



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI

**HAFİF VE ŞİDDETLİ ERKEK İNFERTİLİTESİ  
İLE AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTENİN IVF  
SONUÇLARI AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Yaşar BEHMEN ERTEKİN**

**Antalya, 2015**



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI

**HAFİF VE ŞİDDETLİ ERKEK İNFERTİLİTESİ  
İLE AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTENİN IVF  
SONUÇLARI AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Yaşar BEHMEN ERTEKİN**

**Tez Danışmanı: Yrd.Doç.Dr. Mehmet SAKINCI**

*“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”*

**Antalya, 2015**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım, Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç.Dr. Abdullah BOZTOSUN'a, asistanlık eğitim süresince bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım değerli öğretim üyelerim; Prof.Dr. Tayup ŐİMŐEK, Prof.Dr. İnanç MENDİLCİOĞLU, Prof.Dr. Selahattin KUMRU, Doç.Dr. Mehmet ŐİMŐEK, Yrd.Doç.Dr. Metin KABA, Yrd.Doç.Dr. Murat ÖZEKİNCİ ve Uzm.Dr. Őafak OLGAN'a,

Tez çalışmamın her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince tecrübe, bilgi ve desteğini esirgemeyen tez hocam Sayın Yrd.Doç.Dr. Mehmet SAKINCI'ya,

Asistanlık süresince beraber çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Sevgilerini ve desteklerini benden esirgemeyen, hayat boyu yanımda olan, önüme çıkan her zorlukta bana yol gösteren, tüm başarılarımın temel mimarı olan annem, babam ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ve tabi ki huzur ve mutluluk kaynaklarım, biricik oğlum Emir Kaan'a ve eşim Davut'a bu zorlu süreçte bana göstermiş oldukları anlayış, destek ve sevgilerinden dolayı minnettarım.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>Kısaltmalar ve Simgeler Dizini</b>	<b>iii</b>
<b>Tablolar Dizini</b>	<b>v</b>
<b>Şekiller Dizini</b>	<b>vi</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. İnfertilite Nedenleri	4
2.1.1. Kadın infertilitesi ve nedenleri	5
2.1.1.1. Ovulatuvar bozukluklar	5
2.1.1.2. Fallop tüpü anomalileri	9
2.1.1.3. Uterus faktörü	10
2.1.1.4. Endometriyozis	12
2.1.1.5. Servikal faktörler	13
2.1.1.6. Endokrin faktörler	13
2.1.1.7. İmmünolojik faktörler	14
2.1.1.8. Genetik nedenler	14
2.1.2. Erkek infertilitesi ve nedenleri	14
2.2. Erkek İnfertilitesininin Değerlendirilmesi	17
2.3. Açıklanamayan İnfertilite	24
2.4. Yardımcı Üreme Teknikleri	25
2.4.1. İn vitro fertilizasyon	26
2.4.2. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu	27
2.4.3. IVF tedavi aşamaları	27
2.4.3.1. Doğal siklus	28
2.4.3.2. Klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu	28
2.4.3.3. Klomifen sitrat + eksojen gonadotropin tedavisi	28
2.4.3.4. Uzun (Long) protokol (uzun etkili GnRH agonisti ile down regulasyon sonrası eksojen gonadotropin uygulaması)	29
2.4.3.5. GnRH agonisti ve ekzojen gonadotropinlerle ardışık olarak yapılan kısa ya da flare protokoller	31
2.4.3.6. GnRH antagonist eklenerek yapılan gonadotropin uyarısı	31

2.5. Oosit Toplanması	32
2.6. Sperm Elde Edilmesi	33
2.7. Fertilizasyon	34
2.8. Embriyo Transferi	35
<b>3. MATERYAL VE METOD</b>	<b>37</b>
3.1. Tedavi Protokolleri	38
3.2. Embriyo Grade Değerlendirilmesi	40
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	41
<b>4. BULGULAR</b>	<b>42</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>48</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>53</b>
<b>7. ÖZET</b>	<b>54</b>
<b>8. ABSTRACT</b>	<b>55</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>56</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>Aİ</b>	Açıklanamayan infertilite
<b>AMH</b>	Antimüllerien hormon
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>E2</b>	Serum östradiol
<b>ELISA</b>	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
<b>FSH</b>	Folikül Stimulan Hormon
<b>GIFT</b>	Gamet intrafallopian transfer
<b>GnRH</b>	Gonadotropin releasing hormon (gonadotropin serbestleştirici hormon)
<b>hCG</b>	Human chorionic gonadotropin
<b>hMG</b>	Human menopozal gonadotropin
<b>HSG</b>	Histerosalpingografi
<b>ICSI</b>	İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
<b>ICSI-ET</b>	İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ve Embriyo Transferi
<b>IUI</b>	Intrauterin inseminasyon
<b>IVF</b>	In vitro fertilizasyon
<b>LH</b>	Luteinize edici hormon
<b>MESA</b>	Mikroskopik epididimal sperm aspirasyonu
<b>OKS</b>	Oral kontraseptifler
<b>OPU</b>	Oosit pick up
<b>PESA</b>	Perkütan epididimal sperm aspirasyonu
<b>PKOS</b>	Polikistik over sendromu
<b>rFSH</b>	Rekombinat FSH
<b>SCOS</b>	Sertoli cell only sendromu
<b>SHBG</b>	Seks hormon bağlayıcı globulin

<b>SUZI</b>	Subzonal Sperm İnsemination
<b>Tbc</b>	Tüberküloz
<b>TESA</b>	Testiküler sperm aspirasyonu
<b>TESE</b>	Testiküler sperm ekstraksiyonu
<b>TPSS</b>	Total progresif sperm sayısı
<b>TRH</b>	Tirotrop releasing hormon
<b>TRUS</b>	Transrektal Ultrason
<b>TVUSG</b>	Transvaginal Ultrasonografi
<b>uFSH</b>	Üriner FSH
<b>USG</b>	Ultrasonografi
<b>YÜT</b>	Yardımcı üreme teknikleri
<b>ZIFT</b>	Zigot İntrafallopian Transfer
<b>ZP</b>	Zona pellusida

**TABLolar DİZİNİ**

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
2.1. İnfertilite nedenleri	4
2.2. Erkek infertilitesinin başlıca nedenleri	17
2.3. Semen analizi normal referans değerleri	19
2.4. Açıklanamayan infertilite olası etyolojileri	24
2.5. Açıklanamayan infertilitede uygulanan tedavi seçenekleri ve siklus başına gebelik oranları	25
2.6. ICSI endikasyonları	27
3.1. Çalışma grupları için kaydedilen değişkenler	38
4.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri	43
4.2. Çalışmaya alınan hastalarda infertilite tipi ve süresi	43
4.3. Çalışmaya alınan hastaların hormonal parametreleri	44
4.4. Tedavi verileri	44
4.5. Oosit sayı ve kalitesi ile ilgili veriler	44
4.6. 2PN sayıları ve 2. gün embriyo sayı ve kalitesi	45
4.7. 3. gün transfer yapılan hastaların toplam embriyo sayı ve grade dağılımı	45
4.8. 5. gün transfer yapılan hastaların toplam embriyo sayı ve kalitesi dağılımı	45
4.9. Transfer verileri	46
4.10. Endometriyum kalınlığı ve paterni	46
4.11. Fertilizasyon oranları	47
4.12. ICSI sonuçları	47



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b><u>Sekil</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
2.1. Menstrüel siklustaki hormonal değişiklikler	7
2.2. Normal ovulatuar bir siklusta bazal vücut ısısı grafiği	8

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Fertilite Latince “fertilis” kelimesinden köken alır ve üretken olma halini ifade eder. Aynı zamanda sperm kalitesinin dölleyebilir özellikte olduğunu da gösterir (1).

Bir yıl boyunca korunmasız cinsel ilişki ile gebe kalma ihtimalinin %84 olduğu saptanmıştır (2). Bir menstrüel siklusta gebelik beklentisi yaklaşık olarak %15-25’dir. Aylık gebe kalma olasılığı korunmasız ilişkinin devam ettiği ilk yıl boyunca her ay düşmesine karşın; kümülatif gebelik oranları artar (3).

İnfertilite tüm dünyada yıllardan beri evli çiftlerin en yaygın sorunu olarak bilinmektedir (4). Üreme çağındaki çiftlerin %15’i infertilite problemi ile karşılaşmaktadır (5). Bu oran toplumdaki çeşitli sosyal değişiklikler nedeni ile hızla artmaktadır. İnfertilite oranındaki artışa paralel olarak fertilite hizmetleri talebinde de belirgin artış vardır (6). Bu soruna çözüm bulmak için çok sayıda araştırma yapılmış ve önemli gelişmeler elde edilmiştir (4).

İnfertilite etiyojisinde; %20’sinde erkek faktörü, %38’inde kadın faktörü, %27’sinde erkek ve kadın faktörü birlikte, %15’inde ise açıklanamayan infertilite rol oynar (7). Erkek infertilitesinde sperm hücrelerinin, 1677 yılında Van Leeuwenhoek tarafından, mikroskop altında görülmesine kadar bir ilerleme olmamıştır (8). 1929 yılında, Macomber ve Sanders sperm sayımının kurallarını yayınlamış ve sonrasında infertil erkeklerin değerlendirilmesinde semen analizi esas alınmıştır (9).

Erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde kullanılan ilk ve temel test standart semen analizidir. Tüm infertil erkeklerin değerlendirilmesinde kullanılmalıdır (10). Standart semen analizinde semen volümü ve Ph, sperm konsantrasyonu, hareketliliği, morfolojisi, sperm lökosit sayısı değerlendirilen parametrelerdir. Standart semen analizi erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmakla birlikte, değerlendirilen parametreler fertil ve infertil erkeklerin kesin ayrımında yetersiz kalabilmektedir. Sperm konsantrasyonu, motilitesi ve morfolojisi ile ilgili eşik değerler erkeklerin subfertil veya fertil olarak klasifikasyonunda kullanılabilir ancak değerlendirilen parametrelerin hiçbiri infertilite için tanısal değildir (11).

Son 15 yılda modern tıp alanında üreme tıbbına yönelik tedavide çok farklı değişiklikler eklenmiştir. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) tekniklerinin geliştirilmesi ile ileri derecede erkek faktörlü olgular ile azoospermide (semende sperm bulunmaması) tedavi seçenekleri ortaya çıkmıştır (12,13).

Sperm morfoloji ve motilitesinin ICSI ve IVF sonuçlarına olan belirgin etkisi bildirilmiştir (14). Ancak sadece bir kaç çalışmada ejakulat sperm konsantrasyonu, motilitesi ve testiküler spermin ICSI üzerine etkisi belirtilmiştir.

Bu araştırmada amacımız, şiddetli erkek infertilitesi olan çiftlerde ejakulat spermi kullanılan hastaların ve TESE ile elde edilmiş testiküler sperm kullanılan hastaların ve normal semen analizi sonucuna sahip açıklanamayan infertilite hastalarının IVF sonuçları açısından değerlendirilmesidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

İnfertilite bir çiftin, kadın yaşı 35'in altında olduğunda 12 ay veya daha uzun süre; kadın yaşı 35'in üstünde olduğunda ise 6 ay veya daha uzun süre korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır (15). Daha önce hiç gebelik oluşmamışsa primer infertilite, daha önce canlı doğumla sonuçlanmış veya sonuçlanmasın, en az bir gebelik oluşmuşsa sekonder infertilite olarak tanımlanır (16).

Fekundabilite bir menstürel siklusta gebe kalabilme olasılığı, fekundite ise bir siklusta canlı doğum olma olasılığı olarak tanımlanır (16). Tüm kadınların 1 yıl boyunca korunmasız cinsel ilişki ile gebe kalma ihtimali %84 olduğu tespit edilmiştir. Bu rakam 2 yıl sonra %92'e 3 yıl sonra %93'e yükselir (2). Fekundabilite ise ilk 3 ayda %25'dir. Sonraki 9 ayda %11'e düşmektedir. İlk bir yıldan sonra fekundabilite daha da azalmaktadır (17). Bu nedenle infertilitenin değerlendirilmeye başlama zamanı ile ilgili genel kanı, 12 ay korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesidir (15). Kadın yaşı 35'in üzerinde ise, oligo-amenore öyküsü varsa, bilinen veya şüphelenilen uterin/tubal hastalık ve endometriozis varsa daha erken değerlendirme ve tedavi gerekir (18).

Fertilite gebelik elde etme kapasitesi olarak tanımlanır. Konsepsiyon ihtimali sikluslar arasında neredeyse stabil olmasına rağmen, korunmasız cinsel ilişkinin ilk ayında en yüksektir ve sonrasında yavaş yavaş azalır (19). Fertilite hem kadınlarda, hem de erkeklerde yaşla beraber azalmaktadır. Yaşın fertilite üzerine etkisi kadınlarda daha belirgindir (20). Yaşla birlikte overlerde folikül kalitesinde azalma olmakta, fertilize olan ovumun uterusu implantasyon şansı azalmaktadır (21). Kadınlarda erken 20'li yaşlardan geç 30'lu yaşlara kadar fertilite yaklaşık yarı yarıya azalır (20). Fertilitenin 25 yaşında en yüksek değere ulaştığı, 35 yaşından sonra giderek azaldığı ve 40 yaşına doğru ise her 3 kadından birinin infertil olduğu gözlenmiştir (22,23).

Yaşla birlikte kromozomal anomalilerin insidansı ve spontan abortus oranı artar. Klinik olarak tespit edilebilen abortus oranı 30 yaşına kadar %10 iken, 30'lu yaşların sonunda %18'e 40'lu yaşların başında ise %34'e çıkar. Ayrıca 30'lu yaşlara girildiğinde endometriozis, pelvik enfeksiyon gibi infertilite epidemiyolojisinde rol alan diğer olumsuz faktörlerin de görülme ihtimali artar (17,24,25).

Hayat tarzı ve diyet fertilite üzerinde etkilidir. Çok zayıf veya çok şişman kadınlarda fertilite belirgin olarak azalır (26). 2004 yılında Ryley ve ark. 6000 IVF

siklusunu incelediği bir çalışmada; artan kilo ile implantasyon ve gebelik oranları arasında anlamlı bir düşüş saptamıştır (27).

Sigara içerisindeki kimyasallar, steroid hormonlarının hepatik metabolizmasını arttırarak, kan seviyelerini düşürmektedir (28). Sigara foliküler tükenmeyi arttırarak fertilitiyi olumsuz etkiler (26). Kafein kullanımının artmış gebelik kaybı ile ilişkili olduğu ve fertilité üzerindeki etkisinin, tüketilen miktara bağılı olduğu bildirilmektedir (29). Alkol de, kafeine benzer şekilde doza bağılı olarak fertilitiyi azaltmaktadır (30).

İnfertil kadınların %40'ında anksiyete ve/veya depresyon mevcuttur (31). Bu konudaki çalışmalar incelendiğinde anksiyete ve stresin tedavinin başarısını azalttığı görülmüştür (32,33). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ABD'deki azalmış fertilité ve doğum oranları; kadınlar arasında artmış kariyer ve eğitim düzeyi, artmış evlilik yaşı ve boşanma oranı, doğum kontrolü ve aile planlaması servislerinde gelişmeler, gecikmiş doğum yaşına bağlanmaktadır (34).

## 2.1. İnfertilite Nedenleri

İnfertilite nedenlerinin erkek ve kadın olarak dağılımı kesin olarak tanımlanamamıştır. Dünya sağık örgütünün yaptığı çok merkezli bir çalışmaya göre, infertil çiftlerde nedenlerinin dağılımı; %20'sinde erkek faktörü, %38'inde kadın faktörü, %27'sinde erkek ve kadın faktörü birlikte, %15'inde ise açıklanamayan şeklinde bulunmuştur (7). Ancak bu dağılım toplumun demografik ve çevresel özelliklerine bağılı olarak oldukça değişim göstermektedir (35). Tablo 2.1'de infertilite nedenleri özetlenmiştir.

**Tablo 2.1.** İnfertilite nedenleri.

• Erkek faktörü	%20
• Kadın faktörü	%38
• Erkek ve kadın faktörü birlikte	%27
• Açıklanamayan infertilite	%15

Genç kadınlarda ovulasyon bozuklukları daha sıktır, tubal ve peritoneal patoloji ise genç ve yaşlılarda eşit sıklıktadır. Erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite yaşlı çiftlerde daha sık görülmektedir (36).

### 2.1.1. Kadın infertilitesi ve nedenleri

En sık görülen kadın infertilitesi nedeni ovulatuvar bozukluklardır (35).

#### 2.1.1.1. Ovulatuvar bozukluklar

Kadına bağılı infertilitenin %30-40'ını ovulasyon bozuklukları oluşturmaktadır. Bu bozuklukların tanısı kolay olup, genellikle tedaviye iyi yanıt verirler (2,38). Ovulasyon; hipotalamo-hipofiz ve over aksının düzenli çalışmasıyla sağlanır. Bu aksın herhangi bir aşamasındaki bozukluk sonucu ovulatuvar bozukluklar oluşabilir. Ovulatuvar bozukluklar, anovulasyon, amenore veya adet düzensizlikleriyle kendini gösterebilir (39).

Fertilizasyon için her ay düzenli oosit atılmadığı için oligoovulasyon veya anovulasyon infertilite ile sonuçlanır (40). İnfertil hastalarda ovulasyonun olup olmadığı mutlaka tespit edilmelidir. Ovulatuvar bozukluk şüphesi mevcut ise ayırıcı tanıda hipotalamo-hipofizer bozukluklar, polikistik over sendromu (PKOS), anoreksiya nevroza, prematüre over yetmezliği, hiperprolaktinemi, hipotiroidizm gibi hastalıklar düşünülmelidir (41). İnfertil çiftlerin yaklaşık %15'inde anovulasyon tespit edilmiştir (42). Her ay düzenli adet gören ve memede hassasiyet, dismenore, bulantı gibi menstrual semptomları olan kadınlar tipik olarak ovulatuvardır (40).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) anovulasyonu 3 ana grupta sınıflandırmış ve hiperprolaktinemiye ek bir etyoloji olarak kabul etmiştir (42).

- *Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Grup I:* Hipogonadotropik hipogonadizmi olan anovulatuvar kadınlardır (42). Hipotalamusun yeterli miktarda gonadotropin releasing hormon (GnRH) sekrete edemediği veya yetersiz GnRH üretiminin söz konusu olduğu ya da yetersiz pituiter gonadotropin (FSH, LH) salınımının olduğu bir durumdur (39).

Bu kadınlarda endojen östrojen aktivitesi yoktur. Primer veya sekonder amenore ile başvururlar. FSH düşük, östrojen düşük, amenoreik hastalardır. Tedavi için FSH ve LH aktivitesi içeren bir gonadotropine ihtiyaç duyarlar (42). Hipogonadotropik hipogonadizm; fizyolojik puberte gecikmesi, Kallmann Sendromu, santral sinir sistemi tümörleri ve hipotalamik/pituiter disfonksiyon durumlarında görülebilir. Fizyolojik gecikme (fizyolojik ve konstitüsyonel puberte gecikmesi) en sık izlenen formudur (39).

Bu hastalarda aşırı kilo kaybı, malnütrisyon sorgulanmalıdır. Kallmann Sendromu, otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. GnRH salınımında izole eksiklik söz konusudur. Hipoozmi ve renk körlüğü eşlik eder (39).

- *DSÖ Grup II:* Gonadotropin düzeyleri normal olan ve endojen östrojen aktivitesi bulunan anovulatuvar kadınlardır. Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar bu gruptaki hastaların çoğunu oluşturmaktadır. Hipotalamo-pituiter disfonksiyon bulunur. FSH düzeyi normal-düşük sınırlardadır, amenore ya da oligomenore izlenir, menstrual bozuklukları vardır, siklusları anovulatuvardır, luteal faz yetmezliği izlenir, prolaktin düzeyleri normaldir. Anovulatur infertilitesi olan hastaların çoğunluğunu bu grup oluşturur. Bu hastalarda tedaviye klomifen sitratla başlanır. Cevap alınamayan durumlarda gonadotropinlere geçilir (42).
- *DSÖ Grup III:* Bu gruptaki hastalar hipergonadotropik hipogonadal özellik taşırlar. Her çeşit ovaryen yetmezlik, disgenezi ve rezistans bu gruba girer. FSH yüksek, E2 düşük, progesteron çekilme testi negatiftir (42).

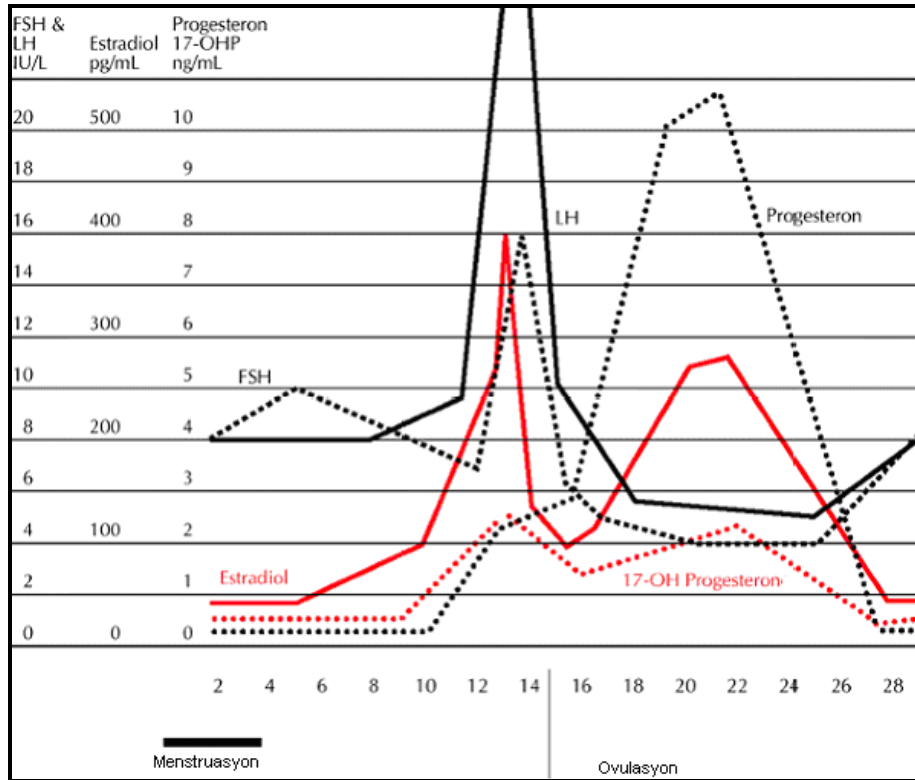
Prematür overyan yetmezlik normal over fonksiyonlarının 40 yaşından önce bozulmasıdır. 40 yaşında kadınların %1'ini, 35 yaşında kadınların 1/250'sini etkiler. Adet düzensizliği, sıcak basması, vajinal kuruluk en sık görülen semptomlardır. Tanısı artmış FSH, düşük östradiol ve düşük AMH (antimülleriye hormon) seviyesi ile konulabilir (40).

Genç kadınlarda en sık nedeni genetik nedenlerdir (Turner sendromu) (43). Otuz yaşın altında saptanırsa karyotip tayini gerekir. Sekonder amenoreli prematür ovaryen yetmezlikli kadınlarda kromozomal anomali oranı %2-5 arasında olduğu düşünülmektedir. Eğer Y kromozomu varsa gonadların kaldırılması gerekir. Erişkinlerde en sık ovaryen yetmezlik nedeni otoimmün nedenlerdir. Bu açıdan hastalar incelenmelidir (44).

- Hiperprolaktinematik anovulasyon: Hiperprolaktinemi gonadotropin salınımını inhibe eder. Bunlar regüler anovulatuvar siklusa sahip olabilirler, ancak çoğu oligomenoreik veya amenoreiktir. Serum gonadotropin konsantrasyonları genellikle normaldir (40).

Ovulasyonun tespitinde çeşitli yöntemler kullanılabilir.

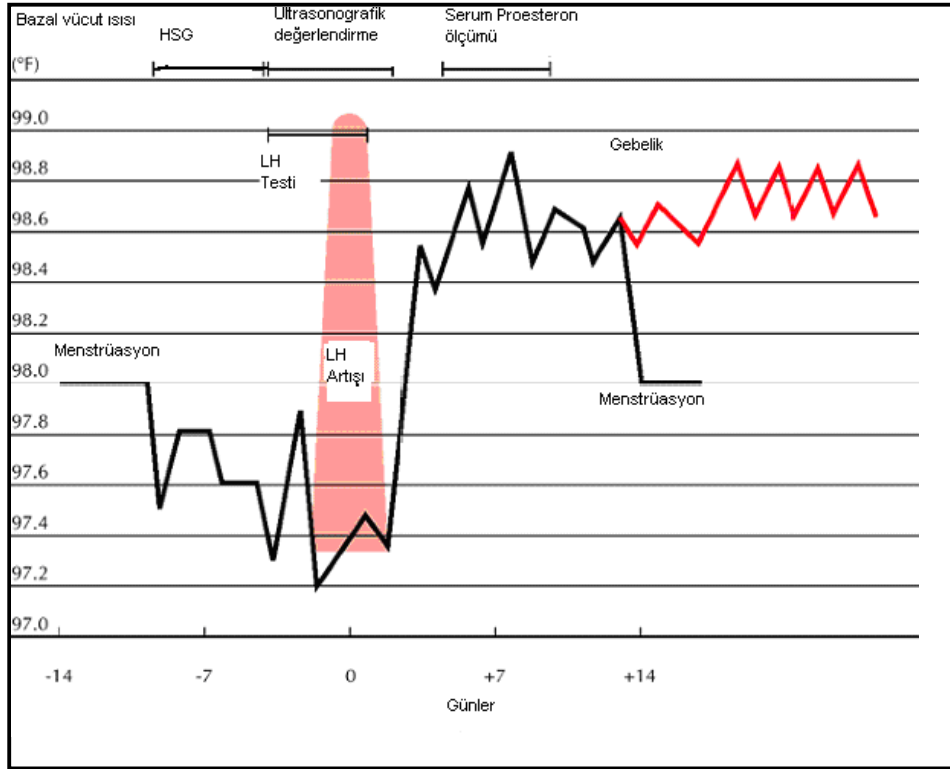
- a) *Hikaye*: Düzenli menstrual siklus öyküsü olması büyük ölçüde ovuluar siklusların olduğunu gösterir. 21 günden kısa ve 35 günden uzun süren menstrual sikluslar genellikle ovulasyon bozukluğu ile birlikte. Düzenli adet gören bir hastada premenstruel dönem de karnın alt tarafında duyulan ağrı, meme değişiklikleri, servikal mukusun artışı ovulasyon olduğunu düşündürebilir (42).
- b) *LH monitorizasyonu*: Ovulasyonun saptanmasında kullanılan diğer bir yöntemde luteinizan hormon yükselmesinin ortaya konulmasıdır. Ovulasyon, LH yükselmeye başladıktan 34-36 saat, LH pikinden 10- 12 saat sonra gerçekleşir (45,46,47). ELISA yöntemiyle çalışan idrar LH kitleriyle LH yüksekliği saptanabilmektedir. LH tipik olarak sabah saatlerinde salınır ve birkaç saat sonra idrarda saptanabilir (48,49). Yapılan bir çalışmada idrar LH kit sonuçları ile transvajinal ultrasonografide ovulasyonun görülmesi arasında %100 paralellik saptanmıştır (50). Menstrüel siklustaki hormonal değişiklikler Şekil 2.1’de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Menstrüel siklustaki hormonal değişiklikler (44).



c) *Bazal vücut ısı ölçümü*: Siklusun ilk gününden itibaren her sabah yataktan kalkmadan önce aynı saatte vücut ısı ölçülür. Bazal vücut ısı kartına işlenmesi yöntemiyle yapılır. Normal vücut ısı 36,5°C civarındadır. Preovulatuvar dönemde vücut ısı bu düzeydedir (44). Ovulasyondan sonra oluşan korpus luteum tarafından progesteron salgılır (51). Progesteronun termojenik etkisi sonucu vücut ısısında 0,2-0,3°C artış izlenir. Vücut ısısında luteal fazda en az 10 gün süren artış vardır. Bunun sonucunda vücut ısısında menstruasyonun birinci ve ikinci dönemi arasında bifazik düzen söz konusudur. Eğer siklusta monofazik düzen varsa bu anovulasyonu, ısı artışında 10 günden daha kısa bir yükselme olduysa kesin tanı olmamakla beraber luteal faz yetersizliğini düşündürür (44). Uygulaması ucuz ve kolay temel infertilite tetkikleri arasında yer alır (51).



**Şekil 2.2.** Normal ovulatuvar bir siklusta bazal vücut ısı grafiği (44).

d) *Midluteal serum progesteron ölçümü*: Progesteron ölçümü, sekresyonun pik yaptığı midluteal dönemde (28 günlük bir siklusta 21-23. günler) yapılmalıdır. Luteal faz sırasında ölçülen serum progesteron değerinin 10 ng/ml üstünde

olması ovulasyon ve yeterli luteal faz olduğunu gösterir (52,53). Ancak ovulatuvar faktör araştırmasında tek bir progesteron ölçümünün yeterli olmayabileceğini ve serum progesteron düzeyinin tam olarak endometrium cevabını göstermeyeceğini unutmamak gerekir (54,55). Luteal faz yetmezliği tanısında ise ovulasyondan sonraki 5-9. günler arasında 3 kez progesteron ölçümü yapılır. 3 ölçümün toplamı >30 ng/ml ya da tek ölçümde >10 ng/ml ise luteal faz yetmezliği yoktur (56).

- e) *Endometrial biyopsi*: Geç luteal dönem, genellikle beklenen menstrasyondan 2-3 gün önce alınır. Novak küret veya pipel ile alınabilir. Proliferatif endometriumun tespit edilmesi, anovulasyonu gösterir. Luteal fazı değerlendirmek için histolojik olarak tanımlanan gün, kronolojik gün ile karşılaştırılır. Siklus gününe göre 2 gün veya daha fazla gecikme, luteal faz yetmezliğini düşündürür (57). Sekretuar endometrium görülmesi ovulasyonun olduğunu gösterir (54,58).
- f) *Ultrasonografik monitörizasyon*: Seri ultrasonografik takip ile dominant folikül gelişimi ve ovulasyon olup olmadığı saptanabilir. Menstruasyonun 3. günü TVUSG ile overler ve overlerde antral foliküller değerlendirilmelidir (44).

Spontan sikluslarda, siklusun 5 - 7. günlerinde dominant follikül seçilir. Ovulasyona kadar 1-4 mm/gün büyüme gösterir. Ovulasyon genellikle follikül çapı 21-23 mm olduğunda gerçekleşir (59,60). Ovulasyonda sonografik olarak: Follikül kollabe olur, kenarları belirsizleşir, cul-de-sac da serbest sıvı gözlenir, follikülün internal ekojenitesinde artma izlenir (61).

### **2.1.1.2. Fallop tüpü anomalileri**

Tubal ve peritoneal patoloji sık görülen infertilite nedenlerindedir ve infertil çiftlerin yaklaşık %30-35'inde görülmektedir (36). Tubal hastalıklar sperm ve oositin transportunu bozarak infertiliteye neden olurlar. Tubal faktör infertilitesinin en sık nedeni pelvik inflamatuvar hastalıktır. İlk PID atağından sonra tubal adezyon riski %10-15, ikinci PID'den sonra tubal adezyon riski %23-35, üçüncü ataktan sonra ise %54-75'tir (62-66). Laparoskopik adezyolizis sonrası, ilk bir yıl içerisinde, gebelik şansı %50,

hafif dereceli distal oklüzyonlarda gebelik şansı %80, orta dereceli oklüzyonlarda %30, ciddi oklüzyonlarda ise %15'dir (67).

Pelvik inflamatuvar hastalık, pelvik adhezyonlar, pelvik operasyonlar, ekstragenital orjinli enfeksiyonlar, genital tüberküloz, endometriozis, tubal nedenler (tubal polipler, hidrosalpenks) tubo-peritoneal infertiliteye sebep olabilecek patolojilerdir. Tubal polipler sadece tubal infertiliteye neden olur (44).

Tubal pasajı değerlendirmede kullanılan en yaygın yöntem histerosalpingografidir (HSG). Siklusun 6-10. günleri arasında yapılır. HSG'nin tubal tıkanıklığı saptamada sensitivitesi %80'lerde iken spesifitesi %90'a yakındır (68).

HSG'de bilateral tubal patoloji saptanmışsa ileri tetkik gerekir. Tubal ve peritoneal patolojilerin tanısında en iyi tetkik laparoskopidir. Tubal faktörlerin tedavisi cerrahidir. Yardımcı üreme tekniklerindeki başarı oranlarının giderek artmasıyla tubal faktör infertilitesinde cerrahi yaklaşım endikasyonları giderek azalmaktadır (39).

Tüpün distal kısmının obstrüksiyonu hidrosalpinksin ile sonuçlanabilir. Hidrosalpinksin oosit ve sperm transportunda bozulmanın yanı sıra, tubal içeriğin endometrial kaviteye retrograd akımı sonucu embriyonun implantasyonunda da bozulmaya neden olmaktadır. Hidrosalpinksin çıkarılması İVF (in vitro fertilizasyon) başarısını artırır (69). Hidrosalpinksi olan kadınlarda İVF başarısı, salpenjektomi yapılan veya normal kadınların yarısı kadardır. Bu nedenle hidrosalpinksi olan tüm kadınlara İVF'den önce salpenjektomi yapılması önerilir (70).

### **2.1.1.3. Uterus faktörü**

Mekanik veya endometrial reseptivitede azalmaya bağlı implantasyon başarısızlığı infertilitede uterin nedenlerin temelini oluşturur (71).

#### *Konjenital uterin malformasyonlar*

Konjenital uterin malformasyonlar gebelik kayıpları ve obstetrik komplikasyonlarla ilişkilidir fakat genellikle gebe kalma potansiyelini etkilememektedir.

Uterin septum en sık görülen konjenital uterin malformasyondur. Yapılan çalışmalarda uterin septum sıklığının fertil ve infertil kadınlarda benzer ve yaklaşık %1 olduğu saptanmıştır. Fakat tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda daha yüksek olduğu (%3-5) bulunmuştur. Uterin septumu olan ve tekrarlayan spontan abortusu olan

kadınlarda cerrahi tedavi yapılmalıdır. Histeroskopik septum insizyonunun, spontan abortus oranlarını azalttığı tesbit edilmiştir (72).

#### *Edinsel uterin malformasyonlar*

Uterusun edinsel anomalileri leiomyomlar, endometrial polipler ve intrauterin yapışıklıklardır (73).

*Myoma Uteri:* Myomlar yaygın görülen uterusun düz kasından köken alan monoklonal tümörlerdir (71). Leiomyomların infertilite ile ilişkisi net olarak ortaya konulamamakla birlikte; uterin kontraktileye ve komşuluğundaki implantasyon alanında vasküler ve moleküler değişikliğe sebep olarak infertiliteye neden olabilecekleri düşünülmektedir (73).

Myomların fertilitiyi diğer etkileme mekanizmaları; tüplerin interstisyel kısmını tutan kornual tıkanma, ovum ve sperm transportunu engelleyen bozulmuş uterin kontraktile ve fokal endometrial ülserasyona neden olan bölgesel kan akımında azalmadır (74).

İnfertilite nedeniyle abdominal myomektomi yapılan 138 hastayı kapsayan 12 prospektif çalışmanın metaanalizinde postoperatif 1 yıl içinde kümülatif gebelik oranları %57-67 tesbit edilmiştir. Preoperatif olarak saptanan myomların sayısı, boyutu ve lokalizasyonları gebelik sonuçlarını etkilememektedir (75).

*Endometrial polip:* Prevalansı %3-5 olarak bilinse de, infertilitesi olan kadınlarda asemptomatik endometrial polip görülme sıklığının %10'lara kadar çıkabileceği bildirilmiştir (76). HSG (histerosalpingografi) veya TVUSG (transvajinal ultrasonografi) ile tanınabilirler. Endometriozis hastalarında endometrial polip daha sık görülmektedir (77).

*İntrauterin yapışıklıklar (Ashermann Sendromu):* En önemli nedeni kavitenin küretajı ve intrauterin enfeksiyonlardır [tüberküloz (tbc), schistosomia, mikobakteriler]. Kavitedeki yapışıklığın yaygınlığına bağlı olarak semptomlar değişebilir. En sık görülen semptomlar; hipomenore, amenore, dismenore gibi menstrual bozukluklar ve infertilitedir. İntrauterin yapışıklıklar embriyo implantasyonunu engelleyebilirler. Tedavide optimal yaklaşım histeroskopik rezeksiyondur. Cerrahi sonrası sonuçlar yüz güldürücüdür. Hafif ve orta derecede intrauterin adezyonları olan 52 hastada,

adhezyolizis sonrası %90 gebelik oranı tesbit edilmiş ve bu gebeliklerin %85'i canlı doğumla sonuçlanmıştır (78).

#### **2.1.1.4. Endometriyozis**

Klinik olarak progresif bir hastalık olan endometriozis endometrial dokunun, gland ve stroma olarak uterus kavitesinin dışında başka bir yere yerleşmesidir. En sık implantasyon yerleri, pelvik organlar ve periton olmakla birlikte, farklı doku ve organlarda da gözlenebilir (79,80).

Endometriozis ile ilişkili infertilite de esas olarak dört faktörün rolü vardır.

- Bozulmuş folikülogenez
- Azalmış fertilizasyon
- İmmünolojik faktörler
- İmplantasyon defektleridir (79,80)

Endometriozis tubada ya tuba lümenini tam tıkayarak, ya da tuba mukozasında tahribat, kas fibröz doku artması nedeniyle tuba lümenini daraltarak tubal infertiliteye neden olabilir (81).

Endometriozis prevalansı yüksek bir hastalıktır. Prevalans tahminleri tanı yöntemine, çalışmanın yapıldığı popülasyonun cerrahi vakalar veya genel popülasyon oluşuna ve endometriozisin tanımlanmasına göre değişmektedir. Tubal ligasyon yapılan asemptomatik kadınlarda endometriozis prevalansı %2,5-8 arasında bulunmuştur. Prevalansın infertilite nedeniyle laparoskopide yapılan popülasyonda %30-70 arasında, pelvik ağrı nedeniyle yapılan laparoskopide ise %4,5-82 arasında değiştiği bildirilmektedir (82). Kontrollü retrospektif çalışmalarda endometriozisin, normal spontan abortus oranı olan %15-25 ile karşılaştırıldığında, %40'a varan artmış spontan abortus oranı ile ilişkili olduğu görülmüştür (83,84,85).

Endometriozis 30 yaşın üstünde siktir, siyah kadınlarda daha az rastlanmaktadır (44). Endometriozis riski birinci dereceden akrabalar, endometriozis ile etkilenmişse 7 kat fazladır (81).

### **2.1.1.5. Servikal faktörler**

Serviks, fertilité de önemli olup fonksiyonlarını şöyle sıralayabiliriz;

- Servikte bulunan 100 kadar kripta tarafından yapılan servikal mukus, spermleri vajinanın asit ortamından koruyucu etki gösterir (86).
- Morfolojisi bozuk spermler için bir bariyerdir.
- Spermlerin servikal kriptalar içinde en az 48 saat kadar canlılıklarını koruduğu kabul edilmektedir.
- Spermlerin kapasitasyon ortamıdır.
- Mikroorganizmalar için bir filtredir (87).

Steroid hormon seviyelerinde değişikliklere bağlı olarak menstrual siklus boyunca servikal mukus yapısında değişim olmaktadır. Östrojen foliküler faz boyunca servikal mukus üretimini, miktarını ve akışkanlığını arttırarak sperm geçişine olanak sağlar. Progesteron ise servikal mukus üretimini ve akışkanlığını azaltarak sperm geçişine engel olur. Servikal mukustaki siklik değişiklikler, gebelik olasılığının ovulasyona yaklaştıkça artmasını açıklar (88-90). Konjenital malformasyon veya servikal travma, stenoz ve normal servikal mukus üretiminde azalmaya yol açarak infertiliteye neden olabilir (91).

### **2.1.1.6. Endokrin faktörler**

Prolaktinoma en sık görülen hipofizer tümördür ve hiperprolaktineminin de en sık nedenlerindedir. Serum prolaktin konsantrasyonu gebelikte, laktasyon sırasında ve stres ile fizyolojik olarak yükselir. Ayrıca dopamin antagonisti gibi ilaçlar, hipotiroidizm ve renal hastalıklarda patolojik olarak yükselebilir. Hiperprolaktinemi GnRH salınımını bozarak ovulatuvar disfonksiyona neden olur (92).

Tiroid hastalıkları infertil hastalarda sık görülen nedenlerdendir. Hipertiroidi serum SHBG (seks hormon bağlayıcı globulin) ve E2 seviyelerinde artışa neden olur. Bu hastalarda serum LH (luteinize edici hormon) ve FSH düzeyi yükselir ancak bunun mekanizması açık değildir, hipertiroidili hastalarda GnRH'ya olan FSH/LH salınımı yanıtında artışa bağlı olabilir. Hipertiroidili hastalarda serum PRL (prolaktin) düzeylerinde anlamlı bir değişim yoktur (93). Hipertiroidili kadınlarda primer veya sekonder infertilite prevalansı %5.8'dir (94).

Hipotiroid kadınlarda SHBG'in bağlama kapasitesinde azalma olur ve testosteron ve östradiolün total plazma konsantrasyonları düşer. Ancak bunların serbest fraksiyonları artar. Bu kadınlarda serum FSH ve LH konsantrasyonları genellikle normal olmakla birlikte, artmış hipotalamik TRH (tirotrop releasing hormon) sekresyonuna bağlı serum PRL düzeyleri artmış bulunabilir. Anovulasyona sekonder olarak bu kadınlarda siklus uzunluğu ve kanama miktarı değişkendir (93). Hipotiroid kadınlarda primer veya sekonder infertilite sıklığı %6.2 olarak bulunmuştur (94).

#### **2.1.1.7. İmmünolojik faktörler**

Otoantikör oranları infertil kadınlarda fertil kadınlardan çok daha fazla bulunmuştur (%15-45'e karşın %1-4). İmmünolojik infertilite yönünden değerlendirmek için, antisperm antikörlerin tanısında çok çeşitli testler mevcuttur (sperm aglütinasyon, sperm kompleman bağımlı immobilizasyon, mixed aglütinasyon testleri). Ancak bu testlerin infertilite tedavisindeki yeri tartışmalıdır (95).

#### **2.1.1.8. Genetik nedenler**

İnfertil çiftlerde anormal karyotip analizi bulunma ihtimali genel popülasyondan daha yüksektir. İnfertilite ile ilişkili en sık görülen anöploidi kadınlarda 45,X (Turner sendromu), erkeklerde 47,XXY (Klinefelter sendromu)'dur (91).

#### **2.1.2. Erkek infertilitesi ve nedenleri**

Testis, ekzokrin (sperm oluşumu) ve endokrin (testosteron yapımı) fonksiyonları olan; bir çift organdır. Ortalama testis hacmi 20 ml'dir. Testiküler hacim ile sperm konsantrasyonu, FSH (Folikül Stimulan Hormon), LH (Lüteinizan Hormon) ve prolaktin düzeyleri arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir (96).

Testisler Leydig hücrelerini ve Sertoli hücrelerini içerir. Leydig hücreleri testosteron üretiminden sorumludur. Sertoli hücreleri ise spermlerin beslenmelerini sağlar. Fagositoz yapar ve inhibin hormonunu salgılar. Bu hücrelerin işlevleri hipofiz tarafından denetlenir (97). Sertoli hücreleri seminifer tübüllerde germinal hücreler ile birlikte bulunur. Leydig hücreleri ise tübüller arasındaki bağ dokuda (interstisyum) yerleşiktir. Sertoli hücreleri kan-testis bariyerinin oluşumunda görev alır (98). Bu bariyer sayesinde germ hücreleri antikörlerden ve çevresel toksinlerden korunurlar (99).

Spermatogenez; germ hücrelerinin çeşitli aşamalardan geçtikten sonra sperm hücresi haline gelmesidir (100-103). Spermatogenezis, seminifer tübüllerde meydana gelir ve tamamlanması yaklaşık 74 gün sürer (99). Bu süreç içinde germ hücreleri mayoz bölünme sonrası 46 kromozumlu diploid halden 23 kromozumlu haploid hale gelirler. 23 kromozom içeren haploid yumurta hücresi ile birleşerek yine 46 kromozumlu yeni bir bireyin oluşmasına olanak sağlarlar (100-103).

Spermatogenezis üç fazda olmaktadır. İlk faz spermatositogenezisdir (proliferatif / mitotik faz) ve spermatogenezisin başlaması ile 46 kromozumlu spermatogonia büyür, olgunlaşır ve primer spermatositi oluşturur (99).

*Primer spermatosit:* Primer spermatositler oluşur oluşmaz 1.mayoz bölünmenin profaz evresine girer. Profaz evresi 22 gün sürer. Bu nedenle sayıca en çok görülen hücre tipi primer spermatositir. 46 (diploid) kromozom taşır (104). İkinci faz mayotik fazdır. Mayoz 1'in tamamlanması ile 2 adet 23 kromozumlu sekonder spermatosit oluşur (99).

*Sekonder spermatosit:* Primer spermatosit 1. mayozu tamamlayınca, 2 tane haploid yapıda sekonder spermatosit oluşur. Oluşan sekonder spermatositler 2. mayozu girerek, Spermatid'leri meydana getirir. Spermatidler 23 haploid kromozom içerir. Bu evreye kadar olan değişim sürecine "Spermatogenez" denir. 1 primer spermatositten, haploid kromozumlu 4 adet spermatid oluşur. Bunların ikisi 22+X, diğer ikisi de 22+Y kromozom düzenine sahiptirler (104).

Üçüncü faz spermiyogenezisdir ve oluşan spermatidlerin her biri olgun spermatozoaya dönüşür (99). Spermatogenezin başlaması için FSH; devamı içinse testosteron gereklidir. Spermatozoalar morfolojik olarak matür; ancak fonksiyonel olarak immatürdürler (104).

Spermatozoalar seminifer tübül lümenine salınırlar. Buradan kaput epidimise taşınırlar. Epididimiste spermeler maturasyona uğrarlar ve hareket yeteneklerini de epididimiste kazanırlar (99). Dihidrotestosteron epididim fonksiyonu için gerekli olan hormondur (104).

Spermeler ejakülasyona kadar epididimiste depolanır. Epididimisin kuyruk bölgesi hareketli ve fertilizasyon yeteneğine sahip spermelerin saptanabileceği ilk yerdir (99).



Epididime ait patolojiler, ejakülattaki spermilerin karakter ve işlevinde değişikliklere yol açarlar. Deneysel olarak, epididim başından alınan spermeler ovumu fertilize edemezken; epididim kuyruk bölümünden alınan spermeler edebilmektedir. Bu da spermelerin fertilizasyon yeteneklerini epididimde kazandıklarını göstermektedir (104).

Hipotalamustan gonadotropin serbestleştirici hormon salgınır. GnRH portal dolaşımdan geçerek yüksek konsantrasyonlar da ön hipofize gelir. Hipofizdeki gonadotropik hücrelerin reseptörlerine bağlanarak luteinize edici hormon ve follikül uyarıcı hormon salgılatır. FSH ve LH sistemik dolaşım girer ve testise ulaşır. LH Leydig hücrelerine etki ederek testosteron üretimini sağlar. FSH sertoli hücrelerinden ABP, inhibin ve aktivin olmak üzere onlarca molekülün salgılanmasını sağlar. GnRH salgınımı pulsatil olduğundan, FSH ve özellikle de LH salgınımı da pulsatil bir şekilde olur (105,106).

Testosteronun, testiste dolaşımdakinin en az 200 katı kadar bulunur. Bu durum spermatogenik hücrelerin çoğalması ve farklılaşması için gereklidir (107). FSH ve testosteron normal spermatogenez için yaşamsal önem taşır.

Germ hücreleri FSH ve testosteron reseptörleri içermediklerinden, bunların esas etki alanı Sertoli hücreleridir (107).

FSH sertoli hücrelerine bağlanarak androjen bağlayıcı protein salgınımını artırarak lokal etkili yüksek testosteron konsantrasyonlarının oluşumuna yardımcı olur (108).

Yüksek serum testosteron seviyeleri, hipotalamik GnRH pulsatil salgınımını ve hipofizer seviyede ise LH salgınımını azaltır. Fizyolojik testosteron seviyeleri FSH salgınımını baskılamaz. Hipofizer FSH salgınımının kontrolü sertoli hücreleri tarafından salınan inhibin B ile sağlanır. İnhibin B sertoli hücrelerinden FSH stimülasyonuna yanıt olarak salgılanır ve hipofizer FSH sekresyonunu inhibe eder (108).

**Tablo 2.2.** Erkek infertilitesinin başlıca nedenleri (100,109).

<ul style="list-style-type: none"><li>• Hormonal Bozukluklar<ul style="list-style-type: none"><li>- İzole gonadotropin yetmezliği (Kallman Sendromu),</li><li>- İzole LH (luteinize edici hormon) ve FSH (folikül stimüle edici hormon) yetmezliği,</li><li>- Hiperprolaktinemi,</li><li>- Tiroid hastalıkları,</li><li>- Konjenital hipogonadotropik hastalık,</li><li>- Hipofizer yetersizlik (tümörler, infiltratif olay, ameliyat, radyasyon),</li><li>- Ekzojen hormonlar (androjen- estrogen, glukokortikoid fazla verilmesi)</li></ul></li><li>• Kalıtsal gen hastalıkları ve kromozom bozuklukları<ul style="list-style-type: none"><li>- Klinefelter Sendromu, XX erkek, XYY sendromu,</li><li>- Turner sendromu,</li><li>- Y kromozom mikrolelesyonları,</li><li>- Myotonik distrofi,</li><li>- Hemokromatozis,</li><li>- Orak hücre anemisi,</li><li>- Germ hücre aplazisi (SCOS: Sertoli cell only sendromu).</li></ul></li><li>• Gonadotoksinler<ul style="list-style-type: none"><li>- İlaçlar, insektisitler,</li><li>- Radyasyon, manyetik alanlar,</li><li>- Alkol, sigara ve uyuşturucu maddeler,</li><li>- Gıda katkı maddeleri.</li></ul></li><li>• Çeşitli metabolik hastalıklar<ul style="list-style-type: none"><li>- Testislere travma ve omurilik zedelenmesi,</li><li>- Böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı,</li><li>- İmmünolojik hastalıklar, enfeksiyonlar.</li></ul></li><li>• Anormal spermatogenez<ul style="list-style-type: none"><li>- Kriptoorşitizm (inmemiş testis),</li><li>- Varikozel,</li><li>- Sperm kanallarında tıkanıklık,</li><li>- Sperm motilite ve fonksiyon bozukluğu,</li><li>- Sperm morfoloji defekti (baş, kuyruk, akrozom vs),</li><li>- Maturasyon defekti</li></ul></li></ul>
--

## **2.2. Erkek İnfertilitesinin Değerlendirilmesi**

Erkek infertilitesinin değerlendirilmesi aşağıdaki basamakları içermelidir (110).

- Hikaye-anamnez,
- Fizik muayene,
- Semen analizi,
- Genetik testler,
- Endokrin testler.

İnfertil erkeğin ilk değerlendirilmesine öykü almak ile başlanır. İlk değerlendirme fizik muayene ve başlangıç laboratuvar incelemeleri ile tamamlanır. Öykü, fizik inceleme ve laboratuvar sonuçlarına göre ayırıcı tanı için ek özel testlere yönelinmelidir. Erkeklerde değerlendirmenin temel amacı infertiliteye yol açan durum ve durumları tespit etmektir. İnfertiliteye yol açan özel bir neden bulunursa tedavi ona yönlendirilerek sonuca gidilir. Ancak olguların çoğunda infertilitenin idiopatik olduğu da unutulmamalıdır. Bilinen bir etyolojik faktör saptanamıyor ise ampirik tedavi, IUI veya IVF gibi tedavi yöntemleri önerilebilir (111).

Üreme hikayesinde;

- Cinsel ilişki sıklığı ve zamanlaması,
- İnfertilite süresi ve önceki fertilizasyon durumu,
- Çocukluk ve puberte gelişimi,
- Çocukluk hastalıkları, sistemik hastalıkları,
- Geçirdiği ameliyatlar,
- Cinsel yaşam,
- Cinsel yolla bulaşan hastalıklar,
- Gonadal toksinlere maruz kalınımı sorgulanmalıdır (112).

İnfertil erkeğin değerlendirilmesindeki temel amaçlar (112);

- Düzeltilebilir durumları aydınlatmak,
- Erkek eşin spermi kullanılarak YÜT ile tedavi edilebilen düzeltilemeyen durumları saptamak,
- Hiçbir teknik ile düzeltilemeyen sadece donör inseminasyon veya evlat edinme ile tedavi edilebilen durumları saptamak,
- Erkekte kısırlıkla birlikte olan önemli hastalıkları saptamak,
- Hastayı ve doğacak bebeği etkileyen kromozomal ve genetik anomalileri saptamak.

Fizik muayenede hastanın vücut yapısı incelenir. Sekonder seks karakterlerinin gelişimine bakılır. Virilizasyon ve jinekomasti varlığı araştırılır. Genital muayenede peniste kurvatür varlığı ve üretral meatusun yeri incelenir. Testis boyutları ölçülür. Normal erişkin testis volümü  $24\pm 4$  ml'dir. Testis volümünün düşük olması seminifer tübül sayısının da az olması anlamına gelecektir. Endürasyonlar, düzensizlikler ve kistik

oluşumlar epididim muayenesi ile saptanabilir. Spermatik kord ayakta muayene edilerek varikozel araştırılmalıdır (113).

### ***Semen Analizi***

Semen analizi erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde en önemli parametredir (110). Her hastanın en az 15 gün aralıklarla yapılan, iki ya da üç semen analizi bulunmalıdır (114).

Semen örneği 2-7 günlük bir cinsel perhiz sonrası alınmalıdır. 1-2 hafta ara ile en az 2 sperm örneği alınmalıdır. İdeal semen toplama metodu mastürbasyon ile temiz bir kutuya alınmasıdır. Semen örneği toplandıktan sonra bir saat içinde incelenmelidir (110). Aynı hastaya ait farklı semen örneklerinin doğru biçimde karşılaştırılmasının yapılabilmesi için, örnek toplamadan önceki cinsel perhiz süresinin sabit tutulması önem taşır (114). Cinsel perhiz süresince gün başına sperm sayısında %25 artış olur, sperm motilite ve morfolojisinde değişiklik olmaz. Bu süre bir haftayı geçerse motilitede azalma bildirilmiştir. Sperm örneği dışarıdan laboratuara getirilecekse vücut ısısında ve 1 saat içinde ulaştırılmalıdır (115).

Standart semen analizinin değerlendirilmesinde Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği en düşük sınır değerler aşağıda gösterilmiştir (110).

**Tablo 2.3.** Semen analizi normal referans değerleri.

<ul style="list-style-type: none"><li>• Volüm: 1.5 ml</li><li>• Sperm konsantrasyonu: 15 milyon spermatozoa/ml</li><li>• Total sperm sayısı: 39 milyon spermatozoa/ejakülat</li><li>• Morfoloji: %4 normal morfoloji</li><li>• İleri hareketli sperm oranı: %32</li><li>• Total hareketli sperm oranı: %40</li></ul>
--

Mikroskopik inceleme semen analizinin en önemli kısmını oluşturmaktadır. Mikroskopik incelemede sperm sayısı, hareketliliği, yuvarlak hücre sayısı, aglütinasyonun varsa derecelendirilmesi, morfoloji ve yuvarlak hücrelerin sınıflandırılması incelenir (116).

Hareketlilik; Dünya Sağlık Örgütü hareketliliği 4 sınıfta değerlendirilmektedir.

- a) Hızlı doğrusal progresif hareket
- b) Yavaş doğrusal ya da doğrusal olmayan hareket
- c) Progresif olmayan hareketlilik
- d) Hareketsiz (117).

WHO parametrelerine göre sperm analizi terminolojilerinin tanımları ve nedenleri (118, 119):

1. *Aspermi*: Ejakülat yokluğu demektir. Aspermi yapan nedenler arasında retrograd ejakülasyon, vasküler nedenler, hormonal nedenler ve ereksiyon bozuklukları bulunmaktadır.
2. *Hipospermi*: Ejakulatın 2 ml. den az olması demektir. Hipospermi yapan nedenler arasında prostat, seminal vezikül ve vas deferensin enfeksiyonu; travma ve tümörlerinin yanı sıra; androjen eksikliği, ejakülatör kanalların tıkanıklıkları ve retrograd ejakülasyon da bulunmaktadır.
3. *Hiperspermi / polizoospermi*: Sperm konsantrasyonunun sürekli olarak 250 milyon/ml'den fazla olmasıdır. Prostat ve seminal veziküllerin enfeksiyonunda veya cinsel ilişkinin seyrek olması durumunda görülür (120).
4. *Ejakulatta koagülasyon bozukluğu*: Ejakülatın koagüle olmaması durumudur. Seminal vezikül patolojilerinde görülür.
5. *Ejekülatta likefaksiyon bozukluğu*: Ejakülatın likefiye olmaması durumudur. Prostat ve bulbo-üretral bezin patolojilerinde görülür.
6. *Azospermi*: Ejakulatta sperm yokluğu demektir. Azospermi yapan nedenler arasında genetik bozukluklar, hormonal değişiklikler, germinal aplazi, bilateral vas deferens yokluğu ve ejakülatör kanallarda tıkanıklıklar sayılabilir.
7. *Oligozoospermi*: Sperm sayısının 15 milyon/ml'nin altında olmasıdır.
  - a. *Hafif oligozoospermi*: Sperm sayısının 5-15 milyon/ml. nin arasında olmasıdır.
  - b. *Şiddetli oligozoospermi*: Sperm sayısının 5 milyon/ml. nin altında olması demektir. İdiyopatik olabildiği gibi; sistemik ve genital enfeksiyonlar,

kromozomal bozukluklar, inmemiş testis, ilaçlar, kronik sistemik hastalıklar ve koit sıklığına bağlı olarak da gelişebilir.

8. *Astenozoospermi*: İleri hareketli spermatozoanın <%50 olması ya da ileri hızlı hareketli olanların <%25 olması anlamına gelir. Pek çok konjenital (Kartegener Sendromu) ve akkiz nedenlerle (enfeksiyon, ilaç, ısı) oluşabilir.
9. *Teratozoospermi*: Normal spermatozoa morfolojisinin belirli bir oranın altında (<%4) olması demektir. Teratozoospermi yapan nedenler arasında kromozomal bozukluklar, toksik maddeler, seminal kanallarda deformasyon ve epididim enfeksiyonu bulunmaktadır.
10. *Astenoteratozoospermi*: Spermilerin motilite ve morfolojik incelemesinin her ikisinin de normal sınırların altında olmasıdır.
11. *Oligoastenoteratozoospermi*: Spermilerin sayı, motilite ve morfolojik incelemesinde üçünün birden normal sınırların altında olmasıdır.
12. *Nekrozoospermi*: Numunenin %25'den fazla ölü sperm hücresi içermesi anlamına gelir. İdiyopatik olabildiği gibi; toksik maddelerle temas, Kartagener Sendromu ve koit sıklığında azalma nedeniyle de oluşabilir.

### **Post-ejakulatuar idrar analizi**

Ejekülasyon sonrası idrar örneğinin mikroskopik incelemesidir (5,121). Ejakulat hacmi 1 ml'nin altında olduğunda ya da hiç ejakulat olmadığı durumlarda, retrograd ejakülasyonu değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. Retrograd ejakülasyon, ejakulatuar kanal obstrüksiyonu, hipogonadizm veya bilateral konjenital vaz agenezisinde de ejakulat volümü, 1 ml'nin altında olabilir. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. Aspermili veya azospermili bir hastada post ejakulatuar idrar analizinde sperm görülmesi retrograd ejakülasyon tanısını koydurur. Ancak henüz idrarda en az kaç sperm görülmesi gerektiği konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Genel kabul her sahada 5-10 sperm görülmesi yeterlidir (117).

## **Radyolojik değerlendirme**

### *Vazografi:*

Testis biopsisi ile spermatogenezi ispatlanmış azoospermik olgularda obstrüksiyonun yerini saptamak için kullanılmaktadır (122).

### *Transrektal ultrasonografi*

Vaz deferensleri palpe edilen ve ejakulat volümü azalmış azoospermik erkeklerde ejakülatör kanal tıkanıklığını araştırmak amacıyla TRUS uygulanır (122). Seminal veziküllerde ve ejakulatuar kanallarda dilatasyon komplet veya parsiyel obstrüksiyonu düşündürür (117).

### *Skrotal ultrasonografi*

Varikozel, spermatosel, vaz deferens yokluğu, epididimlerde sertlik ve testiküler kitle gibi skrotal patolojiler çoğu fizik muayene sırasında saptanabilir. Testislerin yukarı pozisyonda lokalize olduğu ya da küçük skrotumu bulunan ve fizik muayene bulgularının şüphede bıraktığı durumlar ile, skrotum ve spermatik kordonun muayenesini engelleyen hidrosel ya da diğer anatomik anormallik durumlarında da skrotal ultrasonografi yapılması gerekir. Skrotal ultrasonografi testiste kitle bulunan olgularda da endikedir (121).

## **Sperm ve semene ait spesifik testler**

Erkek infertilitesinin standart araştırmasında sperme ait spesifik testlerin yapılması gerekmez. Ancak sperm analizi de her zaman erkeğin fertilitate potansiyelini tam olarak yansıtmayabilir.

Bu durumlarda tanı koyabilmek için diğer spesifik testlere gereksinim vardır. Açıklanamayan infertilite olgularında erkek faktörünün de eşlik edip etmediğini ortaya koymak için, ya da YÜT ile tedavi seçimi yapılmasında sperm ve semene ait spesifik testler yararlı olabilir. Bu testler arasında; antisperm antikor tayini, sperm vitalite testleri, sperm-servikal mukus etkileşim testleri, sperm penetrasyon testi, akrozom reaksiyonu, hemizona testi, sperm kreatin kinaz ölçümü, ROS tayini, sperm yüzeyinde mannoz reseptör tayini gibi nadiren gereken testler bulunur (121).

### **Endokrin testler**

Serum testosteron, LH ve FSH seviyeleri infertil erkeğin endokrin değerlendirmesinde kullanılan testlerdir (123). Her erkeğe rutin endokrin değerlendirme gerekli değildir. Sperm konsantrasyonu 5-10 milyon/ml'nin altında ise, bozulmuş cinsel fonksiyon mevcutsa, özel endokrin bozukluğunu düşündüren bulgular mevcutsa (kullanma azlığı, jinekomasti, galaktore, koku alma bozukluğu) endokrin değerlendirme yapılmalıdır (124). Serum testosteron konsantrasyonu düşükken, serum FSH ve LH konsantrasyonu yüksekse primer hipogonadizm tanısı konulur, düşük veya normale sekonder hipogonadizm tanısı konulur. Sperm sayısı ve serum LH konsantrasyonu düşük olan erkeklerde eksojen anabolik veya androjenik steroidlerin kullanımı düşünülmelidir. Düşük serum testosteron konsantrasyonu ve normal veya düşük serum LH konsantrasyonu olan erkeklerde ise serum prolaktin düzeyi ölçülmelidir (125).

### **Genetik testler**

Azoospermik erkeklerin %10-15'inde, oligozoospermik erkeklerin %5'inde, normal erkeklerin ise %1'inden azında karyotip anomalisi bulunur (126). İnfertilite nedeni ile tetkik edilen erkekler arasında en sık rastlanılan karyotip anomalisi Klinefelter sendromudur. Y kromozom mikrolelesyonuna azoospermik veya şiddetli oligozoospermik erkeklerin %10-15'inde rastlanır (127). TESE yapılacak olgularda daha önceden Y kromozomundaki delesyona uğramış bölgenin tespit edilmesinin, TESE sırasında hücre bulma şansını tahmin etmede prognostik öneme sahip olduğu ortaya konmuştur. AZFc bölgesini de içine alan kombine delesyonlarda (AZFb+c, AZFa+b+c) testiküler spermatozoaların total yokluğu söz konusudur.

Erkek infertilitesi olgularının büyük oranda idiopatik olarak adlandırılması, spermatogenez ve sperm fonksiyonlarının temel mekanizmalarının tam olarak anlaşılabilmesi ve etyolojinin bu nedenle karanlık kalması sebebiyledir. Genetik infertilite olgularında spermatogenik bozukluğun altında yatan moleküler mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılacak geniş tabanlı assosiasyon çalışmaları, testiküler ve spermatozoal ekspresyon çalışmaları, spermatogenezin moleküler mekanizmalarını aydınlatacak, gelecekte bu konudaki tanı ve tedavinin doğru yönlendirilmesini sağlayacaktır (128).



### 2.3. Açıklanamayan İnfertilite

İnfertil çiftlerde gösterilebilir bir neden bulunamaz ise açıklanamayan infertilite (Aİ) olarak tanımlanır (125). İnfertilitesi olan bir kadın hastada açıklanamayan infertilite tanısında aşağıdaki kriterlerin sağlanması gereklidir (129):

- Ovulasyonun olması
- Tubaların açık olması
- Normal uterin kavite
- Normal semen analizi
- Yeterli over oosit rezervi

Nedeni açıklanamayan infertilite, normal reproduktif dağılımın alt sınırını veya standart değerlendirme metodları ile tanısı konulamayan sperm veya oosit fonksiyon anormalliklerini, fertilizasyon veya implantasyon bozukluklarını içerir (130).

**Tablo 2.4.** Açıklanamayan infertilite olası etyolojileri (131).

- 1) Antagonist servikal sekresyonlar
- 2) Erken embriyonel implantasyonda defektif endometrial reseptivite
- 3) Anormal tubal siliyal aktivite
- 4) Defektif ovum pick-up mekanizması
- 5) Luteinize unrüptüre follikül sendromu
- 6) Ek hormonal anormallikleri, örnek. Luteal faz defekti
- 7) Bozulmuş oosit ve/veya sperm fertilizasyon kapasitesi
- 8) Minimal veya orta düzeyde endometriozis
- 9) İmmünolojik faktörler
- 10) Bozulmuş peritoneal makrofaj aktivitesi
- 11) Bozulmuş peritoneal sıvı antioksidan fonksiyonu

Açıklanamayan infertiliteye sahip çiftlerin yönetimi etkinlik, maliyet dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir (130). Günümüzde elde edilen bilgiler ışığında Aİ tedavisi yaklaşımında genç (<35 yaş) ve kısa infertilite süresi (<2 yıl) olan grup haricinde bekleme tedavisinin uygulanması önerilmemektedir (132).

Açıklanamayan infertilite tedavisinde amaç, aylık fekundite hızını artırmaktır. Açıklanamayan infertilite tanısı almış ve 2 yıldan uzun süredir takip edilen hastalar üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, IVF siklusuna alınan 119 hastanın 45'inde gebelik elde edilmiştir (siklus başına gebelik oranı %17). Tedavi edilmeyen 131 hastadan 17 tanesinde gebelik tespit edilmiştir (siklus başına gebelik oranı %0.9) (133).

Açıklanamayan infertilite için ampirik tedavide ilk basamakta üç siklus klomifen ve İÜİ tedavisi ile başlanır. Eğer gebelik elde edilemez ise üç siklus gonadotropin ve İÜİ tedavisi, eğer yine gebelik elde edilemez ise İVF önerilir. Açıklanamayan infertilitede uygulanan tedavi seçenekleri ve siklus başına gebelik oranları Tablo 2.5’de gösterilmiştir (130).

**Tablo 2.5.** Açıklanamayan infertilitede uygulanan tedavi seçenekleri ve siklus başına gebelik oranları (130).

• İzlem	%1-3
• İÜİ	%4-6
• Klomifen Sitrat	%4-6
• Klomifen+İÜİ	%7-9
• Gonodotropin injeksiyonu	%4-10
• Gonodotropin+İÜİ	%9-16
• İVF	%20-40

Genel olarak spesifik bir fertilitte tedavisi 3 siklus sonunda gebelik ile sonuçlanmaz ise alternatif tedaviler değerlendirilmelidir (133).

#### 2.4. Yardımcı Üreme Teknikleri

YÜT; infertilite sorununu çözmeye yönelik olarak geliştirilen birçok ileri tekniği içerir. Hastanın yaşı, infertilitenin etyolojisi, süresi gibi birçok faktör göz önüne alınarak çifte çözüm olabilecek ve ekonomik olarak da çift ve uygulamayı yapacak olan ekip için en avantajlı tekniğin seçilerek uygulanmasında yarar vardır. Bu yöntemlerden ilk geliştirilen ve en yaygın kullanılan in vitro fertilizasyondur (44).

YÜT’de başarıyı etkileyen en önemli faktör hasta seçimidir. Hasta seçiminde yaş, ovaryen rezerv ve daha önceki reproduktif performans değerlendirilmektedir. Hem doğal fertilitte oranları hem YÜT ile elde edilen başarı oranları, yaş ilerledikçe azalmaktadır. Genç ve normal over rezervi olan hastalar ile daha önceden canlı doğumu olanlarda başarı şansı daha yüksektir. Başarıyı etkileyen diğer faktörler; YÜT endikasyonu, ovulasyon indüksiyonunun seyri, laboratuvar koşulları, embriyo kalitesi, luteal fazın seyri, endometrial kalınlık ve sperm kalitesi olarak sayılabilir. Ayrıca sigara kullanan tüm hastalarda, IVF öncesi sigara kullanımı kesilmelidir. Yapılan

çalışmalarda, sigara kullanımının, IVF başarı şansını yarı yarıya dūřürdüęü belirtilmektedir (135,136).

*İnvitro fertilizasyon-embriyo transferi*: Çeşitli ajanlarla ovulasyon indüksiyonunu takiben oositlerin alınması, laboratuarda fertilizasyonunu takiben oluşan embriyonun uterusu transservikal yerleştirilmesi işlemidir (137).

*Gamet intrafallopian transfer (GIFT)*: 1984 yılında ilk olarak Asch tarafından tanımlanmıştır. Bu yöntem, başlangıçta tubal patolojinin olmadığı, açıklanamayan infertilite ve erkek infertilitesinde tercih edilmiştir. Bu yöntemde toplanan oositler ve spermeler bir araya getirilir. Laparoskopik olarak tuba uterinanın ampuller bölgesine transfer edilir. Uygulama esnasında genel anestezi verilmesi, fertilizasyon ve embriyo gelişiminin vitro izlenmemesi ve ektopik gebelik riski fazla olmasından dolayı bu yöntem fazla kullanılmamıştır (131,138,139).

*Zigot İntrafallopian Transfer (ZIFT)*: Chen tarafından 1986 yılında önerilmiş bir tekniktir. Bu teknikte zigot tuba uterinalara transfer edilir (137).

şiddetli erkek infertilitesinde yukarıda sayılan yöntemler yetersiz kalmıştır. şiddetli erkek infertilitesinde ve konvansiyonel IVF uygulamalarında sonuç alınamayan durumlarda kullanılmak üzere mikromanüplasyon teknikleri şunlardır (140);

*PDZ*: Spermin oosite ulaşabilmesi için zona pellicudada spermin geçebileceği bir açıklık oluşturulduktan sonra oositin insemine edilmesidir (141,142).

*Subzonal Sperm İnsemination (SUZI)*: Spermelerin zona pellicuda bariyerini açarak direk olarak perivitellin aralığa bırakılmasıdır (141,142).

*İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI)*: Tek bir spermin çok ince bir pipet yardımıyla oosit sitoplazmasına enjekte edilmesidir (138,140).

#### **2.4.1. İn vitro fertilizasyon**

IVF; kontrollü ovaryan stimülasyon sağlamak için ekzojen gonodotropin verilerek oluşturulan oositlerin, USG eşliğinde toplanması, laboratuvar ortamında fertilize edilerek, vaginal yoldan endometrial kaviteye transfer edilmesi işlemidir. IVF, ilk olarak tubal faktör infertilitesi olan hastalar için kullanılmıştır. Ancak günümüzde infertilitenin hemen her sebebinde kullanılmaya başlanmıştır (44).

Endikasyonlar cerrahi olarak tedavi edilemeyen tubal hasar ya da tıkanıklık, ciddi endometriozis, erkek faktörü, açıklanamayan infertilite, primer ovaryan yetmezlik olarak sınıflanabilir (44).

### 2.4.2. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu

Tek bir spermin çok ince bir pipet yardımıyla oosit sitoplazmasına enjekte edilmesi olarak tanımlanan ICSI yönteminin yardımcı üreme tekniklerine katılması önemli bir başarı olmuştur. Erkek faktörü infertilitesinde önemli bir dönem başlamış, embriyologların oosit ve sperm ile daha yakından çalışması sağlanmıştır (143).

**Tablo 2.6.** ICSI endikasyonları (144).

1. Şiddetli oligo-astheno-teratozoospermi
2. Geçirilmiş başarısız IVF öyküsü
3. Antisperm antikorlar
4. Ejakulatuvar disfonksiyonlar (elektroejeakülasyon, retrograd ejakülasyon)
5. Bilateral vas deferenslerin konjenital yokluğu
6. Bilateral ejakulatuvar duktus obstrüksiyonu
7. Young sendromu
8. Testiküler yetmezlik nedeniyle (matürasyon arresti, germ hücre aplazisi) azoospermi
9. Başarısız vazovazostomi ve vazoepididimostomi sonrası
10. Ejakulatta nekrozoospermi
11. Fibroz nedeniyle epididimal sperm toplanamaması
12. Globozoospermi (ICSI’de bile başarı oldukça düşük)
13. İmmotil silia sendromu (yarısı Kartagener Sendromu: situs inversus, bronşiektazi, kronik sinüzit)

ICSI’de kullanılan spermler ejakulattan elde edilebileceği gibi azoospermik bireylerde epididimisten [Mikroskopik epididimal sperm aspirasyonu (MESA), Perkütan epididimal sperm aspirasyonu (PESA) ya da testisten [Testiküler sperm aspirasyonu (TESE)] elde edilebilir (131).

### 2.4.3. IVF tedavi aşamaları

İnfertilite tedavisi, daha çok tedavi verilmeden gebe kalabilmek için geçen süreyi azaltmaya yöneliktir. Bu tedaviler genellikle hastanın yaşı ilerlemeden ve yaşa bağlı fekunditede azalma görülmeden hastanın gebe kalması için yapılmaktadır. İnfertil bir çiftin tedavisine başlamadan önce en önemli kural infertilite nedeni veya nedenlerinin doğru bir şekilde ortaya konması, daha sonra da etkin tedavinin seçilip uygun bir süre uygulanmasıdır. İnfertilitede tedavi programı çifte anlatılmalıdır. Tam bir başarı sağlanamayacağı, tedavi ile sadece şansın artacağı özellikle belirtilmelidir (145).

#### **2.4.3.1. Doğal siklus**

İlk başarılı IVF gebeliği spontan bir menstruel siklusda tek bir oosit toplanmasını takiben gerçekleştirilmiştir (146). Doğal siklusta bir oosit ve bir embriyo oluştuğu için siklus başına gebelik elde edilme şansı düşüktür (50-53). Siklus iptal oranları yüksektir (%25-75) (147). Doğal IVF siklusu; over uyarımına zaten düşük cevap veren hastalar veya uyarımın medikal sebeplerden dolayı sakıncalı olabileceği durumlarda bir seçenek olabilir. Eksojen hCG enjeksiyonu dominant follikül yeterli olgunluğa eriştiğinde yapılır. Bu yüzden oosit toplama için en uygun zamanı saptamak için endojen LH monitorizasyonu yapmaya gerek yoktur (44).

#### **2.4.3.2. Klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu**

Klomifen sitratın IVF için tek ilaç olarak kullanılması nadirdir. Klomifen sitrat tedavisi siklusun 3-5. günlerinden itibaren 5-7 gün süreyle günlük 50-150 mg olarak uygulanabilir. Klomifen sitrat 2 ya da daha fazla follikül geliştirir. Siklus iptali oranları doğal siklus ile karşılaştırıldığında daha düşüktür. Toplanan oosit sayısı, transfer edilen embriyo ve gebelik oranları ise daha yüksektir. Doğal sikluslarda olduğu gibi, eksojen hCG enjeksiyonu follikül belli bir olgunluğa ulaşınca yapılacaktır. Klomifen ile uyarılmış ve doğal IVF sikluslarında ki sonuçları karşılaştıran randomize klinik deneylerde klomifen tedavisinin endometrium üzerine herhangi bir yan etkisi yoktur (148).

#### **2.4.3.3. Klomifen sitrat + eksojen gonadotropin tedavisi**

Tek başına yapılan klomifen tedavisine göre klomifen ve ekzojen gonadotropin ile yapılan ardışık tedavi daha başarılıdır. Klomifen sitratın, Human menopozal gonadotropin (hMG) ve FSH ile birlikte kullanılmasıyla daha fazla sayıda follikül gelişimi sağlanır. Bu tedavi rejiminde tek başına klomifen sitrat tedavisine oranla daha fazla sayıda embriyo elde edilmektedir (149).

Siklus takibi için seri ultrasonografik ölçümler ve günlük östradiol ölçümleri yapılabilir. Erken LH yükselmeleri olabilir. Fakat tek başına klomifen sitrat kullanılmasına göre daha azdır. Tedavi rejimine GnRH antagonisti eklenmesi azda olsa erken LH salınımı riskini azaltır ama aynı zamanda maliyeti de artırır (150).

#### **2.4.3.4. Uzun (Long) protokol (uzun etkili GnRH agonisti ile down regülasyon sonrası eksojen gonadotropin uygulaması)**

Uzun etkili GnRH agonistlerinin ortaya çıkması ile YÜT'de endojen hipofizer gonadotropin stimülasyonunu baskılamak ve erken LH salınımını engellemek mümkün olmuştur. GnRH analogları hipofizden salınan FSH ve LH seviyelerini azaltır. Folliküler gelişimi durdurur. Overin istirahatte olduğu dönemde ekzojen gonadotropinlere başlanır. Erken lutealizasyon IVF sikluslarının %20 kadarında henüz oositler toplanamadan siklusların iptal edilmesine neden olmaktadır (151).

GnRH agonist tedavisi midluteal aşamada, ovulasyondan yaklaşık bir hafta sonra ya da adet 21. gününde başlanır. Bu dönemde endojen gonadotropin seviyeleri düşüktür ve agonistlerin sahip olduğu alev (flare) etkileri yeni bir folliküler gelişimi uyarmak anlamında en düşük seviyededir (152).

GnRH agonistlerinden en sık kullanılan leuprolid asetat 1 mg/gün cilt altı enjeksiyon ile ortalama 10 gün boyunca veya adet başlayıncaya kadar veya gonadotropin enjeksiyonuna kadar uygulanır. Sonrasında 0.5 mg'a düşülür. hCG enjeksiyonuna kadar devam edilir. Nafarelin asetat intranasal uygulanır. Başlama dozu günde iki kez 400 µg kadardır. Stimülasyon başladığında 200 µg düşülür (153).

Kullanımdaki GnRH agonistleri (153)

- Leuprolid asetat-subkutan uygulanır
- Nafarelin asetat-intranasal uygulanır
- Buserelin asetat- s.c/ intranasal uygulanır
- Triptorelin asetat-s.c uygulanır

Tek sefer uygulanan uzun etkili GnRH agonisti tedavileri de (Goserelin, löprolid) uygun yaklaşımlardır; ancak gonadotropin indüksiyonu için kullanılan doz ve süre günlük enjeksiyonlara göre daha fazladır (154).

Bütün agonistlerin etkilerinin eşit olduğu bildirilmiştir (141). Leuprolid ve goserelin'in depo formları da vardır ancak gonadotropin total doz ve süresini uzatmak gerekebilir (154).

Standart tedaviye iyi cevap vermeyen hastalarda; GnRH agonist dozu yarısından fazla azaltılabilir (153). Gonadotropin uygulamasının 5. günü agonistler kesilebilir, stimülasyona başlandığında agonistler tamamen kesilebilir. Böylece gonadotropin stimülasyonuna cevap iyileşir (155).

Hastaya GnRHa ile önerilen dozda medikasyon başladıktan sonra adet 2-4. gün arasında serum östradiol (E2) tayini ve transvajinal ultrasonografik muayenesi yapılır. Östradiol seviyesi <60 pg/ml'ye düşmesi ve yapılan transvajinal ultrasonografide 10-15 mm çapından daha büyük follikül saptanmaması ile yapılan hipofizer baskılanmanın yeterli olduğu ortaya konulur (156). Endometriumun 5 mm'den ince olması ve kanamanın başlaması down regülasyonu teyit eden ilave bulgulardır (157). Serum E2 seviyesinin baskılanmaması veya >15 mm follikül saptanması durumunda mevcut siklus iptal edilir. Hipofizer baskılanma saptanmış ise gonodotropin dozu ile uyarım yapılmaya başlanır. Hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, antral folikül seviyesi ve önceki ovulasyon indüksiyonunda verdiği optimum cevaba göre bireysel gonadotropin dozu ayarlanır (156).

Genel olarak başlangıç dozu 150 veya 300 IU üriner FSH (uFSH), rekombinat FSH (rFSH) veya üriner menotropin (hMG) uygulanır. İndüksiyon şemasında step up ya da daha çok kullanılan step down yöntemi kullanılır (156).

Seri serum östradiol seviyelerinin ölçümü ve ovaryen foliküllerin transvajinal ultrason ile ölçümleri ile stimülasyona cevap monitorize edilir. İlk E2 ölçümü gonadotropin uygulamasından 3- 5 gün sonra yapılır. Daha sonraki E2 ölçümleri ve transvajinal ultrason ile değerlendirmeler 1-3 gün arayla tekrarlanır. Genellikle 7-12 gün arası stimülasyon gerekmektedir. Amaç, 17-18 mm çapında en az iki ve 14-16 mm çapında birkaç adet folikül sağlamak, kohortun matüritesine ve büyüklüğüne uygun E2 seviyelerine ulaşmaktır (14 mm'lik folikül için yaklaşık 200 pg/ml E2) (158).

Endometrial kalınlık da incelenmektedir. hCG günü endometrial kalınlık >8-9 mm ve trilaminar görünümde olması halinde sonuçların daha iyi; < 6-7 mm ve homojen görünümde olması durumunda ise daha kötü olduğu belirtilmiştir (159).

Ancak birçok çalışma endometriyal kalınlık ve görünümünün gebelik sonuçlarıyla ilişkisini net gösterememiştir (158).

Hedeflenen follikül sayısına ulaşıldıktan sonra son oosit maturasyonu için 5.000-10.000 IU hCG verilmelidir. Eş dozda rekominant hCG yaklaşık 250 µg'dır ve uygun bir alternatif yaklaşımdır (160).

#### **2.4.3.5. GnRH agonisti ve ekzojen gonadotropinlerle ardışık olarak yapılan kısa ya da flare protokoller**

Kısa protokolde adetın 2- 4 günü leuprolid asetat (1.0 mg günlük) verilir. Daha sonra dozu azaltılır (günlük 0.5 mg). Gonadotropin enjeksiyonu adetın 3. günü başlanır (150- 450 IU). Gonadotropin dozunda gerekli değişiklikler yapılır. hCG zamanı diğer protokoller gibidir (161).

#### **Ultra kısa protokol**

Kısa protokolün bir varyantıdır. Flare etkiyi stimüle etmek için agonist tedavisi gonadotropin stimulasyonunun 3 günü boyunca verilir ama daha sonra kesilir. Tedaviye sadece gonadotropin ile devam edilir. Kısa ve uzun protokollere göre erken LH artışı daha sıktır. Dominant folikül 12-13 mm'ye ulaştığı andan itibaren LH düzeyleri kontrol edilmelidir. Ultra kısa protokol kısa ve uzun protokollere göre daha düşük başarı oranına sahiptir (154).

#### ***Oral kontraseptifler (OKS) ile mikrodoz GnRH agonist flare protokolü***

14 - 21 günlük oral kontraseptif ile baskılamayı takiben 3. günden itibaren mikrodoz leuprolid tedavisi (günde 2 kez 40 µg) başlanır. Leuprolid tedavisinin 3. günü yüksek doz gonadotropin stimulasyonu başlanır (300-450 IU günlük). Daha sonraki gonadotropin doz değişiklikleri ve hCG uygulaması daha önce belirtildiği gibidir. Oral kontraseptif mikrodoz GnRH agonist flare protokolü serum FSH değerleri yükselmiş ve daha önce kötü cevap verdiği bilinen olgularda iyi bir protokoldür. Siklus iptal oranı daha düşük, tepe E2 seviyesi, transfer oranı, klinik ve devam eden gebelik oranı daha yüksektir (161).

#### **2.4.3.6. GnRH antagonist eklenerek yapılan gonadotropin uyarısı**

İlk önce uyarın ama daha sonra inhibe eden uzun etkili agonistlerin tersine GnRH antagonistleri doz bağımlı şekilde GnRH reseptörlerini bloke ederler ve çabuk bir şekilde hipofizer inhibisyon ortaya çıkarırlar (162).

Kullanılan iki tip GnRH antagonist mevcuttur. Bunlar Cetrorelix ve Ganirelix'dir. Her ikisi de erken LH artışını engellemek için cilt altına günlük 0,25 mg kadar uygulanır (163).



Uygulanacak günlük enjeksiyonlar ise iki yöntemle uygulanabilir. Birincisi, gonadotropin tedavisi başladıktan 5-6 gün sonra başlanmasıdır ve fiks protokol adını alır. Diğer yöntem ise verilen ovulasyon indüksiyon cevabına göre serum E2 seviyesi 400 pg/ml'yi geçtiğinde ya da en büyük follikül 13-14 mm çapına ulaşıldığında antagonist başlanması şeklindedir ve flexible protokol adını alır. Her iki yöntemde de hCG enjeksiyonuna kadar medikasyona devam edilir. Araştırmalar sonucu flexible tedavi planında gerekli olan düşük doz tedavi ile daha iyi sonuç alınıyor gibi durmaktadır (163).

Multiple-doz antagonist uygulamasına diğer bir alternatif ise tek ve yüksek doz cetrotrelix uygulamasıdır (3 mg). Bu, LH pikini 96 saat süresince engeller. Stimulasyonun 6-7. gününde verildiğinde hCG uygulama günü kurtarılmış olur (%75-90 hastada). Geriye kalan hastalarda, günlük antagonist (0.25 mg/gün) uygulanması gerekir. hCG uygulandığı gün tedavi sona erdirilir (164). Tek doz uygulaması da önde giden folikül 13-14 mm boyutuna ulaşınca yapılır (165).

## **2.5. Oosit Toplanması**

hCG enjeksiyonunu takiben 34-36 saat sonra folikül aspirasyonu (oocyte pick-up, OPU) gerçekleştirilir. Transvajinal ultrasonografi eşliğinde intravenöz sedasyon veya her iki lateral fornikslere yapılacak lokal anestezi ile toplanması standart işlemdir (166).

Proflaktik antibiyotik tedavisi (doksisisiklin 100 mg, sefoksitin 2 gr) toplamadan 30-60 dakika önce yapılması sıklıdır. Alternatif olarak oral antibiyotikler işlemden hemen sonra başlanabilir (tetrasiklin, doksisisiklin). Ancak enfeksiyon riski düşüktür.

Oositlerin toplanması için vajen steril serum fizyolojik ile birkaç kez yıkanmalıdır. Mesane kalıcı olmayan kateterle boşaltılmalıdır. Transvajinal prob ve beraberinde tutturulmuş aspirasyon iğnesi ile folliküller en büyük çapından aspire edilir. 16-17 G'luk iğne yardımıyla, en uygun vakum basıncında (100-200 mmHg) ultrasonografi eşliğinde folliküllere girilerek sıvı ve oositler toplanır. 10 mm'den büyük foliküllerin toplanması için birkaç kez overe girilmesi yeterli olur (167).

Boş folikül sendromu yeterli folikül boyut gelişimine rağmen aspire edilen foliküllerden oosit elde edilememesi durumudur. hCG enjeksiyonunun yapılmadığını veya etkisiz olduğunu düşündür. Tek overden oosit çıkmaması halinde siklusu

kurtarmak için hCG dozu tekrar edilir. 36 saat sonra diğer overdeki foliküller aspire edilmelidir (167).

Oosit toplanması sırasında ciddi komplikasyonlar sık değildir. İğne yerinden vajinal kanamaya dikkat etmek gerekir. Tamponlama ile durur. Overden olan akut kanama veya uterin, ovarian veya iliak damarlardan olan yaralanmalar ve mesane yaralanması nadirdir. Postoperatif pelvik enfeksiyon riski düşüktür. Özellikle endometriomaların içine girip aspire edilirse vajinal flora kistin içine taşınabileceği için abse oluşumu görülebilir (168).

## 2.6. Sperm Elde Edilmesi

Ejakulat olmadığında (aspermi) veya spermin nadir ya da hiç olmadığında (azospermi) fertilizasyon amacıyla kullanılacak spermere ulaşmak için bazı yöntemler mevcuttur. Azospermi duktal tıkanıklığa (obstrüktif) veya Sertoli-cell only sendromuna, maturasyon duraklamasına veya hipospermatogeneze (nonobstrüktif azospermiye) bağlı olabilir (169).

Non obstrüktif azospermili olgularda, testiste sperm matür ya da immatür halde bulunabilir. Dolayısıyla bu olgularda TESE ya da TESA işlemine başvurulur. Obstrüktif azospermide ise, MESA veya PESA yöntemi ile sperm elde edilir. Testis biopsisinin infertil erkeklerin incelenmesindeki önemi, 1940'lerden sonra dikkat çekmeye başlamıştır (170).

*Perkutan Epididimal Sperm Aspirasyonu (PESA):* Uygun bir iğne ile perkutan kutanöz epididimal sperm aspirasyonu ile sperm elde edilmeye çalışılır. Bu işlem körlemesine yapılan tehlikeli bir ponksiyon olması ve epididimin vasküler olması nedeniyle komplikasyon gelişmeye eğilimli bir yöntemdir (171).

*Mikroskopik Epididimal Sperm Aspirasyonu (MESA):* Konjenital bilateral vas deferans yokluğu veya düzeltilemeyen tıkanıklıkları olan olgularda mikro cerrahi yolla sperm elde etme yöntemidir. MESA yönteminde; lokal veya genel anestezi uygulanarak yapılır. Skrotum üzerine küçük insizyon yapılır. Tunika vajinalisler açılarak epididimisler ortaya konur. Operasyon mikroskopu ile 8-15 büyütme altında mikrocerrahi yapmaya uygun makas yardımıyla epididimal tunika açılır. Tıkalı epididimisin proksimal kısmındaki en fazla motil sperm taşıyan dilate tübüllere ulaşılır. Tübul içeriği aspire edilir. Elde edilen spermeler değerlendirilir, immotil veya motiliteleri

düşük ise proksimalden tekrar aspirasyon işlemi yapılır. Uygun spermeler elde edilince hemostaz sağlanarak anatomiye uygun şekilde dokular kapatılır (172).

*Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE) ve Aspirasyonu (TESA)*: Obstrüktif olmayan azospermide veya epididimal sperm aspirasyonu başarısız olan olgular da açık mikrocerrahi ile dondurma işlemi için perkütan biyopsi veya testis aspirasyonu ile sperm elde edilen yöntemlerdir. TESE yönteminde; lokal anestezi uygulandıktan sonra önce skrotum sonra tunika vajinalis açılır. Tunika albuginea üzerine yapılan 2-3 mm'lik kesiden sıkılarak testis dokusu dışarı çıkarılır. İnce doku makası ile kesilerek pirinç tanesi büyüklüğünde parça elde edilir. Değerlendirilmesi için 1 ml HEPES'li yıkama mediumun içine konur. Eğer sperm bulunamaz ise işleme testisin diğer bölümlerinden parça alınarak devam edilir. Sperm bulununca hemostaz yapılarak dokular anatomik yapılara uygun şekilde kapatılır. TESA yönteminde; lokal anestezi uygulandıktan sonra testis dokusu bir elin iki parmağı arasında sıkıştırıldıktan sonra içine HEPES'li medium çekilmiş insülin enjektörü takılan 19-21 G'luk kelebek iğnesi ile testis içine girilir. Aspirasyon işlemi yapılır. Elde edilen materyal sperm varlığı yönünden incelenir (173).

Retrograd ejakulasyonu olanlarda, internal sfinkteri kontrol etmek amacıyla sempatomimetikler verilebilir. Bu tedavi başarısız olursa sperm mastürbasyon sonrası mesaneden elde edilebilir (174).

Vibratuar uyarı ve elektroejakulasyon; psikojenik ejakulasyon sorunu olanlarda veya spinal kord hasarlarında (T6 altında) vibratuar uyarı çoğu zaman etkilidir. Rektal prob ile elektrik uyarısı elektroejakulasyon yöntemidir. Elektroejakulasyon vibratuar uyarıya yanıt vermeyen ve retroperitoneal cerrahi geçirenlerde uygulanabilir (174).

## **2.7. Fertilizasyon**

Folikül aspirasyonu sonrasında tüplere alınan folikül sıvısı içeriği laboratuvar şartlarında inverted mikroskop ile incelenir. Bulunan oositler 37°C sıcaklıkta, %5-6 karbondioksit oranında inkübatöre kültür sıvısı içinde kaldırılırlar. Olgun oosit (metafaz II) ilk polar cisimciği atmış, mayoz II'de istirahat halindedir. Metafaz I'deki oositin (immatür oosit) polar cisimciği yoktur, germinal vezikülü ve nükleolusu soluktur. Olgun oositler en yüksek fertilizasyon oranlarına sahiptir (175).

Semen örneği oosit toplanmadan hemen önce ya da sonra mastürbasyonla ile alınmalıdır. Sperm hazırlamak içinde 2 yöntem kullanılır. Yüzme (swim-up) ve

yoğunluk gradienti santrifugasyon (density gradient centrifugation) yöntemleridir. Her iki yöntemde inseminasyon için yüksek hızdaki hareketli spermeleri saptayabilir. İkinci yöntem ayrıca şekil olarak da normal olanları ayırır (176). Ayrılan spermeler protein içeriği yüksek olan mediumda 0,5-4 saat inkubasyona bırakılır. Buradaki amaç kapasitasyondur. Her oosit 50-100 bin hareketli sperm ile beraber 37 derece, %5'lik karbondioksitli ve %98'lik nemli ortamda 12-128 saat kadar bekletilir. Zona pellusidayı geçmek için akrosom reaksiyonu şarttır. Akrosom reaksiyonu sperm ile zonanın teması ile ortaya çıkmaktadır. Sperm penetrasyonu sonrası kortikal reaksiyon ortaya çıkar. Diğer spermelerin geçişine nisbeten daha dirençli bir yapı oluşturur. Konvansiyonel IVF tekniği de %50-70 arasında fertilizasyon sağlar. ICSI (İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu); spermelerin zona pellusidayı geçme ihtiyaçlarını ortadan kaldırmak için geliştirilmiş tekniktir (174).

## **2.8. Embriyo Transferi**

Embriyolar pronükleer fazdan blastokist aşamasına kadar herhangi bir dönemde transfer edilebilir (177). Embriyo transferi en sık fertilizasyondan sonraki 3. günde yapılır. İdeal 3. gün embriyo, eşit boyutlarda 6-8 hücreye sahip ve hiç sitoplazmik fragmantasyonu olmayandır (178).

Blastokist aşamasında da (5-6. gün) transfer yapılabilmektedir. İleri dönemdeki embriyo (blastokist) transferinin amacı implantasyon oranlarını arttırmak ve daha iyi gelişen, viable olan embriyoların seçilebilmesi içindir (177).

Zamanlama olarak 3. gün ve 5. gün (blastokist dönemi) karşılaştıran 10 tane çalışmayı toplayan meta analizde implantasyon, gebelik, canlı doğum, abortus, çoğul gebelik açısından fark bulunamamıştır. Ancak uzamış kültür sürelerinde artmış siklus iptali belirgindir (179). Ancak bu çalışmalarda blastokistlerin için en iyi sonuç alındığı medyumlar kullanılmamış ve daha az embriyo transferine rağmen implantasyon ve gebelik oranları benzedir (179). Blastokistlerin 3. gündeki embriyolara göre daha yüksek implantasyon oranlarına sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır (178).

Geç dönemde yapılan transfer, daha iyi gelişme gösteren embriyoların seçilmesi açısından avantajlıdır. Geç dönem yapılan transfer daha az sayıda embriyonun transferine olanak sağlar. Buda çoğul gebeliklerin önlenmesine neden olmaktadır (180).

Embriyo transferinde amaç; olabildiğince atravmatik ve çabuk bir şekilde embriyoları uterusu yerleştirmektir. Mümkün ise kan mukus ve uterin kontraksiyonlarından kaçınılmalıdır. Önceden deneme transferi yapılması tedaviden önce servikal dilatasyondan fayda görebilecek kadınların seçilmesi için önemli olabilir. Ultrasonografi eşliğinde düşük hacimlerde, yumuşak kateter ile yapılan transferler en iyi sonuçları vermektedir (177).

Transfer sonrası 12. günde kanda  $\beta$ -hCG ölçümü yapılır. Pozitif ise 2 gün sonra katlanarak artışı takip edilir, 15 gün içerisinde gebelik kesesi görüntülenmesi için ultrasonografi yapılır (181).

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Tıbbı ve İnfertilite Ünitesi Tüp Bebek Merkezi'nde gerçekleştirildi. Akdeniz Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Mart 2008 ile Aralık 2014 tarihleri arasında tüp bebek ünitesinde ICSI-ET programına alınan tüm hastalar retrospektif olarak tarandı. Ejakulat spermi ve testiküler sperm kullanılan şiddetli erkek infertilitesi ile açıklanamayan infertilite nedeni ile IVF-ICSI uygulanmış hastalar seçildi. Çalışmamızda, hafif erkek infertilitesi olarak ejakulat spermi kullanılan hastalar kabul edildi. Ejakulattaki sperm sayısı azospermi ile karşılaştırıldığında sayı olarak çokluğu ve elde edilmesinin daha kolay olması nedeniyle hafif erkek infertilitesi olarak kabul edildi.

#### *Çalışmaya dahil edilme kriterleri;*

- 1) Şiddetli erkek infertilitesi nedeniyle başvuran üroloji bölümünde değerlendirilen TESE endikasyonu konulan ve ICSI uygulanan hastalar
- 2) Şiddetli erkek infertilitesi nedeniyle başvuran üroloji bölümünde değerlendirilen azospermi izlenen fakat yıkama sonrası palette 1-2 sperm izlenen ve ICSI uygulanan hastalar
- 3) Üroloji bölümü tarafından semen analizi yapılan total progresif sperm sayısı 5 milyon ve altı olan şiddetli oligospermi nedeniyle ICSI uygulanan hastalar
- 4) Açıklanamayan infertilite nedeniyle ICSI uygulanan hastalar
- 5) 18 ile 37 yaşlar arası kadınlar
- 6) Menstruasyonun 3. günü bazal FSH değeri 10 IU/L veya daha düşük olan kadınlar
- 7) Histerosalpingografisi normal olan kadınlar

#### *Çalışmadan çıkarılma kriterleri;*

- 1) 37 yaş üstü kadınlar
- 2) FSH düzeyi 10 IU/L üzeri olan kadınlar
- 3) Histerosalpingografide uterin kavite patolojisi ve tubal patoloji tesbit edilenler,

Hastalar dört gruba ayrılarak incelendi:

GRUP 1 : Azospermi nedeniyle değerlendirilen TESE yapılan ve ICSI uygulanan 37 infertil hasta,

GRUP 2 : Azospermi nedeniyle değerlendirilen yıkama sonrası pelette 1-2 sperm gözlenen ve ICSI uygulanan 19 infertil hasta,

GRUP 3 : Total progresif sperm sayısı (TPSS) 5 milyon ve/veya altında olan ICSI uygulanan 112 infertil hasta,

GRUP 4 : Açıklanamayan infertilite nedeniyle ICSI uygulanan 204 infertil hasta.

**Tablo 3.1.** Çalışma grupları için kaydedilen değişkenler.



### 3.1. Tedavi Protokolleri

Çalışma grubunda; 149 hastaya long protokol, 223 hastaya GnRH antagonist tedavi protokolü uygulandı.

Her iki protokol uygulanan hastalarda erken foliküler fazda (siklusun 2 - 4. günleri) serum estradiol (E2), FSH ve LH düzeylerine bakıldı (sabah 08.30 - 09.00). Bazal hormonal tetkiklerini takiben bazal TVUSG'a alındılar (sabah 09.00 - 10.00). Transvajinal ultrasonografi ile uterus boyutları, endometrium kalınlığı, over boyutları,

antral folikül sayısı ve çapları ölçüldü. Bunun için General Electric Medical Systems Logiq 9 Ultrasonun 4-8 mhz'lik vajinal probu kullanıldı.

Long protokolde hastalara önceki sikluslerinin 21. günü Lucrin (leuprolide asetat-ABBOTT) 1 mg/gün dozunda subkutan olarak başlandı. Hastalar menstrual siklusun 3. gününde hipofizer down regülasyonun olup olmadığının belirlenmesi için tekrar değerlendirildi. TVUSG'de 15 mm'den büyük folikül olmaması, E2 değerinin 50 pg/ml'nin altında olması, endometrial kalınlığın 5 mm'den küçük olması ve LH'nın 10 miu/ml'den az olması pitiüter down regülasyon kriteri olarak kabul edildi. Hipofizer down regülasyon sağlanan hastalarda over stimülasyonuna başlandı. Stimulasyonda r-FSH (Gonal-F; Serono, İtalya) ve gereğinde hMG (Menopur, Ferring, İsveç) kullanıldı. Prematür LH yükselmelerini önlemek amacıyla hCG gününe kadar Lucrin dozu yarıya düşülerek devam ettirildi. Başlangıç dozu her hasta için bireyselleştirildi. Gonadotropin dozu; hastanın yaşı, kilosu, bazal E2, FSH seviyesine, over volümüne ve varsa daha önceki ovulasyon indüksiyonu cevabına bakılarak belirlendi. Belirlenen doz ve ilacın kullanım şekli hastaya anlatıldı. Sabah ve/veya akşam subkutan enjeksiyonlar karın bölgesine hastanın kendisi tarafından uygulandı. Stimulasyonun 5-6. gününden itibaren ilaç her gün aynı saatte uyguladıktan sonra follikül gelişimi, serum E2 seviyesi belirlenmek üzere kontrole çağrıldı. Hastanın cevabına göre gonadotropin dozu tekrar ayarlandı ya da aynı dozda idame ettirildi. Stimulasyon hCG gününe dek devam etti.

GnRH antagonist protokolde; bazal hormon tetkikleri ve TVUSG'nin yapıldığı gün r-FSH ile stimülasyona başlandı. Over stimülasyonu için daha yüksek dozlarda gonodotropin kullanıldı. Stimülasyonun 5. - 6. günü dominant folikül 13 mm ve üzerinde saptandığında, prematür LH pikini önlemek amacıyla GnRH antagonisti Cetrotide flakon (Cetrotide flakon 0.25 mg, Serono, Almanya) 1x1 s.c veya Ganirelix flakon (Orgalutran flakon 0.25 mg, Organon, Hollanda) 1x1 s.c. başlandı. Seri TVUSG ve serum E2 değerleri bakılarak tedavi hCG gününe kadar devam ettirildi.

Tüm protokollerde oosit matürasyonu için hCG uygulama kriteri aynıydı. Önde giden folikül 18 mm olduğunda veya foliküllerden ikisi 17 mm olduğunda r-hCG 250 µgr (Ovitrelle, Serono, İtalya) ile ovülasyon tetikleme yapıldı. hCG uygulama günü serum E2 değerlerine bakıldı. Oosit toplama işlemi hCG uygulamasından 35-36 saat sonra gerçekleştirildi.

ICSI standart prosedürü uygulanarak oosit toplanmasından 2, 3 veya 5 gün sonra skorlanan embriyolardan tercihen iyi kalitede olanlarından 1-2 ya da 3 adet embriyo



(hastanın yaşı ve önceki IVF başarısızlıkları da göz önünde bulundurularak) uterin kaviteye transfer edildi.

Tüm hastalara luteal destek; oosit toplanmasından sonraki sabah intravaginal progesteron 1x1 (Crinone jel %8, Serono, İtalya), 2 günde bir progesteron intramusküler olarak (Progynex 50 mg/ml, Farmako İlaç, Türkiye) ve transdermal estradiol haftalık kullanım (Climara patch 12,5 cm<sup>2</sup> /3.9 mg/1x4 flaster, Schering, Almanya) ile sağlandı. OPU günü Metilprednizolon 16 mg/gün p.o. (Prednol tablet, Mustafa Nevzat, Türkiye) ve enfeksiyon profilaksisi için doksisisiklin 2x1 p.o (Tetradox 100 mg 14 kapsül, Actavis, İsviçre) başlandı. Embriyo transferi sonrasında prednol kesildi. Luteal destek gebelik testi gününe kadar devam ettirildi. Gebelik olduğu takdirde progesteron desteğine 8-12. gestasyonel haftaya kadar devam edildi.

Embriyo transferinden 12-14 gün sonra serum BHCG bakıldı. BHCG (+) olan hastalarda 2 gün sonra BHCG artışı kontrol edildi. Yeterli artış saptananlarda 15 gün sonra intrauterin gebeliği doğrulamak ve mevcut gestasyonel sak sayısını saptamak için TVUSG yapıldı. Klinik gebelikler, 1 ya da daha fazla gestasyonel sak ve kalp atımı izlenen embriyo olmasıyla tanımlandı. Takipleri sırasında embriyo oluşmayan veya kalp atışı alınmayan gebelikler biyokimyasal gebelik kategorisinde değerlendirildi. 12 hafta ve üzeri gebelikler devam eden gebelik olarak değerlendirildi. Devam eden gebelikler ve doğumlar birlikte değerlendirildi.

### **3.2. Embriyo Grade Değerlendirilmesi**

3. gün embriyolar hücre sayıları, fragmentasyon derecesi ve hücre büyüklüklerine göre skorlandı. Embriyo kalitesi grade olarak gruplar arası karşılaştırıldı.

*Embriyo Gradelemesi (76):*

Grade 1 embriyo (G1): fragmentasyon yok, eşit homojen blastomerler

Grade 2 embriyo (G2): < %20 fragmentasyon eşit ya da eşit olmayan homojen blastomerler

Grade 3 embriyo (G3): %20- 50 fragmentasyon eşit olmayan blastomerler

Grade 4 embriyo (G4): >%50 fragmentasyon eşit olmayan blastomerler

Blastosist transferinde blastosist kalitesini belirlemek üzere Gardner sınıflaması kullanıldı. Trofoektodermal hücreler, iç hücre kitlesi, blastosel boşluğunun büyüklüğü,

ZP'nin özelliği dikkate alındı.

Erken blastosist (1): Blastosel embriyo hacminin yarısından daha küçüktür.

Blastosist (2): Blastosist embriyo hacminin yarısından daha büyük bir alanı kapsar.

Tam blastokist (3): Blastosel embriyonun tamamını kapsar.

Genişlemiş blastosist (expanded blastocyst) (4): Blastosist hacmi erken preembriyoner blastosistten daha büyüktür ve ZP incelmeye başlamıştır.

Hatching blastosist (5): Blastosist zonadan çıkmaya başlamıştır.

Hatch blastosist (6): Hatching tamamlanmış ve zona pellusida embriyo yüzeyinden sıyrılmıştır.

İç hücre kitlesi:

Sıkıca bir araya gelmiş poligonal hücrelerden oluşan bir iç hücre kitlesi (A),

Gevşekçe bir araya gelmiş az sayıda hücre içeren iç hücre kitlesi (B),

Çok az hücreye sahip iç hücre kitlesi olarak sınıflandırılır (C).

Trofoektodermal hücreler:

Kesintisiz, tek katlı yassı ve çok sayıda hücreden meydana gelmiş trofoektoderm (A),

Gevşek düzenlenmiş, az sayıda hücre içeren trofoektoderm (B),

Çok az sayıda ve büyük hücrelerden meydana gelmiş trofoektoderm (C) olarak sınıflandırılır.

Çalışmamızda 5. gün transferlerinde blastosel boşluğunun büyüklüğü dikkate alınarak 4. ve 5. sınıflar iyi kalite, 3 orta, 2 ve 1 ise kötü kalite olarak kabul edilmiştir.

### **3.3. İstatistiksel Değerlendirme**

Hastaların gerekli bilgileri kaydedilerek mevcut veriler için SPSS 22.0 programına girildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, min-mak., oran ve frekans değerleri kullanıldı. Değerkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Normal dağılım izlenmemesi nedeniyle ikiden fazla gruplu niteliksel verilerin analizinde Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasında Kruskal-Wallis varyans analizinde istatistiksel olarak fark saptanması halinde ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik verilerin analizinde ki-kare testi, ki-kare koşulları sağlanmadığında Fischer Exact testi kullanıldı. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya; Mart 2008 - Aralık 2014 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Merkezi'ne başvuran ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 372 hasta alındı.

Çalışmamızda kadın yaşı, vücut kitle indeksi, infertilite tipi, infertilite süresi, ilk değerlendirmedeki bazal FSH, LH, E2, hCG verildiği gündeki E2 konsantrasyonları, tedavi protokolleri, tedavi süresi, tedavide kullanılan toplam ilaç dozları, toplanan oosit sayı ve kalitesi, 2PN sayısı, 2. gün, 3. gün ve 5. gün transferlerinde toplam embriyo sayı ve kalitesi, transfer edilen embriyo sayısı, kaçınıcı gün transfer yapıldığı, transfer edilen embriyo grade ortalaması, endometriyum kalınlığı ve paterni, ikiz gebelikler, biyokimyasal gebelikler, klinik gebelikler, 12 hafta ve üzeri devam eden gebelikler ve canlı doğum gibi faktörler gruplar arasında karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri Tablo 4.1'de özetlendi. Grup 1'in yaş ortalaması  $28.89 \pm 4.06$  (20-37) yılı. Grup 2'nin yaş ortalaması  $28.11 \pm 4.06$  (20-37) yılı. Grup 3'ün yaş ortalaması  $29,54 \pm 3,98$  (20-37) yılı. Grup 4'ün yaş ortalaması ise  $31,59 \pm 3,775$  (22-39) yılı. Gruplar arasında yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ( $p < 0.05$ ). Gruplar arasında Mann-Whitney U testi ile yapılan ikili karşılaştırmalarda açıklanamayan infertilite nedeniyle ICSI yapılan grupta (Grup 4) yaş ortalaması diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu.

Grup 1'deki hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması  $24,36 \pm 4,39$   $\text{kg/m}^2$  ( $17,9$   $\text{kg/m}^2$  - $40,39$   $\text{kg/m}^2$ ) idi. Grup 2'deki hastaların ortalama VKİ  $26,26 \pm 4,758$   $\text{kg/m}^2$  ( $19,46$   $\text{kg/m}^2$  - $33,98$   $\text{kg/m}^2$ ) idi. Grup 3'deki hastaların ortalama VKİ  $23,79 \pm 3,899$   $\text{kg/m}^2$  ( $17,5$   $\text{kg/m}^2$  - $40,4$   $\text{kg/m}^2$ ), Grup 4'deki hastaların ortalama VKİ  $24,96 \pm 4,91$   $\text{kg/m}^2$  ( $14,6$   $\text{kg/m}^2$  - $48,04$   $\text{kg/m}^2$ ) idi. Dört grup arasında hastaların boy, ağırlık ve VKİ değerleri anlamlı farklılık göstermedi ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri.

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P
Yaş	Ort ±s.s.	28,89±4,067 <sup>a</sup>	28,11±4,067 <sup>a</sup>	29,54±3,984 <sup>a</sup>	31,59±3,775 <sup>b</sup>	,000
	Med (Min-Max)	28 (20-37)	28 (20-37)	30 (20-37)	32 (22-39)	
Boy	Ort ±s.s.	160,95±6,16	162,58±4,63	161,72±5,747	161,21±5,708	,655
	Med (Min-Max)	160 (148-176)	162 (154-175)	161,5 (149-175)	160 (145-180)	
Ağırlık	Ort ±s.s.	63,19±12,699	69,42±13,014	62,15±10,312	64,84±13,005	,095
	Med (Min-Max)	62 (47-114)	69 (53-94)	60 (47-110)	62 (40-123)	
VKi	Ort ±s.s.	24,36±4,396	26,26±4,758	23,79±3,899	24,96±4,91	,107
	Med (Min-Max)	24,08 (17,9-40,39)	26,34 (19,46-33,98)	23,4 (17,5-40,4)	23,85 (14,6-48,04)	

Hasta gruplarının infertilite süresi ve infertilite tipleri açısından dağılımları Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların %84,9’u primer, %15,1’i ise sekonder infertildir. Gruplar arasında infertilite tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0,001$ ). Sekonder infertilite açıklanamayan infertilite nedeniyle ICSI uygulanan grupta (Grup 4) daha sık izlenmektedir.

Grup 1’deki hastaların ortalama infertilite süresi 5,1±4,2 (,3-20) yıl, grup 2’deki hastaların 5,2±4,3 (1-20) yıl, grup 3’deki hastaların 4,2±3 (,9-17) yıl, grup 4’deki hastaların ortalama infertilite süresi ise 5,2±3,2 (,5-15) yıldır. İnfertilite süresi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,05$ ) farklılık gösterdi. Gruplar arasında Mann-Whitney U testi ile ikili karşılaştırma yapıldı. Açıklanamayan infertilite nedeniyle ICSI uygulanan grubun (Grup 4) infertilite süresi şiddetli oligoastenoteratozoospermi nedeniyle ICSI uygulanan grubun (Grup 3) infertilite süresine göre istatistiksel olarak daha yüksektir ( $p=0,008$ ).

**Tablo 4.2.** Çalışmaya alınan hastalarda infertilite tipi ve süresi.

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p	
İnfertilite	Primer	n- %	34 91,9%	19 100%	105 93,8%	158 77,5%	,000
	Secunder	n- %	3 8,1%	0 0%	7 6,2%	46 22,5%	
İnfertilite Süresi (Yıl)	Ort ±s.s.	5,1 ± 4,2	5,2 ± 4,3	4,2 ± 3	5,2 ± 3,2	,016	
	Med (Min-Max)	4 (,3-20)	4 (1-20)	3 (,9-17)	4 (,5-15)		

Tablo 4.3’te çalışmaya alınan hastaların hormonal parametreleri gruplara göre sınıflandırılarak gösterildi. Gruplar arasında, FSH, tedavi öncesi LH, tedavi öncesi E2, hCG yapıldığı gün E2 değerleri arasında anlamlı ( $p > 0,05$ ) farklılık bulunmadı.

**Tablo 4.3.** Çalışmaya alınan hastaların hormonal parametreleri.

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p
<b>FSH</b>	Ort ±s.s.	6,5±1,3	6,2±1,5	6,5 ± 1,82	6,6 ± 1,58	,639
	Med (Min-Max)	6,5 (4,4-9,6)	6 (3-9,9)	6,5 (0,6-10,0)	6,6 (1,6-10,0)	
<b>Tedavi öncesi LH</b>	Ort ±s.s.	5,79±2,09	4,65±1,64	6,6±6,03	6,5±3,7	,052
	Med (Min-Max)	5,3 (3,0-13,4)	4,4 (1,1-7,3)	5,8 (1,0-64,0)	5,9 (1,5-38,0)	
<b>Tedavi öncesi E2</b>	Ort ±s.s.	39,3±14,3	37,7±12,8	43,5±21,05	247,9±2953	,820
	Med (Min-Max)	42 (12-78)	39 (9,4-63)	40 (4,8-119)	38 (4-42223)	
<b>hCG yapıldığı gün E2</b>	Ort ±s.s.	2843,2±1226,4	2520,8±1549	2558,7±1646	2512,3±1463,1	,188
	Med (Min-Max)	2939 (375-6236)	1990 (962-7644)	2220 (467-9570)	2208 (357-11208)	

Çalışmaya alınan hastalarda tedavi protokolü, kullanılan ilaç dozu, tedavi süresi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.4.** Tedavi verileri.

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p
<b>Tedavi protokolü</b>	Antagonist n-%	22 %9,9	11 %4,9	59 %26,5	131 %58,7	,256
	Ok long n-%	15 %10,1	8 %5,4	53 %35,6	73 %49	
<b>Kullanılan ilaç dozu</b>	Ort ±s.s.	1993,7±1022	1930,6±1031,9	1977,2±945,6	2064,6±862,6	,403
	Med (Min-Max)	1822 (900-5775)	1575 (950-4800)	1850 (525-4900)	1950 (138-5250)	
<b>hCG kaçınıcı gün yapıldığı</b>	Ort ±s.s.	13,38±1,846	12,89±1,487	12,67±1,979	13,02±1,817	,097
	Med (Min-Max)	13 (10-17)	13 (11-15)	12 (10-21)	13 (8-21)	

Gruplar arasında toplanan oosit sayısı ve kalitesi açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.5.** Oosit sayı ve kalitesi ile ilgili veriler.

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p
<b>M2 OOSİT</b>	Ort ±s.s.	5,95±2,81	5,32±2,45	5,88±3,24	5,49±3,15	,617
	Med (Min-Max)	6 (1-13)	5 (2-10)	5 (1-16)	5 (1-14)	
<b>M1 OOSİT</b>	Ort ±s.s.	2,20 ±1,65	1,69±0,751	1,61±1,09	1,82±1,43	,556
	Med (Min-Max)	2 (1-7)	2 (1-3)	1 (1-8)	1 (1-12)	
<b>GV OOSİT</b>	Ort ±s.s.	2,13±0,991	2,33±1,506	1,95±1,647	1,62±1,324	,113
	Med (Min-Max)	2 (1-4)	2 (1-5)	1 (1-7)	1 (1-8)	

Tablo 4.6'da hastaların 2PN sayıları ve 2. gün transfer yapılan hastaların toplam embriyo sayısı ve dağılımı gösterilmektedir. Gruplar arasında bu parametreler açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.6.** 2PN sayıları ve 2. gün embriyo sayı ve kalitesi.

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p
2PN sayısı	Ort ±s.s.	3,41±2,04	3,11±1,41	3,76±2,51	3,67±2,62	,914
	Med (Min-Max)	3 (1-8)	3 (1-6)	3 (1-12)	3 (0-14)	
2. gün toplam G1 embriyo sayısı	Ort ±s.s.	2,68±1,916	2,25±1,39	2,47±1,807	2,59±2,078	,963
	Med (Min-Max)	2 (1-8)	2 (1-5)	2 (1-10)	2 (1-13)	
2. gün toplam G2 embriyo sayısı	Ort ±s.s.	2,21±0,856	1,13±0,354	1,85±1,245	1,77±1,252	,286
	Med (Min-Max)	1,5 (1-3)	1 (1-2)	1 (1-6)	1 (1-9)	
2. gün toplam G3 embriyo sayısı	Ort ±s.s.	1,40±0,548	1,33±0,577	1,37±0,597	1,42±0,806	,982
	Med (Min-Max)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-3)	1 (1-4)	

3. gün embriyo transferi yapılan hastalarda toplam embriyo sayısı ve kalitesi arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Grade 3 embriyo grup 2’de saptanmadığı için hesaplamalarda ihmal edilmiştir.

**Tablo 4.7.** 3. gün transfer yapılan hastaların toplam embriyo sayı ve grade dağılımı.

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p
3.gün toplam Grade 1 embryo	Ort ±s.s.	3±2	2,63±1,188	2,03±1,20	2,41±1,87	,319
	Med (Min-Max)	3 (1-7)	3 (1-4)	2 (1-6)	2 (1-10)	
3.gün toplam Grade 2 embryo	Ort ±s.s.	2±0,775	1,75±0,957	1,76±1,327	2,42±1,850	,147
	Med (Min-Max)	2 (1-3)	1,5 (1-3)	1 (1-6)	2 (1-9)	
3.gün toplam Grade 3 embryo	Ort ±s.s.	1,29±0,488	■	1,87±1,457	1,68±0,905	,567
	Med (Min-Max)	1 (1-2)		1 (1-6)	1,5 (1-5)	

■ ‘Grup 2 için ihmal edilmiştir.’

Çalışmaya dahil edilen hastalarda 5.gün embriyo transferi, grup 3 ve grup 4’de izlendi. Grup 1 ve grup 2’de 5. gün transferi izlenmedi. 5. gün embriyo transferi yapılan hastalarda iki grup arasında toplam embriyo sayısı ve kalitesi anlamlı ( $p > 0,05$ ) farklılık göstermedi ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.8.** 5. gün transfer yapılan hastaların toplam embriyo sayı ve kalitesi dağılımı.

		Grup 3	Grup 4	p
5. gün toplam iyi kalite embryo	Ort ±s.s.	2,14±1,46	2±1,35	,925
	Med (Min-Max)	1,5 (1-5)	2 (1-7)	
5. gün toplam orta kalite embryo	Ort ±s.s.	1,8±,837	1,57±,535	,651
	Med (Min-Max)	2 (1-3)	2 (1-2)	
5. gün toplam kötü kalite embryo	Ort ±s.s.	2,14±1,46	2±1,35	,925
	Med (Min-Max)	1,5 (1-5)	2 (1-7)	

Gruplar arasında transfer edilen embriyo sayısı, transfer edilen embriyo grade ortalaması, embriyo transfer günü anlamlı ( $p > 0,05$ ) farklılık göstermedi.

**Tablo 4.9.** Transfer verileri.

		Grup 1	Grup 2	Grup3	Grup 4	p
Transfer edilen embriyo sayısı	1 n-%	26 %10,6	12 %4,9	83 %33,9	124 %50,6	,358
	2 n-%	9 %8,3	6 %5,5	24 %22	70 %64,2	
	3 n-%	2 %11,1	1 %5,6	5 %27,8	10 %55,6	
Transfer edilen embriyo grade ortalaması	Ort $\pm$ s.s. Med(Min-Max)	1,455 $\pm$ 0,604 1 (1-3)	1,139 $\pm$ 0,287 1 (1-2)	1,314 $\pm$ 0,477 1 (1-3)	1,456 $\pm$ 0,628 1 (1-4)	,098
Embriyo transfer günü	Ort $\pm$ s.s. Med(Min-Max)	2,76 $\pm$ 0,830 3 (2-5)	2,58 $\pm$ 0,769 2 (2-5)	2,95 $\pm$ 1,01 3 (2-5)	295 $\pm$ 0,968 3 (2-5)	,321

Çalışmaya alınan hastalarda endometriyum kalınlığı ve endometriyum paterni anlamlı ( $p > 0,05$ ) farklılık göstermedi.

**Tablo 4.10.** Endometriyum kalınlığı ve paterni.

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p
Endometriyum kalınlığı	Ort $\pm$ s.s. Med (Min-Max)	10,5 $\pm$ 1,75 10,8 (6,5-14)	10,12 $\pm$ 1,95 10 (6,5-14)	10,35 $\pm$ 2,29 10,3 (5,6-19,9)	9,82 $\pm$ 1,92 9,8 (4-18)	,053
Endometriyum paterni	NON T n-% TRİPLE n-%	30 %81,1 7 %18,9	15 %78,9 4 %21,1	85 %75,9 27 %24,1	165 %80,9 39 %19,1	,759

Grup 1’de ikiz gebelik sayısı 3, grup 3’de 6, grup 4’de ise 3 ikiz gebelik görülmüştür. Grup 2’de ise hiç ikiz gebelik görülmemiştir. İkiz gebelik sayı azlığı nedeniyle istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır.

Biyokimyasal gebelik için gruplar değerlendirildiğinde grup 1’de 1 (%2,7), grup 3 de 3 (%2,7), grup 4’de 8 (%3,9) biyokimyasal gebelik izlendi. Grup 2’de ise biyokimyasal gebelik izlenmedi. Sayı azlığı nedeniyle biyokimyasal gebelikler değerlendirilmedi.

Fertilizasyon oranları Tablo 4.11’de özetlenmiştir. Grup 1’de fertilizasyon oranı %60,3 $\pm$ 28,7, Grup 2’de %62,6 $\pm$ 21,1, Grup 3’de %66,3 $\pm$ 26,1, Grup 4’de 69,5 $\pm$ 29,1 olarak bulundu. Fertilizasyon oranı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.11.** Fertilizasyon oranları.

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p
Fertilizasyon oranı (%)	Ort $\pm$ s.s. Med(Min-Max)	60,3 $\pm$ 28,7 57,1 (11-100)	62,6 $\pm$ 21,1 60 (13-100)	66,3 $\pm$ 26,1 66,6 (17-120)	69,5 $\pm$ 29,1 71,4(0-150)	,248

**Tablo 4.12.** ICSI sonuçları.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p
	n - %	n - %	n - %	n - %	
Gebelik olmayanlar	28 - %75,7	17 - %89,5	83 - %74,1	153 - %75	,541
GS izlenenler	8 - %21	2 - %10	26 - %23,1	42 - %20,6	,655
Klinik gebelikler	8 - %21,6	2 - %10,5	26 - %23,2	39 - %19,1	,587
Devam eden gebelikler ve canlı doğumlar	8 - %21,6	2 - %10,5	23 - %20,5	31 - %15,2	,466

ICSI sonuçları açısından gruplar arasında parametreler değerlendirildiğinde anlamlı fark izlenmedi. Grup 1'de 28 (%75,7), grup 2'de 17 (%89,5), grup 3'de 83 (%74,1), grup 4'de 153 (%75) hastada gebelik izlenmedi. Grup 1'de 8 (%21,6), grup 2'de 2 (%10,5), grup 3'de 26 (%23,2), grup 4'de 39 (%19,1) hastada klinik gebelik izlendi. Devam eden gebelikler ve canlı doğumlar birlikte değerlendirildiğinde Grup 1'de 8 (%21,6), grup 2'de 2 (%10,5), grup 3'de 23 (%20,5), grup 4'de 31 (%15,2) hastada devam eden gebelik, canlı doğum izlendi. Gruplar arasında gebelik yokluğu, klinik gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p > 0,05$ ).



## 5. TARTIŞMA

Çiftlerin yaklaşık %15'i korunmasız bir cinsel hayata rağmen ilk bir yıl içerisinde çocuk sahibi olamamaktadırlar. Olguların %20'sinde erkek faktörü tek başına sorumlu bulunurken, %30-40'ında kadın faktörüne eşlik eden bir patoloji mevcuttur. Dolayısıyla, infertil çiftlerin yarısında erkek faktörü söz konusudur (183). Bu nedenle erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde kullanılan ilk ve temel test standart semen analizidir. Tüm infertil erkeklerin değerlendirilmesinde kullanılmalıdır (10). İnfertil erkekler sperm sayısı baz alınarak, WHO 2010 kriterlerine göre, sperm sayısı >15 milyon/ml olanlar, NZS (Normozospermi); sperm sayısı 5-15 milyon/ml arasında olanlar, hafif OZS (Oligozospermi); sperm sayısı <5 milyon/ml arasında olanlar, şiddetli OZS (Oligozospermi); ejakülatta sperm olmayan hastalar ise AZO (Azoospermi) olarak gruplandırılmaktadır (110,119). Genel erkek popülasyonunun %1'inde azospermi izlenirken, infertil erkeklerin %10-15'inde azospermi gözlenmiştir (184).

1976'da ilk canlı tüp bebek doğumunu takiben yıllar içinde yardımcı üreme tedavi (YÜT) yöntemlerinde oldukça köklü değişiklikler olmuştur (185). ICSI'nin gelişimi yardımcı üreme teknikleri alanında yeni bir çağ yaratmış ve erkek infertilitesinde yardımcı üreme tekniği protokollerinde önemli değişiklikler oluşturmuş ve şiddetli erkek infertilitesinin tedavisinde önemli bir ilerleme sağlamıştır (186). Genel olarak geleneksel IVF tedavisi ile karşılaştırıldığında ICSI tedavisi erkek infertilitesinde oosit başına daha yüksek fertilizasyon oranlarına ulaşmıştır (187). Bu yöntem ejakulatta şiddetli oligoastenoteratozospermisi olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak sunulmaktadır (188). Oligoastenospermi gibi şiddetli vakalar bile ICSI ile başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir (187). Azospermik erkeğin testisinden elde edilen spermatozoa kullanılarak 1993 yılında ilk başarılı gebelik gerçekleştirilmiştir (188).

Erkek faktörleri ya da anormal semen parametrelerinin bulunduğu durumlarda ICSI artarak kullanılmaktadır. ICSI sonuçları ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır fakat ICSI sonuçlarının analizinde erkek infertilitesinin rolü daha az belirgindir. ICSI evli çiftlerde, sadece erkek faktöründe değil aynı zamanda kadın faktöründe ve ikisinin beraber olduğu durumlarda da olası canlı doğumlarda artmaya neden olmuştur. Tek başına erkek faktörünün ICSI başarısı çok açık değildir. Sperm kaynağı ve infertilitenin tipi nadiren incelenmiş, potansiyel önemli sonuçlara ulaşılammıştır (189).

Fakat geniş serilerde Van Steirtegmen ve arkadaşları ICSI kullanılan erkek infertilitesinde yüksek başarı oranı elde etmişlerdir (190).

Sperm morfoloji ve motilitesinin ICSI sonrası fertilizasyon oranlarına etkisi rapor edilmiştir (187). Ancak sadece birkaç çalışmada sperm konsantrasyonu ve motilitesinin ICSI sonuçlarına etkisi araştırılmıştır. Aynı zamanda sperm kaynağının ICSI başarı oranlarına etkisi hakkında tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir.

Bizim çalışmamız, temelde, anormal semen parametreleri olan ejakulat spermi ve TESE ile elde edilen testiküler sperm kullanılan şiddetli erkek infertilitesi ile semen parametreleri normal olan açıklanamayan infertilite olgularının IVF sonuçları açısından değerlendirilmesi esasına dayanmaktadır.

Kadın yaşının artması ile gebelik oranları azalmaktadır. Menopozun başlamasından yıllar önce düzenli ovuluar siklusların devam etmesine rağmen kadın fertilitesi azalmaya başlar. Yapılan çalışmalarda fertilitenin artan kadın yaşı ile azaldığı saptanmıştır. IVF sikluslarında ileri yaşın gebelik oranları üzerine olumsuz etkisi vardır (191).

Ege N ve arkadaşları 2002 yılında 454 ICSI siklusunu değerlendirmiş, hastaları normal ve anormal ejakulat spermi, nonobstrüktif azospermik hastalardan elde edilen testiküler sperm kullanılanlar olarak 3 grupta incelemiştir. Bu çalışmada azospermi nedeniyle ICSI uygulanan grubun yaş ortalaması  $28,7\pm 3,5$  yıl, oligospermi nedeniyle ICSI uygulanan grubun yaş ortalaması  $29,7\pm 3,5$  yıl, normal ejakulat spermi kullanılarak ICSI uygulanan grubun yaş ortalaması  $29,6\pm 4,06$  yıl olarak bulmuşlardır (192). Bizim çalışmamızda grup 1'in yaş ortalaması  $28.89\pm 4.06$  (20-37) yıl, grup 2'nin yaş ortalaması  $28.11\pm 4.06$  (20-37) yıl, grup 3'ün yaş ortalaması  $29,54\pm 3,98$  (20-37) yıl, grup 4'ün yaş ortalaması ise  $31,59\pm 3,775$  (22-39) yıl olarak bulundu. Yaş ortalaması literatürle uyumlu olup, bizim çalışmamızda gruplar arasında yaş ortalamasında anlamlı fark izlenmiştir ( $p<0,05$ ). Açıklanamayan infertilite nedeniyle ICSI yapılan grupta yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur.

Orhan Bükülmaz ve arkadaşları 1998 yılında yaptıkları bir çalışmada sperm orijininin (testiküler veya ejakulat spermi) ICSI sonuçlarına olan etkisini araştırmışlardır. Ejakulat spermi, azospermik hastalardan elde edilen testiküler sperm ve şiddetli oligoastenoteratospermik hastalardan elde edilen sperm ile yapılan toplam 890 embriyo transfer siklusunu retrospektif olarak incelemiştir. Gruplar arasında fertilizasyon oranlarını ve klinik gebelik oranlarını karşılaştırmışlar ve sonuçlar

açısından azospermik hastalardan elde edilen testiküler sperm, ejakulat sperm kadar etkili bulmuşlardır (193).

Bizim çalışmamızda da gruplar arasında fertilizasyon oranları (%60,3, %62,6, %66,3, %69,5) ve klinik gebelik oranları (%21,6, %10,5, %23,2, %19,1) açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Benzer şekilde Tsai CC ve arkadaşlarının 2011 yılında şiddetli oligoastenospemik 65 hasta ve TESE yapılan azospermik 126 hastayla yaptıkları retrospektif çalışmada da klinik sonuçlar açısından fark bulamamışlardır. Fertilizasyon oranları (%91.3 vs. %90.8) ve klinik gebelik oranları (%46.6 vs. %39.7) açısından fark görülmemiştir (194).

Çalışmamıza benzer şekilde, 2012 yılında Seçkin B. ve arkadaşları erkek infertilitesi nedeniyle intrasitoplasmik sperm enjeksiyonu uygulanan hastalarda, ejakulat ve testis kaynaklı spermin tedavi sonuçlarına olan etkisini karşılaştırmışlardır. Toplam 141 çift bu retrospektif çalışmaya dahil edilmiştir. Grup 1 (n=87) ejakülatan sperm elde edilen ciddi oligoastenoteratospermi olguları (Ejakülatuar Sperm Grubu), grup 2 (n=54) cerrahi yolla testisten sperm elde edilen non-obstrüktif azospermi olguları (Testiküler Sperm Grubu) olarak belirlenmiştir. Fertilizasyon oranları ve klinik gebelik oranları açısından gruplar karşılaştırılmış, fertilizasyon oranı ejakülatuar sperm grubunda daha yüksek olarak bulunmuştur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (%59,91±22,01'e karşılık %52,49±22,87,  $p=0,058$ ). Aynı zamanda klinik gebelik oranları açısından ise gruplar arasında istatistiksel anlamda farklılık gözlenmemiştir (195).

Ghazzawi ve ark; fertilizasyon ve gebelik oranlarını testiküler, ejakulat ve epididimal sperm kullanılan gruplarla karşılaştırdığı çalışmada gruplar arasında farklılık görülmemiştir. Ancak bizim çalışmamızdan farklı olarak, diğer gruplarla karşılaştırıldığında transfer edilen embriyo başına canlı doğum testiküler sperm kullanılan grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur (196).

Fertilizasyon oranları açısından Hiroma Hashimoto ve arkadaşları oligosperminin şiddetinin ICSI sonuçlarına olan etkisini araştırmışlar, bizim çalışmamızdan farklı olarak çok şiddetli oligospermi (0 to  $<1 \times 10^6/ml$ ) grubunda 2PN sayısı anlamlı düşük bulunmuş ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi klinik gebelik oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (197).

Benzer şekilde Loutradi KE ve ark. semen parametrelerine göre hastaları gruplara ayırarak incelemiş, semen kalitesi azaldıkça fertilizasyon oranları azalırken, klinik gebelik oranları arasında fark bulunmamıştır (198).

Demir B ve ark. 2012 yılında 91 ICSI siklusunu 2 gruba ayırarak incelemiş; ilk grubu nonobstrüktif azospermi nedeniyle testiküler sperm kullanılan 38 hasta, diğer grubu ise şiddetli oligospermi (< 100,000/ml) nedeniyle ejakulat spermi kullanılan hastalar oluşturmuştur. Fertilizasyon oranları testiküler sperm kullanılan grupta anlamlı olarak düşük saptanmıştır (199).

Benzer şekilde Ubaldi F ve arkadaşları da azospermik hastalarda fertilizasyon oranlarını ejakulat spermi kullanılan hastalardan daha düşük bulmuşlardır (200).

Verza S Jr ve ark; oligoastenoteratozoospermik ve non-obstrüktif azospermik hastalarda fertilizasyon oranlarını anlamlı oranda düşük bulmuşlardır. Gebelik oranları ise non-obstrüktif azospermik hastalarda daha düşük bulunmuştur (201).

Aboulghar MA ve ark; 366 ICSI siklusunu gebelik ve fertilizasyon oranları açısından retrospektif olarak analiz etmişlerdir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak azospermi nedeniyle testiküler sperm kullanılan grupta fertilizasyon oranlarını diğer gruplara göre daha düşük bulmuşlardır. Ancak testiküler sperm kullanılan hastalar ile anormal parametrelere sahip ejakulat spermi kullanılan hastalar arasında fertilizasyon oranları ve gebelik oranları açısından anlamlı fark bulamamışlardır (202).

2014 yılında Galia Oron ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, testiküler sperm ve şiddetli oligoteratoastenospemik ejakulat spermi kullanılan 242 siklusu ICSI sonuçları açısından değerlendirmişler, fertilizasyon oranlarını testiküler sperm grubunda daha düşük bulmuşlardır (203).

Bizim çalışmamızda bir diğer parametre olan gruplar arasında devam eden gebelik ve canlı doğum oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

2014 yılında Galia Oron ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelik sonuçları açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir (203).

Schlegel PN ve arkadaşları 1997 yılında yaptıkları çalışmada TESE yapılan çiftlerin yarısında klinik gebelik, %40'ında devam eden gebelik ve doğum olabileceği sonucuna ulaşmışlardır (204). Bizim çalışmamızda TESE yapılan çiftlerin %21,6'sında klinik gebelik, yine aynı oranda devam eden gebelik ve doğum olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Bizim çalışmamızdan farklı olarak 2000 yılında Strassburger ve arkadaşları sperm sayısının ICSI sonuçlarına etkisini araştırmak için 1000 ICSI siklusunu incelemişler, aşırı derecede düşük sperm sayısının ICSI sonuçlarını olumsuz etkilediği sonucuna ulaşmışlardır (205).

Nagy ZP ve ark; 966 mikro injeksiyon siklusunu fertilizasyon, embriyo gelişimi ve gebelik oranları açısından retrospektif olarak analiz etmişler, üç temel sperm parametreleri arasındaki ilişkiyi (toplam sperm sayısı, sperm hareketliliği ve morfoloji) ve ICSI sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Sperm bozukluğunun boyutu ve tipinin ICSI sonuçlarına önemli etkisinin olmadığı sonucuna ulaşmışlardır. Sadece bir hareketsiz (muhtemelen ölü) sperm oosit içine enjekte edildiği durumda ICSI sonucuna kuvvetle olumsuz etkisi vardır. Dolayısıyla başarılı ICSI için esas kriter, mikro-enjeksiyon için kullanılan oosit başına en az bir canlı spermin olması gerektiği sonucuna ulaşmışlardır (206).

Mansour RT ve ark; semen parametrelerinin fertilizasyon ve gebelik oranlarına olan etkisini araştırmış, morfolojisi iyi canlı sperm kullanıldığı zaman semen parametrelerinin bu oranları etkilenmediği sonucuna ulaşmışlardır (207).

Çalışmamızda anormal parametreleri olan ejakulat spermi ve testiküler sperm kullanılan şiddetli erkek infertilitesi açıklanamayan infertilite ile karşılaştırıldığı zaman ICSI sonuçları (fertilizasyon oranı, klinik gebelik oranı, devam eden gebelik ve canlı doğum oranları) açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak, erkek infertilitesi ne kadar şiddetli olsa da, oosit başına tek bir canlı sperm varlığı durumunda semen parametreleri ve kaynağı ICSI başarısını etkilememektedir.

## 6. SONUÇLAR

İnfertilite nedeniyle tüp bebek merkezlerine başvuran hastaların yaklaşık %50'sinde tek başına ya da kadın faktörünün de eşlik ettiği erkek infertilitesi söz konusudur. Bu nedenle infertilite kliniklerine erkek infertilitesi nedeniyle başvuran hastaların ICSI tedavisinde tedavi başarısını öngörme ve tedavi başarısı açısından bilgilendirilmesi önemlidir.

Çalışmamızda kadın yaşı, vücut kitle indeksi, infertilite tipi, infertilite süresi, ilk değerlendirmedeki bazal FSH, LH, E2, hCG verildiği gündeki E2 konsantrasyonları, tedavi tipleri, tedavi süresi, tedavide kullanılan toplam ilaç dozları, toplanan oosit sayı ve kalitesi, 2PN sayısı, 2. gün, 3. gün ve 5. gün transferlerinde toplam embriyo sayı ve kalitesi, transfer edilen embriyo sayısı, kaçınıcı gün transfer yapıldığı, transfer edilen embriyo grade ortalaması, endometriyum kalınlığı ve paterni, ikiz gebelikler, biyokimyasal gebelikler, klinik gebelikler, 12 hafta ve üzeri devam eden gebelikler ve canlı doğum gibi faktörler gruplar arasında karşılaştırıldı. Değerlendirdiğimiz tüm faktörleri irdelerek hafif ve şiddetli erkek infertilitesinin ve açıklanamayan infertilitenin ICSI tedavisinde başarı oranları üzerine olan etkisi araştırıldı.

Kadın yaşının artması ile gebelik oranları azalmaktadır. IVF sikluslarında ileri yaşın gebelik oranları üzerine olumsuz etkisi vardır. Çalışmamızda kadın yaşı açıklanamayan infertilite nedeniyle ICSI uygulanan grupta anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Bu sonuç ICSI başarısını etkileyebilmektedir. Aynı yaş gruplarında açıklanamayan infertilite nedeniyle yapılan ICSI sikluslarında daha iyi klinik sonuçlara ulaşılabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda normal olmayan semen analizine sahip ejakulat spermi ve TESE ile elde edilen testiküler sperm kullanılan şiddetli erkek infertilitesi ile açıklanamayan infertilite nedeniyle ICSI uygulanan hastalarda klinik sonuçlar açısından (fertilizasyon oranı, klinik gebelik oranı, devam eden ve canlı doğum oranları) anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamız göstermiştir ki erkek infertilitesi ne kadar şiddetli olsa da TESE işleminde sperm bulunması durumunda, semen parametreleri ICSI başarısını olumsuz etkilememektedir. Bu sonuçlar literatürdeki birçok çalışma ile benzer olsa da, bazı çalışmalarda farklı sonuçlara da ulaşılmıştır. Bu yüzden daha fazla hasta sayısı ile yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 7. ÖZET

### Hafif ve Şiddetli Erkek İnfertilitesi ile Açıklanamayan İnfertilitenin IVF Sonuçları Açısından Değerlendirilmesi

**Amaç:** Çalışmamızda azospermi, kriptozoospermi, şiddetli oligoastenoteratozoospermi ile açıklanamayan infertilite nedeniyle IVF/ICSI yapılan hastalarda tedavi sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Mart 2008 - Aralık 2014 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Merkezi'ne başvuran, çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan ve ICSI uygulanan 372 hasta alındı. Hastalar 4 gruba ayrılarak değerlendirildi. Grup 1 azospermi nedeniyle TESE spermi kullanılan 37 hasta, grup 2 azospermik olan ancak yıkama sonrası pelette 1-2 sperm izlenen 19 hasta, grup 3 total progresif sperm sayısı (TPSS) 5 milyon ve altında olan 112 hasta ve grup 4 ise açıklanamayan infertilite nedeniyle ICSI uygulanan 204 hasta tarafından oluşturuldu.

**Bulgular:** Fertilizasyon oranları grup 1'de %60,3, grup 2'de %62,6, grup 3'de %66,3, grup 4'de %69,5 olarak saptandı. Klinik gebelik oranları sırası ile %21,6, %10,5, %23,2, %19,1 ve devam eden gebelik ve canlı doğum oranları ise yine sırasıyla %21,6, %10,5, %20,5, %15,2 olarak bulundu.

**Sonuçlar:** Azospermi, kriptozoospermi, şiddetli oligoastenoteratozoospermi ile açıklanamayan infertilite nedeniyle ICSI uygulanan hastalarda fertilizasyon oranları, klinik gebelik oranları, devam eden gebelik ve canlı doğum oranları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Başarılı ICSI için esas kriter, mikro-enjeksiyon için kullanılan oosit başına en az bir canlı spermin olması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Erkek infertilitesi, ICSI, fertilizasyon oranları, gebelik oranları.

## 8. ABSTRACT

### **Evaluation of IVF Results Between Mild and Severe Male Factor Infertility and Unexplained Infertility**

**Objective:** In our study, it is aimed to compare the treatment outcomes of the patients undergoing IVF / ICSI due to azospermia, cryptozoospermia, severe oligoasthenoteratospermia or unexplained infertility.

**Materials and Methods:** 372 patients undergoing ICSI and meeting study inclusion criteria who submitted to Akdeniz University School of Medicine, Obstetrics and Gynecology Department IVF Center between March 2008 and December 2014 were enrolled in the study. The patients were evaluated by dividing into four groups. Group 1 consisted of 37 patients using TESE sperms due to azospermia, Group 2 consisted of 19 patients with azospermia in whom 1-2 sperms were seen on pellet after centrifugation, Group 3 consisted of 112 patients who had 5 million or less total progressive sperm count (TPSC) and Group 4 consisted of 204 patients undergoing ICSI for unexplained infertility.

**Results:** Fertilisation rates were found as 60.3% in Group 1, 62.6% in Group 2, 66.3 in Group 3 and 69.5 in Group 4. Clinical pregnancy rates were 21.6%, 21.5%, 23.2%, 19.1% and ongoing pregnancy and live birth rates were 21.6%, 10.5%, 20.5%, 15.2% respectively.

**Conclusions:** No statistically significant differences were found between the groups with regard to fertilisation rates, clinical pregnancy rates, ongoing and live birth rates among patients undergoing ICSI due to unexplained infertility, azoospermia, cryptozoospermia and severe oligoasthenoteratospermia. It has been concluded that at least one alive sperm is needed for each oocyte used for micro-injection, the main criteria for a successful ICSI.

**Key words:** Male infertility, ICSI, fertilisation rates, pregnancy rates.



## 9. KAYNAKLAR

1. Günalp İ. Fertilité ve Sterilité, Modern Üroloji Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Ankara 1975; 1013-43.
2. te Velde ER, Eijkemans R, Habbema HD. Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction. *Lancet* 2000; 355: 1928-9.
3. Howards SS. Treatment of Male Infertility, *New England J Med* 1995; 332: 312-7.
4. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000056.
5. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 1991; 56 (2): 192-3.
6. Chandra A, Mosher WD. The demography of infertility and the use of medical care for infertility. *Infert Reprod Med Clin North Am* 1994; 5: 283-96.
7. Comhaire FH. Towards More Objectivity in Diagnosis and Management of Male-Infertility. *International Journal of Andrology* 1987; 3-53.
8. Elliasson R. Biochemical analyses of human semen in the study of physiology and pathophysiology of the male accessory genital glands. *Fertil Steril* 1968; 19(3): 344-9.
9. Zavos PM. Seminal parameters of ejaculates collected from oligospermic and normospermic patients via masturbations. *Fertil Steril* 1985; 44: 517-20.
10. Sigman M, Baazeem A, Zini A. Semen analysis and sperm function assays: what do they mean? *Semin Reprod Med* 2009; 27(2): 115-23.
11. Guzick DS. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1388-93.
12. Schwarzer JU, Fiedler K, v Hertwig I, Krüsmann G, Würfel W, Schleyer M, et al. Sperm retrieval procedures and intracytoplasmic spermatozoa injection with epididymal and testicular sperms. *Urol Int* 2003; 70(2): 119-23.
13. Sullivan R, Frenette G, Girouard J. Epididymosomes are involved in the acquisition of new sperm proteins during epididymal transit. *Asian J Androl* 2007; 9(4): 483-91. Review.
14. Bartoov B, Bertovitz A, Eltes F. Selection of spermatozoa with normal nuclei to improve the pregnancy rate with intracytoplasmic sperm injection. *N Engl J Med* 2001; 345: 1067-8.
15. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008; 89(6): 1603.
16. Cramer DW, Walker AM, Schiff I. Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy. *Fertil Steril* 1979; 32: 80-6.
17. Zinaman MJ. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 1996; 65(3): 503-9.

18. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril* 2006; 86(5 Suppl 1): 264-7.
19. Gnoth C. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod* 2003; 18(9): 1959-66.
20. Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol* 2004; 103(1): 51-6.
21. Maroulis GB. Effect of aging on fertility and pregnancy. *Seminars Reprod Endocrinol* 1991; 9: 165.
22. Garenne ML, Frish RE. Natural Fertility. *Infertility Reproductive Med. Clin North America* 1994; 5: 259-82.
23. Tietze C. Reproductive span and role of reproduction among Hutterite women. *Fertil Steril* 1957; 8: 89-97.
24. Gosden RG. Maternal age: a major factor affecting the prospects and out come of pregnancy. *Ann NY Acad Sci* 1985; 442: 45-57.
25. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319: 189-94.
26. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive, E. and Infertility, Optimizing natural fertility. *Fertil Steril* 2008; 90(5 Suppl): 1-6.
27. Ryley DA, Bayer SR, Eaton A. Influence of body mass index (BMI) on the outcome of 6827 IVF cycles. *Fertil Steril* 2004; 82: 38-9.
28. Smoking and Women's Health. Education Bulletin, number 240. American Collage of Obstetricians and Gynecologists 1997.
29. Bolúmar F, Olsen J, Rebagliato M. Caffeine intake and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity. European Study Group on Infertility Subfecundity. *Am J Epidemiol* 1997; 145(4): 324-34.
30. Emanuele MA, Wezeman F, Emanuele NV. Alcohol's effects on female reproductive function. *Alcohol Res Health* 2002; 26(4): 274-81.
31. Chen TH, Chang SP, Tsai CF. Prevalence of depressive and anxiety disorders in an assisted reproductive technique clinic. *Hum Reprod* 2004; 19: 2313-8.
32. Domar AD. Infertility and the mind / body connection. *The Female Patient* 2005; 30: 24-8.
33. Boivin J, Schmidt L. Infertility-related stress in men and women predicts treatment outcome 1 year later. *Fertil Steril* 2005; 83 (6): 1745-52.
34. te Velde E, Burdorf A, Nieschlag E. Is human fecundity declining in Western countries? *Hum Reprod* 2010; 25(6): 1348-53.
35. Acosta AA. Recent Advances in Medically Assisted Conception - Introduction. *Who Technical Report Series* 1992(820): 1-1.

36. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Solues MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 952-7.
37. Kamath MS, Bhattacharya S. Demographics of infertility and management of unexplained infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012; 26: 729-38.
38. Levi AJ, Raynault MF, Bergh PA, Drews MR, Miller BT, Scott RT Jr. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril* 2001; 76(4): 666-9.
39. Adashi EY, Hillard PA. Infertility. In: Olive DL, Berek JS (eds), *Novac Gynecology* (12th ed) Williams & Wilkins Baltimore 1998, 918-25.
40. Unuane D. Endocrine disorders & female infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(6): 861-73.
41. Solues MR. Prevention of infertility. *Fertil Steril* 1988; 49: 582-4.
42. Malcolm CE, Cumming DC. Does anovulation exist in eumenorrhic women? *Obstet Gynecol* 2003; 102(2): 317-8.
43. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 604-6.
44. Speroff L, Glass N.H. Kase R.G. *Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility* (7nd ed) Lippincolt Williams Wilkins Philadelphia 2007.
45. Rossmannith WG. Ultradian and circadian patterns in luteinizing hormone secretion during reproductive life in women. *Hum Reprod* 1993; 8: 77-83.
46. World Health Organization. Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol 17b luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and progesterone. *Am J Obstetrics and Gynecology* 1980; 138: 383-90.
47. Hoff JD, Quigley ME, Yen SSC. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clinic Endocrinology Metabolism* 1987; 57: 792-6.
48. Miller PB, Soules MR. The usefulness of urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 13.
49. Martinez AR, Bernardus RE, Vermeiden JP, Schoemaker J. Time schedules of intrauterine insemination after urinary luteinizing hormone surge detection and pregnancy results. *Gynecol Endocrinol* 1994; 8: 1.
50. Guida M, Tommaselli GA, Palomba S. Efficacy of methods for determining ovulation in a natural family planning program. *Fertil Steril* 1999; 72: 900-4.
51. Bauman JE. Basal body temperature: unreliable method of ovulation detection. *Fertil Steril* 1981; 36(6): 729-33.
52. Abraham GE, Maroulis GB, Marshall JR. Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurements of plasma progesterone. *Obstet Gynecol* 1974; 44: 522.

53. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J* 1984; 288: 7.
54. Balasch J, Fabregues F, Creus M, Vanrell JA. The usefulness of endometrial biopsy for luteal phase evaluation in infertility. *Hum Reprod* 1992; 7(7): 973-7.
55. Filicori M, Butler JP, Crowley WF. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human: evidence for pulsatile progesterone secretion. *J Clin Invest* 1984; 73: 1638-47.
56. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect: The sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril* 1994; 62: 54.
57. Novak's Gynecology 13th Edition Chapter 27 Jonathan S. Berek. Lippincott Williams & Wilkins 2004.
58. Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ, Lessey BA, Novotny DB, Ireland K, Zeng D, Fritz MA. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril* 2004; 81(5): 1333-43.
59. O'Herlihy C, de Crespigny LC, Lopata A. Preovulatory follicle size: comparison of ultrasound and laparoscopic measurements. *Fertil Steril* 1980; 34: 24-6.
60. Kerin JF, Edmonds DK, Warner GM. Morphological and functional relations of graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements. *Br J Obstetrics Gynaecology* 1981; 88: 81-90.
61. Katz E. The luteinized unruptured follicle and other ovulatory dysfunctions. *Fertil Steril* 1988; 50: 839-50.
62. Westrom L. Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries, *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 880.
63. Westrom L. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 707.
64. Westrom L. Effect of pelvic inflammatory disease on fertility, *Venereology* 1995; 8: 219.
65. Westrom L, Joesoef R, Reynolds G, Hagdu A, Thompson SE. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Trans Dis* 1992; 19: 185.
66. Westrom LV. Sexually transmitted diseases and infertility. *Sex Trans Dis* 1994; 21: 32.
67. Schlaff WD, Hassiakos DK, Damewood MD, Rock JA. Neosalpingostomy for distal tubal obstruction: prognostic factors and impact of surgical technique. *Fertil Steril* 1990; 54: 984.
68. Krynicki E, Kaminski P, Szymanski R, Gasior W, Marianowski L. Comparison of hysterosalpingography with laparoscopy and chromopertubation. *J Am Assoc Gynecol Laparasc* 1996; 3: 22-3.
69. Strandell A. Hydrosalpinx and IVF outcome: cumulative results after salpingectomy in a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2001; 16(11): 2403-10.

70. Johnson N. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD002125.
71. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56(8): 483-91.
72. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000; 73(1): 1-14.
73. Richards PA, Richards PD, Tiltman AJ. The ultrastructure of fibromyomatous myometrium and its relationship to infertility. *Human Reproduction Update* 1998; 4: 520-5.
74. Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL. Uterine fibroids: a clinical review. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(4): 285-98.
75. Vercellini P, Maddelena S, De Giorgi O. Abdominal myomectomy for infertility: a comprehensive review. *Human Reproduction* 1998; 13: 873-9.
76. Shalev J, Meizner I. Predictive value of transvaginal sonography performed routine diagnostic hysteroscopy for evaluation of infertility. *Fertil Steril* 2000; 73: 412-7.
77. Kim MR, Kim YA, Jo MY. High frequency of endometrial polyps in endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10(1): 46-8.
78. Ismajovich B, Lidor A, Confino E, David MP. Treatment of minimal and moderate intrauterine adhesions (Asherman's syndrome). *J Reprod Med* 1985; 30: 769-72.
79. Fishel S, Aslam I, Lisi F, Rinaldi L, Timson J, Jacobson M, et al. Should ICSI be the treatment of choice for all cases of in vitro conception? *Hum Reprod* 2000; 15: 1278-83.
80. The practice Committee of the American Society for reproductive medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2004; 82: 40-5.
81. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetics Studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 327-31.
82. Guidice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364: 1789-99.
83. Naples JD, Batt RE, Sadigh H. Spontaneous abortion rate in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 509-12.
84. Olive DL, Franklin RR, Gratkins LV. The association between endometriosis and spontaneous abortion. A retrospective clinical study. *J Reprod Med* 1982; 27: 333-6.
85. Wheeler JM, Johnston BM, Malinak LR. The relationship of endometriosis to spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1983; 39: 656-60.
86. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, Bossuyt PM, Habbema JD, Eijkemans MJ, Schols WA, Burggraaff JM, van der Veen F, Mol BW; CECERM (Collaborative Effort for Clinical Evaluation in Reproductive Medicine). Effectiveness of intrauterine insemination in subfertile couples with an isolated cervical factor: a randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2007; 88(6): 1692-6.
87. Jette NT, Glass RH. Prognostic value of the postcoital test. *Fertil Steril* 1972; 23: 29-32.

88. Chretien FC. Involvement of the glycoproteic meshwork of cervical mucus in the mechanism of sperm orientation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(5): 449-61.
89. Katz DF, Slade DA, Nakajima ST. Analysis of pre-ovulatory changes in cervical mucus hydration and sperm penetrability. *Adv Contracept* 1997; 13(2-3): 143-51.
90. Katz DF. Human cervical mucus: research update. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(6 Pt 2): 1984-6.
91. Clementini E. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 2005; 20(2): 437-42.
92. Melmed S. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(2): 273-88.
93. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010; 31(5): 702-55.
94. Joshi JV. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *J Postgrad Med* 1993; 39(3): 137-41.
95. Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83: 4177-88.
96. Jensen CE, Wiswedel K. Prospective study of hormonal and semen profiles in marathon runners. *Fertil Steril* 1995; 64(6): 1189-93.
97. Williams PL. *Reproductive Organs of the Male*, Gray's Anatomy 38th ed. 1995, New York: Churchill Livingstone.
98. Hai Y. The roles and regulation of Sertoli cells in fate determinations of spermatogonial stem cells and spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol* 2014.
99. Samplaski MK. New generation of diagnostic tests for infertility: review of specialized semen tests. *Int J Urol* 2010; 17(10): 839-47.
100. Turek P. Erkek infertilitesi. *Smith Genel Üroloji. Nobel Tıp Kitabevleri* 2004; 678-712.
101. Işık AZ, Vicdan K. *İn Vitro Fertilizasyon Uygulamalarında Laboratuvar. Çağdaş Medikal*, Ankara 1999.
102. Bras M, Lens JW, Piederiet MH, Rijnders PM, Verveld M, Zeilmaker GH. İvf Lab-Laboratory aspects of in vitro fertilization. *NV Organon* 1996.
103. Delilbaşı L, Balaban B, Ayaş B. Gametler (sperm/oosit) fertilizasyon ve embriyoner gelişim. *Serano Yayınları* 01-2000.
104. Bostofte E, Bagger P, Michael A. Fertility prognosis for infertile men: results of follow-up study of semen analysis in infertile men from two different populations evaluated by the cox regression model. *Fertil Steril* 1990; 54(6): 1100-6.
105. McLachlan RI. The endocrine control of spermatogenesis. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000; 14(3): 345-62.

106. Liu PY, Handelsman DJ.. The present and future state of hormonal treatment for male infertility. *Hum Reprod Update* 2003; 9(1): 9-23.
107. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. *Histology: A Text and Atlas*, 4th edn, Lippincott Williams-Wilkins, Philadelphia 2003; 689-96.
108. Spratt DI. The spectrum of abnormal patterns of gonadotropin-releasing hormone secretion in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: clinical and laboratory correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64(2): 283-91.
109. Aydos K. Erkek infertilitesi. İç: Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N editörler. *Temel Üroloji* 3. baskı; Güneş Tıp Kitabevleri 2007; 967-1012.
110. Cooper TG. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010; 16(3): 231-45.
111. Aşçı R. İnfertil çiftte erkeğin sorgulanması. *Türkiye Klinikleri Üroloji Özel Erkek İnfertilitesi Özel Sayısı* 2008; 1(1): 1-6.
112. Gazvani MR, Wilson EDA, Richmond DH, Howard PJ, Kingsland CR, Lewis- Jones DI. Role of mitotic control in spermatogenesis. *Fertil Steril* 2000; 74: 251-6.
113. Çulha M. Erkek infertilitesinde tanı. *TUYK Ders Notları Kitabı*. Ankara: Ünal Ofset 2007; 292-6.
114. Sigman M, Jonathan PJ. Erkek infertilitesi. İç: Alan BR, E Darracott V, Alan JW, editörler. *Campbell Urology*. Güneş Kitabevi 2005; 1475-531.
115. Emir L. Erkek infertilitesinde tanı yöntemleri. *TUYK Ders Notları Kitabı* 2008; 291-8.
116. Günalp S, Aktan E, Yücel A (eds). *WHO laboratuvar el kitabı: insan semeni ve sperm servikal mukus etkileşimi değerlendirilmesi*. Ankara 2002; 6-62.
117. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Öneroğlu LS. Erkeğe bağlı infertilite Androloji. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi* Ankara 1996; 1119-287.
118. Yaman S, Müftüoğlu YZ, Anafarta K, Bedük Y. Erkek İnfertilitesi. *Üroloji*, Ankara Güneş Kitabevi 1990; 483-508.
119. World Health Organization. *WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-servical mucus interaction*. Cambridge University Press Fourth Edition 1999; 1-50.
120. Schill WB, Topfer-Petersen E, Heissler E. The sperm acrosome functional and clinical aspects. *Hum Reprod* 1988; 3: 139.
121. Aydos K. Subfertil erkeğin değerlendirilmesi. İç: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Usta MF, Kendrici M, editörler. *Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi: Türk Androloji Derneği* 2004; 74-172.
122. Jarrow JP. Transrectal ultrasonography of infertile men. *Fertil Steril* 1993; 60: 1035-9.

123. Sokol RZ. Endocrinology of male infertility: evaluation and treatment. *Semin Reprod Med* 2009; 27(2): 149-58.
124. Chandley AC. Chromosomal basis of human infertility. *Br Med Bull* 1979; 35: 1-186.
125. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M., Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008; 89(6): 1603.
126. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studys in male infertility: a review. *Hum Reprod* 1991; 6: 245-50.
127. Bozkırlı İ. Erkek İnfertilitesi. Bozkırlı İ (eds), *Yeni Üroloji*. Türk Hava Kurumu Basımevi, Ankara 1999; 583-602.
128. Aydos S. Erkek infertilitesi ve genetik. *Türkiye Klinikleri Üroloji Özel Erkek İnfertilitesi Özel Sayısı* 2008; 1(1): 34-40.
129. Hatasaka H. New Perspectives for Unexplained Infertility. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2011; 54: 727-33.
130. Hull MG. Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 47(2): 99-108.
131. Tıraş MB, Aybar F. İnvitro Fertilizasyon (ivf)-intrasitoplazmik Sperm İnjeksiyonu (icsi) Endikasyonları. *Türkiye Klinikleri, J Surg Med Sci* 2006; 2(5): 37-41.
132. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update* 1997; 3: 359-65.
133. Donderwinkel PF, van der Vaart H, Wolters VM, Simons AH, Kroon G, Heineman MJ. Treatment of patients with long-standing unexplained subfertility with in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2000; 73(2): 334-7.
134. Smith JF. Fertility treatments and outcomes among couples seeking fertility care: data from a prospective fertility cohort in the United States. *Fertil Steril* 2011; 95(1): 79-84.
135. Augood C, Duckitt K, Templeton AA, Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 1998; 13(6): 1532-9.
136. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Human Reprod* 2002; 17(9): 2287-99.
137. Van Steirtegham A, Lice J, Nagy Z. Use of assisted fertilization. *Hum Reprod* 1993; 8: 1784-8.
138. Letoon J, Parazzini F. A controlled study between the use of gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization and embriyo transfer in the management of idiopathic and male infertility. *Fertil Steril* 1987; 48: 3: 605-9.
139. Testart J, Plachot M. World Colloborative report on IVF-ET and GIFT: 1989 results. *Hum Reprod* 1992; 72(2): 362-7.



140. Kruger TF, Menkveld R, Stander FS, Lombard CJ, Van der Merwe JP, Van Zyl JA, Smith KA. Sperm morphologic features as a prognostic factor in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1986; 46: 1118-23.
141. Sigman M. Assisted Reproductive tecnics and Male infertility. *The Urologic Clinics of North America* 1994; 21(3): 505-15.
142. Gürbüz R. İnfertilite ile ilgili kavramlar ve infertilite sebepleri. Bölüm: 2. Erkek infertilitesi (Yaklaşım ve tedavi) Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 1994; 23-5.
143. Lazendorf S, Maloney M, Ackerman S, Acosta A, Hodgen G. Fertilizing potential of acrozome-defective sperm following microsurgical injection into eggs. *Gamete Res* 1998; 19: 329-37.
144. Geyter CD, Geyter MD, Meschede D, Behre HM. Assited fertilization. In: NieschlagE, Behre HM, eds. *Andrology: Male reproductive health and dysfunction*. New York 2001; 337-65.
145. Homburg R, Insler V. Ovulation induction in perspective. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 449-62.
146. Steptoe PC, Edwards RG. After the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978; 2: 366.
147. Ng EH, Chui DK, Tang OS, Lau EY, Yeung WS, Chung HP. In vitro fertilization and embryo transfer during natural cycles. *J Reprod Med* 2001; 46: 95.
148. Ingerslev HJ, Hojgaard A, Hindkjaer J, Kesmodel U. A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate. *Hum Reprod* 2001; 16: 696.
149. Paulson RJ, Sauer MV, Francis MM, Macaso TM, Lobo RA. In vitro fertilization in unstimulated cycles; the University of Southern California experience. *Fertil Steril* 1992; 57: 290.
150. Williams SC, Gibbons WE, Muasher SJ, Oehninger S. Minimal ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization using sequential clomiphene citrate and gonadotropin with or without the addition of a gonadotropin – releasing hormone antagonist. *Fertil Steril* 2002; 78: 1068.
151. Meldrum D. GnRH agonists as adjuncts for in vitro fertilization. *Obstet Gynecol* 1989; 44: 314.
152. Urbancsek J, Witthaus E. Midluteal buserelin is superior to early follicular phase buserelin in combined gonadotropin-releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996; 65: 966-71.
153. Feldberg D, Farhi J, Ashkenazi J, Dicker D, Shalev J, Ben-Rafael Z. Minidose gonadotropin-releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 1994; 62 (2): 343- 6.

154. Albuquerque LE, Saconato H, Maciel MC, Baracat EC, Freitas V. Depot versus daily administration of GnRH agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles: A Cochrane Review. *Hum Reprod* 2003; 18: 2008-17.
155. Smitz J, Van Den Abbeel E, Bollen N, Camus M, Devroey P, Tournaye H, Van Steirteghem AC. The effect of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist in the follicular phase on in-vitro fertilization outcome in normo-ovulatory women. *Hum Reprod* 1992; 7: 1098.
156. De Geyter C, Schmitter M, De Geyter M, Nieschlag E, Holzgreve W, Schneider HP. Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1186 infertile women. *Fertil Steril* 2000; 73: 106.
157. Fanchin R, Righini C, Ayoubi JM, Olivennes F, de Ziegler D, Frydman R. New look at endometrial echogenicity: objective computer assisted measurements predict endometrial receptivity in in vitro fertilization – embryo transfer. *Fertil Steril* 2000; 74: 274.
158. Bassil S. Changes in endometrial thickness, width, length and pattern in predicting pregnancy outcome during ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18 (3): 258-63.
159. Check JH, Nowroozi K, Choe J, Lurie D, Dietterich C. The effect of endometrial thickness and echo pattern on in vitro fertilization outcome in donor oocyte-embryo transfer cycle. *Fertil Steril* 1993; 59 (1): 72-5.
160. Ludwig M, Doody KJ, Doody KM. Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. *Fertil Steril* 2003; 79: 1051-9.
161. Scott RT, Navot D. Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovulation induction for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1994; 61(5): 880-5.
162. Matikainen T, Ding YQ, Vergara M, Huhtaniemi I, Couzinet B, Schaison G. Differing responses of plasma bioactive and immunoreactive follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone to gonadotropin releasing hormone antagonist and agonist treatment in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 820-5.
163. Ludwig M, Katalinic A, Banz C, Schröder AK, Löning M, Weiss JM, Diedrich K. Tailoring the GnRH antagonist cetrorelix acetate to individual patients' needs in ovarian stimulation for IVF: Results of a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2002; 17: 2842-5.
164. Klipstein S, Reindollar RH, Regan MM, Alper MM. Initiation of the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix for in vitro fertilization cycles in which the lead follicle is >14 mm. *Fertil Steril* 2004; 81: 714.
165. Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, Riethmüller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, Devroey P. Ovarian stimulation with hMG: results of a Prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing-hormone releasing hormone (LH-RH) –

- antagonist cetrorelix and the LH-RH-agonist buserelin. European Cetrorelix Study Group, *Hum Reprod* 2000; 15: 526.
166. Ditkoff EC, Plumb J, Selick A, Sauer MV. Anesthesia practices in the United States common to in vitro fertilization (IVF) centers. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 145.
  167. Uygur D, Alkan RN, Batuoglu S. Recurrent empty follicle syndrome. *J Assist Reprod Genet* 2003; 20: 390.
  168. Yaron Y, Peyser MR, Samuel D, Amit A, Lessing JB. Infected endometriotic cysts secondary to oocyte aspiration for in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994; 9: 1759.
  169. Gerig NE, Maechem RB, Ohi DA. Use of electroejaculation in the treatment of ejaculatory failure secondary to diabetes mellitus. *Urology* 1997; 49: 239.
  170. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 279.
  171. American Society for Reproductive Medicine. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI). Aug 2001.
  172. Shirivastav P, Nadkarni P, Wensvoort S, Craft I. Percutaneous epididymal sperm aspiration for obstructive azospermia. *Hum Reprod* 1994; 9: 2058.
  173. Craft I, Tsirigotis M. Simplified recovery, preparation and cryopreservation of testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 1995; 10: 1623.
  174. Gerig NE, Maechem RB, Ohi DA. Use of electroejaculation in the treatment of ejaculatory failure secondary to diabetes mellitus. *Urology* 1997; 49: 239.
  175. Van Steirteghem A, Devroey P, Liebaers I. Microinjection. *Manuel on Assisted Reproduction* 2000; 377-87.
  176. Prakash P, Leykin L, Chen Z, Toth T, Sayegh R, Schiff I, Isaacson K. Preparation by differential gradient centrifugation is better than swip-up in selecting sperm with normal morphology (strict criteria). *Fertil Steril* 1998; 69: 722.
  177. Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK. Embryo transfer techniques and variables affecting success. *Fertil Steril* 2001; 76: 863.
  178. Wilson M, Hartke K, Kiehl M, Rodgers J, Brabec C, Lyles R. Intergration of blastocyst transfer for all patients. *Fertil Steril* 2002; 77: 693.
  179. Blake D, Proctor M, Johnson N, Olive D. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD002118
  180. Wilson M, Hartke K, Kiehl M, Rodgers J, Brabec C, Lyles R. Transfer of blastocysts and morulae on day 5. *Fertil Steril* 2004; 82(2): 327-33.
  181. Soliman S, Daya S, Collins J, Hughes EG. The role of luteal phase support in infertility treatment: a metaanalysis of randomized trials. *Fertil Steril* 1994; 61: 1068-76.
  182. Balaban B, Yakin K, Urman B. Randomized comparison of two different blastocyst grading systems. *Fertil Steril*. 2006; 85(3): 559-63.

183. Moshier WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Ferti Steril* 1991; 56: 192-3.
184. Willott GM. Frequency of azoospermia. *For Sci Inter* 1982; 20: 9-10.
185. Assisted reproductive technology in the United States: 1997 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 2000; 74: 641-53.
186. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340: 17-8.
187. Van der Wersterlaken L, Naaktgeboren N, Verburg H, Dieben S, Helmerhorst FM. Conventional in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in patients with borderline semen: a randomized study using sibling oocytes. *Fertil Steril* 2006; 85: 395-400.
188. Schoysman R, Vanderzwalmen P, Nijs M, Segalbertin G, Vandecasseye M. Successful Fertilization by Testicular Spermatozoa in an in-Vitro Fertilization Program. *Hum Reprod* 1993; 8(8): 1339-40.
189. Nelson SM, Lawlor DA. Predicting live birth, preterm delivery, and low birth weight in infants born from in vitro fertilisation: a prospective study of 144,018 treatment cycles. *PLoS Med* 2011; 8: e1000386.
190. Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H. High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection *Hum Reprod* 1993; 8: 1061-6.
191. Committee on Gynecologic Practice of American College of O., Gynecologists, and M. Practice Committee of American Society for Reproductive, Age-related fertility decline: a committee opinion. *Fertil Steril* 2008; 90(5 Suppl): 154-5.
192. Ege N, Tavmergen G, Sendag F, Levi R, Sendag H, Tavmergen E. Comparison of the ICSI outcome of ejaculated sperm with normal, abnormal parameters and testicular sperm. *European Journal of Obstetric & Gynecology and Reproductive Biology* 2002; 104: 129-36.
193. Bükülmez O, Yücel A, Yarali H, Bildirici İ, Gurgan T. The origin of spermatozoa does not affect intracytoplasmic sperm injection outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 94(2): 250-5.
194. Tai CC, Huang FJ, Wang LJ, Lin YJ, Kung FT, Hsieh CH, Lan KC. Clinical outcomes and development of children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using extracted testicular sperm or ejaculated extreme severe oligo-astheno-teratozoospermia sperm: a comparative study. *Fertil Steril* 2011; 96(3): 567-71.
195. Seçkin B, Batıoğlu S, Bardakçı Y, Türkçapar F, Erdoğan M, Özdemir E. The Effect of Ejaculated and Testicular Sperm on ICSI Outcomes in Severe Male Infertility *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2012; 22(2): 95-101.

196. Ghazzawi IM, Sarraf MG, Taher MR, Khalifa FA. Comparison of the fertilizing capability of spermatozoa from ejaculates, epididymal aspirates and testicular biopsies using intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998; 13(2): 348-52.
197. Hashimoto H, Ishikawa T, Goto S, Kokeyuchi S, Fujisawa M, Shiotani M. The effects of severity of oligozoospermia on Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) cycle outcome. *Syst Biol Reprod Med* 2010; 56(1): 91-5.
198. Loutradi KE, Tarlatzis BC, Goulis DG, Zepiridis L, Pagou T, Chatzivoannou E, et al. The effects of sperm quality on embryo development after intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet* 2006; 23(2): 69-74. Epub 2006 Mar 31.
199. Demir B, Arıkan II, Bozdağ G, Esizler I, Karakoc Sokmensuer L, Gunalp S. ICSI outcome of patients with severe oligospermia vs. non-obstructive azoospermia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012; 39(2): 141-3.
200. Ubaldi F, Nagy ZP, Rienzi L. Reproductive capacity of spermatozoa from men with testicular failure. *Hum Reprod* 1999; 14: 2796-800.
201. Versa S Jr, Esteves SC. Sperm defect severity rather than sperm Source is associated with lower fertilization rates after intracytoplasmic sperm injection *Int Braz J Urol* 2008; 34(1): 49-56.
202. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Fahmy I, Kamal A, Tawab NA, Amin YM. Fertilization and pregnancy rates after intracytoplasmic sperm injection using ejaculate semen and surgically retrieved sperm. *Fertil Steril* 1997; 68(1): 108-11.
203. Oron G, Fisch B, Sapir O, Wertheimer A, Garor R, Feldberg D, Pinkas H, Ben-Haroush A. Pregnancy outcome after ICSI with thawed testicular sperm from men with non-obstructive azoospermia compared to ICSI with ejaculated sperm from men with severe oligoasthenoteratozoospermia and IVF with normal ejaculated sperm. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30(2): 103-6.
204. Schlegel PN, Palermo GD, Goldstein M, Menendez S, Zaninovic N, Veeck LL, Rosenwaks Z. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azospermia. *Urology* 1997; 49(3): 435-40.
205. Friedler S, Raziel A, Strassburger D, Schachter M, Soffer Y, Ron-El R. Factors influencing the outcome of ICSI in patients with obstructive and non-obstructive azoospermia: a comparative study. *Hum Reprod* 2002; 17(12): 3114-21.
206. Nagy ZP, Liu J, Joris H, Verheyen G, Tournaye H, Camus M, Derde MC, Devroey P, Van Steirteghem AC. The result of intracytoplasmic sperm injection is not related to any of the three basic sperm parameters. *Hum Reprod* 1995; 10(5): 1123-9.
207. Mansour RT, Aboulghar MA, Serour GI, Amin YM, Ramzi AM. The effect of sperm parameters on the outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1995; 64(5): 982-6.