



T.C.
BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSİTİTÜSÜ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
KLİNİK EMBRİYOLOJİ YÜKSEKLİSANS PROGRAMI

İNTRASİTOPLAZMİK SPERM İNJEKSİYONU TEDAVİSİNE
BAŞLANAN ÇİFTLERDE EMBRİYO TRANSFERİ ÖNCESİ
SİKLUS İPTAL NEDENLERİ

YAPRAK AÇIKGÖZ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Meriç Karacan

İSTANBUL

2019



T.C.
BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSİTİTÜSÜ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
KLİNİK EMBRİYOLOJİ YÜKSEKLİSANS PROGRAMI

İNTRASİTOPLAZMİK SPERM İNJEKSİYONU TEDAVİSİNE
BAŞLANAN ÇİFTLERDE EMBRİYO TRANSFERİ ÖNCESİ
SİKLUŞ İPTAL NEDENLERİ

YAPRAK AÇIKGÖZ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Meriç Karacan

İSTANBUL

2019

Anabilim Dalı: Histoloji ve Embriyoloji

Program Adı: Klinik Embriyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı

Öğrencinin Adı Soyadı: Yaprak AÇIKGÖZ

Danışman: Doç. Dr. Meriç KARACAN

Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında Yaprak AÇIKGÖZ tarafından hazırlanan "İntrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu Tedavisine Başlanan Çiftlerde Embriyo Transferi Öncesi Siklus İptal Nedenleri" adlı tez çalışması jüri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:07/10/2019

(Jüri Üyesinin Ünvanı, Adı, Soyadı ve Kurumu)

İmza

Doç. Dr. Meriç KARACAN

Yeni Yüzyıl Üniversitesi

Prof. Dr. Tülay İREZ

Biruni Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Göksun DEMİREL

Biruni Üniversitesi

Biruni Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca bu tez jüri tarafından onaylanmış ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Leman ŞENTURAN
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

BEYAN

Bu tezin bana ait olduğunu, tüm aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, içinde yer alan bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, kullanmış olduğum bütün bilgilere kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin yürütülmesi ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Yaprak AÇIKGÖZ



II. TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca tez danışmanlığımı üstlenerek, değerli bilgilerini ve desteklerini benden esirgemeyen, sabır ve anlayışla bana her daim yardımcı olan değerli tez danışmanlarım, **Doç. Dr. Meriç Karacan'a** ve **Doç. Dr. Erkan Erdem'e**

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Anabilim Dalı Başkanımız **Prof. Dr. Tülay İrez** hocama,

Doğduğum andan bu yaşıma kadar her zaman maddi ve manevi desteğini esirgemeyen annem **Sehel Açıkgöz'e**, ve her koşulda yanımda olan en büyük güç kaynağım eşim **Barış Cengiz'e**,

Bu zorlu süreçte bana göstermiş oldukları anlayış ve destekten dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

III. İÇİNDEKİLER

| | Sayfa No |
|---|-----------------|
| I. BEYAN | iii |
| II. TEŞEKKÜR | iv |
| III. İÇİNDEKİLER | v |
| IV. KISALTMALAR..... | viii |
| V. TABLO LİSTESİ..... | ix |
| VI. ŞEKİL LİSTESİ..... | x |
| 1. ÖZET VE ANAHTAR KELİMELER..... | 1 |
| 2. ABSTRACT | 2 |
| 3. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 4 |
| 4. GENEL BİLGİLER | 6 |
| 4.1. İnfertilite | 6 |
| 4.2. Kadın İnfertilitesi | 7 |
| 4.2.1. Ovulasyon bozuklukları..... | 7 |
| 4.2.2. Tubo-peritoneal infertilite nedenleri..... | 9 |
| 4.2.3. Uterus faktörü..... | 10 |
| 4.2.4. İdiopatik (açıklanamayan) infertilite | 10 |
| 4.2.5. Servikal ve immünolojik nedenler | 11 |
| 4.2.6. Endometriyozis..... | 11 |
| 4.2.7. Polikistik over sendromu (PKOS)..... | 12 |
| 4.2.8. Zayıf over yanıtı (Poor responder) | 13 |
| 4.3. Erkek İnfertilitesi | 14 |
| Şekil 4.1: Spermatogenez | 14 |
| Tablo 4.1: Erkek İnfertilitesinin Başlıca Nedenleri | 15 |
| Tablo 4.1: Erkek İnfertilitesinin Başlıca Nedenleri (devamı)..... | 16 |
| 4.3.1. Değerlendirme | 16 |

| | |
|--|----|
| Tablo 4.2: Who 2010 Semen Analizi Kriterleri..... | 17 |
| 4.3.2. Erkek infertilitesinde tedavi | 18 |
| 4.3.2.1. Medikal tedavi..... | 18 |
| 4.3.2.2. Spesifik tedavi | 18 |
| 4.3.2.3. Amprik tedavi..... | 19 |
| 4.3.2.4. Obstrüktif azospermi tedavisi..... | 19 |
| 4.3.3. Cerrahi sperm elde etme teknikleri..... | 20 |
| 4.3.3.1. Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu (MESA) | 20 |
| 4.3.3.2. Perkütan epididimal sperm aspirasyonu (PESA) | 20 |
| 4.3.3.3. Testis biyopsisi | 20 |
| 4.3.3.4. Testiküler sperm aspirasyonu (TESA)..... | 21 |
| 4.3.3.5. Testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE)..... | 22 |
| 4.3.3.6. Mikroskobik testisküler sperm ekstraksiyonu..... | 22 |
| 4.3.4. Yardımcı üreme teknikleri | 23 |
| 4.3.4.1. İntrauterin inseminasyon..... | 23 |
| 4.3.4.2. İn vitro fertilizasyon (IVF)..... | 23 |
| 4.3.4.3. İntrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI)..... | 24 |
| 5. GEREÇ VE YÖNTEM | 25 |
| 6. BULGULAR | 27 |
| Tablo 6.1: Azospermik Erkeklerde Mikroskobik Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (m-TESE) Sonuçları..... | 27 |
| Tablo 6.2: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) ve Embriyo Transferi (ET) Uygulaması Planlanan Hastalarda Siklus İptal Nedenleri..... | 28 |
| 7. TARTIŞMA..... | 29 |
| 8. SONUÇ VE ÖNERİLER | 33 |
| 9. KAYNAKLAR | 34 |
| 10. EKLER | 42 |
| 11. ÖZGEÇMİŞ..... | 43 |



IV. KISALTMALAR

| | |
|--------|------------------------------------|
| WHO | Dünya sağlık Örgütü |
| ICSI | İntrasitoplazmik Sperm İnjeksiyonu |
| ET | Embriyo transferi |
| VKİ | Vücüt kitle İndeksi |
| IVF | İn Vitro Fertilizasyon |
| LH | Luteinizan Hormon |
| PID | Pelvik İnflamatuvar Hastalık |
| PKOS | Polikistik Over Sendromu |
| YÜT | Yardımcı Üreme Teknikleri |
| HCG | Human Koryonik Gonadotropin |
| TİK | Türkiye İstatik Kurumu |
| OPU | Oocyte Pick-Up |
| DOR | Düşük Over Rezervi |
| OA | Obstruktif Azospermisi |
| NOA | Non-Obstruktif Azospermisi |
| FSH | Folikül Stimülan Hormon |
| HSG | Histerosalpingografi |
| IVM | In Vitro Maturasyon |
| USG | Ultrasonografi |
| TV USG | Transvajinal Ultrasonografi |
| OHSS | Ovaryan Hiperstimülasyon endromu |
| KOH | Kontrollü Ovarian Hiperstimülasyon |

V. TABLO LİSTESİ

| Tablo No | Tablonun İsmi | Sayfa No |
|-----------------|--|-----------------|
| Tablo 4.1: | Erkek Infertilitesinin Başlıca Nedenleri | 15 |
| Tablo 4.2: | Who 2010 Semen Analizi Kriterleri | 17 |
| Tablo 6.1: | Azospermik Erkeklerde Mikroskopik Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (m-TESE) Sonuçları..... | 27 |
| Tablo 6.2: | İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) ve Embriyo Transferi (ET) Uygulaması Planlanan Hastalarda Siklus İptal Nedenleri..... | 28 |



VI. ŞEKİL LİSTESİ

| Şekil No | Őeklin İsmi | Sayfa No |
|------------|--------------------|----------|
| Şekil 4.1: | Spermatogenez..... | 14 |



1. ÖZET VE ANAHTAR KELİMELER

Günümüzde yardımcı üreme teknikleri (YÜT) giderek yaygınlaşması ile birçok infertil çiftin çocuk sahibi olması sağlanabilmektedir. İnfertilite oranları, gebelik beklentilerinin ileri yaşlara kayması, yaşam tarzı, stres ve birçok etmenle birlikte günden güne artış göstermektedir ve tedaviye başlayan hasta sayısı da yükselmektedir. Merkezlerdeki hasta sayısının artmasıyla siklus iptal nedenleride çoğalmaktadır. Çalışmamızda, ICSI-ET tedavisine alınan ve çeşitli nedenlerle embriyo transferine kadar tedavisi ilerlemeyip iptal edilen çiftler retrospektif olarak incelenmiş ve siklus iptal nedenleri belirlenmiştir. Elde edilen sonuçların tedavi amaçlı başvuran çiftlerin bilgilendirilmesine ışık tutması amaçlanmıştır. Siklus iptal nedenleri; azospermik hastalarda mikroskobik testiküler sperm ekstraksiyonunda (m-TESE) sperm bulunamaması, kadında ovulasyon indüksiyonuna yanıt alınamaması, oosit aspirasyonunda oosit bulunamaması, fertilizasyon olmaması, embriyo gelişimi olmaması, ovaryan hiperstimulasyon sendromu (OHSS) riski, endometriumun gelişmemesi, servikal stenoz ve sosyal nedenler olarak sınıflandırıldı. Çalışmamızda ICSI tedavisine alınan 6823 çiftin %32'sinde (n=2167) siklus iptal edildi. Siklusu iptal edilen 2167 hastanın %11.5' inde (n=250) siklus iptal nedeni m-TESE' de sperm bulunmamasıydı. Azospermi endikasyonu ile programa alınan 650 erkek hastanın 250' sine (250/2167, %11.5) sperm bulunamaması nedeniyle siklus iptal edildi. Non-obstrüktif azospermik (NOA) 510 hastanın %49'unda (n = 250) ise testiküler sperm elde edilemedi. Ovulasyon indüksiyonuna başlanan kadınların 720'sinde ovaryan yanıt alınmadı (720/2167, %33,2) ve oosit aspirasyonu yapılamadı. Diğer nedenler ise fertilizasyon olmaması 335 (%15.5), embriyo gelişmemesi 244 (% 11.25), OHSS riskinin olması 60 (% 2.8), endometriumun gelişmemesi 25 (% 1.15) olarak bulundu. ICSI-ET endikasyonu ile tedavi programına alınan erkeklerde en sık siklus iptal nedeni NOA hastalarında m-TESE işleminde testiküler sperm bulunamaması olurken; kadınlarda zayıf over yanıtı nedeniyle ovulasyon indüksiyonuna yanıt alınamaması oldu.

Anahtar Kelimeler: ICSI, siklus iptali, zayıf over yanıt, mikro-TESE

2. ABSTRACT

Reasons For Cancellation Of The Cycle Before Embryo Transfer In Couples Who Have Received Intrastoplasmic Sperm Injection Therapy

Nowadays, with the widespread use of assisted reproductive techniques (ART), many infertile couples can have children. Infertility rates are increasing day by day due to shift of pregnancy expectations to older ages, lifestyle, stress and many other factors and the number of patients starting treatment is increasing. With the increase in the number of patients in the centers, the reasons for cycle cancellation increase. In this study, couples who received ICSI-ET treatment and whose treatment did not proceed until embryo transfer for various reasons were reviewed retrospectively and the reasons for cycle cancellation were identified. The results were aimed to contribute to informing couples who applied for treatment. Reasons for cancellation of the cycle were classified as; The absence of sperm in microscopic testicular sperm extraction (m-TESE) in azoospermic patients, inability to respond to ovulation induction in women, absence of oocytes in oocyte aspiration, lack of fertilization, lack of development of embryo, risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), lack of development of endometrium, cervical stenosis and social causes. In our study, the cycle was canceled in 32% (n = 2167) of 6823 couples who received ICSI treatment. In 11.5% (n = 250) of 2167 patients whose cycles were canceled, the reason for cycle cancellation was the absence of sperm in m-TESE. The cycle was canceled due to the absence of sperm in 250 (250/2167, 11.5%) of 650 male patients who were scheduled for azospermia indication. Testicular sperm could not be obtained in 49% (n = 250) of 510 non-obstructive azospermic (NOA) patients. Ovarian response was not achieved in 720 of the women who started ovulation induction (720/2167, 33.2%) and oocyte aspiration could not be performed. Other reasons were 335 (15.5%) without fertilization, 244 (11.25%) lack of development of embryos, 60 (2.8%) risk of OHSS, and 25 (1.15%) lack of development of endometrium. The most common reason for cycle cancellation was the lack of testicular sperm in m-TESE procedure in NOA patients in men and inability to respond to ovulation induction due to poor ovarian response in women.

Keywords: ICSI, cycle cancellation, weak ovarian response, micro-TESE



3. GİRİŞ VE AMAÇ

Fertilite Latince “fertilis” kelimesinden köken alır ve üretken olma halini ifade eder. Bir yıl boyunca her hangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaksızın cinsel ilişki ile gebe kalma ihtimalinin %84 olduğu saptanmıştır (te Velde ER, 2000). Bir menstrüel siklusta gebe kalma ihtimali yaklaşık olarak %15-25’dir. Aylık gebe kalma olasılığı korunmasız ilişkinin devam ettiği ilk yıl boyunca her ay düşmesine karşın; kümülatif gebelik oranları artar (Howards, 1995).

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 (Fertil Steril 2008). İnfertilite primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer infertilite daha önce hiç gebe kalmamış çiftleri tanımlarken, sekonder infertilite ise daha önce gebe kalmış çiftlerin sonrasında gebe kalamama durumunu tanımlar (Wallach, 1972). Gelişmiş ülkelerde infertilite oranı %8-10 iken gelişmekte olan ülkelerde %15-20’ dir. Ülkemizde infertilite oranı %15 olarak kabul edilmektedir (Sezgin ve Hoccoğlu, 2014). İnfertilite etiyojisinde; %30-40’ında erkek faktörü, %40-50 kadın faktörü, %10-15’inde ise açıklanamayan infertilite rol oynar (Hugues,2002). Kadın fertilitesi ve yaşlanma arasındaki ilişki, infertilite nedenleri arasında en iyi tanımlanmış olanıdır. Kontrasepsiyonun yasaklandığı doğal yaşamı seçen topluluklarda yapılan çalışmalar infertilitenin yaşla beraber azaldığını gösteren en iyi kanıtlardır (Tietze, 1957). Kadınlarda fertilitate 20-25 yaşlarında pik yapar, 35 yaşından sonra kaliteli oosit yapımı azalır, 40 yaşından sonra minimaldir. Erkeklerde ise 20-30 yaşlarında pik yapar, 40 yaşından sonra hafif azalır ve ileri yaşlara kadar devam eder (Hugues,2002; Forti and Krausz,1998).

İnfertilitenin en sık sebepleri; ovulatuvar bozukluk, tubal- peritoneal patoloji ve erkek faktörleridir; uterin patolojiler seyrek görülmektedir ve geri kalanı ise nedeni açıklanamayan infertilitedir. (Miller at al, 1999). Erkek faktörü ile ICSI tedavisine başvuranların büyük bir kısmını azospermik erkekler oluşturmaktadır (Jarow ve ark., 1989). Özellikle non obstruktif azospermi (NOA) tanısıyla başvuranlarda testiküler sperm elde edilmesinde konvansiyonel ya da mikroskopik testiküler sperm

ekstraksiyonu (m-TESE) yöntemleri kullanılmaktadır. Programa alınan azospermik çiftlerde sperm bulunamaması siklus iptalinde rol oynayan önemli bir nedendir (Ozkan ve ark. 2014).

Günümüzde yardımcı üreme teknikleri (YÜT) giderek yaygınlaşması ile birçok infertil çiftin çocuk sahibi olması sağlanabilmektedir. ABD de yapılan bir çalışmada doğan bebeklerin % 0.2-4.5'unun YÜT sonucu oluşan gebeliklerden kaynaklandığı bildirilmiştir (Sunderam ve ark., 2014). Bugüne kadar 5 milyondan fazla bebeğin, yarısı son 6 yıl içinde olmak üzere, YÜT sonucu doğduğu bildirilmiştir (Luke, 2017) ICSI uygulamalarında başarı göstergesi olarak en sık kullanılan başlayan siklus başına klinik gebelik oranlarıdır. Diğer bazı çalışmalarda oosit aspirasyonu ya da embriyo transferi sayısına göre klinik gebelik oranları bildirilmiştir. Ancak ovulasyon indüksiyonuna alınan hastaların yaklaşık %20-40'ının suboptimal yanıt nedeniyle iptal edildiği ya da oosit elde edildiği halde sağlıklı embriyo gelişemediği durumlar göz önünde tutulursa gebelik oranlarının başlayan siklus başına bildirilmesi çiftleri bilgilendirmede daha yararlı olacaktır (Wang and ve ark., 2008).

Çalışmamızda, ICSI-ET tedavisine alınan ve çeşitli nedenlerle embriyo transferine kadar tedavisi ilerlemeyip iptal edilen çiftler retrospektif olarak incelenmiş ve siklus iptal nedenleri belirlenmiştir. Elde edilecek sonuçların tedavi amaçlı başvuran çiftlerin bilgilendirilmesine ışık tutması amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. İnfertilite

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 (Fertil Steril, 2008). Bir yılı aşkın bir süre korunmasız ilişkiye rağmen gebelik oluşmadı ise doğal mekanizmalarda aksayan bir problemin olacağı söz konusu olabilir. Fekundabilite bir menstürel siklusta gebe kalabilme olasılığı, fekundite ise bir siklusta canlı doğum olma olasılığı olarak tanımlanır (Cramer ve ark., 1979).

Kadınların 1 yıl boyunca her hangi bir korunma yöntemi kullanmaksızın cinsel ilişki ile gebelik elde etme olasılığı %84 olduğu tespit edilmiştir. Bu ihtimal 2 yıl sonra %92'e 3 yıl sonra %93'e yükseldiği görülmüştür (te Velde at al, 2000). Fekundabilite ise düzenli cinsel hayatı olan kadınlarda ilk 3 ayda %25'dir. Sonraki 9 ayda %11'e düşmektedir (Zinaman, 1996). Normal çiftlerde fekundabilite %20-25 olarak tahmin edilmektedir. İnfertilite cinsel çağa erişmiş (reproduktif) yaş grubundaki (18-45 yaş) çiftlerin %10-15 kadarını etkilemektedir (Cramer ve ark., 1979). Çocuk sahibi olabilme olasılığı hem kadında hemde erkekte yaş ile birlikte azalma göstermektedir. Yaşın doğurganlığa etkisi kadınlarda daha yüksek görülmektedir (Dunson ve ark., 2004) Yaşla birlikte overlerde folikül kalitesinde azalma olmakta, fertilize olan ovumun uterusu implantasyon şansı azalmaktadır (Maroulis, 1991). Kadınlarda 20'li yaşlar ile 30'lu ve ileri yaşlar arasında fertilitite oranı neredeyse yarı yarıya azalma gösterir. (Dunson ve ark., 2004). Kadında doğurganlık yaşının en yüksek değere ulaştığı yaş 25 tir. 35 yaşından sonra fertilitenin azaldığı 40 yaşına doğru ise her 3 kadından birinin infertil olduğu gözlenmiştir (Garenne and Frish, 1994; Tietze, 1957). 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'lı 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 (Zinaman,1996; Gosden, 1985; Wilcox ve ark., 1988). Hayat

tarzı ve diyet fertilitte üzerinde etkilidir. Çok zayıf veya çok şişman kadınlarda fertilitte belirgin olarak azalır (Fertil Steril, 2008).

4.2. Kadın İnfertilitesi

Kadın üreme sistemi yapısal ve fonksiyonel olarak oldukça karmaşık bir döngüye sahiptir. Kadında infertilite nedeni olarak birçok faktör bulunmaktadır.

Kadınlarda yaş faktörü çok önemlidir. Kadın üreme sistemini de yaşlanma ile birlikte gebelik oranları da azalma gösterir. 25-29 yaş arasındaki kadınlarda fertilitte %4-8 iken; 30-34 yaşlarda %15-19, 35-39'da %26-46, 40-45 yaş arasında ise %95 oranında azalma olduğu gözlemlenmiştir (Maroulis,1991).

İlerleyen yaş ile azalan oosit sayısı, over rezervi değerlendirilmesinin önemini göstermektedir.

Kadın infertilite nedenlerini aşağıdaki gibi sıralayabiliriz;

4.2.1. Ovulasyon bozuklukları

Kadında infertilite %30-40 olup bunun %10-25'inde ovulasyon bozuklukları görülmektedir. Ovulasyon; hipotalamo-hipofiz ve over aksının düzenli çalışmasıyla sağlanır. Bu düzenin herhangi bir aşamasındaki bozukluk sonucu ovulasyon bozuklukları oluşabilir. Ovulasyon bozuklukları, anovulasyon, amenore (adet görememe) veya adet düzensizlikleriyle (oligomenore) kendini gösterebilir (Levi ve ark., 2001).

Döllenme için her ay düzenli oosit atılması gereklidir. Oligoovulasyon veya anovulasyonda genelde düzensiz adet periyotları veya adet görememe olduğu için infertilite ile sonuçlanır. Bu duruma yol açabilecek sistemik ve endokrin hastalıklar özellikle deprolaktin ve tiroid fonksiyonları, FSH ve lüteinizan hormon (LH) düzeyleri ile birlikte araştırılması gerekmektedir (Ecemiş, 2011).

Üreme çağındaki kadınlarda normal ovulasyon menstrüel siklus uzunluğu 25 ile 35 gün arasında değişmektedir. Aylık regüler siklusu olan, premenstrüel dönemde meme hassasiyeti, dismenore gibi semptomu olan kadınlar tipik olarak ovulatuardır (Hull ve ark., 1985). Ovulasyonun tespitinde çeşitli yöntemler kullanılabilir;

a) Hikâye

b) LH (lüteinizan hormon) Monitorizasyonu: Lutein Hormon (LH) seviyesinin yükselmesinin tespiti ile ovulasyonun varlığı ortaya konabilir.

c) Bazal vücut ısısı ölçümü: Siklusun ilk gününden itibaren her sabah aynı saatte, yataktan kalkmadan vücut ısısının ölçülerek, bazal vücut ısısı kartına işlenmesi yöntemiyle yapılır.

d) Midluteal serum progesteron ölçümü

e) Endometrial biyopsi: Geç luteal dönemde genellikle beklenen menstruasyondan 2-3 gün önce alınır. Proliferatif endometriumun tespit edilmesi, anovulasyonu gösterir. Siklus gününe göre 2 gün veya daha fazla gecikme luteal faz yetmezliğini düşündürür.

f) Ultrasonografik Monitörizasyon: Seri ultrasonografik takip ile dominant folikül gelişimi ve ovulasyondan sonra follikülün gerilemesi izlenerek ovulasyon olup olmadığı saptanabilir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ovulatuar yetersizlikleri 3 gruba ayırmıştır.

Grup I: Hipogonadotropik hipogonadizmi olan anovulatuar kadınlardır (Malcolm and Cumming, 2003). gonadotropin releasing hormon (GnRH)'ın yetersiz salgılanmasından kaynaklı ya da direkt hipofizin kendisindedir kaynaklı olabilir. Östrojen salınımı yetersizdir ve bundan kaynaklı olarak progesteron verilmesine kanama ile yanıt vermezler. Primer veya sekonder amenore ile başvururlar. FSH düşük, östrojen düşük, amenoreik hastalardır. Tedavi için FSH ve LH aktivitesi içeren bir gonadotropine ihtiyaç duyarlar (Malcolm and Cumming, 2003).

Grup II: Bu grup anovulasyonun %50 nedenini oluşturmaktadır. Gonadotropin düzeyleri normal olan ve endojen östrojen aktivitesi bulunan (normo-östrojenik) anovulatuar kadınlardır. Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar bu gruptaki hastaların çoğunu oluşturmaktadır. Normo-östrojenik oldukları için

progesteron verildiğinde kanama ile cevap verirler(Ecemiş, 2011) PCOS' lu hastalarda ovulasyon indüksiyonuna başlanmadan önce erkek bireyde infertilite kökeni detaylı araştırılmalı ve tubal patensin normal olduğu gözlenmelidir. PCOS' lu hasta gruplarında birbiriyle çelişkili birçok tedavi yöntemi bulunmaktadır.

Ülkemiz de şuan monofoliküler gelişim sağlamak amacı ile Kim ve ark tarafından önerilen basamak tedavisi uygulanmaktadır (Ecemiş, 2011).

Basamak tedavisi;

1. Kilo kaybı ve yaşam şeklinin değiştirilmesi
2. Klomifen sitrat ±Glukokortikoidler
3. İnsüline duyarlılığı arttırıcı ilaçlar(tek ajan olarak kullanım)
4. İnsüline duyarlılığı arttıracak ilaçlar+ klomifen sitrat
5. Gonodotropin tedavisi
6. İnsüline duyarlılığı arttıracak ilaçlar+ gonodotropinler
7. Ovaryan cerrahi
8. IVM-ICSI

Grup III: Ovaryan yetmezlik (Hipergonadotropik hipogonadizm): FSH ve bununla birlikte LH seviyelerinin yüksek olması ile karakterizedir. Bu bulgularda over yetmezliği tanısı konulur (Erciyes, 2011). Her yaş grubunda rastlanma olasılığı vardır. Genç kadınlarda en sık görülen Turner sendromudur. Yaşlı kadınlarda ise artmış FSH overlerin yaşlanmasını ve perimenopozu işaret etmektedir. Otuz yaşın altında saptanırsa karyotip tayini gerekir (Coulam ve ark., 1986).

4.2.2. Tubo-peritoneal infertilite nedenleri

Tubal ve peritoneal faktörler kadın infertilitesinin % 20-40'ından sorumludur (Berek, 1998). Tubal hastalıklar sperm ve oositin transportunu bozarak infertiliteye neden olurlar. Tubal faktör infertilitesinin en sık nedeni pelvik inflamatuvar hastalıklardır (PID). Bunun yanı sıra septik abortus, apendisit, önceki tubal cerrahi, subklinik pelvik enfeksiyonlar şeklinde sıralanabilir (Gülen Tek, 2008).

Tubal pasajı değerlendirmede histerosalpingografi (HSG). Kullanılan en yaygın yöntemdir. HSG' nin tubal tıkanıklığı saptamada sensitivitesi % 80'lerde iken spesifitesi % 90'a yakındır. (Krynicky, 1996) HSG de bilateral tubal patoloji

saptanmışsa ileri tetkik gerekir. Tanısal laparoskopi tubal/peritoneal faktörün değerlendirilmesinde “altın standart” olarak kabul edilir (Swart ve ark., 1995). Tubal faktörlerin tedavisi cerrahidir. Ancak son zamanlarda YÜT’teki başarı oranlarının giderek artmasıyla, tubal faktör infertilitesinde cerrahi yaklaşım endikasyonları giderek azalmaktadır (Berek, 1998).

4.2.3. Uterus faktörü

Uterin faktör infertilitede % 5 lik bir dilime sahiptir. Normal üremede uterus temel organlardan biridir. Bu nedenle infertilitede geri plana atılmaması gereklidir. Uterin faktör genellikle implantasyon başarısızlığı, tekrarlayan gebelik kaybı nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Uterusu ve endometrial kaviteyi değerlendirmek, embriyo implantasyonunu arttırarak IVF tedavilerinde gebelik oranlarını iyileştirmede kilit rol oynayabilir. Histerosalfingografi (HSG), Histeroskopi tanıda kullanılan metodlardır (Gülen Tek, 2008).

4.2.4. İdiopatik (açıklanamayan) infertilite

İdiopatik infertilite, yapılan tüm araştırmalar sonucunda her hangi bir neden bulunamamasıdır (Fertil Steril, 2008).

Merkezlere başvuru alan açıklanamayan infertilite oranı %15 olarak gösterilmiştir.

Nedeni açıklanamayan infertilite, normal infertilite sürecinde yapılan değerlendirmede her hangi bir problem göstermeyen ve tanısı konulamayan bozuklukları içerir. Birden fazla nedene bağlı olabilir. Bu hastalarda tüm parametreler semen analizi, ovulatuvar fonksiyonlar, uterus yapısı ve tubal açıklığı normal düzeylerde gözlemlenir. Bu hasta tiplerinde amaç siklus fekunditesini arttırmaya yöneliktir. Normal şartlarda ortalama siklus fekunditesi %20-25 arasında iken açıklanamayan infertilitede %2-4 arasında gözlemlenmektedir (Hatasaka, 2011).

Açıklanamayan infertilite tedavi yaklaşımında genç (<35 yaş) ve kısa infertilite süresi (<2 yıl) olan grup haricinde bekle-gör tedavisinin uygulanması önerilmemektedir. Bekle-gör tedavisi dışında ilk basamakta üç siklus klomifen ve

İÜİ(intrauterin inseminasyon) tedavisi ile başlanır. Eğer gebelik elde edilemez ise üç siklus gonadotropin ve İÜİ tedavisi, eğer yine gebelik elde edilemez ise İVF(in vitro fertilizasyon) önerilir (Hull ve ark., 1985).

4.2.5. Servikal ve immünolojik nedenler

Rahim ağzının (serviks), içinde bulunduğu durum infertiliteye neden olabilir. Çiftlerin % 3-5'inde infertilite nedenidir. Servikte bulunan 100 kadar kripta tarafından yapılan servikal mukus, spermin geçişinde önemli role sahiptir. Servikal mukus, anormal morfolojik spermlerin seçilerek, normal spermlerinde proteinlerinden ayrılarak vajinanın asidik ortamından etkilenmeden geçişini sağlamaktadır (Jette, 1972). Spermin servikal mukus ile temasıyla kapasitasyon başlar ve spermleri biyokimyasal olarak hazır hale getirir. Spermlerin servikal kriptalar içinde en az 48 saat kadar canlılıklarını koruduğu kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra serviksin mikroorganizmalardan korunmasını sağlar.

Östrojen foliküler faz boyunca mukus üretimini artırır, progesteron ise mukus üretiminde baskılama yapmaktadır (Chretien, 2003; Katz, 1991). İnfertilitenin nedenleri arasında dolaylı yoldan olsa servikal stenozda eklenebilir. Çok nadirde olsa görülen servikal stenoz, rahim ağzının kapalı olması ya da çok dar olması olarak tanımlanır. Servikal stenoz (servikal darlık) daha sıklıkla rahim ağzına yapılan girişimler ve enfeksiyonlar sonrasında görülür. Özetlemek gerekirse; travmatik kürtajlar, rahim ağzı ameliyatları ve enfeksiyonları servikal stenozu neden olmaktadır.

4.2.6. Endometriyozis

Endometriyozis özellikle üreme çağındaki kadınlarda %20-40'ında görülen bir jinekolojik hastalıktır (Engin Üstün, 2011). Endometrium; her ay adet kanamasıyla kadın vücudundan atılan, uterusun tabakasıdır. Gebelik oluşumunda embriyonun tutunduğu yerdir. Endometriyozis, rahmin içini saran dokunun (endometrium), rahmin dışındaki normalde olmaması gereken bir yerde bulunması durumudur.

Birincil kadınlık hormonu östrojen tarafından beslenen bu dokular rahmin dışında büyür ve dişi üreme organlarından herhangi birine (rahim duvarı, tüpler, yumurtalıklar), peritona veya mesaneye, rektuma yapışabilir ve şiddetli ağrıya, yoğun kanamaya ve çeşitli sağlık sorunlarına neden olabilir. Endometriozis, daha az görülse de mesane, barsak, appendiks veya rektumda da bulunabilir Menapoz sonrasında görülme sıklığının azaldığı bilinen endometriyozisin; tubal bir adezyona neden olmamış, minimal düzeyde ise infertilite nedeni olup olmadığı hakkında net bir bilgi olmadığı belirtilmiştir.

Bu nedenle hafif ve orta derece endometriyozis idiopatik infertilite, ileri evre (evre 3-4) endometriyozis ise tubal patoloji olarak değerlendirilir (Yumru ve ark, 2011).

4.2.7. Polikistik over sendromu (PKOS)

Polikistik over sendromu (PKOS), başkaca bir endokrinopati yoksa doğurgan çağıdaki kadında artmış androjen üretimi ve ovulatuvar işlev bozukluğu ile karakterize karmaşık endokrin bozukluk olarak tanımlayabiliriz.

PCOS klinik tablosuna bakıldığında, Menstrüel düzensizlik, infertilite, hiperandrojenizm, obezite ve insülin rezistansı gibi bir çok hastalık ve semptomu görmemiz mümkündür (Du and Li, 2013; Barnes ve Rosenfield, 1989).

PKOS'lu kadınların %40-70'inde infertilite görülmektedir (Speroff and Fritz, 2005). İnsülin rezistansı ve sonrasında gelişen hiperinsülineminin PKOS'ta rolü oldukça önemlidir. İnsülin direncindeki artış ile tepkisel hiperinsülinemi gelişimi bununla birlikte overde androjen yapımında artışa sebep olmaktadır (Dunaif, 1997).

Hiperandrojenimin artmasıyla birlikte LH/FSH artışı görülmektedir. LH yüksekliği %50 oranında iken FSH seviyesi düşük ya da normaldir (Du ve Li, 2013).

Hiperandrojenizm de erkek tipi kıllanma(hirsutizm), sebore, akne, alopesi gibi semptomlar varlığını göstermektedir. Bu bulgulara obez hastalarda daha sık

karşılaşırız. PKOS'lu kadınların %30'unda akne, %70'şinde hirsutizm, %10'unda ise alopesi görülür (Speroff ve Marc, 2013).

Günümüzde PKOS tanısı için Rotterdam kriterleri kullanılmaktadır. Buna göre;

- Oligoovulasyon veya an ovulasyon
- Hiperandrojenizm bulguları(sebore, akne, alopesi ve hirsutizm)
- Ultrasonografi de polikistik over görünümü

olarak değerlendirilmekte ve tanı için en az 3 kriterin 2'sinin var olması koşulu aranmaktadır.

4.2.8. Zayıf over yanıtı (Poor responder)

Yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) gelişimine rağmen zayıf over yanıtlı hastaların tanımı için hala kesin bir tanı konulamamıştır. Surrey ve schoolcrafty yaptıkları araştırmada 27 tane “zayıf yanıt veren hasta tanımlaması olduğunu bildirmişlerdir (Surrey and Schoolcrafty, 2000).

Surrey ve arkadaşlarının yaptıkları literatür tarama çalışmasında hasta tanımlanma kriterlerinin çok değişken olduğu ve aynı kriterde 4'ten fazla çalışmaya rastlanmadığı bilinmektedir (Surrey ve William, 2000).

Zayıf over yanıtı olarak Castro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oosit sayısının 3 veya daha az olması gerektiğini bulmuşlardır (Castro vd., 2003).

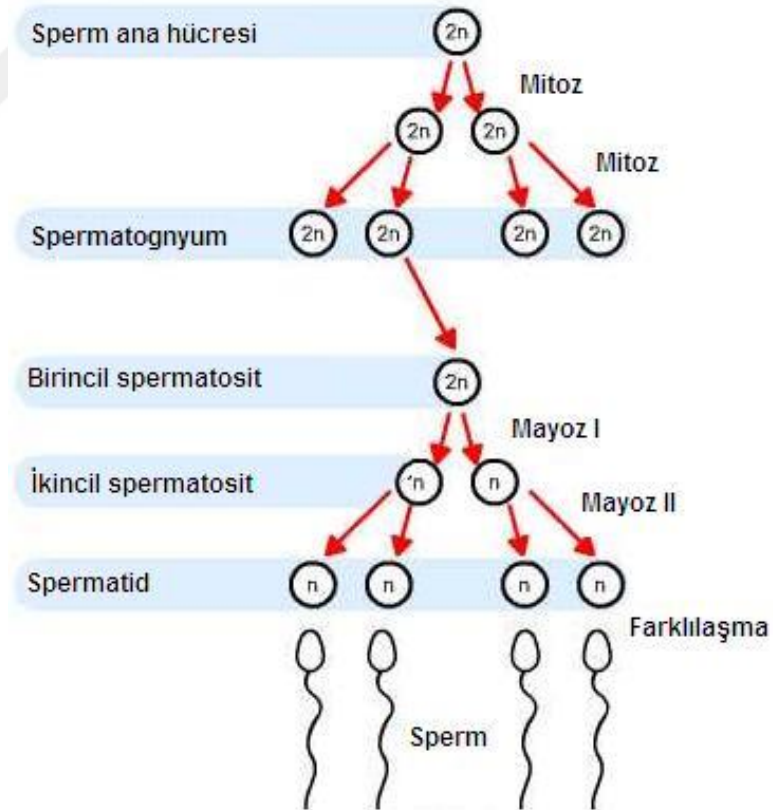
Bologna kriterleri olarak bilinen aşağıdaki kriterlerden iki kriterin var olması zayıf over yanıt için yeterli kabul görmüştür. Bunlar;

- İleri maternal yaş (>40 yaş) ya da zayıf over yanıt için diğer risk faktörlerinin olması,
- Geçmiş zayıf over yanıt öyküsünün olması
- Anormal overyan rezerv testinin olması (Ferraretti vd, 2011).

Zayıf over yanıtı prevelansı, in-vitro fertilizasyon (IVF) yapılan hastalarda %5-24 olarak belirlenmiştir (Loutradis, 2003).

4.3. Erkek İnfertilitesi

Tam farklılaşmamış diploid ($2n$) spermatogenetik hücrelerden, oldukça özelleşmiş olan haploid (n) spermatozoların oluştuğu olaylara spermatogenez adı verilir. Bu hücreler sırasıyla spermatogenez, mayoz bölünme ve spermiyogenez evrelerinden geçerler. Spermiyogenez aşamasını tamamlayan spermatidlerin sertoli hücrelerinin apikal sitoplazmasından serbest kalmasına olayına ise spermiyasyon denir. Embriyonik ve fetal gelişim döneminde spermatogonium hücreleri primordial germ hücrelerinden köken alırlar. Yeni doğan bir erkek çocukta seminifer tübüller, sertoli hücreleri ve daha az olmak üzere gonositlerle yani spermatogonialarla çevrilidir. Puberteye doğru ise, spermatogoniumlar sayı olarak çoğalırlar. Puberte itibariyle başlayan spermatozoa üretimi 45 yaşına kadar aktif olarak devam eder. 45 yaşından sonra azalış gösterse de ömür boyu devam eder (Delilbaşı, 2008).



Şekil 4.1: Spermatogenez

Erkek infertilitesi primer ve sekonder olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Primer erkek infertilitesi, hayatında hiç çocuğu olmamış, bir kadını gebe bırakma ihtimali olmayan grup için kullanılmaktadır. Sekonder erkek infertilitesi ise en az bir çocuğu olan hastalar için kullanılır bu grup genellikle konjenital bozukluklar ve oligoazospermiye çok fazla rastlanmaz. Daha çok enfeksiyon, travma gibi nedenler sıralanabilir.

İnfertilite etiyojisinde; %30-40'ında erkek faktörü, %40-50 kadın faktörü, %10-15'inde ise açıklanamayan infertilite rol oynar (Hugues,2002). Bu hastaların bazıları tanımlanabilir ve düzeltilirken bazılarında ise tanımlansada düzeltilemeyen patolojilerdir. Erkek infertilitesi Tablo-1' de yer aldığı gibi birçok nedene bağlı olabilir (Turek, 2004; Aydos, 2007).

Tablo 4.1: Erkek İnfertilitesinin Başlıca Nedenleri

- Hormonal Bozukluklar
 - İzole gonadotropin yetmezliği (Kallman Sendromu),
 - İzole LH (luteinize edici hormon) ve FSH (folikül stimüle edici hormon) yetmezliği,
 - Hiperprolaktinemi,
 - Tiroid hastalıkları,
 - Konjenital hipogonadotropik hastalık,
 - Hipofizer yetersizlik (tümörler, infiltratif olay, ameliyat, radyasyon),
 - Ekzojen hormonlar (androjen- estrogen, glukokortikoid fazla verilmesi)
- Kalıtsal gen hastalıkları ve kromozom bozuklukları
 - Klinefelter Sendromu, XX erkek, XYY sendromu,
 - Turner sendromu,
 - Y kromozom mikrolelesyonları,
 - Myotonik distrofi,
 - Hemokromatozis,
 - Orak hücre anemisi,
 - Germ hücre aplazisi (SCOS: Sertoli cell only sendromu).
- Gonadotoksinler
 - İlaçlar, insektisitler,
 - Radyasyon, manyetik alanlar,
 - Alkol, sigara ve uyuşturucu maddeler,
 - Gıda katkı maddeleri.
- Çeşitli metabolik hastalıklar
 - Testislere travma ve omurilik zedelenmesi,
 - Böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı,
 - İmmünolojik hastalıklar, enfeksiyonlar.

Tablo 4.1: Erkek İnfertilitesinin Başlıca Nedenleri (devamı)

- Anormal spermatogenez
 - Kriptoorşitizm (inmemiş testis),
 - Varikosel,
 - Sperm kanallarında tıkanıklık,
 - Sperm motilite ve fonksiyon bozukluğu,
 - Sperm morfoloji defekti (baş, kuyruk, akrozom vs),
 - Maturasyon defekti

4.3.1. Değerlendirme

Erkek infertilitesinin ilk yaklaşımında değerlendirme; anamnez ve Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine uygun olarak yapılmış iki adet semen analizi ve sistemik muayeneyi içermelidir. Mümkünse iki semen analizi arasında bir ay süre bırakılmalıdır. Dikkatli bir anamnezde cinsel öykünün sıklığı ve zamanlaması, geçirilmiş çocukluk hastalıkları ve gelişimsel hikayesi, operasyonlar, aile fertilitate öyküsü, olası gonadotoksinlere maruz kalınımı, geçirilen cinsel yolla bulaşan genital hastalıklar, kullanılan ilaçlar, tütün ürünleri kullanma alışkanlığı, alkol tüketimi ve spor gibi yaşam tarzı sorgulanmalıdır. Eşin fertilitesi ile ilgili araştırmalar hakkında genel bilgi alınmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine uygun olarak yapılan bir semen analizi iki veya üç günlük bir cinsel ilişki veya masturbasyon yokluğu durumunda uygulanır ve ejakülat örneği analiz için oda ısıda korunur. Bu cinsel perhizin uzaması veya kısılmasında parametrelerde farklılıklar gözlenebilir. Örnek verilirken semenin içine herhangi bir dış etmenin girmemesi gerekmektedir(sabun vs). Değerlendirmeye geçilmeden önce bir saat boyunca oda sıcaklığı ya da vücut sıcaklığında bekletilmesi gerekmektedir. Hiç sperm görülmemesi durumu olan azospermi varlığında ejakülat örneği 3000/dakika hızda 15 dakika boyunca santrifüj edilir ve sonrasında sperm varlığına bakılır. Azospermik hastalarda mikroskopik incelemede sperm varlığına rastlanması retrograd ejakülasyon açısından tanısaldır(Fertil Steril, 2006; Dohle ve ark., 2009). Semen analizi erkeğin fertilitate değerlendirilmesinde en önemli tetkik

olmakla birlikte, azospermi hali dâhil, semen analizi ile kişiler fertil veya infertil olarak tanımlanamaz (WHO, 2010).

Dünya Sağlık Örgütü 2010 kriterlerine göre normal semen analizi bulguları aşağıda belirtilmektedir(WHO, 2010):

Tablo 4.2: Who 2010 Semen Analizi Kriterleri

| PARAMETRE | WHO 2010 |
|-----------------------------|------------|
| Semen hacmi | 1,5 ml |
| Toplam sperm sayısı | 39 milyon |
| Sperm sayısı | 15 milyon |
| Hareketli sperm sayısı | >%40 |
| İleri hareketli sperm | >%32 |
| Vitalite (canlı sperm) | >%58 |
| Sperm Morfolojisi | >%4 |
| Ph | >7.2 |
| Peroksidaz (+) Lökosit (ml) | < 1 milyon |

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2010 Kılavuzu Sperm DNA hasarı ölçümü rutin standart değerlendirmede yer almamakla birlikte açıklanamayan infertilite, aşırı sigara tüketim öyküsü, başarısız IVF siklusları varlığında gerçekleştirilmelidir.

Sistemik muayenede tüm sistemlerin incelemesiyle birlikte, dış görünüşünde bulunan saç dağılımı, meme gelişimi gibi faktörler gözönüne alınmalıdır Fizik muayene genital organların inspeksiyon ve palpasyonunu içermelidir. Anatomik ve fonksiyonel penil ve üretral sorunlar infertilite nedeni olabilir. Normal testis ölçüleri 4x2 cm ve 20 cc boyutundadır. Testis kıvamı ve volüm ölçümü, epididimdeki patoloji varlığı, vaz deferens varlığı ve varikosel için fizik muayene çok dikkatli olarak yapılmalıdır (Baran ve Kadioğlu, 2011). Rektal tuşe ile prostat ve vezikula seminalislerin tetkiki de azospermi, düşük ejakülat volümü, ağır motilite bozukluğu, piyospermi saptanan olgularda önemli bilgiler sağlayabilir. Sperm sayısının 5-10 milyon/ml ve altında olduğu durumlarda hormonal değerlendirme ve genetik testler uygulanmalıdır. Hormonal değerlendirmede spermatogenez düzeyini göstermede başlangıç test olarak FSH ve total testosteron düzeyi, testosteron hormonunun düşük

olduğu durumlarda LH ve prolaktin ölçümü eklenmelidir. Erkek infertilitesiyle ilişkili olarak genetik faktör bilinmektedir(Çayan ve ark, 2001):

a. Konjenital vaz deferens agenezi nedeni olan kistik fibrozis gen mutasyonları,

b. Testis fonksiyonlarını bozan kromozom anomalileri (bunlar içinde en sık görülen Klinefelter sendromudur (47 XXY),

c. İzole spermatogenez defekti yapabilen Y-kromozom mikrolelesyonları (bunlar içinde en sık görülen AZFc delesyonlarıdır).

4.3.2. Erkek infertilitesinde tedavi

4.3.2.1. Medikal tedavi

Erkek infertilitesinin nedenleri pretestiküler, testiküler ve posttestikülerdir. Medikal tedavi pretestiküler ve testiküler nedenlere bağlı infertilitesi olan erkeklerde uygundur. Ancak infertil erkeklerin bazısının nedenleri belli olrken bazısında açıklanamayan İnfertilite söz konusudur. Bu nedenle infertil erkeklerin medikal tedavisinde altta yatan neden biliniyor ise ona yönelik spesifik bir tedavi uygulanır iken açıklanamayan infertilite olgularında ampirik medikal tedaviler uygulanmaktadır.

4.3.2.2. Spesifik tedavi

Aşağıda belirtilen durumlar varlığında nedene yönelik spesifik tedavi uygulanır:

1. Hipotalamus-hipofiz-gonad aksında eksiklik (Hipogonadotropik-Hipogonadizm)
2. Hiperprolaktinemi
3. Aksesuar gland enfeksiyonları
4. Retrograd ejakulasyon
5. Anti Sperm Antikor pozitifliđi
6. Tiroid hormon bozukluğu

4.3.2.3. Ampirik tedavi

İnfertilite nedeni belli olmayan ve oligospermi hastalarında sonuçları tartışmalı olmakla birlikte ampirik tedavi yöntemleri aşağıdaki gibi sıralayabiliriz

1.Hormonal

- a. Gonadotropin tedavisi
- b. Aromataz inhibitörleri
- c. Antiöstrojen tedavisi

2.Non-hormonal (antioksidanlar)

Hasta seçimindeki değişkenlik, yetersiz hasta ve partner değerlendirmesi, tedavi dozunun ve süresinin değişkenliği, kontrol grup yetersizliği ve yetersiz takip süresi nedeniyle ampirik medikal tedavinin değerlendirilmesi güçtür (Atan ve ark, 2017).

4.3.2.4. Obstrüktif azospermi tedavisi

Testislerde üretilen spermelerin taşıyıcı kanallarda varolan herhangi bir tıkanıklıktan dolayı semende ve ejakülasyon sonrası idrarda sperm veya sperm hücrelerine rastlanmaması olayına obstrüktif (OA) azospermi adı verilir.

Sorun epididim, vaz deferens veya ejakülatuar kanal boyunca herhangi bir yerde olabilir. OA'nin tedavisi olarak tıkanıklığı açmak için cerrahi operasyon uygulanır.

OA olan erkeklerde tıkanıklığın cerrahi olarak düzeltildikten sonra doğal yoldan veya epididim veya testisten; biopsi, micro-tese, mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu gibi yöntemlerle çocuk sahibi olabilirler (fertil steril, 2008).

4.3.3. Cerrahi sperm elde etme teknikleri

4.3.3.1. Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu (MESA)

Bu teknik, vazoepididimostomi sırasında intraoperatif olarak veya konjenital vazal agenez veya düzeltilemeyen obstrüksiyon saptanan erkeklerde izole işlem olarak kullanılabilir (Jones,2013). Skrotum cildi rafeden açılır, testis doğurtulduktan sonra tunika vajinalis açılır ve mikroskop altında epididim inspekte edilir. Dilate bir tübül izole edilir ve mikrobıçak ile kesilir. Kesi yerindeki epididimal sıvıya bir cam slayt dokundurur ve üzerine insan tubal medyumunu damlatılır. Slaytın üzeri lamel ile kapatılarak mikroskop altında incelenir. Sıvıda sperm bulunamaz ise epididimal tübül ve tunika sırasıyla 10-0 ve 9-0 monofilamen naylon sütün ile kapatılır ve sperm bulunana kadar epididime daha proksimalden veya yine bulunamaz ise efferent kanal seviyesinden bir kesi yapılır. Motil sperm bulununca, kuru bir mikropipet ile kesi yerinden epididimal eflüks çekilir. Spermeler basit kapiller hareket ile mikropipet içine geçmektedir. Mikropipet içeriği, mikropipete bağlanan 3-5 cm uzunluğunda silikon bir tüp ve şırınga yardımıyla steril bir toplama kabına alınır. Bu teknik ile elde edilen taze veya dondurulmuş epididimal spermeler ile İCSI uygulayarak %60 oranında gebelik elde edilebilir (Moore, 2009).

4.3.3.2. Perkütan epididimal sperm aspirasyonu (PESA)

Sperm elde etmek ve gebelik oluşturmak için ince iğne ile perkütan olarak epididime giriş işlemidir. Teknik, açık elde etme yöntemine göre daha az güvenilirdir ve elde edilen sperm örneği bazen dondurmak için yetersiz kalabilir. Bazı çalışmalarda bu yöntemle elde edilen gebelik oranlarının açık teknik ile elde edilenin yarısı kadar olduğu saptanmıştır. In vitro fertilizasyon için harcanan emek ve büyük paralar göz önüne alındığında, mikroskop altında yapılan açık epididimal sperm eldesi önerilen tetkiktir (Krstic, 2010).

4.3.3.3. Testis biyopsisi

Testis biyopsisi günümüzde tanısız maçlı değil, İCSI öncesi TESE'de tedavinin bir parçası olarak kullanılmaktadır. Biyopsi sonucuna göre azospermik

hastalarda obstrüktif veya non- obstrüktif testiküler patolojinin ayırımı yapılabilir. Obstrüksiyona yol açacağı bilinen durumlarda (vazektomi, vaz agenezi) testis biyopsisine gerek yoktur. Testis biyopsi yapıldığı zaman histopatolojik olarak normal spermatogenez, hipospermatogenez, matürasyon arresti veya germinal aplazi (Sertoli cell only sendromu) saptanabilir. Hipospermatogenezde tüm germ hücre sayıları azalmıştır ancak spermatogenezin tüm basamakları mevcuttur. Azalmanın derecesi azospermik veya oligospermik olmayı belirler. Matürasyon arrestinde daha çok primer spermatozoid veya geç spermatid bulunmaktadır. Germinal aplazide ise küçük volümlü testisler, yüksek FSH düzeyi görülür (Sadler, 2005; Marieb, 2010).

Açık testis biyopsisi: İn vitro fertilizasyon için sperm eldesi ve doğru tanı için yeterli miktarlarda doku sağladığı için açık testis biyopsisi altın standart olarak kabul edilir. Açık testis biyopsisi genel, lokal veya spinal anestezi altında yapılabilir. Operasyon sırasında testise ulaşıldıktan sonra mignifikasyon lupu veya daha iyisi operasyon mikroskopu kullanımı tunika albuginea altındaki damarları iyi göstereceği için biyopsi için kansız bir bölge rahatlıkla belirlenebilir. Tunika albugineaya 3-4 mm'lik bir kesi yapılarak biyopsi materyali alınır (Marieb, 2010).

Perkütan testis biyopsisi: Prostat biyopsisinde kullanıldığı gibi biyopsi tabancası ve 14 G iğne kullanılarak kör olarak uygulanır ve epididim veya testisküler arterde istenmeyen yaralanmalara neden olabilir. Önceki cerrahi girişimlerle skarlaşmanın olduğu ve normal anatominin kaybolduğu testislerde uygulanmamalıdır. Normal spermatogenezli obstrüktif azospermik erkeklerde İVF/İCSİ için taze sperm bulunmasında en kullanışlı yöntemdir (Marieb, 2010).

4.3.3.4. Testiküler sperm aspirasyonu (TESA)

Testisten açık biyopsi tekniği ile doku elde edilmesi ve dokudan sperm hücrelerinin aranmasını ifade eder. Ağır oligospermik ve azospermik hastalarda uygulanan üremeye yardımcı tedavi yöntemidir (Palermo ve ark.,1992). Daha önce TESE işlemi testisin sadece bir odağından biyopsi alınarak yapılmaktayken günümüzde çoklu biyopsilerle yapılan TESE sonrasında spermatozoa bulma oranının arttığı görülmüştür (Sadler, 2005).

Biyopsi sayısının artırılması İCSİ yapılma şansını artıracaksa da bu işlem önemli riskler de taşımaktadır. Doku travması ve kaybının küçük testislerde serum testosteronunda geçici düşüş yapması olasıdır (Schlegel ve Su, 1997; Takada ve ark.,2008). Günümüzde birçok klinikte mikro tese uygulanmaktadır.

4.3.3.5. Testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE)

Testisten açık biyopsi tekniği ile doku elde edilmesi ve dokudan sperm hücrelerinin aranmasını ifade eder. Ağır oligospermik ve azospermik (özellikle NOA) hastalarda uygulanan üremeye yardımcı tedavi yöntemidir (Palermo ve ark., 1992). Daha önce TESE işlemi testisin sadece bir odağından biyopsi alınarak yapılmaktayken günümüzde çoklu biyopsilerle yapılan TESE sonrasında spermatozoa bulma oranının arttığı görülmüştür (Sadler, 2005). Biyopsi sayısının artırılması İCSİ yapılma şansını artıracaksa da bu işlem önemli riskler de taşımaktadır. Doku travması ve kaybının küçük testislerde serum testosteronunda geçici düşüş yapması olasıdır (Schlegel ve Su, 1997; Takada ve ark.,2008). TESE, önce konvansiyonel çoklu biyopsilerle yapılmaktayken günümüzde mikrodiseksiyon yöntemi ile (mikro TESE) uygulanmaktadır.

4.3.3.6. Mikroskobik testisküler sperm ekstraksiyonu

Non-obstrüktif azospermi hastalarında sperm elde etmek için kullanılan en başarılı yöntem m-TESE'dir (Yiğit, 2015). İlk defa Schlegel tarafından 1999 yılında tanımlanmıştır. Günümüzde iki TESE işlemi arasında en az 6 ay zaman aralığı olması gerektiği fikri kabul görmüştür. Schlegel ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 6 aydan önce ve sonra ikinci kez TESE yapmış ve spermatozoa bulunma oranları sırasıyla %25 ve %80 olarak bulmuştur. Maksimum TESE uygulama sayısı 4 olarak önerilmektedir. Daha fazla girişim hücre bulma şansını artırmamaktadır (Tsujiura ve ark., 2004; Schlegel ve Su,1997). m-TESE testis içerisindeki tüm seminifer tübüllere ulaşma imkanı vermektedir. Seminifer tübüller testis içerisinde septumlarla ayrılmış olarak bulunur ve sentrifugal damarlar tübül ve septumlara paralel olarak uzanırlar. Seminifer tübül ve tunika arasında kanamayı kontrol etmesi güç olan subtunikal damarlar bulunur. Diğerlerine göre daha dolgun, içerisinde olgun

spermatozoa bulunma ihtimali yüksek olan seminifer tübüller bulunmaya çalışılır (Yiğit, 2015).

NOA tanılı hastalarda mikroTESE operasyonunda spermatozoa bulma oranı %60 olarak verilmektedir (Schlegel, 2009).

4.3.4. Yardımcı üreme teknikleri

İdiopatik erkek infertilitesi, açıklanamayan infertilite ve tedavisi olmayan durumlar ile başarısız infertilite tedavileri sonucu yardımcı üreme teknikleri gündeme gelebilir.

4.3.4.1. İntrauterin inseminasyon

Kadının ovulasyon döneminde erkekten alınan spermlerin, kadın üreme sistemi içine dıştan müdahale edilerek bırakma işlemidir (Aktürk,2006; Kuş,2008). Diğer yardımcı üreme tekniklerine göre ucuz ve daha az invaziv bir tekniktir. (Parks ve ark., 2003). İntraservikal (ICI) ve intrauterin (IUI) olmak üzere iki tip inseminasyon vardır. İntraservikal inseminasyonda, hiçbir muameleden geçmemiş ejakülatın katater yardımı ile vajina ya da servikse bırakılmasıdır. Günümüzde pek fazla yaygınlığı yoktur. İntrauterin inseminasyon ise sperm yıkama medyumlarıyla işlemden geçirilmiş spermin uterus içine enjekte edilmesidir. Ayrıca, servikal mukusun bu şekilde atlanması ile daha fazla sayıda motil spermin fallop tüplerine erişmesi ve böylece gebelik şansının da artması beklenmektedir (Bakacak,2005; Retik ve ark.,2005).

4.3.4.2. İn vitro fertilizasyon (IVF)

IVF, başlangıçta tüpleri tıkalı olan hastalar için düşünülmüş olan bir yöntem olarak uygulama alanına konmakla birlikte günümüzde ciddi tubal hastalık, ciddi endometriozis, ciddi erkek faktörü, multifaktöriyel infertilite, overyan yetmezlik, kanser hastaları, yaşa bağlı ya da açıklanamayan infertilite gibi birçok hasta grubunun tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (Akın, 2005; Kuş, 2008).

IVF’de kontrollü ovaryan hiperstimülasyon kullanılarak ovumlar ovulasyondan önce ultrasonografi eşliğinde yönlendirilen bir iğne ile olgunlaşan oosit, overlerden aspire edilmektedir. Erkekten alınan sperm ile karıştırılan oositler 2-3 gün kültür ortamında bekletilip fertilizasyon olduktan sonra transservikal olarak uterus içine yerleştirilir. Genellikle tranfer edilen embriyoların %20-30’luk bölümünden klinik gebelik elde edilir (Li ve ark.,2015).

4.3.4.3. İntrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI)

Oosit zona pellusidasında bir delik açılarak buradan mikro pipet yardımıyla tek bir spermi oosit stoplazması içine verme işlemidir (Aktürk, 2006; Ataman, 2006). Yumurta içerisine sperm yıkama yöntemleriyle en iyi kalitede seçilen tek bir sperm enjeksiyonu yapılmaktadır. Her tüp bebek merkezide en çok kullanılan yöntemdir. Bu yöntemle çok düşük sperm sayılarında bile fertilizasyon olanağı oluşmaktadır (Kuş, 2008).

Günümüzde bu yöntem şiddetli erkek faktörü infertilite olgularında, önceki IVF uygulamalarında 1 veya 2 kez total dölleme defekti ile karşılaşılan veya klasik IVF ile fertilizasyon oranlarının düşük olduğu ve de spermin ciddi fertilizasyon defekti taşıdığı olgularda kullanılmaktadır (Aktürk, 2006; Ataman,2007; Kuş, 2008).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Özel OTA-Jinemed Hastanesi Tüp Bebek Ünitesi' nde 2006-2019 yıllarında ICSI-ET tedavisine alınan 6823 çiftin sonuçları retrospektif olarak incelendi. Çalışma için OTA-Jinemed Hastanesi Etik Kurulundan onay alındı. Değişik nedenlerle ET yapılamayarak siklusu iptal edilen 2167 çiftin sonuçları araştırılarak siklus iptal nedenleri belirlendi. Erkeklerde inceleme için 3-5 günlük cinsel perhizi takiben semen analizi yapıldı. Azoospermi veya ciddi oligospermi saptanan hastalarda ürolojik muayene, hormonal değerlendirme, skrotal Doppler USG uygulandı. Azospermik hastalarda m-TESE ile testiküler sperm aranması planlandı. m-TESE işlemi iki şekilde gerçekleşti; ovulasyon indüksiyonuna başlamadan elde edilen testiküler sperm donduruldu veya OPU günü OPU yapılmadan önce m-TESE yapıldı. Kadın faktörünün araştırılmasında menstrüel siklusun üçüncü günü transvajinal ultrasonografi (TVUS) ile antral folikül sayısı, folikül stimulan hormon (FSH), tiroid stimulan hormon (TSH) ve prolaktin serum düzeyleri ölçüldü. Uterin kavite ve tubal pasajın değerlendirilmesi için histerosalpingografi veya ofis histeroskopi yapıldı. Yapılan incelemelerin ardından ICSI siklusuna alınan hastalar gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonist veya antagonist protokolüne göre stimülasyon tedavisine alındı. Agonist sikluslarında Leuprolid asetat (Lucrin, Abbott) bir önceki siklusun 21. günü başlandı ve 12 gün sonra hastalar kontrole çağırılarak östradiol düzeyleri kontrol edildi; TVUS yapıldı. Östradiol düzeyi 50 pg/ml altındaysa ovaryan stimülasyona başlandı. GnRHantagonist sikluslarında ise siklusun 2 ya da 3. günü ovulasyon indüksiyonuna başlandı ve ovulasyon indüksiyonunun 6. günü rutin olarak günlük dozlar ile GnRH-antagonist yapıldı (Cetroreliks, Cetrotide). Ovaryan stimülasyon için rekombinant FSH veya üriner gonadotropin kullanıldı. Takiplerde gün aşırı TVUS uygulandı ve hiperstimülasyon riski olan vakalarda kan östradiol seviyesi ölçüldü. En az üç tane 17 mm ve üstü folikül varlığında final maturasyon için rekombinant hCG enjeksiyonu uygulandı. hCG uygulamasından 35-36 saat sonra OPU işlemi yapıldı. Ardından ejakulat veya testiküler sperm kullanılarak ICSI işlemi uygulandı ve fertilizasyon izlenerek uygun olgularda 3. ya da 5. gün embriyo transferi yapıldı. İn vitro fertilizasyon (IVF) programına alınmadan önce tüm çiftlerden işlemler hakkında aydınlatılmış onam formu alındı. Dondurulmuş embriyo transfer siklusları çalışmaya dâhil edilmedi.

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

Embriyo olmaması tanımı ise fertilizasyon olmasına rağmen 3. gün transfer edilebilecek embriyosu olmayan sikluslar için kullanıldı. OHSS riski yüksek olan olgular için tanı kriteri olarak > 20 folikül varlığı ve/veya > 4500 pg/ml östradiol seviyesi kabul edildi. Anestezi uygulamasına rağmen kateter ile serviksin geçilemediği olgular servikal stenoz olarak tanımlandı. Çalışmadaki ana veri siklus iptal nedenleri olarak belirlendi. Siklus iptal nedenleri; azospermik hastalarda m-TESE' de sperm bulunamaması, kadında ovulasyon indüksiyonuna yanıt alınmaması, OPU' da oosit bulunamaması, fertilizasyon olmaması, embriyo gelişimi olmaması, ovaryan OHSS riski, endometriumun gelişmemesi, servikal stenoz ve sosyal nedenler olarak sınıflandırıldı. Veriler bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, IL, ABD) 15,0 istatistik programı ile analizleri yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde ortalama, standart sapma, sayı ve yüzde kullanıldı.

6. BULGULAR

Çalışma grubunda kadın yaşı 20-46, erkek yaşı 23-65 arasında değişmekteydi. Çalışmaya alınan hastaların infertilite süresi ortalama 28.6 ± 7.1 ay ve kadın vücut kitle indeksi 21.5 ± 3.3 olarak saptandı. Retrospektif olarak kayıtları incelenen 6823 çiftten 2167’inde siklusun iptal edildiği (%31.8) saptandı. Siklus iptal edilen 2167 hastanın %11.5’inde (n=250) siklus iptal nedeni m-TESE’ de sperm bulunamamasıydı. Azospermi endikasyonu ile programa alınan 650 erkek hastanın 250’ sinde (250/ 2167, % 11.5) sperm bulunamaması nedeniyle siklus iptal edildi. Bu grupta OA olan 145 hastanın tamamında testiküler sperm bulunurken, NOA olan 510 hastanın 260’ında(%51) sperm elde edilirken, 250’sinde (%49) testiküler sperm elde edilemedi.

Tablo 6.1: Azospermik Erkeklerde Mikroskopik Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (m-TESE) Sonuçları

| m-TESE yapılan hastalar | Sperm olmayan hastalar Sayı (%) | Sperm olan hastalar Sayı (%) | Toplam |
|-------------------------|---------------------------------|------------------------------|---------------|
| OA | 0 | 145 (%100) | 145 (%100) |
| NOA | 250 (%49) | 260 (%51) | 510 (%100) |

OA, Obstruktif azospermi; **NOA**, Non-obstruktif azospermi;**m-TESE**, mikroskopik testiküler sperm ekstraksiyonu.

m-TESE, sperm bulunamayan olguların 146’sında ovulasyon indüksiyonu başlamadan, 104’ünde ovulasyon indüksiyonu başladıktan sonra OPU günü yapıldı. Ovulasyon indüksiyonuna başlanan kadınların 720’inde ovaryan yanıt alınmadı (%33.2); oosit aspirasyonu yapılamadı. Oosit aspirasyonu yapılan 505 olguda (%23.3) oosit elde edilemezken, 335 hastada (%15.5) fertilizasyon olmadı. 244 hastada (%11.25) fertilizasyon oldu ancak embriyo gelişmedi. 60 hastada (%0.8) OHSS riski, 25 (%1.15) hastada endometrium kalınlaşmaması, 23 (%1.1) hastada sosyal nedenler ve 5 (%0.2) hastada servikal stenoz nedeniyle embriyo transferi yapılamadı.

Endometrium gelişimi yetersiz olan olgular ≤ 6 mm hiperdens endometrium olan olgulardı. Ayrıca siklus iptal nedenleri ve genel toplama oranları Tablo 2’de verildi.

Tablo 6.2: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) ve Embriyo Transferi (ET) Uygulaması Planlanan Hastalarda Siklus İptal Nedenleri

| Siklus İptal Nedenleri | Hasta Sayı (%) (n=2167) | Genel Sayı oranı(%) (n=6823) |
|--|------------------------------------|---|
| Sperm yokluğu | 250 (% 11,5) | %3,6 |
| Over yanıtı alınamaması | 720 (% 33,2) | % 10,5 |
| Oosit olmaması | 505 (% 23,3) | % 7,4 |
| Fertilizasyon olmaması | 335 (% 15,5) | % 4,9 |
| Embriyo gelişimi olmaması | 244 (% 11,25) | % 3,57 |
| OHSS riski | 60 (% 2,8) | % 0,87 |
| Endometrium gelişmemesi | 25 (% 1,15) | % 0,36 |
| Sosyal nedenler | 23 (% 1,1) | % 0,3 |
| Servikal stenoz | 5 (% 0,2) | % 0,07 |
| Toplam | 2167 (% 100) | 6823(% 100) |
| OHSS, overyan hipersitülmulasyon sendromu | | |

7. TARTIŞMA

Çalışmamızda Ota&jinemed Hastanesi Tüp Bebek ünitesinde 13 yıl içinde başvuran çiftlerin siklus iptal nedenlerini incelediğimizde en sık nedenlerin azospermik erkeklerde m-TESE de sperm çıkmaması ve kadında ovulasyon indüksiyonuna yanıt alınmaması olduğunu saptadık. Literatür taramamızda daha önce siklus iptal nedenleriyle ilgili olarak ülkemizden iki çalışmanın olduğunu belirledik (Ozkan ve ark. 2014; Ergün ve ark., 2011). Bizim çalışmamız da özellikle hasta sayısının yüksekliği açısından oranların belirlenmesinde ve hastaların yönlendirilmesinde yardımcı olacaktır.

Uluslararası Yardımla Üreme Teknikleri Komitesinin 2016 yılında yayımladığı ve 34 ülkenin verilerine göre yılda 640.000 yardımla üreme tedavisi siklusu yapılmaktadır. (Calhaz-Jorge, 2016). Ortalama olarak bir milyon kişi başına 1500 siklus gerçekleşmekte ve bu oran giderek artmaktadır. Bu nedenle YÜT tedavisi almak isteyen çiftlerin detaylı bilgilendirilmeleri çok yararlı olacaktır.

Azoospermi, infertilite nedeni ile başvuran hastaların %10-15'inde saptanmaktadır. Non-obstrüktif azoospermi (NOA), testislerde matür spermin çok az olması ya da hiç üretilmemesi nedeniyle ejakulatta spermatozoa yokluğu olarak tanımlanır. Obstrüktif azoospermi de (OA) ise testikuler sperm üretimi mevcuttur ancak ejakülatör kanallarda bir obstrüksiyon vardır. NOA olgularında sperm bulunmasında konvansiyonel testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ya da mikroskopik sperm ekstraksiyonu (m-TESE) yöntemleri kullanılmaktadır. m-Tese işlemi kadında ovulasyon indüksiyonuna başlamadan yapıp elde edilen testiküler sperm dondurulabilir, OPU günü yapılabilir ya da OPU'dan bir gün önce yapılarak 24 saatlik inkübasyon sonrasında kullanılabilir (Levran ve ark., 2001). Karacan'ın yaptığı çalışmada bu üç farklı zamanda yapılan m-TESE işlemi ile elde edilen spermler ile ICSI sonuçlarının benzer olduğu görülmektedir (Karacan, 2013). Çalışmamızda NOA olgularının 278'inde (278/650, %42.7) m-TESE kadında ovulasyonu başlamadan yapılmıştır.

Testiküler volüm ve erkekte FSH düzeyi NOA hastalarda sperm bulunup bulunamayacağını kesin olarak belirleyememektedir (Ramasamy ve ark.,2009). NOA erkeklerde TESE ile sperm elde etme oranı yaklaşık olarak %40 olarak bildirilmiştir (Vloeberghs, 2015). Önemli belirleyici bir faktör daha önceki TESE işleminde sperm bulunmasıdır (Karacan, 2014). Daha önceki TESE işleminde sperm bulunmuş olanlarda tekrar TESE yapıldığında sperm bulunma oranı % 82.9 iken daha önce sperm bulunamamışlarda tekrar TESE yapıldığında bulma oranı % 15.3 olarak bildirilmiştir (Karacan, 2014). Bu çalışmamızda da ortaya çıkan sonuçlara göre NOA hastalarının % 49'unda sperm bulunamamış ve siklus iptal edilmiştir. Ozkan ve ark. çalışmasında da 554 ICSI siklusu retrospektif olarak incelenmiş, siklus iptallerinin en sık azospermik hastalarda yaşandığı bildirilmiştir (Ozkan ve ark., 2014). Bizim çalışmamızda ise sperm bulunamaması %3,6 olarak belirlenmiştir. Çalışılan popülasyonun büyüklüğü ve kadın yaşı etmenlerine dayanarak çalışmamızda daha düşük görülmüştür. Azospermik hastalarda testiküler sperm ile gebelik oranlarını etkileyen bir diğer parametre ise kadında yumurta sayısı olduğu bildirilmiştir (Erdem ve ark., 2017). Bu çalışmaya göre testiküler sperm kullanılan olgularda 7 ve üstünde yumurta elde edilen siklularda gebelik oranının bunun altında elde edilenlere oranla anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Zayıf over yanıtı 2011 yılında Bologna kriterleri olarak tanımlanmış; ileri anne yaşı veya başka bir risk faktörü, daha önce zayıf yanıt vermiş olmak veya azalmış over rezervi testleri olanlar zayıf over yanıtı olarak kabul edilmiştir (Ferraretti ve ark., 2011). Ancak özellikle IVF de başarı oranını en iyi belirleyen faktörün kadın yaşı olduğu kabul edilmektedir. Kanada'da yapılan bir çalışmada IVF ile canlı doğum oranını 35 yaş altında %37,4, 35-40 arası %26,5 ve 40 üstü %11,4 olarak bildirilmiştir (Gunby ve ark., 2011). ABD de de yaşa göre gebelik oranları Kanada ile benzer bulunmuştur. Ergün ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 122 olguda kontrollü ovaryan stimülasyon aşamasında siklus iptalinin en büyük dilimi %60 ile düşük over yanıtı hastaların oluşturduğunu gözlemlemişlerdir (Ergun ve ark, 2011). Çalışmamızda da Ergun ve arkadaşlarına paralel olarak siklus iptal nedenleri arasında en yüksek oran over yanıt alınamaması olarak görülmektedir ve %10,5 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda kadın yaşı 20-46 yaş arasında idi. Başvuranlar arasında 40-46 yaş arası hastalarında olması bu çiftlerde ovulasyon indüksiyonunda iptallere ya da çok az sayıda oosit mevcudiyetine bağlı embriyo elde edilememesine neden olmuştur. Yine Kanada'da yapılan çalışmada 35 yaş altındaki hastalarda az sayıda yumurta elde edilse de eğer transfer edilebilecek kalitede embriyo mevcutsa gebelik oranının düşmediği yayınlanmıştır (Gunby ve ark., 2011).

Aynı çalışmada ortalama fertilizasyon oranı %68 olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise elde edilen yumurta sayısının gebeliğin belirlenmesinde çok önem taşıdığı, canlı doğum için optimal yumurta sayısının 15 olduğu ancak 20 den fazla toplandığında ise azaldığı bildirilmiştir (Su ve ark., 2017).

Foliküler yanıt olmasına rağmen OPU da oosit çıkmaması %0,2-7 arasında karşılaşılan bir durumdur (Kim and Jee,2012). Ozkan ve ark. çalışmasında bu oranı %1.4 olarak bildirmişlerdir (Ozkan ve ark, 2014). Çalışmamızda oosit olmamasını ICSI uygulaması için matür oosit bulunmaması olarak tanımladığımız için %7,4 oranı daha önce boş folikül sendromu olarak bildirilen oranlardan daha yüksek gözükmektedir.

OHSS, ovulasyon indüksiyonunun yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Olguların yaklaşık %1,9'unda hastaneye yatış gerekmektedir. Hepatorenal sendrom, akut respiratuar distres sendromu, ovaryen rüptür ve tromboemboliye neden olabilmekte ve 100.000'de bir ölümle sonuçlanmaktadır (Humaidan, 2010). OHSS'ye bağlı komplikasyonların önlenmesi için birçok strateji geliştirilmiştir. Bunlardan biri de embriyo transferi yapmamak ve bütün embriyoları dondurmaktır. Böylece ciddi OHSS riski anlamlı olarak azalmaktadır (Borges ve ark., 2014). Dondurulmuş embriyo transferi siklusları taze siklusa benzer gebelik oranları sağladığından bu yaklaşım yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda siklusların %0,8'inde ciddi OHSS riski nedeniyle embriyo transferi yapılmamış ve bütün embriyolar dondurulmuştur.

Ovulasyon indüksiyonu sikluslarında endometrium kalınlığının IVF sonuçlarını etkileyen bir faktör olduğu, özellikle 7 mm altındaki kalınlıklarda gebelik şansının düştüğü kabul edilmektedir (Kasius ve ark., 2014). Bu nedenle endometrium

gelişmesi uygun olmayan olgularda embriyoların dondurulması ve transferin iptal edilmesi bir yaklaşımdır. Çalışmamızda da olguların % 0,3' ünde endometrium kalınlığı 6 mm ve altında bulunduğu için ET iptal edilmiş ve tüm embriyolar dondurulmuştur.

Servikal stenoz embriyo transferi sırasında karşılaşılan ve gebelik oranını azaltan önemli bir patolojidir. Daha önce geçirilmiş servikal cerrahi müdahalelere bağlı olabildiği gibi konjenital anatomik bozukluklar, servikal polip ya da miyomdan da kaynaklanabilir. Bu hastalarda serviksin histeroskopik rezeksiyonu yapılabildiği gibi işlem öncesi misoprostol kullanımı ya da embriyoların transmyometrial olarak transferi de önerilmiştir (Pabuccu ve ark, 2005; Sullivan ve ark., 2014). Çalışmamızda 5 olguda (%0,07) servikal stenozla karşılaşılmış ve embriyolar dondurularak bir sonraki siklusta histeroskopi yapılmış ve ardından transfer gerçekleştirilmiştir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çocuk sahibi olamama nedeniyle infertilite kliniklerine başvuran ve ICSI-ET endikasyonu ile tedavi programına alınan çiftlerde IVF siklus iptal nedenleri erkekte, NOA hastalarında m-TESE işleminde testiküler sperm bulunamaması ve kadında zayıf over rezervine bağlı ovulasyon indüksiyonuna yanıt alınmamasıdır. Bu yüzden infertil çiftlerin programa alınmadan önce sürecin işleyişi, karşılaşılabilecek sorunlar ve özellikle başarısızlık oranları hakkında bilgilendirilmeleri programa uyumu artırıcıdır.



9. KAYNAKLAR

- Akın, H. (2005). *Kontrollü overyan hiperstimulasyon uygulanan infertil olgularda GNRH antagonist ve agonist uzun protokollerinin karşılaştırılması*. Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
- Aktürk, F. (2006). *Türk toplumunun yardımcı üreme tekniklerine bakışı*. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyon.
- Anonymous. (2006). Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on optimal evaluation of the infertile male. *Fertil Steril*, 86 (5 Supp), 202-209.
- Ataman, H. (2007). *Doğal ve infertilite tedavisi sonucu oluşan gebeliklerde psiko-sosyal bakım gereksinimleri*. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Aydos, K. (2007). Erkek infertilitesi. İç: Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N editörler. Temel Üroloji 3. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri.
- Bakacak, Z.B. (2005). *Antimüllerian hormonun IVF sikluslarında over rezarvini belirlemedeki rolü*. Uzmanlık Tezi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul.
- Baran, C. (2011). Kadioğlu A. İnfertil Erkeğin Değerlendirilmesinde Klinik ve Laboratuar İncelemeler. İçinde; Yardımcı Üreme Teknikleri Temel Klinik ve Embriyolojik Uygulamalar. Çelik Ö. Adana: Nobel Kitap Evi, 137-144.
- Barnes, R., Rosenfield, RL. (1989). The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Ann Intern Med*, 110, 386-399.
- Berek, J.S. (1998). İnfertilite (In), Berek J.S: İnfertilite, Adashi E. Y, Hillard P.A Novak Jinekoloji, 12.Baskı. İstanbul: Nobel Kitabevi.
- Borges, E. Jr, Braga, D.P., Setti, A.S., Vingris, L.S., Figueira, R.C., Iaconelli, A. Jr. (2016). Strategies for the management of OHSS: Results from freezing-allcycles. *JBRA Assist Reprod*, 20(1), 8-12.
- Calhaz-Jorge, C., De Geyter, C., Kupka, M.S., De Mouzon, J., Erb, K., Mocanu, E., Motrenko, T., Scaravelli, G., Wyns, C., Goossens, V. (2016). Assisted

- reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*, 31(8), 1638-52.
- Castro, F., Ruiz, R., Montoro, L., Perez, D., Sanchez, E., Real, L., Ruiz, A. (2003). Role of follicle-stimulating hormone receptor Ser680Asn polymorphisms in the efficacy of follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*, 80, 571-6.
- Chretien, F.C. (2003). Involvement of the glycoproteic meshwork of cervical mucus in the mechanism of sperm orientation. *Acta Obstet Gynecol Scan*, 82(5), 449-61.
- Coulam, C.B., Adamson, S.C., Annegers, J.F. (1986). Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*, 67, 604-6.
- Cramer, D.W., Walker, A.M., Schiff, I. (1979). Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy. *Fertil Steril*, 32, 80-6
- Çayan, S., Lee, D., Black, L.D. et al. (2001). Response to varicocelectomy in oligospermic men with and without defined genetic infertility. *Urology*, 57, 530-535.
- Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008; 89(6): 1603.
- Delilbaşı, L. (2008). A'dan Z'ye Tüp Bebek Laboratuvar. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık.
- Dohle, G.R., Jungwirth, A., Kopa, Z., Giwercman, A., Diemer, T., Hargreave, T.B. (2009). EAU Guidelines on male infertility, *Update*.
- Du, D., Li, X. (2013). The relationship between thyroiditis and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Int J ClinExpMed*, 6(10), 880-889.
- Dunaif, A. (1997). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implication for pathogenesis. *Endocrine Review*, 18, 774-800
- Dunson, D.B., Baird, D.D., Colombo, B. (2004). Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol*, 103(1), 51-6.
- Ecemiş, T. (2011). Yardımcı Üreme Teknikleri Temel Klinik ve Emriyolojik Uygulamalar içinde: Ovulasyon İndüksiyonu. Çelik Ö. (Ed), Adana: Nobel Kitab Evi.
- Engin Üstün, Y. (2011). İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi. Adana: Nobel Kitabevi.
- Erdem, E., Karacan, M., Usta, A., Arvas, A., Cebi, Z., Camlibel, T.J. (2017). Outcome of ICSI with motile testicular spermatozoa obtained through

- microscopically assisted testicular sperm extraction in relation to the ovarian response. *Gynecol Obstet Hum Reprod*, 46(5), 405-410.
- Ergün, B.M., Sen, S., Kuru, O., Nehir, A. (2011). In vitro fertilizasyon sürecinde gerçekleşen siklus iptalleri kliniğimize ait veriler ve sınıflama. *J Turk Soc., Obstet Gynecol*, 8, 188-94.
- Ferraretti, A.P., La Marca, A., Fauser, B.C., Tarlatzis, B., Nargund, G., Gianaroli, L. (2011). ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*, 26(7), 1616-24.
- Forti, G., Krausz, C. (1998). Evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83(129), 4177-4188.
- Garenne, M.L., Frish, R.E. (1994). Natural Fertility. *Infertility Reproductive Med. Clin North America*, 5, 259-82.
- Gosden, R.G. (1985). Maternal age: a major factor affecting the prospects and outcome of pregnancy. *Ann NY Acad Sci*, 442, 45-57.
- Gunby, J., Bissonnette, F., Librach, C., Cowan, L. (2011). IVF Directors Group of the Canadian Fertility and Andrology Society. Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2007 results from the Canadian ART Register. *Fertil Steril*. 95(2), 542-7.
- Gülen Tek, B. (2008). *Vücut kitle indeksinin in vitro fertilizasyon ve embriyo transfer sonuçlarını öngörmede klinik etkisi*. Uzmanlık Tezi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul.
- Hatasaka, H. (2011). New Perspectives for Unexplained Infertility. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 54, 727-33.
- Howards, S.S. (1995). Treatment of Male Infertility, *New England J Med*, 332, 312-7.
- Hugues, J.N. (2002). Ovarian stimulation for assisted reproductive Technologies. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds), Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting. Geneva: WHO, 102-105.
- Hull, M.G. (1994). Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis. *Int J Gynaecol Obstet*, 47(2), 99-108.
- Hull, M.G., Glazener, C.M., Kelly, N.J., Conway, D.I., Foster, P.A., Hinton, R.A., Coulson, C., Lambert, P.A., Watt, E.M., Desai, K.M. (1985). Population

- study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 291, 1693-1697.
- Humaidan, P., Quartarolo, J., Papanikolaou, E.G. (2010). Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril*, 94(2), 389-400.
- Jarow, J.P., Espeland, M.A., Lipshultz, L.I. (1989). Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol*, 142, 62-7.
- Jette, N.T., Glass, R.H. (1972). Prognostic value of the postcoital test. *Fertil Steril*, 23, 29-32.
- Jones. R.E. (2013). *Human Reproductive Biology*. 4 Baskı, Academic Press.
- Karacan, M., Alwaeely, F., Erkan, S., Çebi, Z., Berberoğlugil, M., Batukan, M., Uluğ, M., Arvas, A., Çamlıbel, T. (2013). Outcome of intracytoplasmic sperm injection cycles with fresh testicular spermatozoa obtained on the day of or the day before oocyte collection and with cryopreserved testicular sperm in patients with azoospermia. *Fertil Steril*, 100(4), 975-80.
- Karacan, M., Ulug, M., Arvas, A., Cebi, Z., Erkan, S., Camlibel, T. (2014). Live birth rate with repeat microdissection TESE and intracytoplasmic sperm injection after a conventional testicular biopsy in men with non obstructive azoospermia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 183, 174-7.
- Kasius, A., Smit, J.G., Torrance, H.L., Eijkemans, Mol, M.J, Opmeer, B.W., Broekmans, B.C. (2014). Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 20(4), 530-41.
- Katz, D.F. (1991). Human cervical mucus: research update. *Am J Obstet Gynecol*, 165(6), 1984-6.
- Kim, J.H., Jee, B.C. (2012). Empty follicle syndrome. *Clin Exp Reprod Med*, 39(4), 132-7.
- Kousta, E., White, D.M., Franks, S. (1997). Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update*, 3, 359-65.
- Krstic, R.V. (2010). *Human Microscopic Anatomy: An Atlas for Students of Medicine and Biology*. Springe..
- Krynicky, E., Kaminski, P., Symanski, R. (1996). Comparison of hysterosalpingography with laparocopy and chromopertubation. *J Am. Assoc Gynec, Laparoscopy*, 3(4), 22-23.

- Kuş C. (2008). *İnfertilite durumunda kadınların yaşam kalitesi ve algıladıkları sosyal desteğin belirlenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Levi, A.J., Raynault, M.F., Bergh, P.A., Drews, M.R., Miller, B.T., Scott, R.T. Jr. (2001). Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril*, 76(4), 666-9.
- Levrant, D., Ginath, S., Farhi J, Nahum, H., Glezerman, M., Weissman, A. (2001). Timing of testicular sperm retrieval procedures and in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcome. *Fertil Steril*, 76(2), 380-3.
- Li, L.X., Dai, H.Y., Ding, X.P., Zhang, Y.P., Zhang, X.H., Ren, H.Y., Chen, Z.Y. (2015). Investigation of AZF microdeletions in patients with Klinefelter syndrome. *Genet Mol Res*, 14, 15140-15147.
- Loutradis, D., Patsoula, E., Minas, V., Koussidis, G., Antsaklis, A., Michalas, S. (2006). FSH receptor gene polymorphisms have a role for different ovarian response to stimulation in patients entering IVF/ICSI-ET programs. *Jou Assist Repro Gene*, 23, 177-84.
- Luke, B. (2017). Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. *Am J Obstet Gynecol*, 217(3), 270-281.
- Malcolm, C.E. (2003). Cumming DC. Does anovulation exist in eumenorrheic women? *Obstet Gynecol*, 102(2), 317-8.
- Marieb, E.N., Mallatt, J.B. (2010). Human Anatomy. 6 Baskı. Benjamin Cummings.
- Maroulis, G.B. (1991). Effect of aging on fertility and pregnancy. *Seminars Reprod Endocrinol*, 9, 165.
- Miller, J.H., Weinberg, R.K., Canino, N.L., Klein, N.A., Solues, M.R. (1999). The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol*, 181:952.
- Moore, K.L., Persaud, T.V.N. (2009). Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. Yıldırım M, Dalçık H (Eds.). 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
- Ozkan, Z.S., Ekinci, M., Timurkan, H., Sapmaz, E. (2014). İntrastoplazmik sperm injeksiyonu sikluslarında iptal nedenleri. *J Kartal*, 25(3), 225-9.
- Pabuccu, R., Ceyhan, S.T., Onalan, G., Goktolga, U., Ercan, C.M., Selam, B. (2005). Successful treatment of cervical stenosis with hysteroscopic canalization

- before embryo transfer in patients undergoing IVF: A case series. *J Minim Invasive Gynecol*, 12(5), 436-8.
- Palermo, G., Joris, H., Devroey, P., Van Steirteghem, A.C. (1992). Pregnancies after intracytoplasmic injection of a single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*, 340(8810), 17-8.
- Ramasamy, R., Lin, K., Gosden, L.V., Rosenwaks, Z., Palermo, G.D., Schlegel, P.N. (2009). High serum FSH levels in men with non obstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril*, 92(2), 590-3.
- Retik, A.B., Vaughan, E.D., Wein, A.J. (2005). Comphell üroloji. Anafarta MK., Yaman, M.Ö. (Çev.) İstanbul: Güneş Kitapevi.
- Sadler, T.W. (2005). Langman Medikal Embriyoloji. Başaklar, A.C. (Çev.). 9 Baskı. İstanbul: Palme Yayıncılık.
- Schlegel, P.N. (1999). Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod*, 14(1), 131-5.
- Schlegel, P.N. (2009). Nonobstructive azoospermia: a revolutionary surgical approach and results. *Sem Reprod Med*, 27, 165-170.
- Schlegel, P.N., Su, L.M. (1997). Physiological consequences of testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 12, 1688-92.
- Sezgin, H., Hocaoglu, Ç. (2014). İnfertilitenin psikiyatrik yönü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 6(2), 165-184.
- Speroff, L., Fritz, MA. (2005). Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Williams & Wilkins, Philadelphia: Lippincott.
- Speroff, L., Marc, A.F. (2013). Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Eighth Edition. Williams&Wilkins, Baltimore.
- Su, Y.T., Lin, P.Y., Huang, F.J., Kung, F.T. et al. (2017). Age is a major prognosticator in extremely low oocyte retrieval cycles. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 56(2), 175-180.
- Sullivan-Pyke, C.S., Kort, D.H., Sauer, M.V., Douglas, N.C. (2014). Successful pregnancy following assisted reproduction and transmyometrial embryo transfer in a patient with anatomical distortion of the cervical canal. *Syst Biol Reprod Med*, 60(4), 234-8.
- Sunderam, S, Kissin, D.M., Crawford, S.B., Folger, S.G., Jamieson, D.J., Barfield, W.D. (2014). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Assisted

- reproductive technology surveillance. United States, 2011. *MMWR Surveill Summ*, 63(10), 1-28.
- Surrey, E., William, B. (2000). Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertil Steril*, 73, 667-76.
- Swart, P., Mol, B.L., Van Der Veen, F., Van Beurden, M., Redekop, W.K., Bossuyt, P.M. (1995). The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta- analysis. *Fertil Steril*, 64, 486-91.
- Takada, S., Tsujimura, A., Ueda, T., Matsuoka, Y., Takao, T., Miyagawa, Y., Koga, M., Takeyama, M., Okamoto, Y., Matsumiya, K., Fujioka, H., Nonomura, N., Okuyama, A. (2008). Androgen decline in patients with nonobstructive azoospermia after microdissection testicular sperm extraction. *Urology*, 72, 114-8.
- Te Velde, E.R., Eijkemans, R., Habbema, H.D. (2000). Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction. *Lancet*, 355, 1928-9.
- Tietze, C. (1957). Reproductive span and role of reproduction among Hutterite women. *Fertil Steril*, 8, 89-97.
- Tsujimura, A., Matsumiya, K., Takao, Y., Miyagawa, Y., Koga, M., Takeyama, M. (2004). Clinical analysis of patients with azoospermia factor deletions by microdissection testicular sperm extraction. *Int J Androl*, 27(2), 76-81.
- Turek, P. (2004). Erkek infertilitesi. Smith Genel Üroloji. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Vloeberghs, V., Verheyen, G., Haentjens, P., Goossens, A., Polyzos, N.P., Tournaye, H. (2015). How successful is TESE-ICSI in couples with non-obstructive azoospermia? *Hum Reprod*, 30(8), 1790-6.
- Wallach, E.E. (1972). The uterine factor in infertility. *Fertil Steril*, 23, 138-158.
- Wang, Y.A., Chambers, G.M., Sullivan, E.A. (2010). Assisted reproductive technology in Australia and New Zealand 2008. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare.
- Wilcox, A.J., Weinberg, C.R., O'Connor, J.F. (1988). Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med*, 319, 189-94.

- Yiğit, S. (2015). *Pentoksifilinin astenozoospermik olgularda sperm kalitesine etkilerinin elektron mikroskobu ile araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Erzurum.
- Yumru Ender, A., Öndeş, B. (2011). İnfertilite ve İVF'e Hasta Seçimi. *JAREM*, 1, 57-6.
- Zinaman, M.J. (1996). Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril*, 65(3), 503-9.



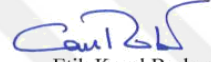
10. EKLER

Biruni Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu

29.03.2019

Sayın Doç.Dr.Meriç KARACAN

Biruni Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu yapılan inceleme sonucunda planladığı “İntrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu (ICSI) Tedavisine Başlanan Çiftlerde Embriyo Transferi (ET) ÖNCESİ Siklus İptal Nedenleri” isimli araştırmanızın kurulumuzun 29.03.2019 tarihli toplantısında etik yönden uygun olduğuna karar verilmiştir.



Etik Kurul Başkanı
Prof.Dr.Can Polat EYİĞÜN

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Yaprak Açıkgöz

Doğum Tarihi ve Yeri : 03.02.1991-İstanbul

Mail Adresi: yprk.ackgz@gmail.com

Unvanı: Biyolog

Öğrenim Durumu: Lisans

| Derece | Okul Adı ve Bölümü | Mezuniyet Yılı |
|---------------|---|----------------|
| Yüksek Lisans | Biruni Üniversitesi- Klinik Embriyoloji | |
| Lisans | Süleyman Demirel Üniversitesi- Biyoloji | 2014 |
| Lise | 80.Yıl Lisesi | 2008 |

İNTİHAL RAPORU

İNTRASİTOPLAZMİK SPERM İNJEKSİYONU TEDAVİSİNE BAŞLANAN ÇİFTLERDE EMBRİYO TRANSFERİ ÖNCESİ İPTAL NEDENLERİ

ORJİNALLİK RAPORU

| | | | |
|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| %22 BENZERLİK ENDEKSİ | %21 İNTERNET KAYNAKLARI | %3 YAYINLAR | %8 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ |
|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------------|

BİRİNCİL KAYNAKLAR

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | www.uroturk.org.tr İnternet Kaynağı | %5 |
| 2 | www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı | %2 |
| 3 | www.journalagent.com İnternet Kaynağı | %2 |
| 4 | istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı | %2 |
| 5 | library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı | %1 |
| 6 | docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı | %1 |
| 7 | Submitted to Beykent Üniversitesi Öğrenci Ödevi | %1 |
| 8 | Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi | %1 |