu (Partovi Meran ve Kızılkaya Beji, 2016).

Gebelik ve infertilite ile ilgili tedaviler ilk olarak Mısır'da kullanılmıştır. Hipokrat (M.Ö. 460-377) uterus ve semenin kaynaklarında gebelik açısından önemini belirtmiştir. Efes'te doğan Soranüs (MS 98-138) doğurganlığı açıklayan ilk kişiler arasındaydı. İnfertilitenin erkek kaynaklı olabileceğini ilk kez söyleyen Eflatun olmuştur. Anton Van Leuwenhook (1632-1723) ve Hamen ilk kez mikroskopta semeni incelemiştir. Regnier de Graff (1641-1673) yumurtalığı incelemiş ve daha sonra graff folikülü olarak adlandırmıştır (Keskin, 2007; Karaca ve Ünal, 2012).

IVF ile ilk hamilelik Edwards ve Steptoe tarafından yapıldı. 1976'da İngiltere, Cambridge'de Louise Brown sağlıklı bir bebek olarak doğdu. Daha sonra, Gamet intrafalloopian transferi (GIFT), Zigot intrafalloopian transferi (ZIFT), intrastoplazmik sperm enjeksiyonu gibi çeşitli tipte IVF tedavisi bulunmuş ve uygun hastalarda kullanılmıştır. Trounson ve ark. tarafından 1983 yılında ilk kez donör oositleri ve dondurulmuş embriyoların kullanılması ile gebelik ve doğum meydana gelmiştir. 1984 yılında Asch ve arkadaşlarının çalışmalarıyla ilk GIFT bebeği ve 1986'da ilk ZIFT bebeği dünyaya gelmiştir (Asch ve diğerleri 1984). İlk ICSI gebeliği 1992'de Palermo ve meslektaşları tarafından gerçekleştirildi. ICSI gebeliği ile yardımcı üreme alanında yeni bir çağ başlamış ve erkeklerde kısırlık problemlerinde önemli bir ilerleme kaydedilmiştir. Bu başarılı gelişmeler infertilite tedavisinde yeni bir çağ başlattı. Daha önce imkansız görülen infertilite problemlerine çözüm sunmaya başlamıştır (Hassa, 2003; Keskin, 2007; Artar, 2009).

2.1.3. Epidemiyolojisi

İnfertilite üreme çağındaki çiftleri tıbbi, psikolojik ve sosyal olarak etkileyen komplike bir sorundur. İnfertilite pek çok nedene bağlı olabilir. Tıbbi yaklaşımda bu nedenler araştırılırken eşler birlikte değerlendirilmelidir. İnfertilitenin tanımlanması, infertiliteye neden olan kadın ve erkek faktörlerinin belirlenmesi ve nedene yönelik tedavilerinin planlanması bir bütündür. Speroff ve ark. infertilitenin görülme sıklığının toplumlarda farklılık gösterdiğini vurgulamışlardır. İnfertilitenin görülme sıklığı toplumlarda farklılık gösterebilmektedir (Speroff ve ark 2005).

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde daha fazla görülmektedir. Toplumdan topluma değişen kültür ve sosyal yapı farklılıklarına bağlı olarak infertilite insidansı da farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde infertilite oranı %8-10 iken gelişmekte olan ülkelerde %15-20'dir (Sezgin ve Hocaoglu, 2014). Sezgin ve Hocaoglu ayrıca Atasu infertilite oranlarına değinmiştir. Ülkemizin infertilite oranı %15 olarak kabul edilmektedir (Atasu, 2001).

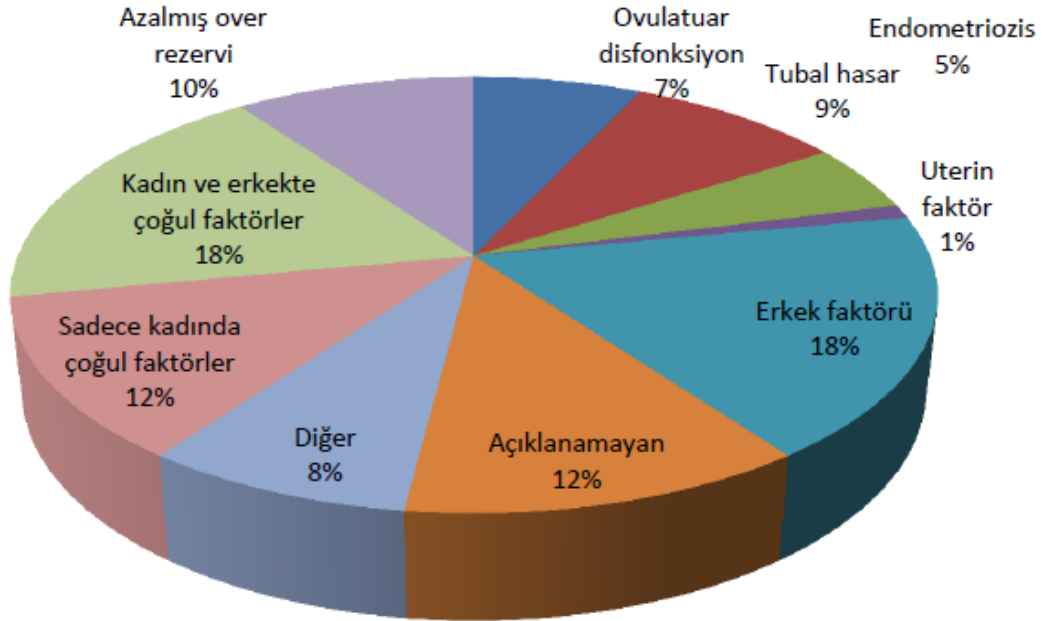
Yardımcı üreme tekniklerinin de gelişmesiyle infertil çiftlerin tedavi ihtimalleri daha da artmış olup bu teknikler sayesinde pozitif sonuçlar elde edilmiştir.

2.1.4. İnfertilite Etiyolojisi

İnfertilite sadece kadına ya da erkeğe bağlı nedenlerden kaynaklanmayıp her iki eşe bağlı nedenlerden de kaynaklanabilir. Bazen tüm araştırmalara rağmen ortaya bir neden konulamaz ve bu durum 'nedeni bilinmeyen infertilite' olarak adlandırılır. Dünya Sağlık Örgütü'nün İnfertilite Tanı ve Tedavi Birimi 8500 infertil çifti incelemiş ve kadına bağlı infertiliteyi %37 oranında, saf erkek faktörlü infertiliteyi %8 oranında hem erkek hem de kadına bağlı infertiliteyi %35 oranında bulmuştur. Çiftlerin %5'inde infertilite nedeni açıklanamamıştır. Çiftlerin %15'i ise çalışma esnasında gebe kalmıştır (WHO, 1992). Toplum bazlı bir çalışmada infertil çiftler değerlendirildiğinde infertilite nedenleri aşağıdaki gibi sıralanmıştır (Hull ve ark., 1985).

Tablo1. Etiyolojiye göre infertilite

<ul style="list-style-type: none">• Kadına ait nedenler (%49)<ul style="list-style-type: none">➤ Ovulatuvar (%18)➤ Tubal hasar (%14)➤ Endometriozis (%9)➤ Servikal ve İmmünolojik Faktörler (%3)➤ Diğer (%5)• Erkeğe ait nedenler (%23)• Açıklanamayan (%28)
--



Şekil 1. Yardımcı Üreme Teknikleri Kullanılan Hastalarda Etiyoloji

2.1.4.1. Erkek İnfertilitesi

Erkek infertilitesinde son 15 yılda uygulanan teknikler sayesinde hızlı ilerleme sağlanmıştır. Geçmişte kadın faktörü ilginin odak noktası iken erkekten kaynaklanan faktörlerin infertilitenin nadir rastlanan nedenlerinden biri olduğu düşünülürdü. Günümüzde infertil çiftlerin %20-40'nda erkek infertilitesinin eşlik ettiği bilinmektedir. Erkekten elde edilen tek bir sperm hücresiyle bile gebelik oluşturulabilmektedir (Dündar, 2013).

Erkek infertilitesinin tanısını koymak kadındaki tanı testlerinde olduğu gibi zaman alan, karmaşık ve yorucu değildir. İnfertilitenin erkeğe ait olan kısmı basit bir sperm analiziyle anlaşılabilir (Yıldız Eryılmaz ve ark., 2009).

Erkeğin değerlendirilmesinde;

- İnfertilite süresi ve önceki gebelik hikayesi,
- Koitus sıklığı, ereksiyon ve ejakülasyon sorunu olup olmadığı,
- Çocukluk ve gelişim dönemlerine ait hastalıklar; kabakulak ve buna bağlı oluşan orşit öyküsü, kriptorşidizm (inmemiş testis) ve düzeltilmesi için yapılan orşiopeksi ameliyatı,
- Sistemik tıbbi hastalıklar (diyabet, obezite cushing sendromu, karaciğer ve böbrek hastalıkları, kistik fibrozis) ve bunlara bağlı ilaç kullanımı,
- Cerrahi öykü pelvik skrotal ameliyatlar vazektomi, spinal kord yaralanması, testis tümörü, inguinal herni operasyonu, renal transplantasyon,
- Geçmişte geçirilmiş cinsel yolla bulaşan hastalıklar,
- Meslek çevresel toksinler ve ısı maruziyeti,
- Sigara, alkol, kokain ve ilaç bağımlılığı,

sorgulanır ve semen analizi istenir. Semen analizi 3-5 günlük cinsel perhizden sonra yapılır. Semen analizi konusunda detaylı prosedürler Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirtilmiştir. DSÖ 1999'da belirlemiş olduğu kriterleri 2010 yılında tekrar revize etmiştir (World Health Organization. 1999).

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü'ne Göre Olağan Sperm Parametreleri

Normal Sperm Parametreleri	WHO 1999	WHO 2010
Volüm	2.0 ml ve üzeri	1.5 ml ve üzeri
PH	7,2-7,8	7,2-7,8
Sperm Konsantrasyonu	20 milyon/ml ve üzeri	15 milyon/ml ve üzeri
Total Sperm Sayısı	40 milyon ve üzeri	39 milyon ve üzeri
Motilite (Hareketlilik)	%50'den fazlası motil	%40'dan fazlası motil
Morfoloji (Şekil)	%14'den fazlası normal morfoloji	%4'den fazlası normal morfoloji
Vitalite (Canlılık)	%50'den fazlası canlı	%58'den fazlası canlı
Lökosit Miktarı	1 milyon/ml den az	1 milyon/ml den az

Semen analizi normal ise erkeğin infertil olmadığı kabul edilir. Ama semen analizinde problem varsa test üç hafta arayla iki kez daha tekrarlanmalı ve anormalliğin sürüp sürmediğine bakılmalıdır (Ok ve ark., 2008).

Saunaların ve banyoların sık kullanımı, giyim alışkanlıkları; bölgesel sıcaklığı artıran çamaşırlar ve dar giyilen pantolonlar, mesleki maruziyet; boya, cila, yapıştırıcı, pestisitler gibi kimyasallarla ve toksinlerle temasın sperm üretimini, morfolojisini ve motilitesini olumsuz yönde etkilediği belirtilmektedir (Kadıhasanoğlu ve Kendirci 2013).

Embriyolojik gelişim karın içinde başlayan testis skrotuma inerek vücut sıcaklığından 3-4 °C daha soğuk bir ortamda bulunmaktadır. Testiste sağlıklı biçimde sperm üretilmesi için ısının vücut sıcaklığından daha düşük olması gerekmektedir. Isının artması normal sperm üretimini bozan önemli bir nedendir. Skrotumun günlük sıcaklık ortalamasınının 10 °C artışının sperm konsantrasyonunda %40'lık bir azalmaya neden olduğu iddia edilmektedir (Hjollund NH ve ark., 2002). Dar giyilen giysiler ve iç çamaşırı testisi daha çok ısıya maruz bırakan nedenlerdendir. Bunun dışında hayatımızın vazgeçilmez bir parçası haline gelen diz üstü bilgisayarlar kullanımının skrotal ısıyı artırdığı dolayısıyla da infertilite nedeni olabileceği saptanmıştır (Sheynkin ve ark.,2005).

Sperm üretimi 2-3 ayda bir tekrarlanır. Yani üretilen bir sperm 2-3 ay sonra ejakülatla atılmaktadır; dolayısıyla kişinin karşılaştığı olumsuzluklar veya tedavi için kullanılan ilaçların etkisi 3 ayın sonunda belli olmaktadır (Yıldız Eryılmaz ve ark., 2009).

Anormal Sperm Üretimi

Oligospermi: Sperm sayısının normalden az olması. Genital enfeksiyonlar, orşit, sistemik kronik hastalıklar, varikosel, torsiyon, alkol ve sigara kullanımı, besleme bozukluğu, çevresel faktörler sebep olarak gösterilmektedir.

Astenospermi: Hareket yapısının normalin altında olması, motil sperm yüzdesinde ya da ileri harekette veya her ikisinde de azalmayı ifade eder. Uzamış cinsel perhiz süresi, genital sistem enfeksiyonları, antisperm antikörler, idiopatik (nedeni belli olmayan) faktörler, varikosel ve parsiyel duktal obstrüksiyon sebep olarak gösterilmektedir.

Teratospermi: Sperm yapısında normalden azlık ve zayıflık olması.

Oligoastenoteratozoospermi (OAT): Sperm sayısı, motilite ve morfoloji bozukluklarının bir arada olması olarak tanımlanır. İnmemiş testis, parsiyel ejakülatör kanal tıkanıklıkları, varikosel, ısı artışı çevresel ısı artışı ya da yüksek ateş, çevresel toksinler, kullanılan ilaçlar sebep olarak gösterilebilir.

Aspermi: Ejekulat olmaması ya da seminal sıvının hiç olmaması olarak tanımlanır (Yıldız Eryılmaz ve ark. 2009)

Azospermi: Menide hiç sperm bulunmaması anlamına gelir. Tüm erkeklerin %1'inde infertil erkeklerin %10-15'inde görülür. Bu durum ya testislerde sperm üretiminin olmaması ya da seminifer tubullerin doğuştan yokluğu veya tıkanması sonucu oluşmaktadır. Geçirilmiş travma, genital enfeksiyonlar, ergenlik sonrası geçirilen kabakulak, kemoterapi ya da radyoterapi kromozomal problemler (Klinefelter sendromu, Y kromozomu problemleri) azospermiye neden olabilmektedir. Ayrıca retrograd ejakülasyon (menin ejakülasyon sırasında geriye doğru mesaneye geçmesi) bu durum genellikle prostat ameliyatları sonrası ortaya

çıkılmaktadır ve azospermiye rastlanmaktadır (Semerci 2013; Yıldız Eryılmaz ve ark. 2009).

Azospermi tanısı konulan hastalarda sperm elde edilmesine TESE, TESA, MESA ve PESA gibi cerrahi yollarla ulaşılmaya çalışılmaktadır. Epididim spermelerinin mikrocerrahi veya perkütan ile elde edilmesi kolaydır. Fibrozis veya ageneziden dolayı epididimal sperm elde edilemediği durumlarda testislerden alınan sperm kullanılır. Spermatogenez bozukluğu olan olgularda, testiste spermatogenez odaklarının fokal dağılımına bağlı olarak perkütan sperm aspirasyonu için sperm ekstraksiyonu tercih edilir. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda, hormon tedavisi ile testislerde testosteron seviyesinin artmasının ve azospermili teşhis ve TESE yapılmasına karar verilmiş olgularda TESE ile sperm bulma başarısının arttırdığı bulunmuştur (Karanisoğlu ve Yazıcı, 2009; Tournaye, 2010).

Retrograd Ejakülasyon

Semenin bir kısmının veya tamamının mesaneye boşalmasıdır. Tanısı ejakülasyon sonrası ilk idrar analizi ile konulmaktadır. Hastalardan ejakülasyon öncesi idrarlarını yaparak mesanelerinin boşaltılması istenir ejakülasyondan sonra alınan idrar örneği santrifüj edilerek 1ml'deki sperm sayısı hesaplanır. Retrograde ejakülasyon işlevsel veya yapısal nedenlere bağlı olarak ejakülasyon basamaklarının aksamasıyla oluşmaktadır. Yapısal değişiklikler; mesane boynu cerrahilerinde veya travmaya bağlı olarak internal sfinkter zedelenmesi sonrası mesane boynu; emisyon ve ejakülasyon sırasında kapanmaz ve retrograd ejakülasyon meydana gelir. İşlevsel değişiklikler ise; geçirilmiş pelvik veya spinal cerrahi, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, travma sonrası mesane boynunun kapanmasını sağlayan sinirler ve nöroreseptörlerin zarar görmesi retrograde ejakülasyona neden olmaktadır. Diyabet de periferik nöropatiye sebep olarak sinirler üzerinde aynı etkiyi göstermektedir dolayısıyla diyabetli hastalarda da sık olarak retrograde ejakülasyona rastlanmaktadır. Retrograde ejakülasyona sahip olan hastalar tipik olarak ejakülasyon sonrası idrarlarının bulanık olduğunu belirtmektedir. Retrograd ejakülasyon durumunda, adrenerjik ilaçlarla antegrad ejakülasyon elde edilebilir ve ejakülasyondan sonra

mesaneye geçen spermatozoa hazırlanabilir ve yardımcı üreme tekniklerinde kullanılabilir. İdrarın asidik olması sperme zarar vereceğinden işlem öncesi idrarın alkali hale getirilmesi için hastaya sodyum bikarbonat verilir ejakulasyondan sonra alınan idrar santrifüj edilerek sperm elde edilir ve üremeye yardımcı tekniklerde kullanılır (Ariagno ve ark.,2005).

Hormonal ve Genetik Nedenler

Erkeklerde hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın iki temel işlevi vardır. Birincisi seks hormonlarının fizyolojik miktarlarda salgılanmasını, ikincisi sağlıklı spermatogenetik hücrelerin oluşması ve olgunlaşmasını sağlamaktır. Klasik bilgi olarak hipotalamustan salgılanan gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) hipofizdeki reseptörleri aracılığıyla gonadotropik hücreleri uyarmakta ve bu hücrelerden luteinize edici hormon (LH) ve follikül uyarıcı hormon (FSH) salgılanmaktadır. LH ve FSH sistemik dolaşıma katılarak testislere ulaşır LH testislerdeki Leydig hücrelerini uyarak testosteron salınımına yol açar, FSH sertoli hücrelerini uyarak spermatogenezin başlatılması ve devam ettirilmesini sağlar. Sperm konsantrasyonunun <10 milyon/ml, cinsel disfonksiyon (azalmış libido, impotans) hipotalamo-hipofiz-gonadal aksın hormonal bozukluğunu düşündürür. FSH, LH, testosteron ve prolaktin düzeyleri kontrol edilmelidir. Spermatogenezin bozulduğu hastalarda sıklıkla FSH yüksektir ancak; normal FSH düzeyinde spermatogenezin normal olduğunu garanti etmez. Hipotalamustan salınan GnRH eksikliğinde hipofizden salınan FSH ve LH düzeyleri azalır testis fonksiyonları bozulur. Hipotalamus bozuklukları genelde doğumsal anomaliler ile birliktelik gösterir (Özkaya ve ark., 2013).

A. Hipogonadotropik Hipogonadizm

Puberte çağında gelişim bozukluğuna yol açan bir tablodur. İlk defa 1944 yılında üç ailede anozmi (koku almama) ve hipogonadizm bulgularıyla tanımlanmıştır. Hipofizden salgılanan FSH ve LH hormonlarının yetersiz salgılanması sonucu ortaya çıkar. Testiküler yetmezlik ve semen hacminde azalmaya neden olur. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlarda görülme sıklığına göre 5 kat daha fazladır (Özkaya ve ark., 2013).

B. Kalman Sendromu

İnfertilite çalışmalarında X kromozomuna bağlı en yaygın resesif düzensizliktir. Koku alma duyusunda bozukluk, tavşan dudak, yarık damak, sağırılık, inmemiş testis, renal anomaliler, kriptorşidizm, renk körlüğü görülebilir (Bicano ve Kaiser, 2009).

C. Prader-Will Sendromu

Genellikle genetik ve doğumla gelen bir sendrom olmasına rağmen doğumdan sonra hipotalamus hasarıyla da oluşabilmektedir. Zihinsel gerilik (40-105 arası IQ), obezite, akondroplazi ince ses tonu, tip 2 diyabet, hipertansiyon, karakteristik kraniofasial görünüm (yuvarlak yüz dar bitemporal çap), dismorfik yüz görünümü (uzun kirpikler, yukarı çekik badem göz, gaga şeklinde burun ucu, ince üst dudak) (Karaer ve ark., 2011).

D. Laurence Moon Bardet Biedl Sendromu (LMBBS)

Obezite, polidaktili (çok parmaklılık), retinitis pigmentosa (gece körlüğü), hipogonadizm, mental retardasyon testiküler yetmezlik ile karakterize bir hastalıktır (Uğraş ve ark., 2012).

E. Klinefelter Sendromu

Klinefelter sendromu ilk defa 1942 yılında Harry F. Klinefelter tarafından tanımlanan uzun boy, jinekomasti, küçük ve sert testislerin varlığı, erektil disfonksiyon, düşük kemik mineral dansitesi, sperm yokluğu, normale göre azalmış leydig hücre fonksiyonu ve yüksek FSH düzeyi ile karakterize klinik bir durumdur. Bu durumun fazladan X kromozomundan kaynaklandığı 1959 yılında bulunmuştur. Klinefelter hastaları puberte zamanına kadar genellikle tanı konmadan gelebilirken puberte zamanında kendini leydig hücre yetmezliğiyle gösterebilir. Puberte öncesi dönemde inmemiş testis, daha küçük testiküler hacim uzun eklemler gibi bazı fiziksel anomaliler tespit edilebilir. Kol uzunluğu nadiren total boy uzunluğunu geçer, ancak bacak gövdenin üst yarısından daha uzundur. Çocukların bir kısmında öğrenme zorlukları ve sözel anlatım bozuklukları olabilir. 25 yaşından sonra hastaların yaklaşık

%70'i azalan libido ve ereksiyon problemlerinden yakınıdır. Azalmış androjen üretimi nedeniyle kas kuvveti zayıflar osteoporoz görülür. Klinefelter sendromunun tahmin edilebilen prevalansı 600 canlı doğumda bir olup en sık karşılaşılan seks kromozom anomalisidir. Azoospermi saptanan olguların %11'ini infertil erkeklerin ise %4'ünü oluşturur. Klinefelter sendromlu erkeklerin %50'sinde sperm bulunabilir (Bojesan ve ark.,2003).

F. Y Kromozom Mikrodelesyonları

Erkeklerde Y kromozomunun uzun kolu üzerinde yer alan bazı bölgeler sperm üretimini kontrol etmektedir bu bölgelerde eksiklik olması azospermiye veya sperm sayısının <5 milyon/ml'nin altında olmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla Y kromozomunun mikrodelesyonları da spermatogenezi olumsuz etkiler. Azoospermi de dahil olmak üzere şiddetli sperm üretim anomalisi olan erkeklerin %3-18'inde Y kromozom delesyonları bulunmaktadır. Tanısı Y kromozomunun seçilmiş bölgeleri için yapılan PCR amplifikasyonu ile konulur. Y mikrodelesyonu ciddi oligospermi ve azosperminin yanısıra çiftlerin çocuklarında etkilemektedir ve mutlaka genetik danışmanlık önerilir. Doğan çocukların genel sağlığı normaldir. Kızlar normal olarak üreyebilirler erkekler babalarından gelen mikrodelesyona uğramış Y kromozomundan ötürü oligospermik ya da azospermik olabilirler (Kühnert ve ark., 2004).

Kistik Fibrozis

Otozomal resesif genetik hastalıktır. İnsidansı 2500 doğumda birdir taşıyıcılık sıklığı 1/20'dir. Obstrüktif akciğer hastalıkları, pankreas fonksiyon bozuklukları, terde yükselmiş elektrolit konsantrasyonu ile karakterize bilateral vaz deferens yokluğu veya epididimis ve epididimal obstrüksiyonu içerir (Mak ve Jarvi, 1996). Kistik fibrozisli tüm erkeklerde konjenital bilateral vaz deferens yokluğu mevcutken bilateral vaz deferens yokluğu olanların üçte ikisinde kistik fibrozis görülmüştür. Kistik fibrozisli hastalarda tek taraflı vaz deferens yokluğu da olabilir bu hastalarda genellikle aynı taraf böbreğin yokluğu veya hipoplazisi ile ilişkilidir. Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu kistik fibrozisin hafif formu olup obstrüktif azospermi ile karakterizedir ve hastaların %98'inde infertiliteye neden olmaktadır. Bu bozukluk

infertil olguların %2'sinde görülmektedir. Bu hastaların %90'ında spermatogenez normal olduğu için infertilite tedavileriyle çocuk sahibi olabilirler.

Varikosel

Skrotumdaki testiküler venlerin anormal dilatasyonu ve kıvrımlar oluşturmalarıdır. Erkeklerin %13'ünde görülür. Etiyolojisinde; bazı anatomik özelliklerin hidrostatik basınç ve venöz reflü oluşmasına yol açtığı ve böylece testiküler venlerde dilatasyonun geliştiği görüşü kabul edilmektedir. Dilatasyona bağlı oluşan ısı artışında sperm yapım bozukluğuna neden olur. Spermatogenez ısıya karşı oldukça hassastır (Ficarra ve ark., 2006).

Varikosel testislerde atrofi ve sperm parametrelerinin bozulmasına yol açan infertilite problemiyle ilişkilidir. Her varikoseli olan erkek infertil değildir, ancak infertilite nedeniyle değerlendirilen olguların %20-40'ında varikosel saptanmıştır. Avrupa Üroloji Derneği 2012-2013 yılında yayınladığı rehberde izah edilemeyen sebeple sperm parametreleri bozulmuş ve varikoseli bulunan infertilite olgularında 2 yıl beklemelerine rağmen doğal yolla çocuk sahibi olamamışlarsa varikosel tedavisinin gerekli olduğunu önermiştir. İnfertil vakaların %90'ında sol tarafta %1-3'ünde bilateral varikosel tespit edilmiştir (Kim ve ark., 2013). Cerrahi tedavi sonrası sperm parametrelerinde %70 düzelme görülür. Yapılan çalışmalarda varikosel operasyonu ile tedavi olan çiftlerin yaklaşık %38'i doğal yolla çocuk sahibi olabilmişlerdir (Baazeem ve ark., 2011).

Kriptorşidizm

Testisin iniş yolu üzerinde herhangi bir seviyede kalması olarak tarif edilen kriptorşidizm; Yunanca kryptos” (saklı, gizli) ve “orchis” (testis) kelimelerinden türemiştir. “Kriptorşid” ve “inmemiş” sıfatları eş anlamlı gibi kullanılsada, kriptorşid testis inmemiş olabileceği gibi, ektopik veya atrofik/agenetik de olabilir.

Çocukluk çağında yaygın bir anomalidir. Miadında yenidoğanların kriptorşidizm insidansı %3-5'tir. Büyük çoğunluğu ilk üç ay içinde spontan olarak inerler. Bir yaşında kriptorşidizm insidansı yaklaşık %0.8-1'dir. Kriptorşidizmin nedenleri multifaktöriyeldir. Uzun dönem komplikasyonlarının en önemlileri de testis

kanseri ve infertilitedir. Testis kanseri kriptorşid vakalarda %25-30 daha fazla görülürken, Kriptorşidizm; unilateral kriptorşid vakalarda %50 bilateral vakalarda %75 oranında normal semen parametrelerini etkileyerek infertiliteye neden olur (Boisen ve ark., 2004; Ceylan ve ark., 2006).

Orşit

Testisin inflamatuvar lezyonudur ve genellikle epididimitle (epididimlerin inflamasyonu) beraberdir. Seminifer tübüllerdeki kronik inflamatuvar değişiklikler sperm sayısında ve kalitesinde değişikliğe neden olur. Sebepleri genellikle kabakulak, tüberküloz ve otoimmün hastalıkları içerir. Postpubertal erkeklerde, kabakulak enfeksiyonunun en yaygın komplikasyonu orşittir ve bu popülasyonda %20-30 oranında görülür. Bunların %16-65'i bilateraldir. En önemli komplikasyonu testiküler atrofi riskidir ve hastaların %40-70'inde gelişir (Adayener ve ark., 2006; Yurdakul ve Kılıç, 2007).

2.1.4.2. Kadın İnfertilitesi

Kadın infertilitesi ovulatuvar bozukluklar, endometriozis, pelvik adezyon, tubal blok ve endokrinopati gibi birçok nedenden kaynaklanabilir. Ancak en sık tubo-peritoneal patoloji grubu izlenir (Speroff, 2011). Şu da akılda tutulmalıdır ki yaş infertilite etyolojisinde önemli bir yer alır ve 35 yaş itibariyle follikül kaybı hızlanır (Richardson ve ark., 1987; Faddy ve Gosden, 1995).

2008 yılında yapılan geniş tabanlı bir çalışmada 35 yaş altı ve 35 yaş üstü kadınlarda en sık infertilite nedeni farklı olarak belirtilmiştir ve 35 yaş altı kadınlarda en sık ovulatuvar problemler izlenirken, 35 yaş üstü kadınlarda tubal faktör üst sıraya yerleşmiştir (Maheswari ve ark., 2008).

2.1.4.2.1. Ovulatuvar Bozukluklar

Yardımcı üreme teknolojilerindeki büyük gelişmeler ve IVF laboratuvarlarının gelişimi sonucunda dölleme oranları %70-80'e yaklaşmaktadır. Ancak, dölleme başarısızlığı hala devam etmektedir (Swain ve Pool, 2008).

Tüm oositlerde dölleme yetersizliği olarak adlandırılan toplam dölleme yetersizliği, IVF sikluslarının %5-10'unda meydana gelir (Mahutte ve Arici, 2003). İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonunu takiben, insan oositleri hala zamanın %30'unu döllemekte başarısız olmaktadır. Dölleme yetersizliği, ICSI döngülerinin %2-3'ünde meydana gelmektedir. IVF'de dölleme başarısızlığı çoğunlukla sperm anormallikleri ile ilişkili iken, ICSI oosit aktivasyon defektleri en sık nedenler arasındadır (Flaherty ve ark., 1998; Bhattacharya ve ark., 2001).

Eğer bir çift dölleme başarısızlığı yaşarsa, sonraki döngülerdeki nüks olasılığı yaklaşık %30'dur. Dölleme yetersizliğinin etiyolojisini anlamak, hasta danışmanlığına ve tedaviyi optimize etmeye yardımcı olmak için kritik öneme sahiptir (Barlow ve ark., 1990).

Esfandiari ve ark. üç veya daha az MII oosit alınımının başarısız dölleme için önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir (Esfandiari ve ark 2005). Bu çalışma doğrultusunda, Melie ve ark. ayrıca, alınan oosit sayısı 5'ten az olduğunda embriyo transferi olmaması riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (Melie ve ark., 2003). Flaherty ve arkadaşlarının çalışmasında, başarısız dölleme riskinin ICSI'ye bir ya da iki oosit enjekte edildiği çevrimlerde en sık olduğu gösterilmiştir. Beş veya daha fazla oosit enjekte edildiğinde, yalnızca bir oosit enjekte edilme durumuna göre başarısız fertilizasyon riski %37'ye düşürülmüştür (Flaherty ve ark., 1998).

Alınan oositlerin sayısındaki azalma aynı zamanda olgunlaşmamış olma riskini de artırır ki bu da dölleme başarısı için başka bir faktördür. Olgunlaşmamış oosit sayısı, alınan oositlerin %25'ini aştığı için, klinik gebelikle başarılı dölleme büyük ölçüde azalır. Tüm infertilite hastalarının yaklaşık %8.6 ila %15.2'si en az bir mayotik olarak yetersiz oosit üretir (Bar-Ami ve ark., 1994).

Birkaç oositin döllememesi kabul edilebilir bir kayıptır. Başarılı dölleme, oositlerin nükleer olgunlaşmasının yanı sıra sitoplazmik özelliklerine de bağlıdır. Bunlar, oositlerin dölleme sırasında spermatozodan gelen sinyallere cevap verme kabiliyetini elde etmeleri için çok önemli olsada oosit olgunluğu klasik IVF teknikleri ile değerlendirilemez (Goudakou ve ark., 2012). Oositlerin olgunluğu genellikle foliküler boyut ile açıklanabilir, ancak mutlak olarak ilişkili değildir. Oosit

olgunlaşması nükleer ve sitoplazmik olgunlaşmayı içeren uzun bir süreçtir. Nükleer olgunlaşma temel olarak kromozom ayrımı içerir. Sitoplazmik olgunlaşma, döllenme ve daha sonra embriyo gelişimi için gerekli olan organellerin ve hücre iskeletinin uygun uzaysal ve zamansal dinamiklerini içerir (Mao ve ark., 2014).

IVF/ICSI döngülerindeki döllenmemiş oositler üzerine yapılan çalışmalar, ooplazmik ve nükleer bileşenlerde başarısız döllenmenin bir nedeni olabilecek eksiklikleri gösteren anormal iç ve interfaz mikrotüplerin varlığını ortaya koymuştur (Kovacic ve Vlaisavljevic, 2000; Rawe ve ark., 2000).

Oositin sitoplazması, IVF'de tedavi başarısını öngördüğü düşünüldüğü için özel ilgi konusudur. Oositlerde spesifik sitoplazmik dismorfik fenotiplerin ortaya çıkmasının oosit yeterliliğini olumsuz yönde etkileyebilecek içsel kusurları yansıttığı öne sürülmüştür (Meriano ve ark., 2001).

Normal sitoplazmaya sahip bir grup oosit ile karşılaştırıldığında, sitoplazmik inklüzyonlu bir grup oosit için anlamlı derecede düşük döllenme oranları, embriyo ayrılma oranları ve düşük embriyo kalitesi rapor edilmiştir. Oositlerin sitoplazmik inklüzyonlarla insidansı, erkek faktörü kısırlığı olan hastalarla karşılaştırıldığında kadın faktörü kısırlığında anlamlı olarak daha yüksekti. Kadınlarda > 35 yaş, <35 yaş kadınlara kıyasla, sitoplazmik inklüzyonların görünümü belirgin olarak artmıştır. Bununla birlikte, ekstrasitoplazmik morfolojik sapmaların etkisi ile ilgili çelişkili veriler vardır. Daha önce yapılan çalışmalar, sağlam bir birinci polar gövdeye sahip embriyoların, parçalanmış birinci polar gövde embriyolarına (Ebner ve ark. 2002) kıyasla artmış blastosist oluşumuyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Fakat son araştırmalar bu hipotezde (Ciotti ve ark. 2004) in vitro kültürde geçen sürenin süresine bağlı olarak kutupsal cisimlerin morfoloji derecesinde değişikliklerin meydana geldiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, oositin düzensiz şekli, koyu zona veya büyük perivitellin boşluğu, döllenme oranının azalması ile ilişkili değildir. Bu tip oosit dismorfiklerinin, anormalliklerden ziyade fenotipik sapma olarak kabul edildiği sonucuna varılmıştır (Balaban ve Urman, 2006).

Önceki çalışmalar da infertil kadınların yaklaşık %10'unda prematüre olarak azalan yumurtalık fonksiyonunun ortaya çıktığı bildirilmiştir. Ayrıca açıklanamayan

infertilite denilen kadınlarda daha da yüksek prevalanslarda ortaya çıktığını göstermiştir (Nikolaou ve Templeton, 2003). Tam dölleme yetersizliği veya zayıf dölleme, tüp bebek faktörü kısırlığı olan hastalara kıyasla IVF uygulanan açıklanamayan infertil hastalarda daha sık görülür (Nagy ve ark., 2006). Ayrıca, birkaç rapor ICSI için kullanılan spermatozoanın morfolojik kalitesinin dölleme, implantasyon ve gebelikte önemli bir rol oynadığını öne süren bu hipotezi desteklemektedir (De vos ve ark., 2006).

Sperm başının anormal morfolojisi ve nükleer vakuol varlığı, ICSI prosedürlerini takiben alt laboratuvar ve klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (Cassuto ve ark., 2009).

Yapılan bir çalışmada gruplar arasında TPMSS'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Morfolojik olarak normal spermilerin oranı embriyo transfer sikluslarında anlamlı olarak düşük çıkmıştır. Bu sonuçlar, ICSI prosedürlerinde morfolojik olarak normal sperm seçiminin dölleme oranını iyileştirdiğini ortaya çıkarabilir. ICSI için sperm seçimi genellikle majör sperm morfolojik kusurlarının gözlenmesini sağlayan bir optik büyütme altında yapılır, oysa ICSI sonucuyla ilişkili gibi görünen küçük morfolojik kusurlar sıklıkla tanımlanmaz (Souza Setti ve ark., 2010). Bununla birlikte, intrasitoplazmik morfolojik olarak seçilmiş sperm enjeksiyonu (IMSI) yoluyla daha iyi morfolojili spermilerin seçimi, önceki başarısız ICSI girişimleri olan hastalarda, geleneksel ICSI'ye göre implantasyonda (%25'e karşı %25) ve hamilelik oranlarında (%20'ye karşı %7) artış göstermiştir (Berkovitz ve ark., 2005).

Spermatozoanın oositlere nüfuz edememesinin her iki gamete de bağlı olabileceği bildirilmiştir (Morton ve ark. 1997). Spermatozoanın bağlanma ve nüfuz edememesi, ayrıca maternal kromozomal defektler sperm öncesi penetrasyon problemleri olarak önerilmiştir. Sperm defektleri, spermatozoon-oosit etkileşimi ve oosit anormalliklerindeki bozuklukların tümü, IVF'den sonra toplam dölleme başarısızlığının olası nedenleri olarak önerilmiştir (Bedford ve Kim, 1993).

2.1.4.2.1.1. Ovulatuvar Bozuklukların Sınıflandırılması

Anovulasyon düşünölen bir hasta Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenen sınıflandırmaya göre değerdendirilir;

WHO Grup I: Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon

GnRH yoktur ya da anormaldir veya hipofiz GnRH'a karşı duyarsızdır. Düşük ya da düşük-normal FSH seviyeleri ile düşük estradiol (E2) seviyeleri mevcuttur. Anovulatuvar kadınların %5-10'unu içerir (De Souza ve ark., 1998). Stres, kilo kaybı, aşırı egzersiz, anoreksi, kallmann sendromu gibi nedenler etyolojiyi oluşturur. Hipotalamik veya hipofizer yer kaplayan lezyonları dışlamak için kranial görüntüleme yapmak şarttır.

WHO Grup II: Ögonadotropik östrojenik anovulasyon

Bu grup anovulatuvar kadınların %75-85'ini kapsar. Normal serum FSH ve E2 seviyeleri ve normal ya da artmış LH seviyesi mevcuttur (Laven ve ark., 2002). Polikistik over sendromu (PKOS) en sık görölen durumdur.

WHO Grup III: Hipergonadotropik anovulasyon

Anovulatuvar kadınların %10-20'si bu gruptadır ve yüksek serum FSH konsantrasyonları mevcuttur. Folliküler yaşlanmaya bağı gelişen ovaryen yetmezlik bu gruptadır ve ovulasyon indüksiyonuna zayıf cevap verirler.

- **Hiperprolaktinematik anovulasyon:** Anovulatuvar kadınların %5-10'unda hiperprolaktinemi vardır. Hiperprolaktinemi çoğı kadında oligomenore veya amenoreye neden olur. Hiperprolaktinemiye hipotiroidizm veya ilaç kullanımı neden olabilir, gerektiğı durumda kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile kitle varlığını dışlamak gerekir.

Yaşlanmak dışında sigara kullanımı, radyasyon, kemoterapi ve otoimmün hastalıklar da follikül kaybını hızlandırır (Jick ve ark., 1977; Westhoff ve ark., 2000).

Tubal hastalık ve pelvik adezyonlar oosit ve spermin fallop tüpünden normal transportunu bozabilir. Pelvik inflamatuvar hastalık (PIH) tubal faktöre bağlı infertilitede önemli bir yer tutarken; klamidy ve gonore sıklıkla rastlanan enfeksiyöz nedenlerdir. Endometriozis, komplike apandisit, kronik inflamatuvar barsak hastalıkları ve divertikülit gibi nedenler de tubal faktöre neden olabilir.

Hidrosalpenks; fallop tüpünün distal bir oklüzyona bağlı olarak sıvı ve sekresyon ile dolması ve ŐiŐmiŐ gözükmesidir. Primer bir infertilite nedeni olmasa da infertil hastalarda sıklıkla rastlanılan bir durumdur. Hidrosalpenks izlenen infertil hastalarda IVF sonuçları kötüdür ve hidrosalpenks izlenmeyen infertil hastalara göre canlı doğum oranı yarı yarıya düŐüktür (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in Collaboration with The Society of Reproductive Surgeons, 2008). IVF  ncesi salpenjektomi bu hastalarda IVF başarısını arttırır (Johnson ve ark., 2010). Proksimal tubal ligasyon da salpenjektomi kadar baŐarılıdır (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in Collaboration with The Society of Reproductive Surgeons, 2008).

Submukozal veya intrakaviter komponenti olan miyomlar gebelik ve implantasyon oranlarını düŐürürken (Pritts ve ark., 2009); tek intramural miyomlarda histeroskopik olarak endometrium intakt veya konturu bozulmamıŐ ise ICSI sonuçları olumsuz etkilenmez (Bozdog ve ark., 2009).

Uterin anomaliler, özellikle uterin septum sıklıkla tekrarlayan gebelik kayıplarına yol açabilir ancak infertilite ile ilişkisi net belli değildir (Homer ve ark., 2000).

Luteal faz defektlerinde ise korpus luteum implantasyonu sağlayacak yeterli progesteronu salgılayamaz.

Kadın infertilitesinde immünolojik faktörler yer alabilir. Aynı zamanda infertil hastalarda karyotip anomalileri de daha sıklıkla izlenmektedir (Clementini ve ark., 2005).

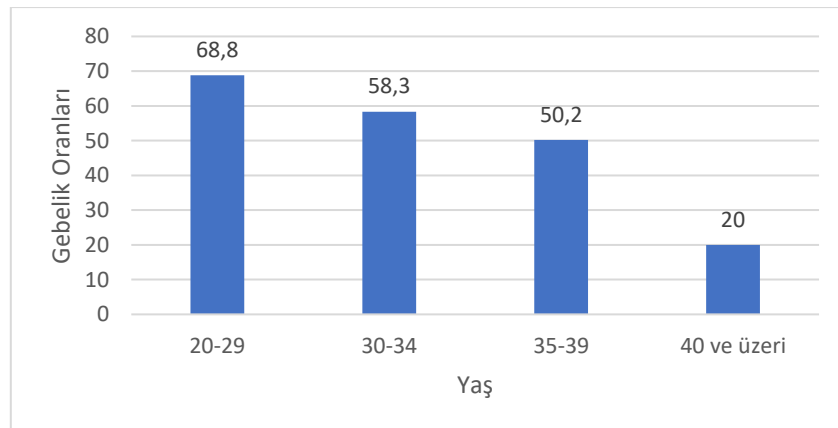
2.1.4.2.1.2. Kötü Over Rezervi ve Yaş

İlerleyen yaşla beraber oosit sayısı progresif olarak azalır. Yaş ilerledikçe azalan fekundite özellikle 32 yaş itibariyle düşmeye başlarken, 37 yaşından sonra gittikçe hızlı bir şekilde düşer (Faddy ve ark., 1992). Aynı zamanda ilerleyen yaşla beraber oosit kalitesinin değiştiğini de söylemek mümkündür.

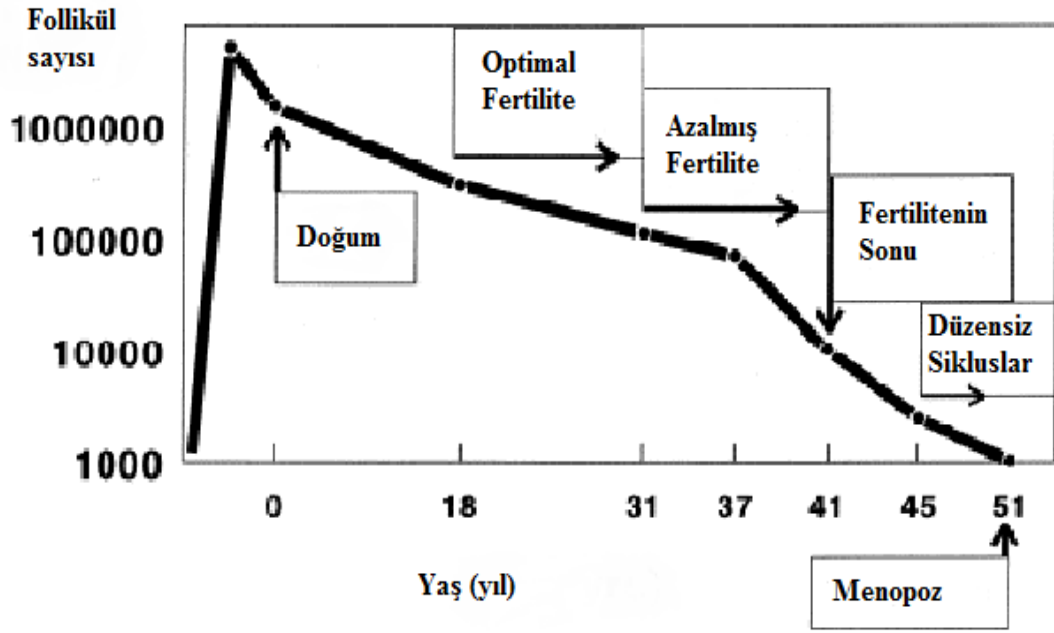
Yaş fertilité üzerinde çok güçlü bir etkiye sahiptir ve gebelik oranları ilerleyen yaşla beraber progresif olarak azalır (Schwartz ve Mayaux, 1982).

Ultrasonografi de izlenen antral follikül sayısı da over rezervini yansıtır ve 3-5 taneden daha az follikül kötü over rezervi için uyarıcıdır (Lashen ve ark., 1999). Ancak şu da bilinmelidir ki yeterli antral follikül sayısı olan ileri yaş kadınlarda kontrollü overyan hiperstimülasyona (KOH) yanıt daha iyidir (Roest ve ark., 1996). Bu nedenle over rezervinin belirlenmesi için tek başına yaş net bir bilgi sağlamaz (Copperman, 2003).

IVF başarısının en önemli belirleyicisi yaştır. İlerleyen yaşla beraber IVF sikluslarında gonadotropinlere azalmış yanıt izlenir ve daha az oosit elde edilir aynı zamanda oosit kalitesi de bozulduğu için embriyo başına daha az implantasyon oranı izlenir (Sauer ve ark., 1992). IVF sonuçlarını etkileyen faktörlerin regresyon analizi göstermiştir ki 30 yaşında bir kadında %17 olan canlı doğum oranı, 40 yaşında bir kadında %7' ye düşer (Templeton ve ark., 1996).



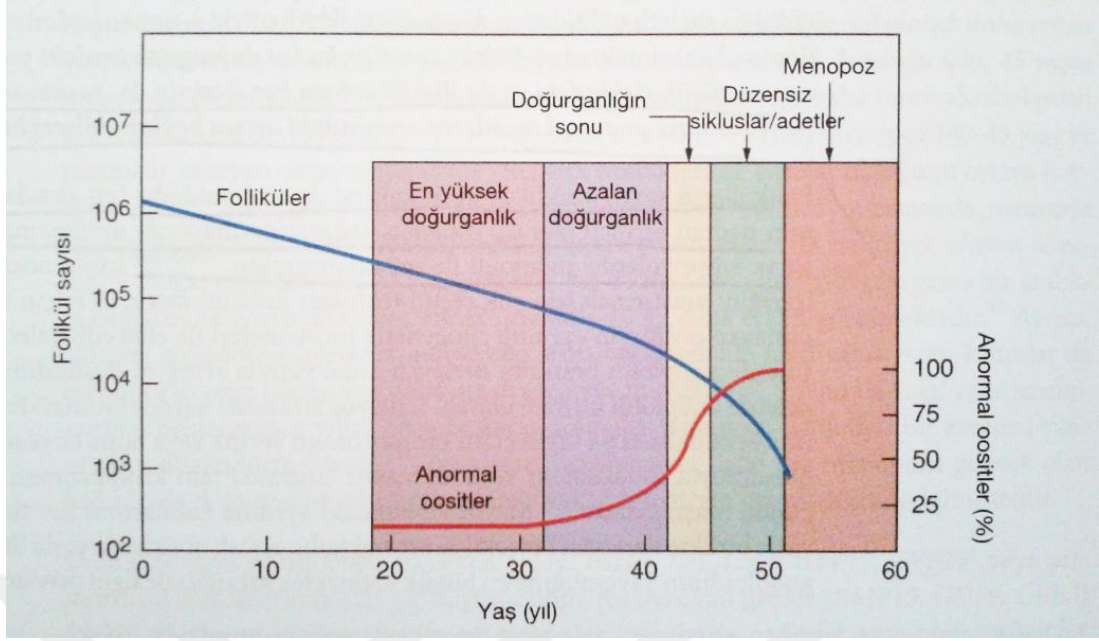
Şekil 2: Yaşa Göre Gebelik Oranı Grafiği (infertiliteye yaklaşım ve tüp bebek uygulamaları)



Şekil 3. Yaşa bağlı olarak follikül sayısı ve fertilité (Te Velde ve ark., 1998).

İlerleyen yaşla beraber özellikle 30'lu yaşların ortasından itibaren FSH düzeyleri de yükselebilir ve yaş ile FSH düzeyi arttıkça folliküler faz kısalmaya başlar ancak LH düzeyi ve luteal faz süresi değişmez (Hansen ve ark., 2005). Folliküler faz kısaldıkça estradiol düzeyleri daha erken yükselir ve böylece FSH düzeyleri follikül gelişimini daha hızlı uyarır (Klein ve ark., 1996). Folliküler faz FSH düzeylerinin daha erken artması ise birden fazla dominant follikül gelişimi ile sonuçlanabilir (De Koning ve ark., 2008). İleri yaşla beraber azalan follikül sayısına ek olarak oosit kalitesi de bozulur ve anöplodi ile düşük riski artar (Newcomb ve ark., 1991), mayozda ayrılmama ve işlevsel bozukluk ise bunun nedeni olarak düşünülmektedir (Pellestor ve ark., 2005; Hunt ve Hassold, 2008).

Yaş ilerledikçe miyom, tubal hastalık, endometriozis gibi fertilitéyi etkileyen diğer problemler de artar.



Şekil 4. Yaştaki artışa bağlı olarak follikül sayısı ve fertilité arasındaki ilişki (Speroff ve ark., 2007)

2.1.4.3. Açıklanamayan İnfertilite

İnfertil çiftlerin yaklaşık %10-30'unda infertilite nedeni açıklanamamakta olup bu çiftler normal semen ve ovulatuvar fonksiyona sahip, normal uterus yapısı ve bilateral tubal açıklığı olan hastalardır. Bu tür hastalarda siklus fekunditesi %2-4'tür (Ortalama siklus fekundabilitesi normal olarak %20-25). Tedavi, siklus fekundabilitesinin artırılmasına yöneliktir (Guzick ve ark., 1998).

İnfertiliteye ilişkin incelemelerde normal bulguların tespit edildiği 100 hasta üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada bu hastalara laparoskopi yapıldıktan sonra hastaların 68'inde infertiliteye ilişkin neden tespit edilmiş olup bunların da 43'ünde endometriazis, 24'ünde intrinsek tubal hastalık, 34'ünde peritubal adeziv hastalık tespit edilmiştir (Comhaire ve Vermeulen, 1995).

2.1.5. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

Bir yıl ya da daha uzun süreli korunmasız ilişkiye giren ve gebe kalamayan çiftler yaş faktörü, yaştan bağımsız olarak infertilite süresi uzun olanlar, düzensiz veya az sıklıkta adet gören kadınlar, pelvik enfeksiyon veya endometriazis öyküsü olan kadınlar, semen analizi bozukluğu bilinen veya şüphelenilen erkek hastalar infertilite açısından değerlendirilmelidir (Seifer ve ark., 1997; Bukulmez ve Arici, 2004; Kupesic ve ark., 2003).

2.1.5.1. Anamnez

Yaş: İleri yaştaki kadınlarda over rezervi, gonadotropinlere over yanıtı ve tedavi başarısı olumsuz etkilenir ve anöploidi oranı artar. Çalışmalardan elde edilen bilgilere göre doğurganlık kapasitesi 20-24 yaşları arasında en yüksektir. Bunu takiben 30-32 yaşlarına kadar doğurganlık kapasitesinde bir düşüş olmuş ve 32 yaşından sonra hız kazanmıştır. Bu düşüş 40 yaşından sonra iyice hızlanmıştır. Doğurganlıkta azalma 25-29 yaşlarında: %4-8, 30-34 yaşta doğurganlıkta azalma %15-19, doğurganlıkta 35-39 yaşlarında azalma %26-46, 40-45 yaşlarında doğurganlık %5 olarak bildirilmiştir. Öte yandan, erkeklerde ileri yaş ile sperm parametrelerinin azalması arasında bir ilişki bulunamamıştır (Kahraman ve Yakın, 2000).

İnfertilite süresi

İnfertilite süresi, tedavi edilmeyen hastalarda spontan gebelikte majör bir faktördür. Bu hastalarda üreme sisteminde organik bir sorun veya germ hücrelerinde işlevsel bir sorun olabilir.

Primer ya da sekonder olup olmadığı ve varsa önceki gebeliklere yönelik anamnezin alınması

Daha önce termde gebeliği olanlarda genital organların intrauterin gelişim için yeterli olabileceğini gösterebilir. Düşük, postpartum ve postoperatif komplikasyonlar kadın fertilitasını engelleyebilir.

Menstruasyon düzeni ve son adet tarihi

Hipotalamus, hipofiz, overler ve endometrium aksının düzeni hakkında bilgi verir.

Sistemik hastalık varlığının ve özellikle galaktore, hirsutismus gibi şikayetlerin sorgulanması, sigara ve alkol kullanımının sorgulanması

Kadın ve erkek partnerin sigara içiciliği fekondabiliteyi olumsuz etkilemektedir.

Geçirilmiş enfeksiyon varlığı

Sık geçirilen alt genital sistem enfeksiyonlarından, üst genital sistemi etkileyen komplike enfeksiyonların varlığı bilinmelidir.

Geçirilmiş operasyon varlığı

Operasyon sonrası oluşabilecek adhezyonlardan enfeksiyonlara kadar geniş bir yelpaze oluşturan problemler tedavi ve sonuçlarını etkileyebilir.

Daha önce infertilite tedavisinin uygulanıp uygulanmadığı

Eğer uygulandı ise kullanılan ilaçlar, bunlara alınan cevap ve sonuçlarının sorgulanması tedavi şeklinin belirlenmesinde yardımcıdır (ESHRE Capri Workshop Group, 2000).

2.1.5.2. Fizik Muayene

Tiroid muayenesi, galaktore ve hirsutismusun tespit edilmesi endokrin problemlerin açığa çıkarılmasına yardımcı olabilir, rutin jinekolojik muayene organik ve anatomik bazı bozuklukların saptanmasını sağlar, servikal kateterizasyon: Servikal os açıklığının ve serviks-fundus mesafesinin belirlenmesini sağlar, pap smear alınması, direkt yayma ve taze preparatlar, servikal kültür, mikoplazma kültürü, servikal klamidya antijeni bakılması.

2.1.5.3. Ultrasonografi

Uterus büyüklüğü, konturu ve konumu; myometriyumun homojenliği, myomatoz yapının varlığı ve rahim içindeki yeri, endometriyumun kalınlığı, yapısı, döngü fazı ile tutarlılığı, intrakaviter patolojinin varlığı, ekojenite ve yumurtalıkların stromal yapısı, hacmi, dominant folikül veya korpus luteum varlığı döngü dönemine göre kistik kitlenin varlığı hakkında bilgi verir.

2.1.5.4. Histerosalpingografi

Konjenital anomaliler, intrakaviter yer kaplayan lezyonlar, sineşiler ve tubal pasaj değerlendirmesinde kullanılır.

2.1.5.5. Laparoskopi ve Histeroskopi

Tubal ve peritoneal hastalıkları teşhis etmek için altın standart laparoskopidir. Laparoskopi sırasında tüm pelvik organlar, erimiş fibroidler, peritubal ve periovarian adezyonlar ve endometriozis görülür. Laparoskopi sırasında, serviksten metilen mavisi veya indigo karmin gibi bir boya verilir ve tüp açıklığı femur geçidine bakılarak değerlendirilir. Ek olarak, ileri optik ve büyütme sistemi yardımı ile hastalara tüp tıkanıklığı, pelvik adezyon ve endometriozis teşhisi konulabilir ve aynı anda tedavi edilebilir.

Histeroskopi doğurganlığı olumsuz yönde etkileyen rahim içi patolojilerin tanı ve tedavisinde kesin bir yöntemdir. İntraservikal ve intrauterin lezyonlar histeroskopi ile değerlendirilir ve aynı seansta cerrahi tedavi uygulanabilir.

2.1.5.6. Over Rezerv Testleri

Son 15 yılda, over hacminin ve over foliküler havuzunun kalitesini ölçmeye yönelik çalışmalar artmıştır. Amaç kısırlık olasılığını ve infertil kadınların tedaviye yanıtını tahmin etmek için prognostik faktörleri değerlendirmektir. Çalışmalar, yaş ve

yumurtalık rezervi testlerinin IVF başarısında bağımsız ve önemli göstergeler olduğunu göstermiştir.

Ovaryan Rezerv Testi Endikasyonları

Açıklanamayan infertilite, >35 yaş, ailede erken menopoz hikayesi, geçirilmiş ovaryan cerrahi (ovaryan kistektomi veya drilling, unilateral ooforektomi, kemoterapi ya da radyasyon), sigara içimi (ivmelenmiş foliküler azalmaya, menstruel düzensizliklere, gamet ya da embriyoda mutageneze neden olur- doza bağlı olarak), eksojen gonadotropin stimülasyonuna kötü yanıtı olan hastalarda ovaryan rezerv belirlenmesi önerilmektedir.

Yaşlanmanın erken evrelerinde infertilitenin azalması ve artan FSH seviyeleri, over rezervinin değerlendirilmesinde FSH' nun iyi bir prognostik gösterge olarak kullanılmasına neden olmuştur. Döngünün 3. gününde, FSH ölçümü en yaygın kullanılan ve kolay uygulanan yumurtalık rezervi testidir. FSH seviyesi ve FSH / LH oranı 3. günde arttıkça, en yüksek estradiol seviyesi, toplanan oosit sayısı, gebelik sayısı ve canlı doğum sayısı azalmaktadır. Üçüncü günde FSH >10-15 IU/L anormal kabul edilen değerdir. Erken foliküler faz E2 over rezerv değerlendirmesi hakkında ek bilgi sağlar. Üçüncü günde E2 >80 pg/ml ölçümü, doğurganlığın azaldığını gösterir. Serum E2 seviyesindeki erken artışlar folikülün erken gelişimini ve dominant folikülün erken seçimini gösterir.

Erken E2 artışının yanıltıcı tarafı, FSH artışını maskeleyerek geçersiz kılma yanıtının yüksek olmasıdır. Bu nedenle, E2 ve FSH'nun birlikte değerlendirilmesi yanlış negatifi azaltır. Hem FSH hem de E2'ün arttığı durumlarda, overin stimülasyona yanıtı çok zayıftır. Klomifen sitrat yükleme testi, yumurtalık rezervini değerlendirmek için çok hassas bir testtir. Döngünün taban çizgisi ve uyarılmış değerleri, CC tedavisinden önce ve sonra ölçülür. FSH ve E2 değerleri, döngünün 3. gününde ölçülüp, 5 ila 9 gün arasında 100 mg/gün dozunda CC uygulanır. Döngünün 10. gününde, FSH ve E2 değerleri tekrar ölçülür. Klomifen uygulamasından sonra, normal bir cevap olarak gonadotropin seviyelerinde bir artış beklenmektedir. Genç fertil

kadınlarda (<35 yaş) LH, FSH'dan daha fazla artarken, düşük over rezervi olan kadınlarda FSH, LH'dan daha fazla artar. Bu farkın mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır, ancak yaşlanan kadınlarda küçük foliküllerin daha az inhibin-B ve E2 ürettiği ve dolayısıyla klomifen kaynaklı hipofiz FSH salgılanması üzerine daha az negatif geri besleme inhibisyonu ürettiği öne sürülmüştür. Başarılı hamilelik oranları 3. ve 10. günlerde FSH düzeyleriyle ters orantılıdır. Üçüncü gün normal ve 10. gün yüksekse prognozu zayıftır. Sadece 10. gün FSH değerinde prognostik değer yoktur. Üçüncü günde, yaşına bakılmaksızın, FSH düzeyinin yükselmesi ve anormal klomifen sitrat testi, IVF başarısı açısından kötü prognoz işaretidir. Over rezerv testi kötü olan kadınlar, genç olsalar bile kötü prognoza sahiptir. Ancak normal testleri olan kadınlar yaş ile değerlendirilmelidir. Normal bir test sonucu yaşa bağlı prognozu kötü olan bir hastanın sonucunu iyileştirmez.

Bazal FSH seviyelerinde, özellikle yaşlanan kadınlarda birçok değişiklik vardır ama gonadotropin stimülasyonuna cevap olarak değişiklik beklenmemektedir. Anormal test sonuçları olan kadınlarda tedavi için en uygun çevrimi belirlemek için testleri tekrarlamamanın bir anlamı yoktur; çünkü anormal test sonuçlarının prognozu genellikle kötüdür. Bununla birlikte normal testleri olan hastalarda, karmaşık ve pahalı bir tedaviyi önlemek için tekrarlı testler yapılır.

Ovaryan Rezervi Ölçümleri

Ovaryan rezervi ölçmeye yönelik diğer metodlar ise aşağıda sıralanmıştır. Ovaryan volum ve erken folliküler faz antral follikülün sayısı ölçümü (Fluker ve ark., 1994; Kupesic ve ark., 2003) bazal ve klomifene veya eksojen FSH stimülasyonuna bağlı inhibin-B seviyesi ölçümü (Seifer ve ark., 1997; Kwee ve ark., 2003), HMG veya GnRH agonist ile stimülasyonu sonrası FSH, E2, inhibin-B seviyeleri ölçümü (Winslow ve ark., 1991; Fabreques ve ark., 2000), bazal, GnRH agonist veya gonadotropin ile stimule edilmiş, antimüllerian hormon seviyesi (AMH) (Ranieri ve ark., 1996), TV USG ile saptanan antral follikül sayısı folliküler havuz rezervini

gösterir, yaş ve gonadotropin stimülasyonu ile koreledir. <10 folikül, siklus iptali riskini artırır. Bazal ve stimule inhibin-B seviyelerinin düşüklüğü, overyan rezervinin de düşük olduğunu gösterir (Kwee ve ark., 2003). GnRH agonist testi veya eksojen FSH overyan rezerv testi CC testinden daha hassas değildir, bu yüzden daha değerli bilgi sağlamazlar ve daha pahalıdırlar. Ovaryan rezerv testleri prognozu, tedavi kararlarını ve yönetimi etkiler. Eksojen gonadotropin stimülasyonuna over yanıtını değerlendirir ve bu nedenle IVF başarısı için bir rehberdir. CC testi bir tarama testi olarak kullanıldığında, anormal test prevalansı yaklaşık %10'dur. Bu oran yaş ve açıklanamayan infertilite hastalarında artar, ancak CC testi yaşından bağımsız olarak anormal prognoz gösterir.

2.2. Yardımcı Üreme Teknikleri

- Intra-Uterin inseminasyon (IUI)
- Gametlerin İntrafallopian Transferi
- Zigotların İntrafallopian Transferi
- İn-vitro Fertilizasyon ve Embriyo Transferi
- İntra-Sitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

2.2.1. Intra Uterin Inseminasyon

Yaklaşık 200 yıldır infertil çiftlerin tedavisinde kullanılmıştır. İnfertilite durumlarında ilk adım olarak kullanılır. Cinsel işlev bozukluğu, retrograd ejakülasyon, nörolojik impodansı olan erkeklerde, oligospermi, astenospermi, düşük ejakülat hacmi, sperm karşıtı antikorlar ve tedavi gibi servikal faktörler kabul edilen bir yöntemdir. Follikül boyutu, doğal siklusun veya yumurtlamanın uyarılmasından sonra yaklaşık 18 mm'ye ulaştığında, yumurtlamayı uyarmak için HCG uygulanır. HCG

uygulamasının ardından 36. saatte, sperm erkeklerden toplanır ve rahim içi boşluğa bırakılır (Karanisoğlu ve Yazıcı 2009; Angell ve ark., 2012).

2.2.2. Gametlerin İntrafallopian Transferi

IVF'e alternatif; ancak nadiren kullanılmakta olan yöntemdir. Stimüle edilen folliküller ultrason eşliğinde vaginal olarak aspire edilir. Erkekten elde edilen spermle toplanan yumurta karıştırılarak katetere çekilir laparoskopi eşliğinde fallop tüplerinden birine yerleştirilir. GIFT sadece normal tubal fonksiyonu olan endometriozis vakalarında ve ileri yaş olmayan vakalarda geçerlidir. Dini nedenlerden dolayı IVF'i tercih etmeyen hastalar için alternatif yöntemdir ancak hastalar genel anestezi ve laparoskopi için risklere maruz bırakılmaktadır (Seibel 2010).

2.2.3. Zigotların İntrafallopian Transferi

Spermin yumurtaya bağlanmasını engelleyen bir durum olduğunda kullanılan ZIFT; IVF ve GIFT prosedürlerini kombine eden bir yöntemdir. Stimüle edilen folliküller ultrason eşliğinde vaginal olarak aspire edilir. Elde edilen oositler erkekten elde edilen spermle fertilize edilir oluşan zigotlar laparoskopi eşliğinde fallop tüplerine yerleştirilir ve embriyo uterin kaviteye doğru yol alır (Speroff ve Fritz, 2007).

2.2.4. In Vitro Fertilizasyon- Embriyo Transferi

Bu yöntem ilk olarak şiddetli tubal hastalık, bilateral salpenjektomi yapılan hastalarda ya da tubaları fonksiyon göremeyecek kadar şiddetli hasar gören hastalar için geliştirilmiştir. Günümüzde infertilitenin hemen her sebebinde kullanılmaya başlanmıştır. Ovulasyon indüksiyonu sonrası overlerden toplanan yumurtaların sıvı medium içerisinde spermle fertilize edilmesi, oluşan embriyoların uterusu kateter yardımıyla ultrason eşliğinde yerleştirilmesi işlemidir. IVF'in birçok infertilite probleminin tedavisinde başarılı olması; spermin yumurta içerisine girme başarısına

dayanmaktadır. Başlangıçta şiddetli oligospermide rutin olarak kullanılabilceği düşünölmüştür. Elde edilen fertilizasyon ve gebelik oranlarının düşük olması ICSI yönteminin kullanılmasını artırmıştır (Speroff ve Fritz, 2007; Karanisoğlu ve Yazıcı, 2009).

2.2.5. İntro-Sitoplazmik Sperm İnjeksiyonu

Tek bir spermın mikroskop altında bir yumurtanın sitoplazması içine enjekte edilmesi işlemdir. İlk defa 1992 yılında uygulanmasıyla birlikte infertilite tedavilerinde özellikle de erkek infertilitesinde, azospermi vakalarında başarıyı artırmıştır (Speroff ve Fritz, 2007).

IVF-ET'nin aşamaları;

1. Ovaryan stünilasyon-Ovulasyon indüksiyonu
2. Oosit toplanması (OPU)
3. Sperm ile fertilizasyon veya ICSI
4. Genetik tanı PGT
5. Embriyo kültürü
6. Embriyo transferi
7. Kriyoprezervasyon

1. Ovaryan Stimölasyon-Ovulasyon İndüksiyonu

İnfertilite nedeni kadında ve erkekte çok çeşitli nedenlerle oluşmaktadır. Bazen infertilite birden fazla nedene bağlı olabilir ve farklı tedaviler gerektirebilir. İnfertilite nedeni tam olarak belirlendikten sonra uygulanacak tedavi planlanır. Belli bir anatomik ya da fizyolojik sorun varsa ortadan kaldırılır, yapılması gereken cerrahi müdahaleler yapılır ve kadında ovulasyonun sağlanması için infertilite nedenine, kadın yaşına ve over rezervine göre uygulanacak ovulasyon indüksiyonu protokolü tedavi öncesinde belirlenir ve gerekli hazırlıkları da menstrüasyondan önce yapılır. Tedaviler genellikle; menstrüasyonun 2. ya da 3. gününde başlar ve önceden belirlenen tedavi protokolü doğrutusunda folliküler gelişimi sağlamak için kullanılacak ilaçlara ve ilaç

dozlarına ultrason kontrolleriyle karar verilir. Follikül gelişimi overlerin tedaviye verdiği cevaba göre değişirde yaklaşık 10-12 gün sürmektedir ve düzenli ilaç kullanmayı gerektirmektedir. Başlangıçta ultrason kontrolleri seyrek olmakla beraber follikül büyüklükleri belli bir seviyeye ulaştıktan sonra folliküllerin sayısı, büyüklüğü ve embriyonun yerleşeceği endometriumun yapısının ve kalınlığının takibi daha sık yapılmaktadır. Uygun folliküler gelişme sağlandıktan sonra HCG enjeksiyonu yapılır ve oosit toplanması işlemi planlanır (Speroff ve Fritz, 2007; Karanisoğlu ve Yazıcı, 2009; Pabuçcu ve Pabuçcu 2013).

2. Oosit Toplanması

Follikül büyüklükleri yaklaşık 16-20 mm ye ulaştıktan sonra uygulanan HCG enjeksiyonundan 34-36 saat sonrasında gerçekleştirilmektedir. İntravenöz sedasyonla transvaginal ultrason eşliğinde yapılmaktadır. İşlem öncesi mesane boşaltılır, vagina steril salin ile yıkanır temizlenir. Plastik steril kılıflar içindeki transvaginal prop, prop üzerine biopsi ataçmanı yardımıyla tutturulmuş aspirasyon iğnesi ve iğnenin bağlı bulunduğu aspirasyon cihazı sayesinde overlerdeki folliküllere girilir, follüküler sıvı ve oositler uygun basınçta (100-200 mmHg) aspire edilir. Aspirasyon sırasında folikül duvarı hızlıca kapanır ancak iğnenin lümenini tıkamaz, oosit toplanmasında uygulanan bir diğer yöntem de (flushing yöntemi) aspire edilen follikül içine sıvı verilerek tekrar aspire edilmesidir. Bu yöntemin avantaj sağlamadığı gibi işlem zamanını uzattığı ve analjezik ihtiyacını artırdığı gösterilmiştir. İşlem esnasında batından bastırılarak overlerin fikse edilmesi oosit aspirasyonunu kolaylaştırır ve işlemin daha kolay olmasını sağlayabilir. Oosit toplanması esnasında ciddi komplikasyon görülmesi nadirdir buna karşılık iğne geçiş yerinden görülen vaginal kanama nispeten sıktır. Kanama bölgesine yapılan tamponla çoğu zaman kanama durdurulabilir nadiren sütür atmak gerekebilir (Wongtrangan ve ark., 2010).

Oosit toplama işlemi kadınlarda hafif ile orta dereceli ağrıya sebep olabilir bu durumda korku ve sıkıntı oluşturabilir. Kadının yumurtaları toplanırken erkekte sperm verir ejakülatta sperm bulunamayan erkeklerde TESE, TESA, MESA ve PESA gibi cerrahi yöntemlerle sperm elde edilmeye çalışılır.

3. Sperm ile Fertilizasyon veya ICSI

Oosit toplama işleminden hemen önce veya sonra mastürbasyonla alınan spermeler laboratuvarında hazırlanır ve kapasitasyon amacıyla yüksek oranda protein içeren özel mediumlarda bırakılır. Genelde her bir oosit hazırlanan 50-100 bin hareketli spermle beraber 37 °C , %5'lik CO2'li ve %98'lik nemli ortamda inkübatör adı verilen kuluçka makinalarında döllenme ve bölünmeleri için bekletilirler. Ejekülatta sperm olmadığı ya da nadir olduğu durumlarda spermere ulaşmak için uygulanan yöntemler sayesinde elde edilen spermle ICSI yöntemi uygulanır. Seçilmiş tek bir sperm enjeksiyon pipetine çekilir ve oositin içine yerleştirilir. ICSI için ilk endikasyon erkek faktörüdür bunu daha önce IVF başarısızlığı ve fertilizasyon problemi takip etmektedir. (Bossert veDe Longe 2009; Said, TMet al.2008).

4. Genetik Tanı PGT

İnfertilite tedavilerinde oluşturulan embriyolara genetik incelemeler yapılması işlemine Preimplantasyon Genetik Tanı (PGT) adı verilmektedir. Laboratuvarında oluşturulan embriyolardan; embriyonun zonası açılarak mikropipet yardımıyla 1-2 adet hücre alınması ile gerçekleştirilmektedir. Alınan bir hücreden embriyoya ait kromozom yapısı varsa kromozom bozuklukları hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir. İşlem sonrası sağlıklı embriyolar seçilebilmekte bu embriyolar transfer edilerek de gebelik şansı artırılmaktadır. Embriyolarda görülen genetik bozuklukların kaynağı kadın ve erkeğe ait genetik bozukluklar, tek gen hastalıkları veya belirti vermeyen dengeli kromozom bozukluklarıdır (translokasyon, inversiyon vb.). En sık bakılan tek gen hastalıkları β- talasemi, orak hücreli anemi, kistik fibrozis ve spinal müsküler atrofi tip-1'dir. PGT aynı zamanda tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olanlarda, başarısız IVF denemeleri olan hastalarda, ileri yaş hastalarda ve azospermide uygulanmaktadır.

Kullanımı 1998 yılında yaygınlaşan PGT işlemi ilk zamanlarda FISH yöntemi kullanılarak sadece beş farklı kromozom (13,18,21,X,Y veya 13,16,18,21,22) incelenebilmekte iken bu sayı daha sonraki yıllarda dokuz kromozoma kadar yükselmiştir (13,15,16,17,18,21,22,X,Y). Son yıllarda FISH yönteminin yanı sıra mikroarray (aCGH) adı verilen yeni teknik sayesinde embriyoların 24 kromozomunun

sayısal olarak incelenmesi mümkün hale gelmiştir. İşlem için embriyonun 5. gününde embriyodan 3-4 adet hücre alınarak aCGH uygulanır (Thornhill ve ark., 2005).

5. Embriyo Kültürü

Embriyonun gelişimi için gerekli olan tüm ihtiyaçları, içine konduğu kültür mediumları ile karşılanmaktadır. Embriyoların ihtiyaçları doğrultusunda gelişim aşamalarına göre değişik içerikler ihtiva eden mediumlar ortaya çıkmıştır. Embriyolar bu mediumların içerisinde inkübatörlerde muhafaza edilirler. Her gün 1-2 dakikalığına olsada inkübatörlerden çıkarılıp gelişmeleri ve bölünmeleri değerlendirmek için mikroskop altına alınır. Dış etkenlere ve sıcaklık değişimlerine karşı çok hassas olan embriyonun inkübatör dışında geçirdiği zamanı en aza indirmek için inkübatör içerisine yerleştirilen kameralar aracılığıyla embriyo gelişimi devamlı olarak kayıt altına alınır. Böylece embriyonun kültür ortamı, sıcaklık ve pH değerlerinde herhangi bir değişiklik olmamaktadır. Uterusa implante olma olasılığı en yüksek embriyo fertilizasyonun 2. 3. veya 5. gününde seçilir ve uterusa transfer edilir (Gardner ve Lane 2009).

6. Embriyo Transferi

1984 yılında transfer tekniği tanımlandığından bu yana önemli bir değişiklik olmamıştır. Embriyo transferi vaginismus gibi muayene olmada zorluk yaşayan hastalar hariç genellikle; anestezi uygulamasını gerektirmeyen ağrısız bir işlemdir (Schoolcraft ve ark., 2001). Embriyo gelişiminin 2.,3. veya 5. gününde implantasyon oranı en yüksek embriyo seçilerek endometriuma zarar vermeyecek yumuşak ince uçlu bir katater yardımıyla, dolu mesane ve abdominal ultrason eşliğinde, endometriuma embriyonun bırakılması işlemidir. Mesanenin dolu olması serviks ve uterusun aynı düzlemde olmasına yardımcı olmaktadır. Embriyo transferinin amacı; olabildiğince atravmatik ve çabuk bir şekilde embriyoları uterusa yerleştirmektir. Ultrasonografi ise; transfer kateterinin ilerletilmesini takip etmek, uterus fundusunu istenmeyen travmadan korumak ve doğru yere embriyoyu yerleştirmek amacıyla kullanılmaktadır. İşlemden yaklaşık 12 gün sonra kanda BhCG bakılarak gebelik olup olmadığı

tain edilir. Bu dönemde transfer edilmeyen embriyolar dondurularak sıvı nitrojen içerisinde gerektiği takdirde daha sonraki denemelerde kullanılmak üzere dondurulup saklanır (Özsait ve Bulgurcuoğlu, 2009).

İlk embriyo gelişimi tipik olarak inseminasyon veya ICSI'den sonraki 15-20 saat içerisinde olur; fertilizasyon iki pronukleusun varlığı ve ikinci polar cismin atılması ile karakterizedir. Embriyolar 24.-30. saatte klivaj açısından kontrol edilir. İlk klivaj embriyo fertilizasyonundan 21 saat sonra oluşur; diğer bölünmeler her 12-15 saatte gerçekleşir ve üçüncü günde 8 hücreli forma ulaşılır. Dördüncü günde 16 hücreli morula 'compaction' ile oluşur ve 5.-6. günde içi sıvı dolu blastomerlerden oluşan blastokist gelişir.

Embriyoları morula ve blastokist aşamasında desteklemek güçtür. Embriyolar morula öncesi ve sonrası dönemde farklı medyumlara ihtiyaç duyar. Morula öncesi embriyolar pirüvatı ve esansiyel olmayan aminoasitleri (fallop tüpünde yüksek oranda bulunur) besin olarak kabul ederken morula sonrası (compaction sonrası aşama) embriyolar daha çok glukoz ve esansiyel aminoasitlere (uterusta daha çok bulunur) ihtiyaç duyarlar (Lane ve Gardner, 2007).

'Compaction' öncesi embriyolar uterin kavitede yaşayabilir olsa da bu ortam fizyolojik değildir ve embriyoların atılmasına yol açabilir. Bu nedenle blastokist aşaması daha fizyolojik bir zamanı temsil ediyor gibi gözükmektedir (Blake ve ark., 2007).

Uzamış Kültür ve Blastokist Transferi: Eşit sayıda embriyo transferinin değerlendirildiği çalışmalarda blastokist transferi ile klivaj embriyo transferi tek embriyo transferinde karşılaştırılmış ve blastokist için (Blake ve ark., 2007; Papanikolau ve ark., 2007);

- Daha az sayıda implantasyon başarısızlığı izlenmektedir.
- Daha yüksek gebelik oranları görülmektedir.
- Daha fazla canlı doğum oranları izlenmektedir.

Uzatılmış kültür transferinin dezavantajı herhangi bir embriyonun transfere kadar yaşayamama riskidir ve blastokist transferi ile ikiz sayıları artar (Blake ve ark., 2007).

Embriyo transferinde amaç olabildiğince travma oluşturmadan ve çabuk olarak embriyoları endometriuma yerleştirmektir. Mümkün ise mukus, kan ve uterin kontraksiyonlardan kaçınılmalıdır. Servikal kanaldaki mukus katater ucunu tıkayabilir ve uygunsuz yerleşime, embriyo retansiyonuna yol açabilir. Transfer sonrası kateter ucunda kan görülmesi endoservikal veya endometrial travmayı düşündürür. Teknik olarak zor transferin getirdiği manipülasyonlar veya servikal tenekulumun kullanılması uterin kontraksiyonları uyarır. Daha önceden bir deneme transferi yapılması tedaviden önce servikal dilatasyondan fayda görebilecek kadınların seçilmesi için faydalı olabilir.

7. Kriyoprezervasyon

Hücrelerin ya da tüm dokuların -1960 °C 'ye (sıvı nitrojenin kaynama noktası) kadar soğutularak korunması yöntemidir. Embriyo, sperm ve oositler daha sonraki dönemlerde çözülerek kullanılması amacıyla dondurulmaktadır. Dondurulmuş embriyodan sağlanan gebelik ilk defa 1983 yılında rapor edilmiştir (Trounson ve Mohr, 1983). O zamandan bu yana geliştirilen yöntemler sayesinde kriyoprezervasyon; yardımcı üreme tekniklerinin bir parçası haline gelmiştir. Donma-çözme embriyolar yakından takip edilen kadında natural siklusla uterusun implantasyon aralığına denk getirilerek transfer edileceği gibi endometrial gelişimi sağlayacak östrojen ve progesteron tedavisiyle de transferi mümkündür.

3. YÖNTEM

Özel OTA-Jinemed Hastanesi tüp bebek ünitesinde 2006-2017 yılları arasında ICSI-ET tedavisine alınan 6623 çift retrospektif olarak incelendi. Bunların arasında değişik nedenlerle embriyo transferi yapılamayarak siklus iptali olan 2014 çift araştırılarak nedenleri saptandı.

Erkeklerde inceleme için 3-5 günlük cinsel perhizi takiben semen analizi yapıldı. Azospermi veya ciddi oligospermi saptanan hastalarda ürolojik muayene, hormonal değerlendirme, skrotal doppler USG uygulandı. Azospermik bütün hastalarda m-TESE ile testiküler sperm aranması planlandı. m-TESE işlemi ya ovulasyon indüksiyonuna başlamadan yapıldı elde edilen testiküler sperm donduruldu ya da OPU günü OPU yapılmadan önce m-TESE yapıldı.

Kadın faktörünün araştırılmasında menstrüel siklusun üçüncü günü transvajinal ultrasonografi ile antral follikül sayısı TSH ve serum prolaktin düzeyleri ölçüldü.

Uterin kavite ve tubal pasajın değerlendirilmesi için histerosalpingografi veya ofis histeroskopi yapıldı.

4. BULGULAR

Kadın yaşı 21-44, erkek yaşı 24-63 arasında değişmekteydi. Yapılan incelemelerin ardından ICSI siklusuna alınan hastalar GnRH agonist veya antagonist protokolüne göre stimülasyona alındı. Stimülasyona rekombinant FSH veya üriner gonadotropin kullanılarak menstrüel siklusun üçüncü günü başlandı. Takiplerde gün aşırı vaginal ultrasonografi uygulandı ve hiperstimulasyon riski olan vakalarda kan estradiol seviyesi ölçüldü. En az üç tane 17 mm ve üstü folikül varlığında final maturasyon için rekombinant human koryonik gonadotropin injeksiyonu uygulandı. hCG uygulamasından 35-36 saat sonra OPU işlemi yapıldı. Ardından ejakulat veya testiküler sperm kullanılarak ICSI işlemi uygulandı ve fertilizasyon izlenerek uygun olgularda 3. ya da 5. gün embriyo transferi yapıldı.

İşlemler yapılmadan önce tüm hastalara ve eşlerine hasta aydınlatılmış onam formu doldurtuldu.

Dondurulmuş embriyo transfer siklusları çalışmaya dahil edilmedi.

Oosit olmaması tanımı, OPU da hiç oosit bulunamayan veya bulunmasına rağmen ICSI uygulaması yapılabilecek matür oosit olmayan sikluslar için kullanıldı.

Embriyo olmaması tanımı ise fertilizasyon olmasına rağmen 3. gün transfer edilebilecek embriyosu olmayan sikluslar için kullanıldı. OHSS riski yüksek olan olgular 20'den fazla follikülü ve/veya 4500 pg/ml den fazla estradiolü olan olgular olarak kabul edildi. Endometrium gelişimi yetersiz olan olgular 6 mm ve altında hiperdens endometrium olan olgulardı. Anestezi uygulanmasına rağmen kateter ile serviksin geçilemediği olgular servikal stenoz olarak tanımlandı.

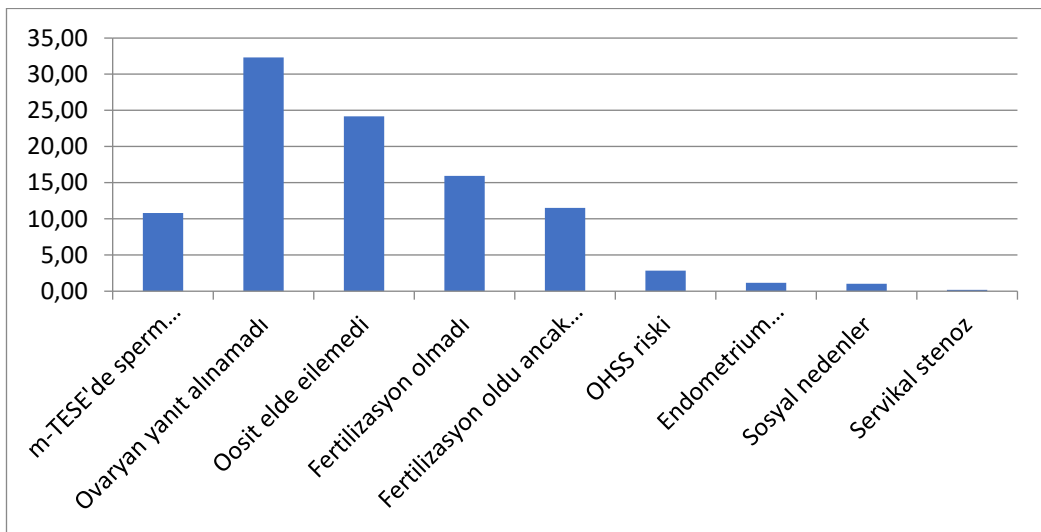
Çalışmadaki ana veri siklus iptal nedenleridir. Siklus iptal nedenleri; azospermik hastalarda m-TESE de sperm bulunamaması, kadında; ovulasyon indüksiyonuna yanıt alınamaması, OPU da oosit bulunamaması, fertilizasyon olmaması, embriyo gelişimi olmaması, OHSS riski, endometriumun gelişmemesi, servikal stenoz ve sosyal nedenler olarak sınıflandırıldı.

Retrospektif olarak incelenen kayıtlarda 6623 çiftten 2014'ünde siklusun iptal edildiği (%30.4) saptandı. Azospermi endikasyonu ile programa alınan 586 erkek

hastanın 218'inde (%37.2) m-TESE'de sperm bulunamadı ve bu nedenle siklus iptal edildi (%10.82). Bu grupta obstrüktif azospermisi olan 124 hastanın tamamında testiküler sperm bulunurken, non-obstrüktif azospermisi hastalarının %47.1'inde (218/462) testiküler sperm elde edilemedi. m-TESE'de sperm bulunamayan olguların 124'ünde ovulasyon indüksiyonu başlamadan, 94'ünde ovulasyon indüksiyonu başladıktan sonra OPU günü yapılmıştır. Sperm bulunamayan ve histopatolojik inceleme yapılan hastalarda matürasyon arresti (n=35), germ hücre aplazisi (n=69) ve hipospermatogenez (n=25) saptandı.

Ovulasyon indüksiyonuna başlanan kadınların 651'inde ovaryan yanıt alınamadı (%32.32) ve oosit aspirasyonu yapılamadı. Oosit aspirasyonu yapılan 487 olguda oosit elde edilemedi (%24.18), 321 hastada fertilizasyon olmadı (%15.94), 232 hastada fertilizasyon oldu ancak embriyo gelişmedi (%11.52), 57 hastada OHSS riski nedeniyle (%2.83), 23 hastada endometrium kalınlaşmaması (%1.14), 21 hastada sosyal nedenler (%1.04) ve 4 hastada servikal stenoz (%0.20) nedeniyle embriyo transferi yapılamadı.

Çalışmaya alınan hastaların infertilite süresi ortalama 28.2 ± 7.8 ay, ortalama kadın yaşı 32.4 ± 5.4 yıl, erkek yaşı 33.8 ± 2.9 yıl ve kadın vücut kitle indeksi 21.2 ± 3.1 olarak saptandı. Klinik gebelik oranı başlayan siklus başına %22.3 ve embriyo transferi başına %31.5 bulunmuştur.



Tablo 3. Siklus iptal nedenleri

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yardımcı üreme teknikleri kullanılarak infertilite tedavisi günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. İnfertilite tedavisindeki temel başarı göstergesi klinik gebelik oranı ile canlı doğumun herhangi bir komplikasyon olmadan gerçekleşmesidir. Gebelik için başlanılan tedavi süreci çeşitli nedenlerden ötürü yarıda kesilebilmekte olup (Balayla ve ark. 2013) bu duruma embriyo transferinin gerçekleştirilememesi neden olmaktadır. Embriyo transferinin iptaline yol açan nedenler multifaktöriyel olup bu da infertilite etiyolojisinin kompleks ve yardımcı üreme tekniklerinin iatrojenik komplikasyonlara yatkınlığından ileri gelir. Günümüzde oosit eldesinde uygulanan stimülasyon tedavileri bazı hastalarda OHSS bazı hastalarda da folliküler gelişimin olmaması gibi riskleri arz ettiğinden (Balayla ve ark., 2013; Prapas ve ark., 2013) yardımcı üreme teknikleri siklusuna başlanırken infertil çiftin özellikleri göz önünde bulundurularak en uygun tedavi protokolünün seçilmesi gerekir (Mohsen ve El Din, 2013).

Sperm eldesinin ejakulattan mümkün olmadığı erkek faktöründe başvuru olan TESE prosedüründe sperm çıkmama riski söz konusudur (Xiao ve ark., 2012). Oosit ve sperm eldesinde herhangi bir sorun ile karşılaşılması sağlıklı embriyo transferinin göstergesi değildir. Fertilizasyon ve sonrasındaki süreç canlı doğuma ulaşılması açısından önemlidir. Fertilizasyonun gerçekleşmemesi ve embriyonik gelişiminin duraklaması embriyo transferi iptaline yol açan bir başka nedendir (Özkan ve ark., 2014).

Yukarıdaki açıklamalardan da anlaşılacağı üzere fertilitate beklentisiyle yola çıkılan süreçte tedavinin yarıda bırakılmasına yol açabilecek pek çok etken söz konusudur.

Yapılan çalışmada da görüleceği üzere siklus iptaline en sık yol açan nedenler azospermik erkeklerde m-TESE’de sperm çıkmaması ve kadınlarda ovulasyon infikasyonuna yanıt alınamamasıdır. Konuyla ilgili olarak Choi ve ark. tarafından yapılan çalışmada 213 azospermik olguda TESE sonrası sperm elde etme oranı

yaklaşık %26 olarak bildirilmiş olup sperm elde oranları Y kromozom mikrolelesyon varlığında %26.6 delesyon olmayan olgularda da %25.6 olarak saptanmıştır (Choi ve ark 2013). Özkan ve ark. tarafından yapılan çalışmada sperm elde etme oranı %50 olarak bildirilmiş olup sperm elde oranının yüksek olmasının popülasyon küçüklüğünden ve Y mikrolelesyon olmamasından kaynaklı olabileceği ifade edilmiştir (Özkan ve ark 2014). Dadkhah ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada TESE yapılan 741 azospermik olguda tek biyopsi sonrası sperm bulma oranı %44.5 çoklu biyopsiler sonrasında ise %59.5 olarak bildirilmiştir (Dadkhah ve ark 2013). Ergün ve ark. tarafından 2002-2009 yılları arasında toplam 1848 siklusun değerlendirildiği çalışmada siklus iptal oranı %9.4 olarak bildirilmiştir (Ergün ve ark 2011).

Uluslararası Yardımla Üreme Teknikleri Komitesi tarafından 34 ülke verileri göz önünde bulundurularak 2016 yılında yayımlanan rapora göre yılda 640.000 yardımla üreme tedavisi siklusu yapılmaktadır (Calhaz et al, 2016). Diğer bir ifadeyle ortalama 1 milyon kişi başına 1500 siklus gerçekleşmekte olup bu oran her geçen gün artmaktadır. Bundan dolayı YÜT tedavisi almak isteyen çiftlerin detaylı bilgilendirilmeleri oldukça yararlı olacaktır. Aynı raporda klinik gebelik oranı OPU başına %29.5 embriyo transferi başına da %33.2 olarak bildirilmiştir. Yine Uluslararası Yardımla Üreme Teknikleri Komitesi tarafından 2011 yılında yayımlanan veriler ile kıyaslandığında oranların 5 yıllık süreçte birbirine benzer olduğu görülmektedir. Yapmış olduğumuz çalışmada embriyo transferi başına gebelik oranı %31,5 olarak tespit edilmiş olup literatür ile paralellik arz etmektedir.

Azospermi, infertilite tanısıyla başvuran çiftlerin yaklaşık %10-15'inde tespit edilen bir patoloji olup obstrüktif ve non-obstrüktif olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Bunlardan NOA grubunda sperm elde etmek için TESE işlemine ihtiyaç duyulmaktadır (Zádori ve ark., 2003). OA'de ise TESE mevcut testiküler sperm üretimi mevcut olmasına karşın ejakülatör kanallarda bir obstrüksiyon söz konusudur. NOA olgularında sperm bulunmasında konvansiyonel TESE veya m-TESE yöntemleri kullanılır. Bunlardan m-TESE kadınlarda ovulasyon indükasyonuna başlamadan yapılarak elde edilen testiküler sperm dondurulabilir. Bu işlem OPU günü yapılabilir veya OPU'dan bir gün önce yapılarak 24 saatlik inkübasyon sonrasında kullanılabilir

(Levrant ve ark., 2001). Karacan ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada belirtilen bu 3 farklı zamanda yapılan m-TESE işlemiyle elde edilen sperm ile ICSI sonuçlarının benzer olduğu bildirilmiştir (Karacan ve ark 2013). Yapmış olduğumuz çalışmada NOA olgularının %44.5'inde m-TESE kadınlarda ovulasyon başlamadan yapılmıştır. Zádori ve ark. TESE'de sperm bulunmayan NOA olgusunda işlemden 6 saat sonra ejakulatta görülen motil spermatozoa ile gebelik eldesi ve canlı doğum gerçekleştiğini bildirmişlerdir (Zádori ve ark 2003). Nikolettos ve ark. tarafından OA ve NOA'lı 20 erkek ile bunların azalmış over rezervli eşleri üzerinde gerçekleştirilen çalışmada epididimal ya da testiküler elde edilen spermleri dondurmanın ovaryan follikül gelişim olmamasından ötürü ortaya çıkabilecek siklus iptaline karşı alınabilecek tedbirlerden birisi olduğu bildirilmiştir (Nikolettos ve ark 2000). Özkan ve ark. tarafından yapılan çalışmada olguların ikisinde (%3.8) folikül gelişimi olmadığından siklus iptali gerçekleştiği tespit edilmiştir (Özkan ve ark 2014).

Testiküler volüm ve erkekte FSH düzeyi NOA olgularında sperm bulunup bulunmayacağını kesin olarak belirleyememektedir (Ramasamy, et al, 2009: 590). NOA'lı erkeklerde TESE ile sperm elde etme oranı yaklaşık olarak %40 olarak bildirilmiştir (Vloeberghs, 2015: 1790). Önemli belirleyici faktörlerden birisi daha önceki TESE işleminde sperm bulunmasıdır (Karacan, 2014: 174). Daha önceki TESE işleminde sperm bulunmuş olgularda tekrar TESE yapıldığında sperm bulma oranı %82.9 iken daha önce sperm bulunamamışlarda ise tekrar TESE yapıldığında bu oranın %15.3 olduğu bildirilmiştir (Karacan, 2014: 174). Yapmış olduğumuz çalışmada NOA hastalarının %47.1'inde sperm bulunamamış ve siklus iptal edilmiştir. Özkan ve ark. tarafından 554 ICSI siklusunun retrospektif olarak incelendiği çalışmada da siklus iptallerin çalışmamızdan elde edilen sonuçlar ile paralel şekilde en sık azospermik hastalarda yaşandığı bildirilmiştir (Özkan ve ark 2014).

Azospermik hastalarda testiküler sperm ile gebelik oranlarını etkileyen diğer bir parametrenin ise kadında yumurta sayısı olduğu bildirilmiştir (Erdem vd. 2017). Bu çalışmaya göre testiküler sperm kullanılan olgularda 7 ve üzerinde yumurtanın elde edildiği sikluslarda gebelik oranının bunun altında elde edilenlere göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Zayıf over yanıtı 2011'de Bologna Kriterleri olarak tanımlanmış olup ileri anne yaşı ya da başka bir risk faktörü, daha önce zayıf yanıt vermiş olmak ya da azalmış

over rezervi testleri olanlar zayıf over yanıtı olarak kabul edilmiştir (Ferraretti, 2011). Ancak bilhassa IVF’de başarı oranını en iyi belirleyen faktörün kadın yaşı olduğu kabul edilmektedir. Gunby ve ark. tarafından Kanada’da gerçekleştirilen bir çalışmada IVF ile canlı doğum oranı 35 yaş altında %37.4, 35-40 yaş arasında %26.5, 40 yaş üstünde ise %11.4 olarak bildirilmiştir (Gunby ve ark 2018). Yapmış olduğumuz çalışmada kadın yaşı 32.4 ± 5.4 olmasına karşın başvuranlar arasında 40-44 yaş arası hastaların da bulunması bu çiftlerde ovulasyon indüksiyonunda iptallere veya çok az sayıda oosit varlığına bağlı embriyo elde edilememesine yol açmıştır. Gunby ve ark. yapmış oldukları çalışmada 35 yaş altındaki hastalarda az sayıda yumurta elde edilse de transfer edilebilecek kalitede embriyo olması durumunda gebelik oranının düşmediği bildirilmiştir (Gunby ve ark 2011). Yine aynı çalışmada ortalama fertilizasyon oranı %68 olarak bildirilmiştir. Su ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise elde edilen yumurtaların sayısının gebeliğin belirlenmesinde önem arz ettiği, canlı doğum için optimum yumurta sayısının 15 olduğu, 20’den fazla toplandığında ise azaldığı bildirilmiştir (Su ve ark 2017).

Foliküler yanıt olmasına karşın OPU’da oosit çıkmaması %0.2-7 oranlarında karşılaşılan bir durumdur (Kim ve Jee, 2012). Özkan ve ark. yapmış oldukları çalışmada bu oranı %1.4 olarak bildirmişlerdir (Özkan ve ark 2014). Yapmış olduğumuz çalışmada oosit olmamasını ICSI uygulaması için matür oosit bulunmaması olarak tanımladığımız için %7.3 oranı daha önce boş follikül sendromu olarak bildirilen oranlardan daha yüksek görülmektedir.

OHSS ovulasyon indükasyonu yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Olguların yaklaşık %1.9’unda hastaneye yatış gerekir. Hepatorenal sendrom, akut respiratuar distres sendromu, ovaryan rüptür ve tromboemboliye neden olabilmekte ve 1/100.000 oranında ölümlerle sonuçlanmaktadır (Humaidan, Quartarolo ve Papanikolaou, 2010).

OHSS’ye bağlı komplikasyonların önlenmesine yönelik pek çok strateji geliştirilmiş olup bunlardan birisi de embriyo transferi yapmamak ve tüm embriyoları dondurmaktır. Bu şekilde OHSS riski anlamlı olarak azalmaktadır (Borges et al, 2016). Dondurulmuş embriyo transferi siklusları taze siklusa benzer gebelik oranları sağladığı için bu yaklaşım yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapmış olduğumuz

çalışmada siklusların %2,83'ünde ciddi OHSS riski nedeniyle embriyo transferi yapılamamış ve tüm embriyolar dondurulmuştur.

Ovulasyon indüksiyonu sikluslarında endometrium kalınlığının IVF sonuçlarını etkileyen faktörlerden birisi olduğu, özellikle 7mm'den düşük endometrium kalınlığının gebelik şansını düşürdüğü kabul edilmektedir (Kasius et al, 2014). Bu sebepten ötürü endometrium gelişmesi uygun olmayan olgularda embriyoların dondurulması ve transferin iptal edilmesi kullanılan yaklaşımlardan biridir. Yapmış olduğumuz çalışmada da olguların %1.14'ünde endometrium kalınlığı 6mm ve altında bulunduğundan embriyo transferi iptal edilerek bütün embriyolar dondurulmuştur.

Embriyo transferi sırasında karşılaşılan ve gebelik oranını azaltan diğer bir önemli patoloji de servikal stenozdur. Daha önce geçirilmiş servikal cerrahi müdahalelere bağlı olarak ortaya çıkabildiği gibi konjenital anatomik bozukluklar, servikal polip veya miyom nedeniyle de ortaya çıkabilir. Bu olgularda serviksin histeroskopik rezeksiyonu yapılabildiği gibi işlem öncesi misoprostol kullanımı veya embriyoların transmyometrial olarak transferi önerilmektedir (Pabucu et al, 2005; Sullivan et al, 2014). Yapmış olduğumuz çalışmada olguların 4'ünde (%0.20) servikal stenoz tespit edilmiş olup embriyolar dondurularak bir sonraki siklusta histeroskopi yapılmış ve daha sonra transfer gerçekleştirilmiştir.

ICSI-ET endikasyonu ile merkeze başvuran çiftlerde en sık iptal nedenleri NOA hastalarında m-TESE işleminde testiküler sperm bulunamaması ve kadında zayıf over rezervine bağlı ovulasyon indüksiyonuna yanıt alınamamasıdır. Hastaların programa katılmadan önce detaylı olarak değerlendirilmeleri ve olası sorunlar hakkında bilgilendirilmeleri programa uyumu artıracaktır.

6. ÖZET

Amaç: İntrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) ve embriyo transferi (ET) tedavisi planlanan çiftlerin bir bölümü embriyo transferine kadar gidememekte ve siklus iptal edilmektedir. Özel bir tüp bebek ünitesine başvurarak programa alınmış ancak embriyo transferi yapılamamış çiftlerde siklus iptaline neden olan faktörler incelendi. Verilerin kliniğe başvuran çiftlerde yol gösterici olması hedeflendi.

Materyal-Metod: Tüp Bebek Ünitesinde 2006-2017 yılları arasında ICSI tedavisine alınan ve değişik nedenlerle ET yapılamayarak siklusu iptal edilen çiftler retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Bu dönem içinde 6623 çift programa alındı ve bunların 2014'ünde siklus iptal edildi (%30.4). Azospermi endikasyonu ile programa alınan 586 erkek hastanın 218'inde (%37.2) mikroskopik testiküler sperm ekstraksiyonunda (m-TESE) sperm bulunamadı ve bu nedenle siklus iptal edildi (%10.82). Bu grupta obstrüktif azospermisi (OA) olan 124 hastanın tamamında testiküler sperm bulunurken, non-obstrüktif azospermi (NOA) hastalarının %47.1'inde (218/462) testiküler sperm elde edilememiştir. Ovulasyon indüksiyonuna başlanan kadınların 651'inde ovaryan yanıt alınamadı (%32.32) ve oosit aspirasyonu yapılamadı. Oosit aspirasyonu yapılan 487 hastada oosit elde edilemedi (%24.18), 321 hastada fertilizasyon olmadı (%15.94), 232 hastada fertilizasyon oldu ancak embriyo gelişmedi (%11.52), 57 hastada OHSS riski nedeniyle (%2.83), 23 hastada endometrium kalınlaşmaması (%1.14), 21 hastada sosyal nedenler (%1.04) ve 4 hastada servikal stenoz (%0.20) nedeniyle embriyo transferi yapılamadı.

Sonuç: ICSI-ET endikasyonu ile merkeze başvuran çiftlerde en sık iptal nedenleri NOA hastalarında m-TESE işleminde testiküler sperm bulunamaması ve kadında zayıf overe bağlı ovulasyon indüksiyonuna yanıt alınamamasıdır. Daha nadir nedenler ise fertilizasyon olmaması, embriyo gelişmemesi, OHSS riskinin olması, endometrium kalınlaşmaması, sosyal nedenler ve servikal stenozdur. Hastaların programa

katılmadan önce detaylı olarak değerlendirilmeleri ve olası sorunlar hakkında bilgilendirilmeleri programa uyumu arttıracaktır.

Anahtar sözcükler: ICSI, siklus iptali, ovaryan zayıf yanıt, mikro-TESE, ET, azospermi, OA, NOA



7. ABSTRACT

Objective: Part of the pairs planned to be treated for intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and embryo transfer (ET) are not able to go until embryo transfer and the cycle is canceled. Factors leading to cycle cancellation in couples who were enrolled in a special IVF unit but not in embryo transfer were examined. The data were intended to be guiding in couples who applied to the clinic.

Materials and Methods: The couples who were treated for ICSI between 2006 and 2017 in the IVF unit and whose cycles were discontinued because of different reasons were examined retrospectively.

Results: During this period, 6623 pairs were included in the program and in 2014 the cycle was canceled (%30.4). Of the 586 male patients included in the program with azoospermia indication, 218 (%37.2) had no sperm in the microscopic testicular sperm extraction (m-TESE) and therefore the cycle was canceled (%10.82). Testicular sperm was found in all 124 patients with obstructive azoospermia (OA) in this group, and in %47.1 (218/462) of non-obstructive azoospermia (NOA) patients testicular sperm could not be obtained. Ovarian induction was not performed in 651 of the women who did not get ovarian response (%32.32) and oocyte aspiration could not be performed. In 487 patients who had oocyte aspiration, oocytes could not be obtained (%24.18), and 321 patients did not have fertilization (%15.94). 232 patients had fertilization, but embryos did not develop (%11.52), 57 patients had OHSS risk (%2.83), 23 patients had endometrial thickening (%1.14), 21 patients had social causes (%1.04) and 4 patients had cervical stenosis (%0.20). Transfer failed.

Conclusion: The most frequent reasons for cancellation in couples who applied to the center by ICSI-ET indication The absence of testicular sperm in the m-TESE procedure in NOA patients and inability to respond to the induction of poorly praised ovulation in women. More rare causes are lack of fertilization, embryo development, OHSS risk, endometrial thickening, social causes and cervical stenosis. Detailed

evaluation of the patients before they participate in the program and informing them about possible problems will increase compliance with the program.

Key words: ICSI, cycle cancellation, ovarian weak response, micro-TESE, ET, azoospermia, OA, NOA



8. KAYNAKÇA

Adayener C, Akyol İ, Kadioğlu A. Kabakulak Orşiti, Tedavisi ve İnfertilite. Türk Üroloji Dergisi, 2006; 32:490-4

Angell NF, Moustafa HF, Rizk BRMB. İnter Uterin İnseminasyon. İçinde İnfertilite ve Yardımla Üreme Teknikleri Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Çev. Editörü, Gürđan T, 1. Baskı. Güneş Kitapevi, Ankara, 2012, s: 416-417

Antczak, M. and Van Blerkom, J. Temporal and spatial aspects of fragmentation in early human embryos: possible effects on developmental competence and association with the differentialelimination of regulatory proteins from polarized domains. Hum. Reprod., 1999; 14, 429- 447

Ariagno JI, Mendeluk GR, Puglise MN, Sardi SLM, Acuna C, Repetto HEH. & Curi SM. The Only Presence of Sperm in Urine does not imply Retrograde Ejaculation. System Biology in Reproductive Medicine, 2005;51(6), 431-436

Artar, G. Tüp Bebek Başarısızlıklarında Klinik Etmenler. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, 2009

Atasu, T. İnfertilite. İçinde: Jinekoloji Kadın Hastalıkları. Edited by Şahmay, S., İstanbul, Nobel tıp Kitapevleri, 2001.

Athayde Wirka K, Chen AA, Conaghan J, Ivani K, Gvakharia M, Behr B, Suraj V, Tan L, Shen S. Atypical embryo phenotypes identified by time-lapse microscopy: high prevalence and association with embryo development. Fertil Steril. 2014 Jun;101(6):1637-48.e1-5.

Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A. & Zini A. Varicocele And Male Factor Infertility Treatment: A New Meta-Analysis And Review Of The Role Of Varicocele Repair. European Urology. 2011;60(4), 796–808

Balaban B, Urman B. Effect of oocyte morphology on embryo development and implantation. Reprod Biomed Online 2006;12:608–15

- Balayla, J., Granger, L., St-Michel, P., Villeneuve, M., Fontaine, J. Y., Desrosiers, P., & Dahdouh, E. M. Rescue in vitro fertilization using a GnRH antagonist in hyper-responders from gonadotropin intrauterine insemination (IUI) cycles. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2013;30(6), 773-778.
- Bar-Ami S, Zlotkin E, Brandes JM, Itskovitz-Eldor J. Failure of meiotic competence in human oocytes. *Biol Reprod* 1994;50: 1100–7
- Barbieri RL. Female infertility. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), *Reproductive endocrinology*. Pennsylvania: Elsevier Inc., 5th ed, 2004, pp 633-668
- Barlow P, Englert Y, Puissant F, Lejeune B, Delvigne A, Van Rysselberge M, et al. Fertilization failure in IVF: why and what next? *Hum Reprod*.1990;5:451–6
- Bayer SR, Alper MM, Penzias AS. *Boston IVF İnfertilite El Kitabı*. (2.Baskı) (Çev. Işık Ahmet Zeki, Vicdan Kubilay) İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2008.
- Berkovitz A, Eltes F, Yaari S, Katz N, Barr I, Fishman A, et al. The morphological normalcy of the sperm nucleus and pregnancy rate of intracytoplasmic injection with morphologically selected sperm. *Hum Reprod* 2005;20:185–90
- Bernard Robaire, Barry T. Hinton : *The Epididymis Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*, Third Edition edited by Jimmy D. Neill, Elsevier © 2006 chapter 22, 1071-1146
- Bhattacharya S, Hamilton MP, Shaaban M, Khalaf Y, Seddler M, Ghobara T, et al. Conventional in-vitro fertilisation versus intracytoplasmic sperm injection for the treatment of non-malefactor infertility: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357: 2075–9
- Bicano SD, Kaiser UB. The Genetic and Molecular Basis of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism *Nat. Rev. Endocrinol.* 2009;5:569-576
- Blake, D., Farquhar, C., Johnson, N., ve Proctor, M. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007;(4).

- Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM, Chellakooty M, Damgaard IN, Mau C, Reunanen M, Skakkebaek NE, Toppari J. Difference In Prevalence of Congenital Cryptorchidism In Infants Between Two Nordic Countries. *Lancet*, 2004;363: 1264-9.
- Bojesan A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of klinefelter syndrome: a national registry study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003;88:662-666
- Borges E Jr, Braga DP, Setti AS, Vingris LS, Figueira RC, Iaconelli A Jr. Strategies for the management of OHSS: Results from freezing-allcycles. *JBRA Assist Reprod*, 2016;20(1), 8-12.
- Bozdag, G., Esinler, I., Boynukalin, K., Aksu, T., Gunalp, S., and Gurgan, T. Single intramural leiomyoma with normal hysteroscopic findings does not affect ICSI-embryo transfer outcome. *Reproductive biomedicine online*, 2009;19(2), 276-280.
- Bukulmez O, Arici A. Assessment of ovarian reserve. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:231-237
- Cassuto NG, Bouret D, Plouchart JM, Jellad S, Vanderzwalmen P, Balet R, et al. A new real-time morphology classification for human spermatozoa: a link for fertilization and improved embryo quality. *Fertil Steril* 2009;92:1616-25
- Ceylan K, Yılmaz Y, Yıldız A, Kuş A, & Gönülalan H. Kriptorşidizm: 164 Olgunun; Birlikte Bulunan Anomali, Komplikasyon, Tedavi Modalitesi, Hasta Yaşı Açısından İrdelenmesi. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 2006;4(3), 24-26
- Choi DK, Gong IH, Hwang JH, Oh JJ, Hong JY. Detection of Y Chromosome Microdeletion is Valuable in the Treatment of Patients With Nonobstructive Azoospermia and Oligoasthenoteratozoospermia: Sperm Retrieval Rate and Birth Rate. *Korean J Urol* 2013;54(2):111-6

- Ciotti PM, Notarangelo L, Morselli-Labate AM, Felletti V, Porcu E, Venturoli S. First polar body morphology before ICSI is not related to embryo quality or pregnancy rate. *Hum Reprod* 2004;19:2334–9
- Ciray HN, Aksay T, Goktas C, Ozturk B, Bahceci M. Time-lapse evaluation of human embryo development in single versus sequential culture media—a sibling oocyte study. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(9):891–900. doi: 10.1007/s10815-012-9818-7
- Clementini, E., Palka, C., Iezzi, I., Stuppia, L., Guanciali-Franchi, P., and Tiboni, G. M. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Human Reproduction*, 2005;20(2), 437-442.
- Comhaire, F., and Vermeulen, L. Human semen analysis. *Human reproduction update*, 1995;1(4), 343-362.
- Conaghan J. Time lapse imaging of human embryos. *Semin Reprod Med.* 2014 Mar;32(2):134-40. Epub 2014 Feb 10. Review. Conaghan J. 2014
- Copperman, A.B. Antagonists in poor-responder patients. *Fertility and sterility*, 2003;80:16-24.
- Cornwall GA, Hann SR. Transient appearance of CRES protein during spermatogenesis and caput epididymal sperm maturation. *Mol Reprod Dev* 1995;41:37-46
- Cruz M, Gadea B, Garrido N, Pedersen K.S, Martinez M, Perez-Cano I, Muñoz M., Meseguer M., Embryo quality, blastocyst and ongoing pregnancy rates in oocyte donation patients whose embryos were monitored by time-lapse imaging. *J.Assist.Reprod.Genet*, 2011; 28: 569–573
- Çavuşoğlu İ. İnfertilite Tedavileri Sonrası Gebe Kalan Kadınların Yaşam Kalitesi ve Depresyon Durumlarının İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İstanbul, 2015

- Dadkhah F, Hosseini SJ, Sadighi Gilani MA, Farrahi F, Amini E, Kazeminejad B. Optimal number of biopsies and impact of testicular histology on the outcome of testicular sperm extraction. *Urol J* 2013;10(1):795-801
- De Koning, C. H., McDonnell, J., Themmen, A. P. N., De Jong, F. H., Homburg, R., & Lambalk, C. B. The endocrine and follicular growth dynamics throughout the menstrual cycle in women with consistently or variably elevated early follicular phase FSH compared with controls. *Human reproduction*, 2008;23(6):1416-1423.
- De Souza, M. J., Miller, B. E., Loucks, A. B., Luciano, A. A., Pescatello, L. S., Campbell, C. G., & Lasley, B. L. High frequency of luteal phase deficiency and anovulation in recreational women runners: blunted elevation in follicle-stimulating hormone observed during luteal-follicular transition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1998;83(12):4220-4232.
- De Vos A, Van De Velde H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, Van Steirteghem A. Influence of individual sperm morphology on fertilization, embryo morphology, and pregnancy outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2003;79:42–8
- Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goossens A, Tournaye H, Camus H, Van Steirteghem A, Silber S. Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in nonobstructive azoospermia. *Hum Reprod* 10:1457-1460, 1995
- Dündar C. Dünyada ve Türkiyede İnfertilite Epidemiyolojisi. İçinde: Erkek Üreme Sistemi Hastalıkları ve Tedavisi. Editörler: Aşçı R, Çayan S, Erdemir F, Orhan İ, Yaman Ö, Usta MF, Kendirci M, Ekmekçioğlu O, Kadioğlu A. İstanbul Tıp Kitapevi, İstanbul, 2013. s:177-198
- Ebner T, Moser M, Sommergruber M, Yaman C, Pflieger U, Tews G. First polar body morphology and blastocyst formation rate in ICSI patients. *Hum Reprod* 2002;17:2415–8

- El Mouatassim S., Guérin P., Ménézo Y. *Mol. Human Reprod.*, in press, 1999.
- Heyman Y., Ménézo Y., 1987. In “The Mammalian preimplantation embryo Regulation of growth and differentiation in vitro” B.D. Bavister ed., Plenum 175-191., 1987
- Erdem, E., Karacan, M., Usta, A., Arvas, A., Cebi, Z., & Camlibel, T. Outcome of ICSI with motile testicular spermatozoa obtained through microscopically assisted testicular sperm extraction in relation to the ovarian response. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, 2017;46(5), 405-410.
- Ergün BM, Sen S, Kuru O, Nehir A. İn vitro fertilizasyon sürecinde gerçekleşen siklus iptalleri: kliniğimize ait veriler ve sınıflama. *J Turk Soc.Obstet Gynecol*, 2011;81:188-94.
- Esfandiari N, Javed MH, Gotlieb L, Casper RF. Complete failed fertilization after intracytoplasmic sperm injection—analysis of 10 years data. *Int J Fertil Womens Med* 2005;50:187–92
- ESHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Human reproduction*, 2000;15(3), 723-732.
- Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. *Int Braz J Urol*. 2011 Sep-Oct; 37(5):570-83
- European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Calhaz-Jorge, C., De Geyter, C., Kupka, M. S., de Mouzon, J., Erb, K., and Goossens, V. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction*, 2016;31(8).
- Fabreques F, Balasch J, Creus M, Carmona F, Puerto B, Quinto L, Casamitjana R, Vanrell JA. Ovarian reserve test with human menopausal gonadotropin as a predictor of in vitro fertilization outcome, *J Assist Reprod Genet* 2000;17:13

- Faddy, M. J., Gosden, R. G., Gougeon, A., Richardson, S. J., and Nelson, J. F. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Human Reproduction*, 1992;7(10), 1342-1346.
- Faddy, M.J. and Gosden, R.G. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. *Hum Reprod*, 1995;10(4): 770-5.
- Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianorli L. ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna Criteria. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1616-24.
- Ficarra V, Cerruto MA, Liguori G, Mazzoni G, Minucci S, Tracia A. & Gentile V. Treatment Of Varicocele In Subfertile Men: The Cochrane Review: A Contrary Opinion. *European Urology*, 2006;49(2), 258–263
- Flaherty SP, Payne D, Matthews CD. Fertilization failures and abnormal fertilization after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998;13 Suppl 1:155–64
- Fluker MR, Urman B, Mackinnon M, Barrow SR, Pride SM, Yuen BH. Exogenous gonadotropin therapy in World Health Organization groups I and II ovulatory disorders. *Obstet Gynecol* 1994;83:189-196
- Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83(129): 4177-4188.
- Garcia-Velasco, J. A., Isaza, V., Vidal, C., Landazábal, A., Remohí, J., Simón, C., & Pellicer, A. Human ovarian steroid secretion in vivo: effects of GnRH agonist versus antagonist (cetorelix). *Human Reproduction* 2001;16(12):2533-2539.
- Gardner DK, Lane M. Embriyo Kültür Sistemleri. İçinde: *In Vitro Fertilization Pratik Yaklaşım* Ed: Gardner DK, Çeviri Editörü, Serdaroğlu H., 1. Baskı. Doğan Tıp Kitapevi İstanbul, 2009, s. 221-282

- Goudakou M, Kalogeraki A, Matalliotakis I, Panagiotidis Y, Gullo G, Prapas Y. Cryptic sperm defects may be the cause for total fertilization failure in oocyte donor cycles. *Reprod Biomed Online* 2012;24:148–52.
- Gudeloglu, A., & Parekattil, S. J. Update in the evaluation of the azoospermic male. *Clinics*, 2013;68, 27-34
- Gunby J, Bissonnette F, Librach C, Cowan L. IVF Directors Group of the Canadian Fertility and Andrology Society. Assisted reproductive Technologies (ART) in Canada: 2007 results from the Canadian ART Register. *Fertil Steril*. 2011 Feb;95(2):542-7.e1-10.
- Guzick, D., Sullivan, M., Adamson, G. D., Cedars, M., Falk, R., Peterson, E., & Steinkampf, M. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertility and Sterility*, 1998;70(2), 207-213.
- Gümüş, E. Primer İnfertilite, Azospermi ve Habitüel Abortus Hasta Gruplarındaki Kromozom Anomalilerinin ve Polimorfizmlerinin Değerlendirilmesi. *Van Tıp Derg*, 2019;26(1): 12-17
- Hansen, K. R., Thyer, A. C., Sluss, P. M., Bremner, W. J., Soules, M. R., and Klein, N. A. Reproductive ageing and ovarian function: is the early follicular phase FSH rise necessary to maintain adequate secretory function in older ovulatory women?. *Human Reproduction*, 2005;20(1):89-95.
- Hassa, H. IVF Tarihçesi. İnfertil Olgulara Klinik Yaklaşım ve IVF Laboratuvar Uygulamaları. Ed: Hassa H. Osmangazi Üniversitesi Yayınları, Osmangazi Üniversitesi Basımevi, 2003
- Herrero J, Tejera A, Albert C, Vidal C, de los Santos MJ, Meseguer M. A time to look back analysis of morphokinetic characteristics of human embryo development *Fertil Steril*. 2013 Dec;100(6):1602-9.e1-4.
- Hjollund NH, Storgaard L, Ernst E, Bonde JP. & Olsen J. The Relation Between Daily Activities And Scrotal Temperature. *Reproductive Toxicology*, 2002;16(3), 209-214

- Homer, H. A., Li, T. C., and Cooke, I. D. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertility and sterility*, 2000;73(1), 1-14.
- Hull, M. G., Glazener, C. M., Kelly, N. J., Conway, D. I., Foster, P. A., Hinton, R. A., and Desai, K.M. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985;291(6510), 1693-1697.
- Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril*. 2010 Jul;94(2):389-400.
- Hunt, P. A., ve Hassold, TJ. Human female meiosis: what makes a good egg go bad?. *Trends in Genetics*, 2008;24(2):86-93.
- Jick, H., Porter, J., and Morrison, A. Relation between smoking and age of natural menopause: report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. *The Lancet*, 1977;309(8026), 1354-1355.
- Joe Conaghan, Alice A. Chen, Susan P. Willman, Kristen Ivani, Philip E. Chenette, Robert Boostanfar, Valerie L. Baker, G. David Adamson, Mary E. Abusief, Marina Gvakharia, Kevin E. Loewke, Shehua Shen Improving embryo selection using a computer-automated time-lapse image analysis test plus day 3 morphology: results from a prospective multicenter trial. *Fertil Steril* 2013 Volume 100, Issue 2, Pages 412–419
- Johnson, N., van Voorst, S., Sowter, M. C., Strandell, A., ve Mol, B. W. J. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010;(1).
- Kadıhasanoğlu M, Kendirci M. Yaşam Biçimi ve İnfertilite İçinde: Erkek Üreme Sistemi Hastalıkları ve Tedavisi. Editörler: Aşçı R, Çayan S, Erdemir F, Orhan İ, Yaman Ö, Usta MF, Kendirci M, Ekmekçioğlu O, Kadioğlu A. İstanbul Tıp Kitapevi, İstanbul,2013, s: 761-778
- Kahraman, S., ve Yakın, K. Ovülasyon indüksiyonu. İstanbul Memorial Hastanesi. Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji, 2000.

- Karaca, A., ve Ünsal, G. İnfertilitenin Kadın Ruh Sağlığı Üzerine Etkileri ve Psikiyatri Hemşiresinin Rolü. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*. 2012;3(2):80-85.
- Karacan M, Ulug M, Arvas A, Cebi Z, Erkan S, Camlıbel T. Live birth rate with repeat microdissection TESE and intracytoplasmic sperm injection after a conventional testicular biopsy in men with non obstructive azoospermia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Dec; 183:174-7
- Karacan, M., Alwaeely, F., Erkan, S., Çebi, Z., Berberoğlugil, M., Batukan, M., and Çamlıbel, T. Outcome of intracytoplasmic sperm injection cycles with fresh testicular spermatozoa obtained on the day of or the day before oocyte collection and with cryopreserved testicular sperm in patients with azoospermia. *Fertility and sterility*, 2013;100(4), 975-980.
- Karaer K, Kozan S, Torun D, Kaya H, Rosti R.Ö, Güran Ş. & Bahçe M. Dismorfik Yüz Görünümü, Neonatal Hipotonisitesi ve Beslenme Problemi Olan Olguda Erken Dönem Prader Willi Sendromu Tanısı. *Cumhuriyet Medical Journal (CMJ)*, 2011;33(1), 101-105.
- Karanisoğlu H, Yazıcı S. Yardımcı Üreme Teknikleri ve Hemşirelik Yaklaşımı. İçinde: İnfertilite Hemşireliği Ed: Kızılkaya Beji N. Acar Basım, İstanbul, 2009, s: 69-88
- Kasius, A., Smit, J. G., Torrance, H. L., Eijkemans, M. J., Mol, B. W., Opmeer, B. C., & Broekmans, F. J. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2014;20(4), 530-541.
- Keskin, GŞ. İnfertil Çiftlerde Evlilik Uyumu ve Depresif Durumun İnvitro Fertilizasyon Embriyo Transferi Sonuçlarına Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2007
- Kim JH, Jee BC. Empty follicle syndrome. *Clin Exp Reprod Med*. 2012 Dec;39(4):132-7.

- Kim KH, Lee JY, Kang DH, Lee H, Seo JT, Cho KS. Impact of Surgical Varicocele Repair on Pregnancy Rate In Subfertile Men With Clinical Varicocele And Impaired Semen Quality: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Korean J Urol*. 2013 Oct;54(10):703-9.
- Kirkegaard, K., Hindkjaer, J.J., Grøndahl, M.L., Kesmodel, U.S., Ingerslev, H.J., A randomized clinical trial comparing embryo culture in a conventional incubator with a timelapse incubator. *J.Assist.Reprod.Genet*, 2012 ; 29: 565–572
- Klein, N. A., Battaglia, D. E., Fujimoto, V. Y., Davis, G. S., Bremner, W. J., and Soules, M. R. Reproductive aging: accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic follicle-stimulating hormone rise in normal older women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1996;81(3):1038-1045.
- Koçyiğit, O. T. İnfertilite ve sosyo-kültürel etkileri. *İnsanbilim Dergisi*, 2012;1(1), 27-37.
- Kovacic B, Vlasisavljevic V. Configuration of maternal and paternal chromatin and pertaining microtubules in human oocytes failing to fertilize after intracytoplasmic sperm injection. *Mol Reprod Dev* 2000;55:197–204
- Kupesic S, Kurjak A, Bjelos D, Vujisic S. Three- dimensional ultrasonographic ovarian measurements and in vitro fertilization outcome are related to age., *Fertil Steril* 2003;79:190
- Kühnert B, Gromoll J, Kostova E, Tschanter P, Luetjens CM, Simoni M, Nieschlag E. Case Report: Natural transmission of an AZFc Y-chromosomal microdeletion from father to his sons. *Human Reproducton*, 2004;19:886-888
- Kwee J, Elting MW, Schats R, Bezemer PD, Lambalk CB, Schoemaker J. Comparison of endocrine tests with respect to their predictive value on the outcome of ovarian hyperstimulation in IVF treatment: results of a prospective randomized study, *Hum Reprod*, 2003;18:1422

- Lane, M., and Gardner, DK. Embryo culture medium: which is the best? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2007;21(1): 83-100.
- Lashen, H., Ledger, W., Lopez-Bernal, A., and Barlow, D. Poor responders to ovulation induction: is proceeding to in-vitro fertilization worthwhile?. *Human Reproduction*, 1999;14(4):964-969.
- Laven, J. S., Imani, B., Eijkemans, M. J., and Fauser, B.C. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstetrical & gynecological survey*, 2002;57(11), 755-767.
- Levrán, D., Ginath, S., Farhi, J., Nahum, H., Glezerman, M., & Weissman, A. Timing of testicular sperm retrieval procedures and in vitro fertilization–intracytoplasmic sperm injection outcome. *Fertility and sterility*, 2001;76(2), 380-383.
- Maheshwari, A., Hamilton, M., ve Bhattacharya, S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Human reproduction*, 2008;23(3), 538-542.
- Mahutte NG, Arici A. Failed fertilization: is it predictable? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:211–8
- Mak V, Jarvi KA. The Genetics Of Male Infertility. *J Urol*. 1996;156:1245-1246
- Mao L, Lou H, Lou Y, Wang N, Jin F. Behaviour of cytoplasmic organelles and cytoskeleton during oocyte maturation. *Reprod Biomed Online* 2014;28:284–99
- Melie NA, Adeniyi OA, Igbineweka OM, Ajayi RA. Predictive value of the number of oocytes retrieved at ultrasound-directed follicular aspiration with regard to fertilization rates and pregnancy outcome in intracytoplasmic sperm injection treatment cycles. *Fertil Steril* 2003;80:1376–9
- Meriano JS, Alexis J, Visram-Zaver S, Cruz M, Casper RF. Tracking of oocyte dysmorphisms for ICSI patients may prove relevant to the outcome in subsequent patient cycles. *Hum Reprod* 2001;16:2118–23

- Meseguer, M., Herrero, J., Tejera, A., Hilligsoe, K.M., Ramsing, N.B., Remohi, J.,
The use of morphokinetics as a predictor of embryo implantation.
Hum.Reprod, 2011; 26: 2658– 2671
- Mohsen IA, El Din RE. Minimal stimulation protocol using letrozole versus microdose
flare up GnRH agonist protocol in women with poor ovarian response
undergoing ICSI. Gynecol Endocrinol 2013;29(2):105-8
- Muñoz, M., Cruz, M., Humaidan, P., Garrido, N., Pérez-Cano, I., Meseguer, M., The
type of GnRH analogue used during controlled ovarian stimulation influences
early embryo developmental kinetics: a time-lapse study.
Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol, 2013; 168: 167-72
- Nagy ZP, Rienzi LF, Ubaldi FM, Greco E, Massey JB, Kort HI. Effect of reduced
oocyte aging on the outcome of rescue intracytoplasmic sperm injection. Fertil
Steril 2006;85:901–6
- Newcomb, W. W., Rodriguez, M., and Johnson, J. W. Reproduction in the older
gravida. A literature review. The Journal of reproductive medicine,
1991;36(12):839-845.
- Nikolaou D, Templeton A. Early ovarian ageing: a hypothesis (Detection and clinical
relevance). Hum Reprod 2003;18:1137–9
- Nikolettos, N., Al-Hasani, S., Demirel, C., K pker, W., Bals-Pratsch, M., Sandmann,
J., and Diedrich, K. Outcome of ICSI cycles using frozen-thawed surgically
obtained spermatozoa in poor responders to ovarian stimulation: cancellation
or proceeding to ICSI? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000;92(2):259-64
-  zkan, Z. S., Ekinci, M., Timurkan, H., ve Sapmaz, E. İntrasitoplazmik Sperm
İnjesiyonu Sikluslarında İptal Nedenleri. J Kartal TR 2014;25(3):225-229.
-  zkan, Z. S., Ekinci, M., Timurkan, H., ve Sapmaz, E. İntrasitoplazmik Sperm
İnjesiyonu Sikluslarında İptal Nedenleri. Journal of Kartal Training &
Research Hospital/Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tip Dergisi,
2014;25(3):225-229.

- Özkaya M, Demirtaş A, Ekmekçioğlu O. Erkek Infertilitesinde Endokrin Değerlendirme. İçinde: Erkek Üreme Sistemi Hastalıkları ve Tedavisi. Editörler: Aşçı R, Çayan S, Erdemir F, Orhan İ, Yaman Ö, Usta MF, Kendirci M, Ekmekçioğlu O, Kadioğlu A. İstanbul Tıp Kitapevi, İstanbul, 2013, s: 227-239
- Özsait B, Bulgurcuoğlu S. Hemşirelere Yönelik Embriyoloji. İçinde: İnfertilite Hemşireliği. Ed: Kızılkaya Beji N, Acar Basım, İstanbul, 2009, s:115-128
- Pabuccu, R., Ceyhan, S. T., Onalan, G., Goktolga, U., Ercan, C. M., & Selam, B. Successful treatment of cervical stenosis with hysteroscopic canalization before embryo transfer in patients undergoing IVF: a case series. J Minim Invasive Gynecol, 2005; 12(5), 436-438.
- Pabuçcu R, Pabuçcu EG. İntrauterin İnseminasyon ve İn-Vitro Fertilizasyonda Ovulasyon İndüksiyon Yöntemleri. Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics Special Topics, 2013; 6(1): 22-41.
- Palermo, G. D., Schlegel, P. N., Hariprashad, J. J., Ergün, B., Mielnik, A., Zaninovic, N., & Rosenwaks, Z. Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. Human reproduction, 1999;14(3), 741-748.
- Papanikolaou, E. G., Kolibianakis, E. M., Tournaye, H., Venetis, C. A., Fatemi, H., Tarlatzis, B., ve Devroey, P. Live birth rates after transfer of equal number of blastocysts or cleavage-stage embryos in IVF. A systematic review and meta-analysis. Human Reproduction, 2008;23(1), 91-99.
- Partovi Meran HE., ve Kızılkaya Beji N. İnfertilite Hemşireliğinin Tarihçesi. Kadın Cinsel Sağlığı Androloji Bülteni, 2016;18(64):60-64
- Pellestor, F., Anahory, T., ve Hamamah, S. Effect of maternal age on the frequency of cytogenetic abnormalities in human oocytes. Cytogenetic and Genome Research, 2005;111(3-4), 206-212.

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in Collaboration with The Society of Reproductive Surgeons. Salpingectomy for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 2008; 90(5), S66-S68.
- Prapas, Y., Petousis, S., Dagklis, T., Panagiotidis, Y., Papatheodorou, A., Assunta, I., & Prapas, N. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor IVF responders: a randomized clinical trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2013;166(1), 43-46.
- Pritts, E. A., Parker, W. H., ve Olive, D. L. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertility and sterility*, 2009;91(4), 1215-1223.
- Ramasamy R, Lin K, Gosden LV, Rosenwaks Z, Palermo GD, Schlegel PN. High Serum FSH levels in men with non obstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril*. 2009 Aug;92(2):590-3
- Ranieri DM, Phopong P, Khadum I, Meo F, Davis C, Serhal P. Simultaneous evaluation of basal FSH and estradiol responseto GnRH analogue (F-G test) allows effective drug regimen selection for IVF, *Hum Reprod* 1996;11:1393
- Rawe VY, Olmedo SB, Nodar FN, Doncel GD, Acosta AA, Vitullo AD. Cytoskeletal organization defects and abortive activation in human oocytes after IVF and ICSI failure. *Mol Hum Reprod* 2000;6:510–6
- Richardson, S.J., Senikas, V. and Nelson, J.F. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987;65(6): p. 1231-7.
- Roest, J., van Heusden, A. M., Mous, H., Zeilmaker, G. H., and Verhoeff, A. The ovarian response as a predictor for successful in vitro fertilization treatment after the age of 40 years. *Fertility and sterility*, 1996;66(6):969-973.

- Rosenlund, B., Kvist, U., Plöen, L., Rozell, B. L., Sjöblom, P., & Hillensjö, T. A comparison between open and percutaneous needle biopsies in men with azoospermia. *Human reproduction* (Oxford, England), 1998;13(5), 1266-1271.
- Sauer, M.V., Paulson, R.J., and Lobo, R.A. Reversing the natural decline in human fertility: an extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. *Jama*, 1992;268(10), 1275-1279.
- Schlegel PN, Palermo GD, Goldstein M, Menendez S, Zaninovic N, Veeck LL, Rosenwaks Z. Testicular sperm extraction with ICSI for non-obstructive azoospermia. *Urology*, 49:435-440, 1997.
- Schoolcraft, W. B., Surrey, E. S., & Gardner, D. K. Embryo transfer: techniques and variables affecting success. *Fertility and sterility*, 2001;76(5), 863-870.
- Schoysman R, Vanderzwalmen P, Nijs M, Segal L, Segal-Bertin G, Geerts L, van Roosendaal E, Schoysman D. Pregnancy after fertilisation with human testicular spermatozoa. *Lancet*. 1993 Nov 13;342(8881):1237.
- Schwartz, D. and Mayaux, M.J. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med*, 1982;306(7): p. 404-6.
- Schwarzer JU, Fiedler K, v Hertwig I, Krüsmann G, Würfel W, Schleyer M, Mühlen B, Pickl U, Löchner-Ernst D. Sperm retrieval procedures and intracytoplasmatic spermatozoa injection with epididymal and testicular sperms. *Urol Int*. 2003; 70(2):119-23.
- Seibel MM, Fallop tüpüne gamet transferi (GIFT). İçinde: Yardımla Üreme Teknikleri Temel Kitabı. S Çev. Editörleri İrez T, Arda O, Kaleli. 2.Baskı. Nobel Kitapevi İstanbul, 2010. s: 725-733
- Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997;67:110-114

- Semerci B. Azospermik Olgunun Değerlendirilmesi. İçinde: Erkek Üreme Sistemi Hastalıkları ve Tedavisi Editörler: Aşçı R, Çayan S, Erdemir F, Orhan İ, Yaman Ö, Usta MF, Kendirci M, Ekmekçioğlu O, Kadioğlu A. İstanbul Tıp Kitapevi, İstanbul, 2013, s: 289-294
- Sezgin, H., ve Hocaoglu, Ç. İnfertilitenin Psikiyatrik Yönü/Psychiatric Aspects of Infertility. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 2014;6(2), 165.
- Sheynkin Y, Jung M, Yoo P, Schulsinger D. & Kamaroff E. Increase in scrotal temperature in laptop computer users Human Reproduction, 2005;20(2), 452-455
- Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. Fertil Steril, 1995;64:1136-1140
- Souza Setti A, Ferreira RC, de Almeida Ferreira Braga DP, de Cássia Sávio Figueira R, Laconelli Jr A, Borges Jr E. Intracytoplasmic sperm injection outcome versus intracytoplasmic morphologically selected sperm injection outcome: a meta-analysis. Reprod Biomed Online 2010;21:450–5
- Speroff L, Glass NH, Kase RG. “Female Infertility,” in “Clinical Gynecologic Endocrinology&Infertility”, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp. 1014-63
- Speroff, L. Female Infertility, in Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility L.S. Marc A. Fritz, Editor. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- Speroff, L., Fritz, M. A., Erk, A., Günalp, S., ve Bozdağ, G. Klinik jinekolojik endokrinoloji ve infertilite. Güneş Tıp Kitapevleri, 2007.
- Sperroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve infertilite Çev Editörleri Erk A, Günalp S. Kadın Kadın infertilitesi Güneş Tıp Kitapevleri. Ankara. 7. Baskı, 2007, s:1012-1068

- Su, Y. T., Lin, P. Y., Huang, F. J., Kung, F. T., Lin, Y. J., Tsai, Y. R., and Lan, K. C. Age is a major prognosticator in extremely low oocyte retrieval cycles. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2017;56(2), 175-180.
- Sullivan-Pyke, C. S., Kort, D. H., Sauer, M. V., & Douglas, N. C. Successful pregnancy following assisted reproduction and transmyometrial embryo transfer in a patient with anatomical distortion of the cervical canal. *Syst Biol Reprod Med.*, 2014;60(4), 234-238.
- Swain JE, Pool TB. ART failure: oocyte contributions to unsuccessful fertilization. *Hum Reprod Update* 2008;14:431-46
- Taşçı E, Bolsoy N, Kavlak O, Yücesoy F. İnfertil kadınlarda evlilik uyumu, *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*, 2008;2:105-110
- Taşkın, M. İ., Usta, A., Cüce, C., Adalı, E., & Arslan, M. İnfertil Kadınlarda Anksiyete, Depresyon ve İlişkili Faktörler. *Eur J Health Sci*, 2016;2(3), 79-84.
- Te Velde, E. R., Dorland, M., and Broekmans, F. J. Age at menopause as a marker of reproductive ageing. *Maturitas*, 1998;30(2):119-125.
- Templeton, A., Morris, J. K., and Parslow, W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *The Lancet*, 1996;348(9039):1402-1406.
- Tesarik J, Rolet F, Bami C, Sedbon E, Thorel J, Tibi C, Thebault A. Spermatic injection into human oocytes. II. Clinical application in the treatment of infertility due to nonobstructive azoospermia. *Hum Reprod* 11:780-783, 1996.
- Thornhill AR, de Die-Smulders CE, Geraedts JP, Harton GL, Lavery SA, Moutou C. & Wilton L. Best Practice Guidelines for Clinical Preimplantation Diagnosis (PGD) And Preimplantation Genetic Screening (PGS) Human Reproduction, 2005; 20:35-48
- Tournaye H. Sperm Elde Etme Tekniklerine Klinik Bakış. İçimde:Yardımla Üreme Teknikleri Temel Kitabı. Çev. Editörleri İrez T, Arda O, Kaleli S. Nobel Kitapevi, 2.Baskı, İstanbul, 2010, s: 709-717

- Trounson A, Mohr L, Human Pregnancy Following Cryopreservation, Thawing And Transfer of An Eight-Cell Embryo. *Nature*, 1983;305:707
- Uğraş M, Buldu E, Şen T A, Demircin G. & Alpay F. Laurence Moon Bardet Biedel sendromu: Olgu Sunumu. *Dicle Medical Journal/Dicle Tip Dergisi*, 2012;39(2).
- Vloeberghs V, Verheyen G, Haentjens P, Goossens A, Polyzos NP, Tournaye H. How succesful is TESE-ICSI in couples with non-obstructive azoospermia? *Hum Reprod*. 2015 Aug;30(8): 1790-6.
- Westhoff, C., Murphy, P., and Heller, D. Predictors of ovarian follicle number. *Fertility and sterility*, 2000;74(4), 624-628.
- Winslow KL, Toner JP, Brzyski RG, Oehninger SC, Acosta AA, Muasher SJ. The gonadotropin-releasing hormone agonist stimulation test- a sensitive predictor of performance in the flare-up in vitro fertilization cycle, *Fertil Steril* 1991;56:711
- Wong C, Chen AA, Behr B, Shen S. Time-lapse microscopy and image analysis in basic and clinical embryo development research. *Reprod Biomed Online*. 2013 Feb;26(2):120-9.
- Wong, C.C., Loewke, K.E., Bossert, N.L., Behr, B., De Jonge, C.J., Baer, T.M., Pera, R.A.R., Non-invasive imaging of human embryos before embryonic genome activation predicts development to blastocyst stage. *Nat.Biotechnol*, 2010; 28: 1115–1121.
- Wongtrangan, S, Vutyavanich T, Brown J. Follicular flushing during oocyte retrieval in assisted reproductive techniques. *The Cochrane Library*, 2010.
- World Health Organization. Recent advances in medically assisted conception: report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 2 to 6 April 1990], 1992.

World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-cervical Mucus Interaction. 4th edn. Cambridge: Cambridge University Press, 1999.

Xiao Z, Zhou X, Xu W, Yang J. A preliminary study of the relationship between the long arm of the Y chromosome (Yqh+) and reproductive outcomes in IVF/ICSI-ET. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165(1):57-60

Yıldız Eryılmaz H, Ekşi Z, Günüşen Ertuğrul E. İnfertilite Tanı Yöntemleri. İçinde: İnfertilite Hemşireliği. Ed: Kızılkaya Beji N. Acar Basım, İstanbul, 2009, s: 49-68

Yurdakul T, Kılıç Ö. Epididmit-Orşit ve Kabakulak Orşiti. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi*, 2007;3(20): 94-8

Zádori J, Pál A, Kaáli SG. Isolation of ejaculated spermatozoa six hours after unsuccessful testicular biopsy in nonobstructive azoospermia. *J Assist Reprod Genet* 2003;20(4):160-2

Zini A, Zhang X, San Gabriel M. Sperm nuclear histone H2B: correlation with sperm DNA denaturation and DNA stainability. *Asian J Andrology* 2008;10:865-7

http://halksagligiokulu.org/anasayfa/components/com_booklibrary/ebooks/TSR2014

<http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-97020/h/saglik-istatistik-yilligi-2013.pdf>