



T.C.

YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİSTOLOJİ- EMBRİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

KLİNİK EMBRİYOLOJİ PROGRAMI

**İNFERTİL ÇİFTLERDE ERKEK FAKTÖRÜNÜN EMBRİYO KALİTESİ VE
İMLANTASYON ÜZERİNE ETKİSİNİN RETROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gözde AKÇAOĞLU

Tez Danışmanı

Prof. Dr. M. Gürkan ARIKAN

İSTANBUL

Şubat 2018

T.C. İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Gözde Akçaoğlu'na ait “İnfertil Çiftlerde Erkek Faktörünün Embriyo Kalitesi ve İmplantasyon Üzerine Etkisinin Retrospektif Araştırılması” adlı çalışma aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez savunma tarihi; 08/02/2018

ÜYE (Tez Danışmanı)

Prof. Dr. M. Gürkan ARIKAN

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi

ÜYE

Prof. Dr. İmer OKAR

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi

ÜYE

Doç. Dr. Meriç KARACAN

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Tablolar, Resimler.....	v
Semboller,Kısaltmalar.....	vi
ÖZET	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ	3
2. GENEL BİLGİLER	4-20
2.1.İnfertilite Tanımı	4
2.2.Erkek Üreme Sistemi ve Spermatogenezis	5
2.3.Erkek İnfertilitesi Tanı ve Tedavi Yöntemleri	12
2.4.Sperm Parametrelerinin Değerlendirilmesi	14
2.5. IVF Tedavisinde ICSI Sonuçları	17
2.6.ICSI Sonrası Embriyo Değerlendirmesi	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21-24
3.1. Çalışma Grubu	21
3.2. Anamnez	21
3.3. Kontrollü Over Hiperstimülasyonu	21
3.4. Oosit Toplama İşlemi (OPU)	22
3.5. Kültür Ortamının Hazırlanması	22
3.6. Denüstasyon	22
3.7. Semen Analizi	22

3.8.	İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)	23
3.9.	Fertilizasyon ve Embriyo Kontrolü	24
3.10.	Embriyo Transferi	24
3.11.	Gebelik Testi	24
3.12.	İstatiksel Değerlendirme	24
4.	BULGULAR	25- 30
4.1.	OAT Hasta Grubu	25
4.2.	NR Hasta Grubu	26
4.3.	OAT Hasta Grubunda Embriyo Transfer Sayısına Göre Dağılım	27
4.4.	NR Hasta Grubunda Embriyo Transfer Sayısına Göre Dağılım	28
4.5.	NR ve OAT Hasta Gruplarının Karşılaştırılması	29
4.6.	NR ve OAT Hasta Gruplarında Fertilizasyon Oranlarının Karşılaştırılması	30
4.7.	Tüm Gruplarda Fertilizasyon ve Gebelik Oranları	31
5.	TARTIŞMA	32
6.	SONUÇ	36
7.	KAYNAKLAR	38
8.	TEŞEKKÜR	41
9.	EKLER	42
10.	ÖZGEÇMİŞ	45

Tablolar, Resimler

Tablo 1: OAT hasta grubuna ait veriler.....	25
Tablo 2:NR hasta grubuna ait veriler.....	26
Tablo 3: OAT hasta grubunda tek / çift embriyo transferine göre gebelik oranları.....	27
Tablo 4: NR hasta grubunda tek / çift embriyo transferine göre gebelik oranları.....	28
Tablo 5: NR ve OAT hasta gruplarının karşılaştırılması.....	29
Tablo 6: NR ve OAT hasta gruplarında fertilizasyon oranlarının karşılaştırılması ...	30
Tablo 7: Tüm gruplarda fertilizasyon ve gebelik oranları.....	31
Resim 1: Spermatogenez	7
Resim 2: Spermiasyon	9
Resim 3: ICSI	23

Semboller ve Kısaltmalar

β	: Beta
E.T.	: Embriyo Transferi
E2	: Estradiol
FSH	: Folikül stimulan hormon
GNRH	: Gonodotropin salgılatıcı hormon
HCG	: İnsan koryonik gonadotropin
HMG	: İnsan menopozal gonadotropin
ICSI	: İntransitoplazmik sperm enjeksiyonu
IVF	: İn vitro fertilizasyon
KOH	: Kontrollü ovaryan hiperstimülasyonu
LH	: Luteinizan hormon
MII	: Metafaz 2 oosit
NR	: Normozospermi
OAT	: Oligoastenoteratospermi
OPU	: Oosit toplama işlemi
°C	: Santigrat Derece
ÜYTE	: Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Yönetmeliği
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

İNFERİL ÇİFTLERDE ERKEK FAKTÖRÜNÜN EMBRİYO KALİTESİ VE İMPLANTASYON ÜZERİNE ETKİSİNİN RETROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI

Bu çalışmada Medicana International İstanbul Hastanesi Tüp Bebek Merkezi'ne ait 2008-2017 yılları arasındaki verileri kullanıldı. Hasta hakları güvenliği nedeniyle kişisel hasta bilgileri gizli tutuldu. Çalışma verilerini istatistiksel olarak Student's T ve Ki-kare testi ile hesaplandı.

Çalışma grubunda oligoastenoteratozoospermi (OAT) ile normozoospermi (NR) semen değerlendirmesine sahip çiftlerde fertilizasyon ve gebelik oranları arasında anlamlı bir fark olup olmadığı retrospektif araştırıldı. Çıkan sonuçlara göre semen değerlendirmesine göre OAT olan çiftler NR semen değerlendirmesine göre gebelik oranları benzer bulundu. Değerlendirme sırasında kadın yaşı 40 ve üzeri, alınan oosit sayısının da dördün altı olmaması şartı koyuldu. Kadın yaşına göre 35 yaşından küçük ve 35-39 yaş arasında olmak üzere iki grup oluşturuldu. Kadın yaşına göre bakıldığında toplanan oosit sayısı, ICSI yapılan oosit sayısı, fertilize olan oosit sayısı, embriyo transferi yapılan hasta sayısı ve gebelik oranları incelendi. Kadın yaşına bağlı olarak transfer edilen embriyo sayısına göre gebelik oranları incelendi.

Çalışma sonucuna göre OAT olgularında gebelik oranları NR olgulara göre anlamlı fark oluşmazken, fertilizasyon oranları arasında fark bulunmuştur. Çalışma sayesinde erkek faktörü olan hasta gruplarında gebelik ve fertilizasyon oranları hakkında bilgi edinilmiş olundu. Bu çalışma erkek nedenli infertilite IVF hastaları için başarı durumları için ışık tutmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Oligoastenoteratozoospermi, Normozoospermi, gebelik, fertilizasyon, erkek infertilitesi

SUMMARY

RETROSPECTIVE STUDY ON EFFICIENCY QUALITY AND IMPLANTATION OF MALE FACTOR IN INFERTILE COOPERATIVES

In this study, data between years 2008-2017 belonging to Medicana International İstanbul Hospital Fertility Center were used. Personal patient information was kept confidential because of patient rights security. Study data were statistically calculated by Student's T and Chi-square test.

The study group retrospectively investigated whether there was a significant difference between fertilization and pregnancy rates in couples with oligoasthenoteratozoospermia (OAT) and normozoospermia (NR) syllabic assessments. Pregnancy rates were similar according to the results of sperm evaluation according to the sperm evaluation of couples with OAT according to the results. During the assessment she was 40 years old and she was conditional on her. According to the age of women, two groups were formed, younger than 35 years old and between 35-39 years old. The number of oocytes collected, number of oocytes made by ICSI, number of oocytes fertilized, number of patients undergoing embryo transfer, and pregnancy rates were examined according to the age of women. Pregnancy rates were examined according to the number of embryos transferred depending on the female age.

According to the results of the study, there was no significant difference in pregnancy rates compared to NR cases in OAT cases and there was a difference between fertilization rates. Through the study, information about pregnancy and fertilization rates was obtained in patients with male factor. This study sheds light on the success status for male infertility IVF patients.

Keywords: Oligoasthenoteratozoospermia, Normozoospermia, pregnancy, fertilization, male infertility

1. GİRİŞ

İnfertilite günümüzde evli çiftler arasında görülen en sık durumlardan biridir. İnfertilite nedenleri birçok etkiye bağlı olabilir. Araştırmamızda erkek faktörüne bağlı nedenlerin etkilerini incelemek istemektedir. Erkek faktörünün esas nedeni sperm değerlerindeki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Sperm değerlerinden sayı, hareket ve morfolojinin düşük olmasının oluşan embriyo gelişimi ve kalitesine ayrıca gebelik oluşumunda bir etkisinin olup olmadığı merak edilmektedir. Yapılan diğer araştırmalarda bu fikri destekleyen yani sperm değerlerindeki düşüklüğün embriyo üzerine etkilerinin olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmada retrospektif olarak bu durum incelenmek istemektedir.

Bu araştırmada infertil çiftlerde, infertilitenin nedeni kadına bağlı ciddi bir infertilite nedeni olmadığı durumlarda, özellikle olarak erkek nedenli olduğu durumlarda çiftlere fikir oluşturmayı amaçlamaktadır. Birçok kez tüp bebek denemesi yapan, seçtiğimiz grubun özelliklerine sahip hastaların yeni bir tedavide istatistiksel olarak gebe kalma oranları, oluşacak embriyonun kalitesi hakkında fikir vermesi istenmektedir.

Sonuç olarak, sperm değerlerindeki düşüklüğünün embriyo gelişimi üzerindeki farklılıkları, normal sperm değerlerine sahip erkekler ile düşük değerlere sahip erkeklerde oluşacak gebelik oranları hakkında bilgi edinilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite Tanımı

İnfertilite; kadın ve erkeğin bir yılı aşkın süredir düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmaması durumu olarak tanımlanır. İnfertilite çiftlerin yaklaşık %15'inde görülen, tedavi süresince kişilerin oldukça aceleci davrandığı bir olgudur. İnfertilitenin nedenleri kadın, erkek ya da her ikisinin de olduğu durumlarda olabileceği gibi hiçbir nedenin olmadığı durumlarda da infertilite oluşmaktadır. Kadın kaynaklı infertilite çoğunlukla over rezervi ile ilgilidir. Hormonel bozukluklar yumurtlamayı etkileyip kadın infertilitesini oluşturabilir. Over rezerv dışında endometriumda oluşan farklılıklarda da infertilite etkisi oluşturur. Erkek infertilitesi başlıca sperm değerleri ile ilgilidir. Sperm değerleri Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yayınladığı kriterler esas alınarak değerlendirilir. Ayrıca sperm morfoloji değerlendirmesi için Kruger yöntemi kullanılır. Sperm değerlendirmesinde önemli olan parametreler sperm sayısı, motilitesi ve morfolojisidir. Doğal olarak tedavi siklusunda ya da her çiftte başarılı olmak mümkün değildir. Tedavi öncesi çiftlere yardımla üreme tekniklerinin uygulanış biçimleri, başarı oranları ne kadar ayrıntılı olarak bilgilendirilse de; hemen hepsi bu dönemde hemen çocuk sahibi olmayı planlarlar. Dolayısıyla bu beklenti ile gelen hastalarla hem birebir ilişkide güvenilir olmak, hem de laboratuvarın yetersizliği nedeniyle çifte yardımcı olamamak gibi sorunları yaşamamak amacıyla yapılan iş konusunda bilgi sahibi olmakla aşılabılır.

Kadın infertilitesi nedenleri çeşitlilik göstermektedir.^[1] Fallop tüplerine bağlı nedenler de; gebelik oluşabilmesi için vajinaya boşalan spermlerin rahim ağzı ve rahim içini geçerek tüplerden yumurtaya ulaşması gerekmektedir. Bu nedenle tüplerin açık olup olmadığı önemlidir. İnfertilite nedenlerinin %35'ini tüplere ait bozukluklar oluşturmaktadır. Tüpler kapalı, hasar görmüş veya yapışık bulunursa cerrahi olarak düzeltilmesi gerekebilir. Ancak operasyon ile sonuç alınamayacağı düşünülüyor ise IVF tedavisi yapılabilir. Ovulasyon problemleri; düzensiz veya anormal yumurtlama, kısırılığı oluşturan nedenlerin yaklaşık %5-25'ini oluşturur. Normal koşullarda, her ay yumurtalıklardaki olgunlaşmamış yumurtalardan bir tanesi gelişip büyüyerek çatlar ve ovulasyon meydana gelir. Anovulasyon yumurtlamanın olmamasıdır. Adet düzensizlikleri ve infertilitenin en önemli nedeni anovulasyondur. Adet görüldüğü halde ovulasyon olmayabilir. İnfertilite oluşumunda serviksin durumu nadiren tek başına önemli bir neden oluşturur. Spermleri öldüren ya da hareketsiz hale getiren

antikorlar servikal mukusta, sperm yüzeyinde, seminal sıvıda veya her üçünde birden bulunabilir. Kadından elde edilen servikal mukus, erkekten elde edilen sperm ve çiftin her ikisinden alınan kan örnekleri bu antikorları saptamak amacı ile incelenir. Histerosalpingografi, rahim içi ve tüplerin durumunu göstermektedir. İlaç rahim ağzından verilir ve rahmi doldurarak, tüplere doğru ilerler ve karın boşluğuna dökülür. Rahimde yapışıklık, rahim boşluğunun durumu ve miyom olup olmadığı incelenir. Laparoskopi ile tanımlanan endometriozis, kadınların %35'inde tek başına infertilite nedenidir. İnfertil çiftlerin yaklaşık % 5-10'unda tüm testler normal bulunmaktadır. Çiftlerin birçoğu infertilite nedenini ortaya çıkarabilmek amacı ile yoğun testlere maruz kalmaktadır. Ancak bilinen tüm araştırmalara rağmen kısırlığı oluşturan neden ortaya çıkarılamamış ise, "nedeni açıklanamayan infertiliteden" bahsedilir. Kadında 40 yaşından sonra da gebelik olasılığı ileri derecede azalır. 40 yaş ve üzeri olgularda adet düzeni çoğunlukla normal olduğu halde gebe kalma oranı %10'un altına düşer. Yumurtaların gelişmesi ve ovulasyon meydana gelse de, oluşan yumurtanın döllenebilmesi güçtür. Gebelik oluştuğunda anne yaşının ileri olması nedeni ile bebekte kromozom anomalilerinin ve düşük riskinin arttığı da göz önüne alınmalıdır.

2.2. Erkek Üreme Sistemi ve Spermatogenezis

Erkek genital sistemi bir çift gonad (testisler), genital boşaltım yolları (tubuli rekti, rete testis, duktuli effentes, epididimis, duktus deferens, duktus ejakulatorius) ve aksesuar bezler (prostat, vezikula seminalis ve glandula bulboüretalis) ile penisten oluşur. [2]

Testisler, gametlerin (sperm hücresi, spermatozoa, spermiyum) oluşumu ve steroid yapıdaki hormonların üretilip salgılanmasından sorumludur. Testisleri endokrin işlevi Leydig hücreleri tarafından yürütülür. Leydig hücreleri testis dokusu içinde, loblar arasındaki bağ dokusu bölmelerinde bulunur ve ürettikleri steroid yapıdaki hormonu (testesteron) doğrudan kana verirler. Testesteron ise hipofiz ön lobundan salgılanan LH'ın (Luteinleştirici Hormon) stimülasyonundan sorumludur. [2]

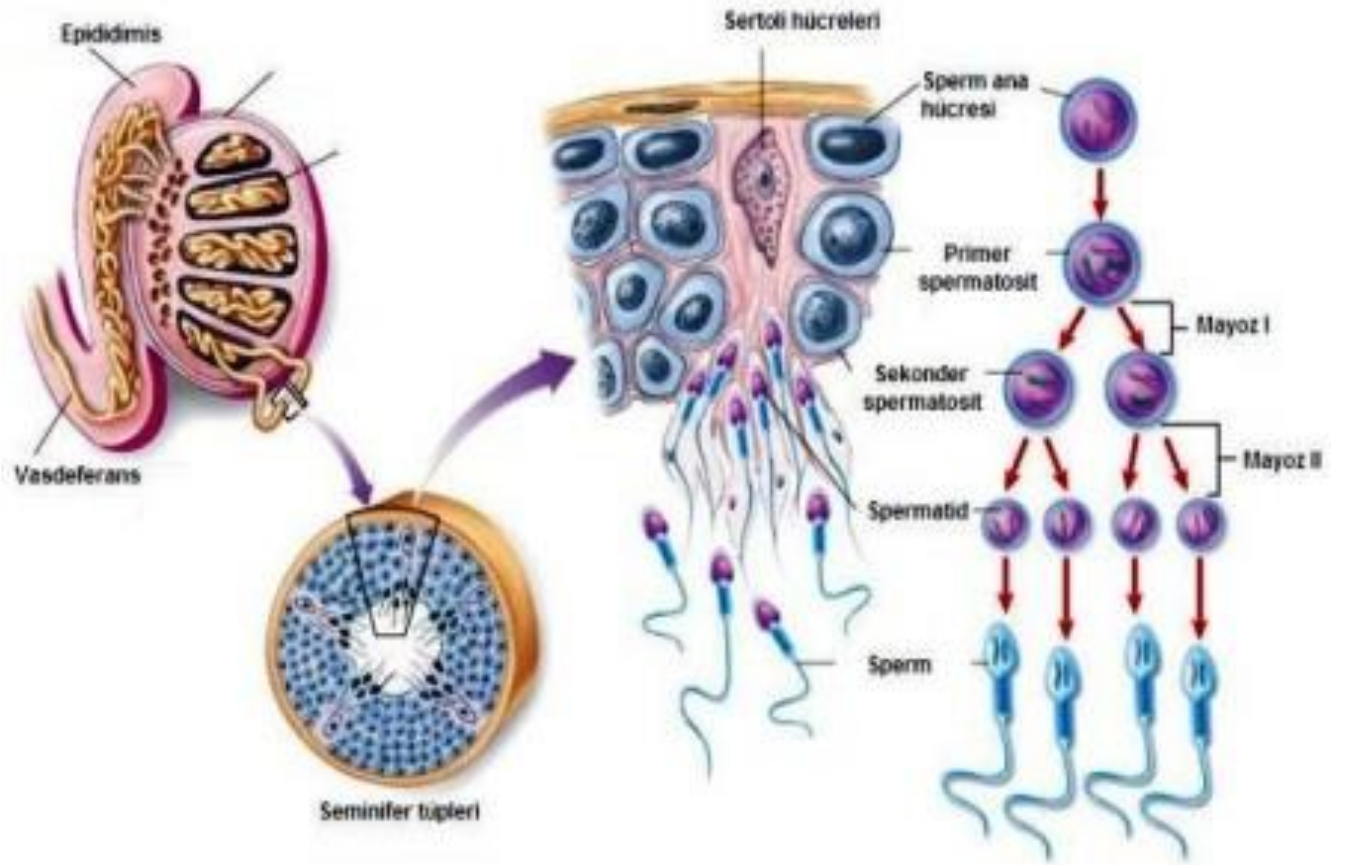
Testisler dıştan tunika vaginalis ile sarılıdır. Testislerin arka yüzünde tunika vaginalis yoktur, kan damarları, sinirler ve lenfatik damarlar testise bu bölgeden girer ve organı yine bu bölgede terk eder. Spermiler, testis dokusu içindeki tübüler yapılarda gelişimini sürdürürler ve seminifer tübüllerin bulunduğu bölmeleri fibröz bağ dokusundan oluşan tunika albuginea çevreler. Testislerin arka yüzünde kalınlaşan tunika albuginea mediastinum testisi oluşturur, kan ve lenf damarları burada bulunur.

Tunika albugineadan ayrılan ince, fibröz bağ dokusu bölmeler mediastinuma doğru uzanarak testisi, sayıları 200-300 arasında değişen piramidal lobüllere ayırırlar. Her bir lobül içinde bir ya da dört tane çok kıvrıntılı seminifer tübül bulunur. Bu tübüllerin çapı 150-250 uzunlukları da 30-80 cm kadardır. Tubuli rekti ile başlayan erkek genital boşaltma kanalları önce testis içinde ve daha sonra da testis dokusunun dışında farklı yapısal özelliklerle ve farklı isimlerle devam eder. Seminifer tübüller belirgin bir bazal membranla çevrilidir ve bunun da dışında gevşek bağ dokusu yapısındaki lamina propria bulunur. Bazal membranın hemen dışında, insanda tübüllerin çevresinde 3-5 sıra myoid hücre dizisi vardır. Bu hücrelerin ritmik kasılmasıyla seminifer tübüllerdeki spermier boşaltma kanallarına doğru inerler. Lamina propriada damarlarla Leydig hücre kümeleri bulunur ve lamina proprianın kalınlaşarak fibröz bir karakter kazanması, erkek infertilitesinin nedenlerinden biri olarak kabul edilir. Seminifer tübüller kompleks, çok katlı bir epitel örütüsüyle çevrili olup iki grup hücre içerir: Sertoli hücreleri ve spermatogenetik hücreler.

Sertoli hücreleri, seminifer tübül membranından lümene kadar uzanan prizmatik hücrelerdir, birbirleriyle oluşturdukları bağlantı birimleriyle kan-testis bariyerini oluştururlar ve aralarındaki kompartmanlarda farklı olgunlaşma süresince spermatogenetik hücreler bulunur. Spermatogenetik hücrelerden farklı olarak çoğalma özelliği göstermeyen Sertoli hücreleri, yerleşimleri ve birbirleriyle ilişkileri nedeniyle spermatogenetik hücrelere mekanik desteklik sağlar, beslenmelerine yardımcı olur ve onları kan yoluyla gelen bazı zararlı maddelerden korur. Ayrıca, spermiyogenezis sırasında atılan sitoplazma parçacıklarını fagosite ederler. Sertoli hücrelerinin salgıladığı androjen tutucu protein, seminifer tübül ve genital boşaltma kanallarındaki testesteronu kontrol eder. Yine sertoli hücrelerince salgılanan stimülan ve inhibitör yapılar, spermatogenetik hücrelerin geçirdiği mitoz ve mayoz bölünmelerini kontrol ettiği gibi; Leydig hücrelerinin steroidgenik işlevlerini yönlendiren gonadotropinlerin salgılanmasını da düzenler.^[2]

Spermatogenezis tam farklılaşmamış diploid (2n) spermatogenetik hücrelerden hayli özelleşmiş haploid (n) spermatozoaların geliştiği bir olaylar dizisidir. Bu hücrelerin geçirdiği evreleri; spermatogonial evre (spermatogenezis), mayoz bölünme evresi ve spermatid evresi (spermiyogenezis) olmak üzere üç evrede incelenir. Spermiyogenezis sürecini tamamlayan spermatidlerin Sertoli hücrelerinin apikal sitoplazmasından serbest kalması ise spermiasyon olarak isimlendirilir.

Embriyonik ve ftal gelişim döneminde spermatogonium hücreleri primordial germ hücrelerinden köken alır. Yeni doğan erkek çocuğunda seminifer tübüller, germinal epitelde köken alan Sertoli hücreleri ve daha az olmak üzere gonositlerle çevrilidir. Puberteye yaklaştıkça, gonositler sayıca artar ve gelişme bununla sınırlı kalır. Puberteden itibaren başlayan spermatozoa üretimi 45 yaşına kadar aktif olarak sürer ve 45 yaşından sonra azalarak da olsa yaşam boyunca devam eder.



Resim 1. Spermatogenez^[3]

Seminifer epitelde, bazal membran üzerinde bulunan ve diploid olan spermatogonyumlar mitotik aktivite ile birkaç kez çoğalırlar. Bu çoğalma ile spermatogenezis için yeterli sayıda hücre sağalnırken, bir bölümü de kaynak hücre olarak görev yapar. Kaynak hücreler, herhangi herhangi bir nedenle spermatogenetik hücrelerin zarar görmesi halinde mitotik aktivite ile yeniden çoğalırlar ve yaşam süreleri oldukça uzundur. Yeni oluşan hücrelerin hücrelerin bir bölümü çoğalarak spermatogenezis evresine girerken bir bölümü dejenere olur. İnsanda spermatogenetik hücrelerin üç tipi ayırt edilmiştir: koyu tipi A, açık tipi A ve tip B.

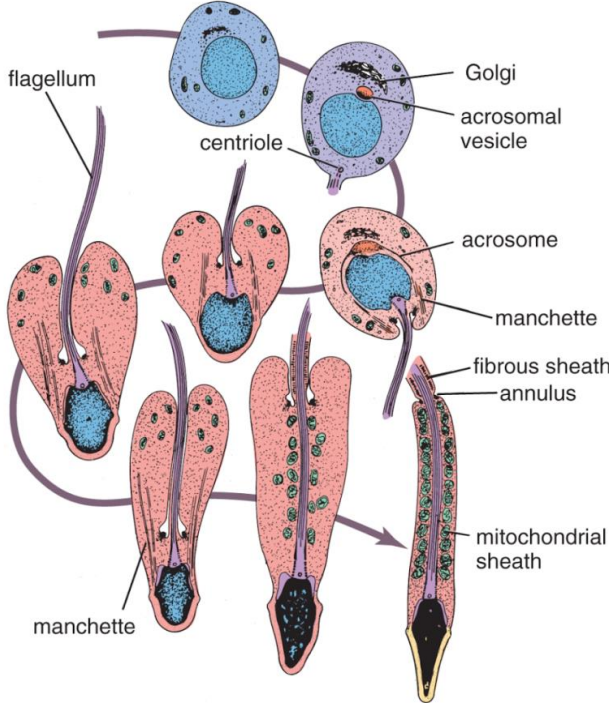
Koyu tip A spermatogonyumlar kaynak hücrelerdir ve gereğinde açık hücreleri oluştururlar. Her üç tip de bazal membran üzerinde yerleşik, iri, yuvarlak hücrelerdir ve boyanma özellikleriyle histolojik kesitlerde ayırt edilebilirler. B grubu spermatogonyumların mitoz ile çoğalmasıyla spermatozoidler meydana gelecektir ve bu yeni hücrelerin oluşumu ile mayoz dönemi de başlayacaktır. [3]

Erken evredeki yani preleptoten spermatozoidler spermatogonyumlarla aynı yapısal özellikleri taşırlar. Sertoli hücrelerinin oluşturduğu kompartmanların alt bölümünde yer alarak, gelişim süreci içinde lümene doğru ilerlerler. Bu sırada, hücre hacmi belirgin olarak artmıştır ve çekirdek morfolojisi mayoz bölünmenin profaz evresine uygun yapısal özellikler gösterir. Spermatogonyumların mitoz bölünme geçirerek meydana getirdikleri yeni hücreler spermatozoid I (primer spermatozoid) olarak adlandırılır ve pakiten evresi yaklaşık 16 gün sürer. Primer spermatozoid 1. Mayoz bölünmeyi geçirerek meydana getirdikleri yeni hücreler spermatozoid II (sekonder spermatozoid)dir. Sekonder spermatozoidlerin yaşam süresi 8 saattir, bu yüzden histolojik kesitlerde görülmezler. Spermatozoid II'ler 2. Mayoz bölünme ya da ekvatoriyel bölünme ile spermatidleri meydana getirirler ve böylece spermiyogenezis evresi başlar. [3]

Spermatidler Sertoli hücreleri arasındaki kompartmanların lümene en yakın bölümünde bulunur ve erken evre spermatid olarak isimlendirilir. Daha sonra Sertoli hücrelerinin apikal sitoplazmalarına göç ederek bir dizi yapısal değişikliğe uğrarlar. Bu yapısal değişiklikler; akrozom oluşumu, flagellum şekillenmesi, kromatin kondensasyonu ve fazla sitoplazmanın atılmasıdır. Spermatidin bu yapısal değişikliği geçirdiği dönem, geç spermatid evresi olarak bilinir. Spermatidlerde spermiyogenezisin ilk belirtileri hücre organellerinde gözlenir. Golgi kompleksinde oluşturulan veziküller nükleusun ön kısmına doğru hareket eder ve birbirleriyle birleşerek çekirdeğin ön kısmında akrozomal kepi oluşturur. Akrozomal kepi karbonhidratlardan zengin, hyaluronidaz, nörominidaz ve akrozimin gibi enzimler içeren, hücre içindeyken inaktif olan bir yapıdır. Bu hidrolitik enzimler fertilizasyon sırasında serbest kalarak oosit çevresindeki yapıların aşılmasında işlev görür. Golgi kompleksinden akrozomal kepi gelişirken, sentriyol çiti de hücrenin karşı kutbuna doğru göç ederek hücre zarına yakın bir yere yerleşir. Distal sentriyolden gelişen aksonem bir çift santral tübül ve bunları çevreleyen dokuz çift periferik tübülden meydana gelmiştir. Bu yapıyla aksonem, flagellumun özünü oluşturur. Bu sırada

akrozomal kep de çekirdeğin her iki yanında incelererek uzar ve çekirdek çevresindeki son konumunu alır. Proksimal sentriyol çekirdeğin kaudal kısmındaki girintiye yerleşir. Eş zamanlı olarak sitoplazmik mikrotübülüsler organize olarak akrozomal kepin her iki ucundan hücrenin kaudal uzantısına doğru yerleşerek manşeti şekillendirirler. Manşetin şekillenmesiyle, çekirdek hücre şekline uyarak yassılaştır ve uzar. Sitoplazma da kaudalde uzayarak spermatidin spermium şeklini almasına katkıda bulunur. Flagellumun uzamasıyla birlikte aksome de bazı yapılar eklenir. Bunlar uzunlamasına düzenlenmiş 9 adet dış kolonun meydana getirdiği dış yoğun fibriller, çekirdek ile spermium kuyruğunu birleştiren parça ve fibröz tabakasıdır. Fibröz tabaka uzunlamasına iki kolonla bunları birleştiren kollardan oluşur. Flagellum boyunca hücre zarı da uzamaya başlar ve bu dönemde manşet kaybolur. Sitoplazmadaki mitokondriyumlar flagellumun proksimal kısmında heliks biçiminde yerleşir.^[3]

Spermijenezis sırasında spermatid çekirdeğindeki histonlar protaminlerle yer değiştirir, protaminler disülfid çapraz bağları kromatinin yapısını sağlamlaştırır ve kromatin yoğunlaşarak çekirdek zarında ekzantrik bir yerleşim gösterir.



Resim 2. Spermiasyon^[3]

Spermiasyonda Sertoli hücrelerinden ayrılırken spermatidlerin boyun kısmında bir miktar sitoplazmik artık (sitoplazmik droplet) vardır. Spermijenezis evresinin

sonunda sitoplazmanın fazlası atılır ve bu sitoplazma parçacıkları Sertoli hücreleri tarafından fagosite edilir. Bu dönemde spermiyumlarda halen atılmayan sitoplazmik droplet bulunabilir ve bunlar da spermin epididimdeki hareketi sırasında kuyruk boyunca ilerleyerek sonuçta tamamen atılır. Spermiyumlarda sitoplazma, spermiyumun baş ve kuyruk kısmını çevreleyen çok ince bir halka olarak kalır. Bu dar alanda da sadece spermiyumun hareketini sağlayan organeller vardır. Spermiyumlar, oosite haploid sayıda kromozom aktaran hücrelerdir ve işlevine uygun olacak şekilde yapısal farklılıkları geçirirken hareketi sağlayacak organellerin dizilimi gerçekleşir. Olgun bir sperm 60µm uzunluğunda, baş, boyun ve kuyruk olmak üzere üç kısımdan oluşur. Baş kısmı oval ve yassıdır. Akrozomal kep çekirdeğin önüne yerleşik olup baş kısmının 2/3 bölümünü oluşturur.

Spermlerde postekvatoriyel membran, fertilizasyon sırasında oosit hücre zarıyla birleşmesinin bu bölgede gerçekleşmesi nedeniyle işlevsel olarak özelliğidir. Boyun kısmı kısa olup bağlantı parçasını da içerir. Kuyruk, 50-55 µm uzunluğundadır, orta ve esas parçalarla son kısımdan oluşmuştur. Orta parçadaki aksonem, dış yoğun fibriller ve bunun da dışından mitokondriyumlarla sarılmıştır. Esas parça orta parçaya göre incedir ve iki longitudinal kolon ve bunların bağlantılarından oluşur. Son kısım ise sadece aksonem ve çevreleyen dar sitoplazmadan meydana gelmiştir. [3]

Spermatogenezis çevresel koşullardan, özellikle de ısı değişiminden çok kısa sürede etkilenen bir süreçtir ve spermatogenetik hücrelerin aktivasyonu vücut ısısının 2-3 derece altında gerçekleşir. [4]

Testislerin gametleri meydana getirmenin yanında, ikinci işlevleri de seks hormonları üretmektir. Spermatogenetik aktivite tübüllerde gerçekleşirken, tübüller arası bağ dokusu bölmelerdeki hücreler seks hormonlarının salgılanmasından sorumludur. Testiküler androjenler olarak adlandırılan bu hormonlar testesteron ve androtesterondur. Testisler bir miktar östrojen üretir, buna karşın ovaryumlar da bir miktar testesteron salgılanır, ancak üretim miktarlar açısından farklılık gösterirler.

Spermatogenezis genel olarak hipofiz ön lobundan salgılanan FSH (Folikül Stimüle eden Hormon) ve LH kontrolü altındadır. Hipotalamustan salgılanan peptid yapıdaki GnRH'lerin (Gonadotropin salgılatıcı hormonlar) kontrolüyle salgılanan LH ve FSH, spermatogenetik aktivasyondaki işlevlerini Leyding ve Sertoli hücrelerinin yüzeyindeki spesifik reseptörler aracılığıyla gerçekleştirirler. [4]

FSH'nin spermatogenezisdeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Sertoli hücrelerinin yüzeyindeki FSH reseptörlerinin de bulunması dolayısıyla spermatogenezisdeki etkili oldukları, ancak bu etkileşimin primer spermatositlerin oluşumundan öteye geçemediği düşünülmektedir. Nitekim FSH düzeyinin çok düşük olduğu veya hiç olmadığı hipofizektomi hayvanlarda testesteronun yüksek olması halinde de spermatogenezisin gerçekleştiği saptanmıştır. LH, Leyding hücrelerindeki reseptörler aracılığıyla bu hücrelerin testesteron salgılanmasını düzenler. Testesteron, spermatogenezisin devamı için gereklidir ve insanda Leydig hücrelerindeki androjen reseptörlerinin mutasyonundan sonra spermatogenezisin gerçekleşebilmesi için testesteron varlığının ön koşul olmasına rağmen; insanda ve çalışılan diğer türlerde suprafizyolojik konsantrasyonunun da spermatogenezisi bozduğu gösterilmiştir.^[5]

Epididimis, anatomik olarak kaput, korpus ve kauda olmak üzere üç kısımdan oluşmuştur. Epididiminin spermlerin fonksiyonel özelliklerini kazanmasında etkili olan yapısı epitel örtüdür. Yalancı çok sıralı silli epitelle döşeli olan epididimide bir grup epitel hücresi absorpsiyon ve salgılama işlevleriyle yükümlüdür. Bu hücrelerin fonksiyonlarından dolayı epididimal kanalın farklı bölgelerindeki sıvı içeriği de değişkendir ve bu sıvılar spermlerin farklı şekillerde etkiler. Epididimisten geçen spermlerde gözlenen en önemli özellik motilitenin artmasıdır. Epididiminin farklı bölgelerinde motilite farklılık gösterir. Kaput bölümünde spermlerin %3'ü kadarı progresif iken kauda bölgesinde %60 kadarı progressif durumdadır. Testis dokusu içinde motil spermler gözlenebilir fakat bu kuyruk hareketi ile sınırlıdır. Spermlerin fertilizasyon kapasitesinde önemli rol oynayan parametrelerden birinin motilite olması; epididiminin bu konuda önemini vurgulamaktadır.

Epididimal matürasyon sürecinde sperm çekirdeğindeki kromatinin de stabilizasyonu artar ve nükleusun daha sağlam bir yapı kazanması zona pellisudaya penetrasyonunu kolaylaştırır.

Epididimis, sperm hücre zarında da bazı değişikliklerin meydana gelmesinde rol oynar. Spermler testisten ayrılırken plazma membranı baş çevresinde çok sayıda antijenik özellikli molekül içerir ve epididimis boyunca bu moleküllerin bir bölümü değişikliğe uğrar veya sperm yüzeyinden ayrılır. Ayrıca, kimi moleküller yine sperm başı yüzeyinde plazma membranına entegre olur. Sperm hücre zarına çeşitli moleküllerin entegre olması veya önceden var olanların ayrılması, epididimal sıvıdaki

enzimler aracılığıyla gerçekleşir. Sonuçta, sperm başı üzerindeki glikoprotein ve lipid yapılar değişikliğe uğrarlar. Sperm membranındaki bu değişimler spermilerin oositi tanıma ve bağlanma özelliklerini kazanmasında etkilidir. Çünkü epididimal matürasyonun son dönemlerinde sperm başı yüzeyinde hücre membranına reseptörler yerleşir. Bu zona reseptörleri fertilizasyon süresince zona pellusidadaki tamamlayıcı moleküllere bağlanır.^[5]

2.3. Erkek İnfertilitesi Tanı ve Tedavi Yöntemleri

Erkek infertilitesi nedenleri de kadın infertilitesi gibi farklılıklar göstermektedir. Erkek infertilitesindeki esas faktör sperm hücreleridir. Hormonal faktörlerden kaynaklanan erkek infertilitesi; beynin alt kısmında bulunan hipofiz bezi FSH ve LH hormonlarını salgılamaktadır. Bu hormonlar testislerden sperm üretimini ve erkeklik hormonu olan testosteronun salgılanmasını uyardığı bilinmektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda bu hormonlara ait bozuklukları veya testislerde sperm üretim bozukluğuna işaret eden hormonal değişiklikleri gösterdiği bulunmuştur.^[6] Testise ait nedenler iki grupta toplanır: Sperm yapım bozukluğuna bağlı nedenler bunlar non-obstrüktif ve sperm atım bozukluğuna bağlı nedenler obstrüktif olarak tanımlanmaktadır.^[6] Testislerde üretilen sperm, epididimden geçerek vaz deferens aracılığı ile penise taşınır.^[6] Üretilen sperm hücrelerinin, bu sistemdeki bir tıkanıklığa bağlı olarak ejakülata ulaşamaması mümkün olabilir.

Enfeksiyon, travma, bu organlara veya komşu olan organlara daha önce yapılan cerrahi müdahaleler, prostat veya taşların varlığında testislerde sperm üretimi devam etmesine rağmen kanal bütünlüğü bozulduğu için dışarı çıkış engellenmiş olabilmektedir. Çeşitli cerrahi müdahale yöntemleri ile tıkanıklığın giderilmesi sağlanmaktadır. Doğuştan kanalın gelişmediği durumlarda testisten iğne ile sperm alınarak mikroenjeksiyon yöntemi ile çiftler çocuk sahibi olmaktadır. Şeker hastalığı, nörolojik hastalıklar, travma sonucu bel omurlarının hasar görmesi, mesane veya idrar kanalı ameliyatları sonrası ejakülasyon sırasında meninin penisten gelmesi yerine mesaneye doğru geri kaçması da söz konusudur bu durum retrograd ejakülasyon olarak bilinmektedir.^[7]

Erkeklerde ergenliğin başlaması ile sperm üretimi de başlar. Beyindeki hipofiz bezinden folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) salgılanır. Bu iki hormon sperm oluşumunu etkiler. FSH sperm üretimini sağlar, LH ise erkeklerde testosteron hormonun salgılanmasında rol oynamaktadır. Sperm testislerde

üretildikten sonra epididimde gelişimleri tamamlarlar. Bu süreç yaklaşık üç ay sürmektedir.^[7] Olgun spermier cinsel ilişki sırasında sperm kanallarından geçerek dışarı atılır. Bu işlemler sırasında prostat bezi ve salgıları da görev almaktadır. Erkek infertilitesinin sebeplerine göre tedavi uygulanmaktadır. Bu durumun oluşması genetik etkenli olabileceği gibi çevresel faktörlerden de sperm parametreleri etkilenmektedir. Sigara, alkol, yabancı madde kullanımı, stresli çalışma hayatı, ağır spor yapmak vs. sperm parametrelerinin düşmesine yani infertiliteye neden olduğu düşünülmektedir. Çocukluk döneminde geçirilmiş kabakulak, bazı ateşli hastalıklar, cerrahi girişimler ve ya travmalar cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar da infertiliteye neden olmaktadır.

Erkek infertilite tedavisi üroloji uzmanları tarafından yapılmaktadır. Üroloji uzmanı üreme organlarını muayene eder, testislerin yerinde olup olmadığı, varikosel gibi yapıların varlığını inceler. Muayene sonrası bakılması gereken en önemli parametre semen analizidir. Semen analizinde sperm parametreleri eğer düşük ise tekrar bir test daha istenmeli ona göre karar verilmelidir. Sperm parametreleri hiçbir zaman aynı sonuçları vermez, fakat çok ciddi farklılıklar da çıkması beklenmez. Sonuçlara göre semen analizinde anormallik varsa tanı koymak için başka testler de istenmektedir. İdrar analizi ile herhangi bir enfeksiyon olup olmadığı anlaşılır. Hormon analizi ile serumdaki FSH, LH, testesteron düzeylerine bakılır. Bu testler testis fonksiyonları hakkında bilgi verir. Semen analizinde lökosit sayısı yaklaşık 2 milyonun üzerinde ise genital sistem enfeksiyonu olduğunu gösterir ve tedavi edilmesi gerekmektedir, tedavi edilmez ise sperm hücrelerine zarar verir.^[8] Antisperm antikor testi adı verilen özel bir test ile kadında ve erkekte sperme karşı antikor varlığı tespit edilir. Antisperm antikorlar spermle reaksiyona girip onlara zarar verir ve hareketsiz hale getirir. Testis ultrasonografisi ile testis yapısı, damarlardaki genişlemeler (varikosel) ve sperm kanallarındaki darlıklar hakkında bilgi verir.

Testis biyopsisi semen analizinde azospermi tanısına sahip bireylere uygulanır. Testislerden biyopsi yapılarak doku alınarak incelenir.^[9] Sperm hücresi görülürse obsüktrif azospermi yani tıkanıklığa bağlı sperm gelmediği düşünülür. Eğer biyopsi sonrası sperm hücresi görülmez ise mikro TESE işlemi ile genel anestezi altında özel mikroskop eşliğinde testis içerisindeki tübüllerinin incelenmesi ve örneklerin alınıp detaylı bakılması sonucu sperm hücresi bulunması amaçlanır. Bu şekilde bulunan sperm hücreleri dondurularak saklanabilir ya da mikroenjeksiyon

işlemi için kullanılabilir. Enfeksiyon ya da hormonal bozukluklar için ilaç ile tedavi edilmesi planlanır. Varikozel tespit edilirse derecesine göre ameliyat yapılabilir. Varikozel erkeklerin birçoğunda bulunur. Eğer sperm üretimini etkiliyorsa ya da testislerde küçülme meydana getiriyorsa tedavi yapılmalıdır. Varikozel ameliyatı sonrası sperm üretiminin arttığı bilinmektedir.

Sperm kanallarındaki tıkanıklar giderilmesi için endoskopik olarak kesilerek yapılır. Tüp bebek merkezlerinde uygulanan inseminasyon, ICSI, IVF gibi teknikler de erkek infertilitesi için kullanılan tedavi yollarındandır. İnseminasyon işlemi, semenin bir dizi yıkama işleminden sonra en iyi sperm hücrelerinin seçilip, vajinal yoldan kadının rahim içerisine verilmesi işlemidir. IVF ve ICSI işlemleri özel tekniklerdir. Bunlar için erkek ile kadının da tedavi görmesi gerekmektedir. Kontrollü overlerin uyarılması sonucu folikül gelişimi sağlanır. Gelişen bu foliküllerden aspirasyon yapılarak oosit toplanır. Toplanan bu oositlere yıkanmış sperm hücreleri enjekte ediliyorsa ICSI, enjekte edilmeyip özel bir kültür ortamında oosit ve sperm hücreleri bırakılıp spermın oositi kendisini dölemesi beklenirse bu tekniğe ise IVF denilmektedir.

Erkek infertilisinden sık kullanılan ilaçlar; HMG ve HCG, bromokriptin, testesteron ve klomifendir. HMG ve HCG hipogonadotropik hipogonadizm olan erkeklerde sperm üretimini uyararak için kullanılmaktadır. Tedavi fertil seviyede kalitede sperm elde etmek için aralıklarla aylarca sürmektedir. Kombinasyon tedavisi ile HCG ile testosteron üretimini, FSH ile sperm üretimini uyarılması amaçlanmaktadır. Tedavinin başında erkekler 6 ay boyunca haftada 3 gün HCG enjeksiyonlarını kullanmaktadırlar. Bu normal olarak testisin büyümesinin artmasına ve testosteronun normal seviyelere ulaşmasını sağlamaktadır. HMG enjeksiyonları sonradan eklenir. Sperm üretiminde yeterli aşamaya gelindiğinde HMG enjeksiyonu kesilir ve HCG tedavisi tek başına devam ettirilir. Bromokriptin, kadınlarda olduğu gibi yüksek prolaktin seviyesi olan erkeklerde prolaktini azaltmak için kullanılır. Testosteron, sperm üretimini bastırmak için, ilaç kesildikten sonra sperm üretimini eski sperm değerlerinden daha yüksek seviyelerde oluşturabilmek amacıyla verilmektedir. Klomifen, infertil erkeklerde en çok kullanılan ilaç olduğu bilinmektedir.^[10]

2.4. Sperm Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Ejakülasyon esnasında semen, spermatozoanın konsantre süspansiyonundan oluşturulur, iki epididimde depolanır, aksesuar cinsel organlardan gelen sıvı salgılarla karışır ve seyreltilir. Semen birkaç bolus şeklinde atılır.^[11] IVF tedavisi için semen örneği veren kişi mastürbasyon yöntemini kullanır. Bu şekilde örnek veremeyen bireye TESA ya da mikro TESE adı verilen cerrahi girişimsel ile testis dokusundan sperm hücresi bulunması amaçlanır. Semen analizi, likefaksiyondan hemen sonra başlamalıdır. Dehidratasyon veya ısı değişikliğinin semen kalitesini olumsuz etkilemesini engellemek için, ejakülasyondan sonra tercihen 30 dakika, bir saati aşmamak kaydıyla analiz yapılmalıdır. Semen toplama kabına ejakülasyonunun ilk olarak semen, görüntü olarak yarı katı koagüle kitle şeklinde gözlenmektedir. Oda sıcaklığında birkaç dakika içinde genellikle likefiye olmaktadır. Likefaksiyondan sonra semen, pipet içinden aspire edilerek, damlamaya bırakıldığında oluşan iplikçığı gözleyerek, numunenin viskozitesi tahmin edilebilir. Semen likefaksiyonu sonrası mikroskopik değerlendirmesi yapılır.

Makler adı verilen özel lam yüzeyinde sperm değerlendirmesi yapılır. Makler üzerinde birbirine eşit toplam yüz kare bulunur. Değerlendirme yaparken bu karelere düşen sperm hücresi sayımı yapılır. Sperm hücrelerini sayı, motilite olarak değerlendirilmesi yapılır. Sayı değerlendirmesi yaparken motil ve immotil tüm sperm hücreleri sayılarak değerlendirilir. Motilite değerlendirilmesi yaparken, üç farklı motilite bulunduğundan bunlar ayrı ayrı değerlendirilir. İleri progresif, progresif, yerinde hareket eden ve hareketsiz spermler değerlendirilir. İleri progresif sperm hücreleri doğrusal ve hızlı hareket eden sperm hücreleridir. Progresif sperm hücreleri doğrusal olmasa da ileri hareket eden sperm hücreleridir. Yerinde hareket eden sperm hücreleri ileri doğru koşmayan sadece olduğu yerde hareket eden sperm hücreleridir. Hareketsiz yani immotil sperm hücreleri hiçbir şekilde hareket yeteneği olmayan sperm hücreleridir.^[11]

Hareketsiz sperm hücreleri canlı ya da ölü olabilir. Bunu anlamak için vitalite (canlılık) testi uygulanır. Vitalite için genellikle uygulanan eosin Y testidir. Eosin boyasıyla boyanan sperm hücreleri ölü, boyanmayan sperm hücreleri canlı olarak kabul edilir. Sperm hücresi ölü ise boyayı akrozom kısmından içeri alır ve mikroskopta kırmızı olarak görülür.

Sperm değerlendirmesinde sayı ve motilite dışında morfoloji değerlendirmesi yapılır. Morfoloji değerlendirmesi için özel boyalar kullanmak gerekir. Sperm hücresi esas olarak üç kısımdan oluşur. Sperm baş, boyun ve kuyruk kısımlarından oluşmuştur. Baş kısmı bölümü akrozom ve çekirdekten oluşur. Boyun kısmında mitokondri bulunur, sperm hücresi hareket için gerekli enerjiyi buradan sağlamaktadır. Kuyruk kısmı sperm hücresinin hareket organıdır. ^[11]

Bir erkekte normal sperm hücreleri olduğu kadar anormal sperm hücreleri de bulunmaktadır. Normal sperm yüzdesi ne kadar fazla ise gebe bırakma şansı o kadar yüksektir. Anormal sperm hücrelerinin dölleme yetenekleri düşüktür.

Sperm; bir baş, boyun, orta parça, ana parça ve son parçadan ibarettir. ^[11] Son parçayı ışık mikroskobuyla görmek zor olduğundan, sperm hücresinin bir baş (ve boyun) ve kuyruktan (orta ve ana parça) ibaret olduğu düşünülebilir. ^[12] Spermin normal kabul edilebilmesi için, baş ve kuyruğunun normal olması gerekir. Baş düzgün, düzenli sınırlı ve genellikle oval şekilli olmalıdır. ^[12] Baş alanının % 40–70'ini kaplayan iyi tanımlanmış bir akrozom bölgesi mevcut olmalıdır. ^[12] Akrozom bölgesi; farklı büyüklüklerde vakuoller içermemeli, eğer vakuol var ise sperm başının % 20'sinden fazlasını kaplamaması gerekmektedir. Post-akrozomal bölgede de herhangi bir vakuol içermemelidir. Orta parça ince, düzenli sınırlı ve yaklaşık sperm başı uzunluğunda olması gerekir. Orta parçanın ana eksenini sperm başının ana eksenine aynı hizadadır.

Sperm hücresinin ana parçası, uzunluğu boyunca aynı genişlikte olmalı, orta parçadan ince ve yaklaşık 45 m uzunlukta olması gereklidir. Kuyruğun kırık olduğunu gösteren keskin bir aı yapmadıkça, kendi üstüne geriye doğru halka şeklinde kıvrılması normal kabul edilir. ^[13]

İnsan semen örnekleri farklı şekil bozuklukları olan spermier içerebilmektedir. Defektif spermatogenez ve bazı epididim patolojileri sıklıkla anormal şekilli sperm yüzdelerinin artışıyla ilişkilidir. ^[14] Anormal spermier, anomalilerin tiplerine bağlı olarak genellikle düşük bir fertilizasyon potansiyeline sahiptir ve DNA'ları da anormal olabilir. Morfolojik defektler; artmış bir DNA parçalanma süreci, yapısal kromozom anormallikleri, immatür kromatin ve anöploidi insidansında artışla ilişkilendirilmiştir. ^[15] Bu nedenle, sperm kuyruğu da düşünülmesine rağmen, başın şekli vurgulanmıştır. Bunun esas nedeni baş bölümünde genetik materyalin taşınmasıdır. ^[15]

Semen mikroenjeksiyon işlemi için hazır hale getirilmesi gerekmektedir. Saf semen örneği içerisinde sperm hücreleri mikroenjeksiyon için kullanılmaz. Semen içerisindeki kaliteli sperm hücrelerini ayıklamak gerekir. Bazı yıkama yöntemleri kullanılarak ayıklama yapılır. Density- gradient, Swim-up gibi teknikler kullanılarak hazırlama yapılır. Bunlar kullanılan yıkama solüsyonlarından dolayı isimlendirilmiştir. Sperm konsantrasyonuna ya da merkezlerin seçimine göre farklılık gösterir. Bu iki yöntem en sık kullanılan sperm hazırlama teknikleridir. Density-gradient tekniğinde farklı yoğunluklardaki solüsyonlardan sperm hücreleri geçerek en iyilerinin seçimi sağlanır. Swim-up tekniğinde semen örneği ve HEPES içeren tamponlu özel sperm yıkama solüsyonu homojenize edilip, santrifüj uygulanır. İnkübasyon yapılır, yarım saat sonra en iyi sperm hücreleri üst bölümde bulunur ve buradaki spermler kullanılarak mikroenjeksiyon uygulanır. Bu tekniklerin amacı DNA fragmantasyonu içeren sperm hücrelerini uzaklaştırmaktır. DNA fragmantasyonu yüksek olan sperm hücreleri dölleme yetenekleri düşük olan sperm hücreleridir. ^[16]

Sperm parametlerine göre tanımlar oluşturulmuştur. Sperm sayı değerleri WHO değerlerine göre 15 milyon ve üzeri olduğu durumda normal olarak kabul edilir. Sperm sayısı 15 milyon altında ise oligospermi olarak tanımlanır. Motilite değeri %40 ve üzerinde ise normal hareketli olarak tanımlanır. Motilite %40'ın altında ise astenozoospermi olarak tanımlanır. Sperm parametlerinden morfoloji Kruger sistemine göre değerlendirilir ve %4 ve üzeri olduğu durumlarda normal olarak kabul edilir. Morfoloji değeri %4'ün altında olduğu durumlarda teratozoospermi olarak tanımlanır. Bu tanımları verirken kombinleme yapılır. Bir sperm değerlendirmesinde hem sayı hem motilite hem de morfoloji parametreleri düşük olabilir. Bu durumlarda oligoastenoteratozoospermi (OAT) olarak tanımlanır. Sperm parametrelerine göre sperm sayısı bir milyonun altında olduğu durumlarda şiddetli oligoastenoteratozoospermi (Şiddetli OAT) olarak tanımlanır. Semen örneğinde hiç sperm hücresi görülmemesi durumunda ise azospermi olarak tanımlanır. Semen örneği ile birlikte idrar da geliyorsa retrograd ejakülat olarak değerlendirilir. Bu semen örneği özel yıkama teknikleri ile hazırlanarak ICSI işlemi yapılabilir.

2.5. IVF Tedavisinde ICSI Sonuçları

İlk tüp bebek Louise Brown'un 1978'deki doğumundan itibaren, İn Vitro Fertilizasyon (IVF); infertilitenin belirli tipleri için iyi bir tedavi yöntemi olmuştur.^[17] Ancak ciddi erkek faktörüne bağlı infertilitede klasik IVF'in bu hastalara yardımcı

olamayacağı düşünölmüştür. Konvasiyonel IVF'de aşırı düşük sperm sayısı, motilitesi ve kötü morfolojisi fertilizasyondaki başarısızlığın temel sebebidir. Bu problemi çözmek için yardımla üremede oositler ve spermatozonlar üzerinde mikromanipölasyon gibi bir takım prosedürler uygulanmaya başlamıştır. ICSI; yani bir tek spermatozonun direk ooplazmaya enjeksiyonu ile prosedürler en üst seviyeye gelmiştir. 1992'de ICSI sonrası elde edilen embriyoların transferi sonucu gebelik ve doğumlar elde edilmiştir. ICSI'nin bu denli yaygın olmasının diğör bir nedeni ise testiküler fonksiyon bozukluğu veya obstüriksiyon nedeniyle oluşan erkek infertilitesinde etkin ve güvenilir bir yöntem olmasıdır. [17]

ICSI, oosit ve spermin mikromanipölasyonuna dayanır. Başlangıçta parsiyel zona diseksiyonu sperm penetrasyonunu kolaylaştırmak amacıyla kullanılmıştır. PZD tekniğinde, fertilizasyonda bariyer olarak görev yapan zona pellusida mekanik yöntemlerle bir yerinden yırtılır, böylece insemine edilen sperm hücrelerinin oositin perivitellin aralığına direk geçişi sağlanır. PZD'den sonra subzonal inseminasyon; mikromanipölasyon tekniklerinden bir sonraki adım olarak sunulmuştur. Şiddetli oligoastenoteratoospermi veya testiküler fonksiyon bozukluğu yada kanallarındaki obtrüksiyon nedeniyle meydana gelen azoospermi olgularında ICSI, infertilite tedavisinde uygulanabilecek en etkili yöntemdir. [17]

ICSI prosedürünün uygulamaya başlanmasından önce, gebelik oranlarını arttırmak için, erkek faktörüne bağılı infertilite olgularında uygulanan IVF, iyileştirilmeye ve modifiye edilmeye çalışılmıştır. Günümüzde ciddi erkek infertilitesinde artık modifiye IVF prosedürlerinin erine tamamen ICSI kullanılmaya başlanmıştır. ICSI prosedürlerinde her oosit için fonksiyonel genom ve sentrozom içeren tek bir sperm hücresi gerekmektedir. ICSI endikasyonu sadece kötü morfolojili sperm hücresi ile kısıtlanmamakta, aynı zamanda düşük sperm sayısına ve kötü kinetik kaliteye sahip sperm hücreleri için de kullanılmaktadır. Testiküler bozukluktan kaynaklanan azoospermi olgularında yeteri kadar sperm hücresi bulunmuş ise ICSI prosedürleri uygulanır.

ICSI, konvasiyonel IVF sonrası fertilizasyon başarısızlığı yaşayan hastalarda başarıyla uygulanırken; aynı zamanda ejakülatında çok düşük sayıda normal morfoloji ve progresif motil sperm hücresi içeren hastalara da uygulanabilmektedir. Motil sperm hücresinin enjeksiyonu ile yüksek fertilizasyon ve gebelik oranları elde

edilebilmektedir. Sadece immotil veya muhtemelen vital olmayan sperm hücresinin enjeksiyonu düşük fertilizasyon oranı ile sonuçlanır. [17]

2.6. ICSI Sonrası Embriyo Değerlendirmesi

Mikroenjeksiyon sonrası oositler kültür ortamına alınır ve inkübatörde gelişimleri için bekletilir. ICSI sonrası pronükleus (PN) oluşumunu görmek gereklidir. PN oluşumu ICSI sonrası yaklaşık 17 saat sonra gözlenir. Normal bir embriyo da biri maternal diğeri paternal olmak üzere iki PN bulunur. İkidenden fazla ya da tek PN oluşumu normal fertilizasyon olarak kabul edilmez. Bu embriyolar ayrılır ve embriyo transferi edilmez. Enjeksiyon yapılan oositlerin %9 oranında hasar görme ihtimali bulunur.[18] ICSI sonrası fertilizasyon oranları genellikle enjeksiyon yapılan oosit sayısına ve sperm kaynağına bağlı olarak %57-67 arasındadır. Fertilizasyon sonrası 1 PN gözlenen oositler mekanik ya da kimyasal etmenler sonrası partogenetik olarak da bölünebilir. ICSI ile fertilizasyon sonrası 2 PN içeren oositlerin yaklaşık %90 kadarı klivaj evresine girecek ve çok hücreli embriyolar oluşturacaktır. Fertilize olmuş oositlerin hücre değerlendirmeleri her gün yapılır ve her gün hücre sayılarında artış gözlenmelidir. Hücre artışı olmayan ya da yavaş gelişen embriyolar transfer edilmez ya da embriyo dondurma işlemi yapılmaz. Embriyo gelişimi sırasında fragmantasyon oluşumu gösterebilir. Fragmantasyon oranı önemlidir ve embriyonun kalitesini etkiler. Yüksek oranda fragmantasyona sahip embriyoların implantasyon oranları düşük olmaktadır. [18]

Günümüzde birçok merkezde embriyo transferi OPU işleminden sonra 2. ila 5. gün arasında gerçekleştirilmektedir. Embriyonun ne zaman transfer edileceği birçok parametreye bağlıdır. Embriyo gelişimi olduğu sürece 5. gününe kadar takip edilir. Toplanan oosit sayısı, matür oosit sayısı, fertilize olan embriyo sayısı, kadının yaşı gibi faktörlere bağlı olarak embriyo transfer günü değişiklik gösterir. Sağlık Bakanlığı'nın Üremeye Yardımcı Tedavi Yöntemleri için hazırlamış olduğu kurallara göre kadına transfer edilecek embriyo sayısı belirlenmiştir. Kadının yaşı 35 yaşından küçük ise tek embriyo transferi yapılmalıdır. Eğer 35 yaşından büyük ise en fazla 2 embriyo transfer edilebilir. Ancak 35 yaşından küçük kadınlarda ikiden fazla başarısız denemesi var ise en fazla iki embriyo transfer edilir. Ülkemizde 2009 yılından beri çoğul gebeliklerin önlenmesi için en fazla iki embriyo transferi yapılmaktadır.

Embriyolar ticari olarak satılan ama hemen hemen içeriklerinin aynı olduğu kültür medyumlarında kültüre edilir. Kullanılan kültür medyumlarının çeşidine göre bazı günler tazelenmesi gerekebilir. Bazı medyumlar tek seferde beşinci güne kadar embriyolara yetecek ortamı sağlar.^[19] PN oluşumundan sonrası embriyonun ikinci gününde blastomer sayısı 2-4 hücre olması gereklidir. Bazı embriyolar da daha fazla blastomer sayılabilir, bu durum onun anormal olduğunu değil sadece fazla hızlı geliştiğini gösterir. Embriyonun üçüncü gününde blastomer sayısı ikinci güne oranla iki kat daha fazla olmalıdır. 8-10 hücre blastomer sayısı normal değerler olarak kabul edilir. Embriyonun dördüncü gününde blastomer sayısı 12 hücreden fazla morula denilen aşamada yada kompaktlaşmış durumda olabilir. Beşinci gün embriyosu özel bir embriyodur, blastosist olarak tanımlanır. Blastosist embriyo da iki çeşit hücre bulunur. Trafoktoderm hücre ve iç hücre kitlesi (ICM) ile blastosel boşluğu bulunur. Bu hücrelerin sayısı ve oluşumuna göre embriyo skorlaması yapılır ve embriyo kalitesi hakkında bilgi edinilir. İyi kalite bir embriyonun implantasyon oranı da iyi olmaktadır. Bu parametrelerin hepsinin iyi olduğu yani iyi kalite bir embriyo transferi yapılmasına rağmen implantasyon oluşmamışsa başka nedenler sorgulanmalıdır. Endometrium kalınlığı, embriyo-endometrium ilişkisi, embriyonun genetik durumu gibi nedenlerden dolayı gebelik oluşmamış olabilir.^[20]

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışma grubumuz için Medicana International İstanbul Hastanesi Tüp Bebek Merkezi'ne ait 2008-2017 yılları arasında IVF tedavisi için başvurmuş 4588 hastaya ait veriler hasta bilgileri gizli kalmak koşulu ile tarandı, bulunan değerlerin istatistiksel sonuçları Student T testi ve Ki-kare testi ile hesaplandı. OAT grubu oluşturulurken semen analizi sonucuna göre sperm sayısı 15 milyon altı, motilitesi %40'ın altı ve morfolojisi %4'ün altında olanlar erkekler seçildi, bu parametrelerden hepsine sahip olanlar dahil edildi. Sadece birine ya da ikisinin olduğu semen analizine sahip erkekler grup dışı bırakıldı. Çiftlerde kadınların yaşı 40 ve üzerinde ve toplanan oosit sayısı 4'ün altında ise grup dışı bırakıldı. NR grubu oluştururken semen analizi sonuçlarına göre sperm sayısı 15 milyon ve üzeri, motilitesi %40 ve üzeri ve morfolojisi %4 ve üzeri olan erkekler dahil edildi. Bu parametrelerin hepsine sahip erkekler alındı, sadece birine yada ikisine sahip bireyler grup dışı bırakıldı. Çiftlerde kadınların yaşı 40 ve üzeri ve toplanan oosit sayısı 4'ün altında ise grup dışı bırakıldı.

3.2. Anamnez

İnfertilite Kliniği'ne gelen her çiftin değerlendirmesi yapıldı. Aile öyküleri, infertilite süreleri, geçirilmiş rahatsızlıklar/ameliyatlar hakkında bilgi alındı. FSH, tiroid testleri, spermiyogram testleri çiftlerden istendi ve değerlendirilmesi yapıldı. Testlerin sonuçlarına göre tedavi planı belirlendi.

3.3. Kontrollü Over Hiperstimülasyonu

Adetinin 2. Ya da 3. günü kadına tedavi başlatıldı. Tedavi süresi her kadın için değişiklik göstermekle beraber yaklaşık olarak 12-18 gün arası sürdü. Kadın her gün kan vererek östrojen değeri (E_2) ölçüldü. Belirli günlerde ultrason ile folikül boyutları ölçüldü. Over stimülasyonu için gonadotropin salgılatıcı hormon ve rekombinant gonodotropinler uygulandı. Bu iğneler ile folikül gelişimi sağlandı. 18-20 mm boyutlarına gelen foliküller gözlenince hcG iğnesi verildi. hcG iğnesinden sonra yaklaşık 35. saatte oosit toplama işlemi yapıldı.

3.4. Oosit Toplama İşlemi (OPU)

Oosit toplama işlemi anestezi altında gerçekleştirildi. Kadının vajen bölgesi temizlendi, steril olarak işleme hazırlandı. Doktor tarafından OPU iğnesi yardımıyla ve ultrason eşliğinde foliküller aspire edildi. Aspire edilen foliküller sıvı ile tüplere aktarıldı. Tüpler embriyoloji laboratuvarındaki embriyologlar tarafından değerlendirildi. İçerisindeki oositler HEPES içeren tamponlu çözeltilerde yıkanarak kandan temizlendi. Oosit – kümülüs kompleksi eğer çok kanlı ya da fazla büyük ise insülin enjektörü yardımıyla diseksiye edilip kültür medyuma alındı, inkübatöre yerleştirildi.

3.5. Kültür Ortamının Hazırlanması

IVF laboratuvarı içerisinde iç ortam ve dış ortamda kullanılacak medyumlar hazırlandı. Dış ortam da yani oosit toplama, denüstasyon ve ICSI işlemleri için HEPES içeren tamponlu çözeltiler vaka sayısı kadar hazırlandı. İç ortam yani inkübatörde kullanılacak özel kültür medyumları vakaya özel hasta bilgilerinin yazdığı petrilere damlalar halinde hazırlandı ve üzerine yağ eklenerek inkübatöre kaldırıldı.

3.6. Denüstasyon

OPU işleminden iki saat sonrasında oositlerin temizlenmesi anlamına gelen denüstasyon işlemi yapıldı. Hyalürinidaz içeren Hyase medyumunda 5-10 saniye kadar oositler al ver işlemi yapılarak pipetlendi. Daha önceden hazırlanmış ve 37°C'de ısıtılmış HEPES içeren medyum içerisine alındı. Farklı inceliklerde olan pipetler yardımıyla oosit etrafındaki kümülüsler temizlendi. Temizlenen oositler değerlendirildi. Metafaz II aşamasındaki oositler ayrılarak temiz kültür ortamına alındı ve inkübatöre yerleştirildi.

3.7. Semen Analizi

Erkek hastalardan üç ile beş arasında cinsel perhiz uygulaması istendi. OPU günü mastürbasyon yöntemi ile kişiden semen örneği istendi. Semen örneğinin likefiye olması için 20-30 dakika arasında beklendi. Likefiye olan sperm pipetlenerek maklerde sayı ve motilite değerlendirmesi yapıldı. Makler değerlendirmesi X20 büyütmede ışık mikroskopunda yapıldı. Değerlendirme WHO kriterlerine göre yapıldı.

ICSI işleminden önce semen örneği yıkandı. Swim-up tekniği kullanılarak semen örneğinin yıkama işlemi yapıldı. Yıkama işlemi için Sperm Washing Medium (SAGE, Danimarka) adlı yıkama solüsyonu kullanıldı. Semen örneğinin miktarının iki katı kadar yıkama solüsyonu eklendi 2000-1600 rpm ve 5-10 dakika süre ile santrifüj işlemi gerçekleştirildi. İlk santrifüj sonrası süpernatant kısmı atılıp pelet yeni yıkama solüsyonu ile pipetlendi, tekrar santrifüjleme yapıldı. İkinci santrifüj sonrası süpernatant atılıp sperm konsantrasyonuna göre 0.5-1.0 ml yıkama solüsyonu eklendi. İnkübatörde 37°C'de 30 dakika bekletildi. İnkübasyon sonrası süpernatant kısmı temiz tüpe alınarak ICSI işlemi için hazırlandı.

3.8. İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)

ICSI işlemi için özel petri hazırlanır ve 37°C'de ısıtıldı. Bu petri HEPES içeren medyum ile hazırlandı. Petriye PVP (polivinilpirolidin) denilen oldukça yoğun spermin hareketini engelleyen sıvı eklendi. OPU işleminden sonra yaklaşık 4 saat sonra ICSI yapıldı. hcG saatine göre 40. saati aşmadan ICSI işlemi bitirildi. Mikromanipülatörün ayarları yapıldı. ICSI ve Holding iğnelerin açıları ayarlandı, ICSI için hazırlık tamamlandı. ICSI petrisine Metafaz II aşamasındaki oositler koyuldu, karşı damlasına kadının eşine ait sperm eklendi. ICSI pipeti yardımıyla sperm seçildi ve PVP'de spermin kuyruğu kırıldı. ICSI pipetine kuyruğu kırılan sperm alınarak oosit içerisine enjekte edilecek duruma getirildi. Holding pipet yardımıyla oosit tutuldu ve hareketi engellendi. Polar cisimciği ya saat yönünün 12 ya da 6 olacak şekilde ayarlanıp oosit içerisine sperm enjekte edildi. ICSI sonrası oositler yıkanarak kültür medyumuna alındı ve inkübatöre yerleştirildi.



Resim 3. ICSI [21]

3.9. Fertilizasyon ve Embriyo Kontrolü

ICSI işleminden sonra 17.-18. saatlerde fertilizasyon kontrolü yapıldı. PN değerlendirmeleri hasta dosyasına ve bilgisayardaki veri sayfasına kaydedildi. İlerleyen diğer günlerde sabah saatlerinde embriyo gelişimleri hasta dosyasına kaydedildi, transfer işlemi için karar alındı.

3.10. Embriyo Transferi

Embriyo transfer için seçildiği zaman çift kliniğe çağrıldı. Kadın sıvı tüketerek sıkışık olması sağlandı. Ultrason eşliğinde doktor katater yardımıyla rahim içerisinde embriyoyu yerleştireceği bölgeye embriyoloğa bilgi verildi. Embriyolog tarafından katater içerisine çekilen embriyo doktora verildi ve rahim içerisine embriyo bırakıldı.

3.11. Gebelik Testi

Embriyonun implantasyonunu olup olmadığı kanda bakılan β Hcg testi ile belirlendi. Bu test embriyo transferinden yaklaşık 10 gün sonrası bakıldı. Çıkan sonuç pozitif ise test iki gün sonra tekrarlandı. Sonuç yükselmiş ise kadının gebe olduğu bilgisi verildi. Eğer değer düşerse sonuç biyokimyasal gebelik olarak açıklandı.

3.12. İstatiksel Değerlendirme

Nicel değerler için Student T ve klinik gebelik hesaplamaları için Ki Kare testleri kullanıldı. Karşılaştırmalı sonuçlarda $p < 0.05$ kabul edilerek değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmamızda kadın yaşı 40 ve üzeri ve toplanan oosit sayısı 4'ün altında olmaması sabit tutuldu. Sperm parametlerine göre iki grup oluşturuldu. OAT ve NR sperm değerlerine ait gruplarda toplanan oosit, ICSI yapılan oosit, fertilize olan oosit, gebelik oranı, tek ve çift embriyo transferine bağlı değerlendirmeler yapıldı.

4.1. OAT Grubu Bilgileri

Kadın yaşı <35 olduğu durumda, erkek semen değerlendirmesi sonucu OAT grubundaki 708 hasta için toplanan oosit 12.9 ± 3 bulundu. Toplanan oositlerin 10.7 ± 1.4 kadarına ICSI yapıldığı bulundu. ICSI yapılan oositlerin 5.9 ± 2.4 fertilizasyon gözlemlendi. 708 hastanın 650'sine embriyo transferi yapıldı. Embriyo transferi yapılan <35 yaşından olan eşinin semen değerlendirmesi OAT olan hasta grubunda 291 β hcG değeri pozitif elde edildi. Toplam embriyo transferi yapılan bu hasta grubunda %44 gebelik oranı elde edildi. (Tablo 1)

Kadın yaşı 35-39 olduğu durumda, erkek semen değerlendirmesi sonucu OAT grubundaki toplanan oosit sayısı 10.1 ± 2.1 bulundu. Toplanan oositleri 5.9 ± 0.9 ICSI uygulandı. ICSI sonrası 4.7 ± 1.4 kadarında fertilizasyon gözlemlendi. 734 hastanın 423'üne embriyo transferi yapıldı. Embriyo transferi yapılan hastaların 192 tanesinde β hcG pozitif gözlemlendi. Gebelik oranı bu hasta grubu için %45 olarak bulundu. (Tablo1)

Kadın Yaşı	Hasta Sayısı	Toplanan Oosit Sayısı	ICSI Yapılan Oosit Sayısı	Fertilize Olan Embriyo Sayısı	Embriyo transferi yapılan hasta sayısı	Gebelik Oranı (%)
< 35 yaş	708	12.9 ± 3	10.7 ± 1.4	5.9 ± 2.4	650	291 (%44)
35-39 yaş	734	10.1 ± 2.1	5.9 ± 0.9	2.7 ± 1.4	423	192 (%45)

Tablo 1. Oligoastenoteratozoospermi (OAT) hasta grubundaki hastalara ait veriler

4.2. NR Grubu Bilgileri

Kadın yaşı <35 olduğu, erkek semen değerlendirmesi NR olan grupta 1645 hasta değerlendirildi. bu gruptaki kadınlardan oosit toplama işleminden 15.2 ± 2.5 kadar oosit elde edildi. Elde edilen oositlerin 12.7 ± 0.4 kadarına ICSI işlemi uygulandı. ICSI işlemi sonrası 8.8 ± 1.3 kadarında fertilizasyon gözlemlendi. 1645 hastanın 1457 tanesine embriyo transferi yapıldı. Embriyo transferi yapılan hastalardan 666 tanesinde β hcG değeri pozitif bulundu. Embriyo transferi yapılan hastaların gebelik oranı %45 bulundu.(Tablo 2)

Kadın yaşı 35-39 olduğu, erkek semen değerlendirmesi NR olan grupta 1501 hasta değerlendirildi. Bu gruptaki kadınlardan oosit toplama işleminde 11.1 ± 1.7 kadar oosit elde edildi. Toplanan oositlerin 6.5 ± 1.2 kadarına ICSI işlemi uygulandı. ICSI işlemi sonrası 4.6 ± 0.9 kadarında fertilizasyon gözlemlendi. 1501 hastanın 1362'sine embriyo transferi yapıldı. Embriyo transferi sonrası 592 hastada β hcG değeri pozitif bulundu. Embriyo transferi yapılan bu gruptaki hasta için gebelik oranı %43 bulundu. (Tablo 2)

Kadın Yaşı	Hasta Sayısı	Toplanan Oosit Sayısı	ICSI Yapılan Oosit Sayısı	Fertilize Olan Embriyo Sayısı	Embriyo transferi yapılan hasta sayısı	Gebelik Oranı (%)
< 35 yaş	1645	15.2 ± 2.5	12.7 ± 0.4	8.8 ± 1.3	1457	666 (%45)
35-39 yaş	1501	11.1 ± 1.7	6.5 ± 1.2	4.6 ± 0.9	1362	592 (%43)

Tablo 2. Normozoospermi (NR) hasta grubundaki hastalara ait veriler

4.3. OAT Grubunda Embriyo Transfer Sayısına Göre Dağılım

Embriyo transfer sayısına göre gebelik oranları hesaplandı. OAT hasta grubunda <35 yaş kadınlarda 650 hasta edildi. Bu grup hastaların 518 tanesine tek embriyo, 132 tanesine çift embriyo transferi yapıldı. 518 tek embriyo transferi yapılan bu gruptaki hastalarda 235 tanesinde β hcG değeri pozitif bulundu. Gebelik oranı %45 olarak hesaplandı. 132 çift embriyo transferi yapılan <35 yaş grubundaki kadınlarda 61 β hcG değeri pozitif bulundu. Gebelik oranı %46 olarak hesaplandı.(Tablo 3)

Kadın yaşı 35-39 ve erkek semen değerlendirmesi sonucu OAT grubundaki embriyo transferi yapılan hasta sayısı 423 olarak bulundu. 423 hastanın 126 tanesine tek embriyo, 237 tanesine çift embriyo transferi yapıldı. 126 tek embriyo transferi yapılan hastanın 52 tanesinde β hcG değeri pozitif bulundu, gebelik oranı %41 olarak hesaplandı. 297 çift embriyo transferi yapılan kadından 142 tanesinde β hcG değeri pozitif bulundu, gebelik oranı %47 olarak hesaplandı.(Tablo 3)

Kadın Yaşı	<35 yaş	35-39 yaş
Toplam E.T. Hasta Sayısı	650	423
Tek E.T. Hasta Sayısı	518	126
Çift E.T. Hasta Sayısı	132	297
Tek E.T. Gebelik Oranı (%)	235 (%45)	52 (%41)
Çift E.T. Gebelik Oranı (%)	61 (%46)	142 (%47)

Tablo 3. Oligoastenoteratozoospermi (OAT) hasta grubunda tek / çift embriyo transferine göre gebelik oranı

4.4. NR Hasta Grubunda Embriyo Transfer Sayısına Göre Dağılım

Erkek semen değerlendirmesi sonuçlarına göre NR olan hasta grubunda embriyo transfer sayısı tek ve çift olarak değerlendirme yapıldı. Kadın yaşı <35 olduğu, NR semen değerlendirmesine sahip erkek çiftlerde 1457 tanesine embriyo transferi yapıldı. Bu hastaların 1082 tanesine tek embriyo, 375 tanesine çift embriyo transferi yapıldı. 1082 tek embriyo transferi yapılan 523 hasta için β hcG değeri pozitif bulundu. Gebelik oranı %48 olarak hesaplandı. 375 çift embriyo transferi yapılan hastanın 162 tanesinde β hcG değeri pozitif bulundu. Gebelik oranı %43 olarak hesaplandı. (Tablo 4)

Kadın yaşı 35-39 olduğu, erkek semen değerlendirmesi sonuçlarında NR olan hasta grubunda 1362 tanesine embriyo transferi yapıldı. Embriyo transferi yapılan 357 hastaya tek embriyo, 1005 hastaya çift embriyo transferi yapıldı. 357 tek embriyo transferi yapılan hastanın 122 tanesinde β hcG değeri pozitif bulundu. Gebelik oranı %34 olarak hesaplandı. 1005 çift embriyo transferi yapılan bu gruptaki hastalarda 577 tanesinde β hcG değeri pozitif bulundu. Gebelik oranı %57 olarak hesaplandı. (Tablo 4)

Kadın Yaşı	<35 yaş	35-39 yaş
Toplam E.T. Hasta Sayısı	1457	1362
Tek E.T. Hasta Sayısı	1082	357
Çift E.T. Hasta Sayısı	375	1005
Tek E.T. Gebelik Oranı (%)	523 (%48)	122 (%34)
Çift E.T. Gebelik Oranı (%)	162 (%43)	577 (%57)

Tablo 4. Normozoospermi (NR) hasta grubunda tek / çift embriyo transferine göre gebelik oranı

4.5. NR ve OAT Hasta Gruplarının Karşılaştırılması

Kadın yaşına bağlı olarak toplam hasta sayısı ve gebelik oranları hesaplandı. 35 yaşından küçük NR hasta grubunda 1082 hasta bulunmaktadır. Bu grupta gebelik oranı %48 olarak bulundu. 35 yaşından küçük OAT grubunda 518 hasta bulunmaktadır. Bu grupta %45 olarak bulundu. 35 yaş altı tek embriyo transferi yapılan hastalarda P değeri 0.13 olarak elde edildi. (Tablo 5)

Kadın yaşı 35 yaş altı çift embriyo transferi yapılan NR hasta grubunda 375 hasta bulunmaktadır. Bu grupta gebelik oranı %43 olarak bulundu. Kadın yaşı 35 yaş altı OAT hasta grubunda 132 hasta bulunmaktadır. Bu grupta gebelik oranı %46 olarak bulundu. 35 yaş altı çift embriyo transferi yapılan hastalarda P değeri 0.17 olarak elde edildi. (Tablo 5)

Kadın yaşı 35-39 yaş arası tek embriyo transferi yapılan NR hasta grubunda 357 hasta bulunmaktadır. Bu grupta gebelik oranı %34 olarak bulunmuştur. Kadın yaşı 35-39 yaş arası tek embriyo transferi yapılan OAT hasta grubunda 126 hasta bulunmaktadır. Bu grupta gebelik oranı %41 olarak bulunmuştur. Kadın yaşı 35-39 yaş arası tek embriyo transferi yapılan hasta grubunda P değeri 0.15 olarak elde edildi. (Tablo 5)

Kadın yaşı 35-39 yaş arası çift embriyo transferi yapılan NR hasta grubunda 1005 hasta bulunmaktadır. Bu grupta gebelik oranı %34 olarak bulunmuştur. Kadın yaşı 35-39 yaş arası çift embriyo transferi yapılan OAT hasta grubunda 297 hasta bulunmaktadır. Bu grupta gebelik oranı %47 olarak bulunmuştur. Kadın yaşı 35-39 yaş arası çift embriyo transferi yapılan hasta grubunda P değeri 0.12 olarak bulunmuştur. (Tablo 5)

Kadın Yaşı ve Embriyo Transfer Sayısı (n)	NR Hasta Grubu (n)	Gebelik Oranı (%)	OAT Hasta Grubu (n)	Gebelik Oranı (%)	P değeri (p<0.05)
<35 yaş Tek E.T	1082	%48	518	%45	P= 0.13
< 35 yaş Çift E.T.	375	%43	132	%46	P= 0.17
35-39 yaş Tek E.T.	357	%34	126	%41	P= 0.15
35-39 yaş Çift E.T.	1005	%57	297	%47	P=0.12

Tablo 5. NR ve OAT Hasta Gruplarının Karşılaştırılması

4.6. NR ve OAT Hasta Gruplarında Fertilizasyon Oranlarının Karşılaştırılması

Kadın yaşı 35 yaş altı NR hasta grubunda 1645 hasta bulunmaktadır. Bu grupta fertilizasyon oranı %69 olarak bulunmuştur. Kadın yaşı 35 yaş altı OAT hasta grubunda 708 hasta bulunmaktadır. Bu grupta fertilizasyon oranı %55 olarak bulunmuştur. 35 yaş altı gruplarda P değeri 0.082 olarak bulunmuştur.

Kadın yaşı 35-39 yaş arası NR hasta grubunda 1501 hasta bulunmaktadır. Bu grupta fertilizasyon oranı %70 bulunmuştur. Kadın yaşı 35-39 yaş OAT hasta grubunda 734 hasta bulunmaktadır. Bu grupta fertilizasyon oranı %58 olarak bulunmuştur. Kadın yaşı 35-39 yaş gruplarda P değeri 0.089 olarak bulunmuştur.

Kadın Yaşı	NR Hasta Sayısı (n)	Fertilizasyon Oranı (%)	OAT Hasta Sayısı (n)	Fertilizasyon Oranı (%)	P değeri (p<0.05)
<35 yaş	1645	%69	708	%55	P= 0.082
35-39 yaş	1501	%70	734	%58	P= 0.089

Tablo 6. NR ve OAT Hasta Gruplarında Fertilizasyon Oranlarının Karşılaştırılması

4.7. Tüm Gruplarda Fertilizasyon ve Gebelik Oranları

Kadın yaşı 35 yaşından küçük hasta grubunda tüm gruplarda 2353 kişi bulunmaktadır. 35 yaş altı grupta fertilizasyon oranı %62, gebelik oranı ise %45.5 olarak bulunmuştur.

Kadın yaşı 35 ve üzeri hasta gruplarında toplam hasta sayısı 2235 kişi bulunmaktadır. Bu gruptaki fertilizasyon oranı %64, gebelik oranı %39 olarak bulunmuştur.

Kadın Yaşı	Toplam Hasta Sayısı (n)	Fertilizasyon Oranı (%)	Gebelik Oranı (%)
<35 yaş	2353	%62	% 45.5
35-39 yaş	2235	%64	% 39

Tablo 7. Tüm Hasta Gruplarında Fertilizasyon ve Gebelik Oranları

5.TARTIŞMA

Elde edilen sonuçlara göre OAT hasta grubu ile NR hasta grubu arasındaki gebelik oranlarında önemli bir fark oluşturmadığı görülmüştür. OAT ve NR hasta gruplarındaki fertilizasyon oranlarında anlamlı fark görülmüştür. ICSI yapılan oosit sayısına oranla fertilizasyon oranı NR hasta gruplarında daha yüksek görülmüştür. OAT grubundaki ICSI yapılan oositlerin %55-58 oranında fertilizasyon gözlenmiştir. NR hasta grubunda ICSI yapılan oositlerde %69-70 oranında fertilizasyon gözlenmiştir (bkn: Tablo 6).

ICSI işlemi için semen örneği Swim-up tekniği ile hazırlandı. Swim-up tekniği çoğunlukla tercih edilen sperm yıkama tekniklerinden biridir ^[16]. ICSI sonrası ertesini gün yaklaşık olarak 17 saat sonra fertilizasyon kontrolü yapıldı. Fertilizasyon kontrolünde biri anneden diğeri babadan olmak üzere iki pronükleus izlenmesi normal fertilizasyon olarak değerlendirildi. Fertilize olan oosit sayısı 5.9 ± 2.4 idi. 708 hastanın 650 tanesine embriyo transferi yapıldı.

Yapılan çalışmalarda sperm motilitesinin implantasyonu etkilemediği söylenmektedir^[17]. Retrospektif yaptığımız çalışmada 35 yaş altı kadınlarda eşlerinin OAT olduğu grupta hasta sayısı 708 idi. 708 hastanın oosit toplama işleminden 12.9 ± 3 kadar oosit elde edildi. Elde edilen oositler denüstasyon işlemi sonrasında MII olan yani mikroenjeksiyon yapabileceğimiz 10.7 ± 1.4 kadar oosit elde edildi ve bunlara ICSI yapıldı.

58 hastaya embriyo transferi yapılamamasının nedeni fertilizasyon olmaması, fertilizasyon olup embriyo gelişiminin oluşmaması ya da durması ve total embriyo dondurma işleminden kaynaklanmaktaydı.

650 embriyo transferi yapılan hastadan 13-15 gün sonra kanda β hcG testi istendi. Testin sonucu pozitif ise 2 gün sonra tekrarı istendi. 291 hasta da β hcG pozitif değeri elde edildi. Gebelik oranı %44 olarak hesaplandı. Bu oran diğer çalışmalara göre benzer oranda bulundu ^[23]. 35-39 yaş arasında kadın yaşına sahip OAT erkek grubunda da aynı işlemler yapıldı. Toplanan oosit sayısı, MII sayısı, fertilizasyon sayısı 35 yaş altı kadınlara göre daha az bulundu. Bunun nedenini ilerleyen yaşa bağlı olarak kadın rezervinde azalmanın olması olarak yorumlandı. Buna karşın gebelik oranı %1 oranının 35-39 yaş arasında kadınlarda fazla olduğu

bulunmuş, bunun nedenin de bu yaş grubundaki kadınların birçoğuna çift embriyo transferi yapılmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Kadının yaşı da bir infertilite nedenidir. Kadın yaşının 35'den küçük olduğu durumda implantasyon oranı ileri yaş bir kadına göre daha fazladır. Kadın yaşı ilerledikçe kaliteli oosit etmek ve embriyo oluşturmak zor olmaktadır. Kadında implantasyonu arttırmak amacıyla iki embriyo transferi 35 yaşından büyük ise yapılmaktadır. 35 yaşından küçük kadınlara ancak üçüncü başarısız denemesi ya da daha fazla ise iki embriyo yapılmasına izin verilmektedir. Bu kurallar ÜYTE kılavuzunda yazmaktadır, tüm kurumlar buna uymak zorundadır. Tablo 3 ve Tablo 4 baktığımızda çift embriyo transferi yaptığımız tüm hasta gruplarında implantasyona bağlı gebelik oranı daha yüksek gözlenmektedir. Yaş aralığına baktığımızda 35 yaş altı çift embriyo transferi yapılan hasta gruplarında implantasyona bağlı gebelik oranının daha yüksek olması beklenirken 35-39 yaş arasındaki hasta gruplarında implantasyona bağlı gebelik oranı daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni tam olarak anlaşılmamıştır. Yapılan çalışmaların birçoğunda genç yaş kadınlarda implantasyon yüzdesi, oosit kalitesi gibi birçok parametrenin daha iyi olduğu söylenmektedir. [23]

Tablo 5'e bakıldığında 35 yaş altı ve 35-39 yaş arasında tek ve çift embriyo transfer grubuna göre NR ve OAT gruplarında gebelik oranları karşılaştırıldı. Bu tabloya göre 35 yaş altı tek embriyo transferinde bu NR ve OAT grupları arasında p değeri 0.13 olarak bulunmuştur. Bunun sonunca anlamlı bir fark yoktur denilmiştir. 35 yaş altı çift embriyo transferi yapılan NR ve OAT gruplarında P değeri 0.17 bulunmuş ve anlamlı fark yoktur denilmiştir. Bu durumda 35 yaş altı tüm gruplarda gebelik oranı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Kadın yaşı 35-39 yaş olduğu tek embriyo transferi yapılan NR ve OAT gruplarının gebelik oranlarının karşılaştırılması sonrası P değeri 0.15 olarak bulunmuştur.

NR ve OAT gruplarının fertilizasyon oranlarının karşılaştırılması sonrası kadın 35 yaşından küçük grupta P değeri 0.082; kadın yaş aralığı 35-39 olan grupta P değeri 0.089 bulunmuştur. Bu değerlere göre OAT ve NR hasta gruplarında fertilizasyon oranları açısından anlamlı fark bulunmuştur denilmiştir.

Embriyo transfer sayısına göre değerlendirme yapıldığında tek embriyo transferi yapılan 35 yaş altı kadınlarda NR grupta %48 bulunmuş, 35-39 yaş arası tek

embriyo transferi yapılan NR grupta %34 bulunmuştur. Yaş arttıkça gebelik oranı yüzdesi azalmakta olduğu gözlenmiştir. Kadın için aynı parametrelerin olduğu tek embriyo transferi yapılan OAT grubunda da 35 yaş altı grupta gebelik oranı %45, 35-39 yaş grubunda %41 olarak bulunmuştur. Çift embriyo transferi yapılan gruplardan 35 yaş altı NR hasta grubunda gebelik oranı %43, 35-39 yaş grubunda %57 gebelik oranı elde edilmiştir. Burada bir önceki duruma göre yaş arttıkça gebelik oranı da artmıştır. Bunun nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Aynı kadın parametreleri çift embriyo transferi yapılan OAT grubunda, 35 yaş altı grupta klinik gebelik %46, 35-39 yaş arasındaki grupta ise %47 olarak bulunmuştur. Yine yaş arttıkça gebelik oranında %1 kadar artış gözlenmiştir.

Sperm düşüklüğünde ICSI uygulanması önem taşımaktadır ^[21]. ICSI klasik IVF yöntemine göre daha garantili bir işlemdir. Klasik IVF tekniğinde sperm hücresinin kendisinin oositi bulup döllenmesi gerekmektedir. Sperm sayısı ve hareketliliği düşük ya da Azoospermik hastalarda bu yöntem ile başarıya ulaşmak güç olmaktadır. ICSI yönteminde mikropipetler yardımıyla sperm hücresi direkt olarak oosit içerisine enjekte edildiğinden fertilizasyon da başarılı olmaktadır ^[10]. Yapılan bu retrospektif çalışmamızda OAT hasta gruplarında gebelik oranlarında anlamlı fark bulamamızın nedeni ICSI için sperm seçen embriyologların yeteneğinden kaynaklandığı söylenebilir. Her ne kadar az sayıda sperm olsa da mikroenjeksiyon için sperm seçerken hareket ve morfolojisine dikkat edilerek seçim yapılmaktadır. Birçok ICSI yapan embriyolog yıllar içerisinde bu konu hakkında tecrübe kazanmaktadır. Sperm seçimi için klasik yöntemlerin dışında geliştirilmiş farklı yöntemlerde kullanılmaktadır. Bunlar IMSI, PICSI ve Sperm Chip yöntemleridir. Bu yöntemler ticari olarak geliştirilmiş ve işlevleri en iyi sperm hücresini seçmek için tasarlanmıştır. Bir çalışmada, PICSI tekniğini kullanan ICSI sikluslarının, gebelik elde etmek için sadece morfoloji değerlendirmesi ile seçilen spermlerden çok daha yüksek bir şansı olduğunu göstermiştir.^[23] Bu tekniklerin ne kadar güvenilir ve başarılı olduğu hakkında çalışmalar yapılmaya devam etmektedir.

Normal semen değerlendirmesine sahip Normozospermik hastalar ile OAT hastalar arasında başarısızlık oranı birbirine yakın gözükmektedir. Sperm sayısının ve hareketinin düşük olması implantasyona çok ciddi bir fark oluşturmamaktadır.

Sonuç olarak, infertil çiftlerde gebelik oranlarının NR sperm değerlerine sahip çiftlere göre düşük olmasını beklemekteydik. Erkek faktörü olan infertil çiftlerde

tedavide başarının (gebelik oranı) NR hasta grubuna göre daha düşük olacağı varsayılmıştı. Yaptığımız retrospektif çalışma ilk hipotezi çürüttü. Yapılan birçok yayın dahilince paralel sonuçlar elde edildi. Bu sonuçlara göre erkek faktörü implantasyonu etkilemez fakat fertilizasyon için rolü vardır diyebiliriz.

ICSI yapılan OAT grubunda oositlerin %50'sinde, %60-80 arasında fertilizasyon gözlenmiştir. OAT hasta grubunda implantasyon oranı ortalama %45, NR hasta grubunda implantasyon oranı ortalama %44 olarak gözlenmiştir. ICSI sonrası gebelik oranları; transfer edilen embriyo, endometrium kalitesi, oosit kalitesi gibi başka faktörlerden etkilenmesi veya iyi sperm seleksiyonu ile OAT'ye rağmen ICSI ile fertilizasyonun sağlanması sebebi ile OAT'nin tek başına gebelik oranlarına etkisinin ortadan kalktığı değerlendirilmiştir.

6.SONUÇ

Çalışmada spermogram değerlendirmesinde OAT tanısı almış ve Normozoospermi tanısı almış infertil gruplara ait bilgiler edinildi.

Medicana International İstanbul Hastanesi Tüp Bebek Merkezi'ne ait erkek infertilitesi OAT nedenli olan hasta gruplarında kadın yaşı 40 ve altı olmak şartı ile KOH ile geliştirilen foliküllerden aspire edilen oosit sayısı, MII sayısı, fertilizasyon sayısı, gebelik oranları hakkında verilere dayalı olarak hesaplamalar yapıldı. Yapılan hesaplamalara göre oranlar elde edildi.

Kadın yaşı da gebeliğin oluşması açısından önemi olduğundan analiz 35 yaşının altı ve 35-39 yaş olmak üzere subgruplarda incelendi. Ayrıca embriyo transfer sayısına göre subgruplamalar yapıldı. Sonuçlar erkek infertilitesi olmayan NR sperm analiz sonucuna sahip grup ile karşılaştırıldı.

Çıkan sonuçlara göre fertilizasyon sayısı ve yüzdesi hakkında 35 yaş altı gruplarda NR hasta grubunda fertilizasyon oranı %69, OAT hasta grubunda %55 olarak P değeri 0.72 olarak bulunmuştur. Yaş grubu 35-39 yaş arasında NR hasta grubunda fertilizasyon oranı %70 iken OAT hasta grubunda %58, P değeri 0.192 bu nedenden NR ve OAT hasta grupları arasında fertilizasyon oranı için fark bulunurken; gebelik oranı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Gebelik oranlarına bakıldığında NR hasta grubunda 35 yaş altı 1645 hastanın 1457'sine embriyo transferi yapılmış, gebelik oranı %45 olarak elde edilmiştir. OAT hasta grubunda 35 yaş altı 708 hastanın 650'sine embriyo transferi yapılmış, gebelik oranı %44 elde edilmiştir. NR hasta grubunda 35-39 yaş arası 1501 hastanın 1362'sine embriyo transferi yapılmış gebelik oranı %43 elde edilmiştir. OAT hasta grubunda 35-39 yaş arası 734 hastanın 423'üne embriyo transferi yapılmış gebelik oranı %45 elde edilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre çift embriyo transferi yapılan gruplarda gebelik oranı daha yüksek bulundu. NR hasta grubunda 35 yaş altı 1082 hastaya tek embriyo transferi yapılmış, gebelik oranı %48 olarak hesaplanmıştır. NR hasta grubunda 35 yaş altı çift embriyo transferi yapılan 375 hasta için gebelik oranı %43 olarak bulunmuştur. OAT hasta grubunda 35 yaş altı 132 hastaya embriyo transferi yapılmış, gebelik oranı %46 olarak bulunmuştur. OAT hasta grubunda 518 hastaya

embriyo transferi yapılmış, gebelik oranı %45 olarak hesaplanmıştır. NR hasta grubunda 35-39 yaş aralığında 357 hastaya tek embriyotransferi yapılmış, %34 gebelik elde edilmiştir. NR hasta grubunda 35-39 yaş arasında 1005 hastaya çift embriyo transferi yapılmış %57 oranında gebelik oranı elde edilmiştir. OAT hasta gruplarında 35-39 yaş arası tek embriyo transferi yapılan 126 hasta için %46 gebelik oranı elde edilirken; aynı yaş grubunda 297 embriyo transferi yapılan OAT grubu hasta için gebelik oranı %47 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre özellikle 35-39 yaş arasında çift embriyo transferi ile gebelik oranlarının daha yüksek olduğu görüldü.

Çalışma sonunda erkek infertilitesinin OAT kaynaklı olduğu çiftler ile erkeğin NR değerlere sahip olduğu infertil çiftler arasında embriyo oluşumu ve gelişimi açısından fark bulunmakla beraber gebelik oranı açısından bir fark olmadığı görüldü.

OAT olgularında morfolojik kriterleri açısından iyi sperm seçiminin ve olguların tümünde ICSI uygulanmasının OAT nin infertiliteye etkisinin kompanse edilmesine imkan verdiği değerlendirildi.

OAT olgularında sperm seleksiyonu konusunda ileri araştırmalar gerekli ve faydalı görülmektedir.

7.KAYNAKLAR

- [1] Gardner D, In Vitro Fertilization Pratik Yaklaşım, Serdaroğlu H (Çev), Doğan Tıp Kitapevi;2009
- [2] Delilbaşı L, A'dan Z'ye Tüp Bebek Laboratuvarı, İstanbul, Veri Medikal Yayıncılık; 2008
- [3] Moore K.L, Persaud T.V.N, Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi, Dalçık H (Çev), Yıldırım M (Çev), 2. Basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi; 2009
- [4] Kadioğlu A, WHO Laboratuvar El Kitabı İnsan Semeninin İncelenmesi ve İşlemlerden Geçirilmesi, Türk Üroloji Derneği, 5. Basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi; 2010
- [5] Lu YH, Gao HJ, Li BJ, Zheng YM, Ye YH, Qian YL, Xu CM, Huang HF, Jin F, Different sperm sources and parameters can influence intracytoplasmic sperm injection outcomes before embryo implantation, J Zbejiang Univ Sci B, 2012 Jan; 13(1):1-10
- [6] Tsai CC, Huang FJ, Wang LJ, 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 Sep; 96(3):567-71
- [7] Oehninger s, Chaturvdi S, Taner J, Morshedi M, Mayer J, Lanzendorf S, Muasher S, Semen quality is there a paternal effect on pregnancy outcome in in-vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection?, Hum Reprod, 1998 Aug; 13(18):2161-4
- [8] Krause W, Andrologic indications for in vitro fertilization: is there a true therapeutic gain?, Hautarzt, 1989 Dec; 40(12):741-4
- [9] Mercan R, Lanzendorf SE, Mayer J Jr, Nassor A, Muasher SJ, Oehninger S, The outcome of clinical pregnancies following intracytoplasmic sperm injection is not affected by semen quality, Andrologia, 1998 Mar- Apr; 30(2):91-5
- [10] Khalili MA, Halvaei I, Ghazali S, Razi MH, Performing ICSI with commercial microinjection pipettes enhanced pregnancy rates, Turk J Med Sci, 2017 Jun 12; 47(3): 801-805

- [11] Zini A, Boch PV, Al-Malki AH, Schlegel PN, Use of testicular sperm for ICSI in oligozoospermic couples: how far should we go?, *Hum Reprod*, 2017 Jan; 32(1):7-13
- [12] Zheng J, Lu Y, Qu X, Wang P, Zhao L, Gao M, Shi H Jin X, Decreased Sperm Motility Retarded ICSI Fertilization Rate In Severe Oligozoospermia But Good-Quality Embryo Transfer Had Achieved The Prospective Clinical Outcomes, *PLoS One*, 2016 Sep 23; 11(9): e0163524
- [13] Turhan N, Pekel A, Ayrım A, Bayrak Ö, ICSI outcome in severely oligoasthenozoospermic patients and its relationship to prewash progressive sperm motility, *Turk J Med Sci*, 2011; 41(6):995-999
- [14] Özgür BC, Eroğlu M, Obezite ve infertilite, *Androloji Bülteni*, 2012;51. Sayı; URL: <http://file.lookus.net/androlojibulteni>
- [15] Nordhoff V, Fricke RK, Schüring An, Zitzmann M, Kliesch s, Treatment strategies for severe oligoasthenoteratozoospermia (OAT) (0.1 million/ mL) patients, *Andrology*, 2015 Sep; 3(5): 856-63
- [16] Allahbadia GN, Chaula MM, Das RB, Ghandi GN, Garica EV, Merchante R, Assisted Reproductive Techniques (ART), 2. Educ, Jaypee Brothers Medical Publishers, India; 2017
- [17] Loutradi KE, Tarlatzis BC, Govlis DG, Zepicidis L, et all, The effects of sperm quality on embryo development after intracytoplasmic sperm injection, *J Assist Reprod Genet*, 2006 Feb; 23(2):69-74
- [18] Stegen C, van Rumste ME, J Mol BV, Koks CA, *Fertility and Sterility*, 2012; 98(6): 1438-42
- [19] Moon SY, Choi YM, Kim SH, Oh Sk, Suh CS, Lee JY, Jung BJ, Kim HS, Ryu BY, Pang MG, Kim JG, Jee BC, Choi SM, Intracytoplasmic sperm injection in patients with past history of failed or poor fertilization in previous IVF-Et cycles: Comparison with patients with severe male factor, *Korean J Obstet Gynecol*, 1999 Feb; 42(2): 264-272
- [20] Klement AH, Rovner E, Yekutieli D, Gheter Y, et. All, Embryo quality and implantation rates are not influenced by total motile count values in an ICSI programmed: a novel point of view, *Int J Mol Epidemiol Genet*, 2012; 3(3): 205-212

[21] Science Photo Library <http://www.sciencephoto.com/>

[22] Özgök Y, Kilciler M, Durmuş M, Tahmaz L, Soydan H, Erduran D, Oligospermik hastalarda yardımcı üreme teknikleri öncesinde sperm fonksiyonlarının düzenlenmesi, Türk Üroloji Dergisi, 2001; 27(3); 300-3007

[23] Erberelli F, Salgado RM, Pereira DH, Wolff P, Hyaluronan- binding system for sperm selection enhances pregnancy rates in ICSI cycles associated with male factor infertility, JBRA Assist Reprod, 2017 Feb 1; 21(1)2-6

8. TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı yapmam için izin veren Medicana International Hastanesi Tüp Bebek Merkezi Sorumlusu Doç. Dr. Selman LAÇİN ve Laboratuvar Sorumlusu Bio. Özlem SONER'e yardımları için teşekkür ederim.

Çalışma için fikirlerini esirgenemeyen Yeni Yüzyıl Üniversitesi Öğretim Üyelerinden Doç. Dr.Meriç KARACAN'a teşekkür ederim.

Destekleri için Yeni Yüzyıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü Prof. Dr. Ersi KALFOĞLU'na teşekkür ederim.

Bir yıldır tüm sıkıntılarımda yanımda olan tez danışmanım Prof. Dr. M. Gürkan ARIKAN'a yardımları için teşekkür ederim.

Her zaman benimle olan, desteklerini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

9. EKLER



T.C.
Istanbul
YENİ YÜZYIL
ÜNİVERSİTESİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: 24.03.2017/018
Konu: Prof. Dr. Murat Gürkan Arıkan'ın
etik kurul kararı

İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

İlgi :15.03.2017 tarihli yazınız

Sorumlu araştırmacılığını Prof. Dr. Murat Gürkan Arıkan'ın üstlendiği Biyolog Gözde Akçaoğlu'nun yardımcılığında gerçekleştirilecek olan "İnfertil Çiftlerde Erkek Faktörünün Embriyo Gelişimi ve İmplantasyon Üzerine Etkisinin Retrospektif Araştırılması" başlıklı araştırma önerisi hakkında ilgi yazınız ve ekleri 23 Mart 2017 tarihinde toplanan Üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup, etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Gereğini saygılarımla arz ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ünal
İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

EK:
Etik kurul Değerlendirme Formu

GİRİŞİMSEL OLMAYAN İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRESİ:	İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi Merkez Mah. Çukurçeşme Caddesi No:51 Gaziosmanpaşa İstanbul
TELEFON	(0212) 615 38 38
FAKS	(0212) 615 38 49
E-POSTA	yyuetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“İnfertil Çiftlerde Erkek Faktörünün Embriyo Gelişimi ve İmplantasyon Üzerine Etkisinin Retrospektif Araştırılması”		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Murat Gürkan Arıkan		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum		
	KOORDİNATÖRÜN UNVANI/ADI/SOYADI	-		
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI	-		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Medicana International İstanbul Hastanesi Tüp Bebek Merkezi		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Beylikdüzü cad. No:3 Kat 3 Tüp Bebek Merkezi Beylikdüzü/İSTANBUL		
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-		
UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/> DOKTORA TEZİ <input type="checkbox"/> YÜKSEK LİSANS TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/> YANDAL UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/> DİĞER: PROJE ÇALIŞMASI <input type="checkbox"/>		
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	<input type="checkbox"/> FAZ 1 <input type="checkbox"/> FAZ 2 <input type="checkbox"/> FAZ 3 <input type="checkbox"/> FAZ 4 <input type="checkbox"/> Gözlemsel ilaç çalışması <input type="checkbox"/> Tıbbi cihaz klinik araştırması <input type="checkbox"/> İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları <input type="checkbox"/> İlaç dışı klinik araştırma <input type="checkbox"/> Anket çalışması <input checked="" type="checkbox"/> Retrospektif (geriye dönük) araştırma <input type="checkbox"/> Girişimsel (invaziv) olmayan klinik araştırma <input type="checkbox"/> Rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle (kan, idrar, gayta, doku, görüntü gibi) yapılan çalışma <input type="checkbox"/> Hemşirelik faaliyetlerinin sınırı içerisinde yapılan araştırma <input type="checkbox"/> Vücut fizyolojisi çalışması <input type="checkbox"/> Antropometrik ölçümlere dayalı çalışma <input type="checkbox"/> Yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi çalışması Diğer <input type="checkbox"/> Diğer ise belirtiniz:			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet ÜNAL
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

İRİŞİMSEL OLMAYAN İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"İnfertil Çiftlerde Erkek Faktörünün Embriyo Gelişimi ve İmplantasyon Üzerine Etkisinin Retrospektif Araştırılması"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŐ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŐÜRÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	ŐİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>					
	BİYOLOĞİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 018	Tarih: 24.03.2014					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araőtırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araőtırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŐKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr. Mehmet ÜNAL

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Gül BAKTIR	Farmakoloji	İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ahmet KÖROĞLU	Anestezi ve Reanimasyon	İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi GOP Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Mehmet ÜNAL	Fizyoloji	İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. AyŐe KAFKASLI	Kadın Hastalıkları	İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi GOP Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Tuba GÜNEL	Moleküler Biyoloji ve Genetik	T.C İstanbul Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Ahmet MİDİ	Patoloji	BahçeŐehir Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Nurten DAYIOĞLU	Biyoistatistik	İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Ayten ARIKAN	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Gökhan YaŐar DURAN	Hukuk	İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mustafa GÜMÜŐ		Emekli	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet ÜNAL

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

10. ÖZGEÇMİŞ

ADI SOYADI: Gözde AKÇAOĞLU

1.GENEL BİLGİLER

DÜZENLEME TARİHİ	08/01/18		
T.C. KİMLİK NO	34028389984		
DOĞUM YERİ VE YILI	Fatih /10.07. 1989		
GÖREV YERİ	Medicana International İstanbul Hastanesi		
GÖREV UNVANI	Biyolog		
YAZIŞMA ADRESİ	Cumhuriyet Mah. Basınoğa Sitesi Martı A Blok Kat 4 Daire 20 Beylikdüzü /İST		
TEL		GSM	0539 333 39 667
E-POSTA	gozdeakcaoglu@gmail.com	FAX	

2. EĞİTİM BİLGİLERİ

MEZUNİYET TARİHİ	ÜNİVERSİTE-FAKÜLTE-BÖLÜM/ANABİLİM DALI
2007-2011	Fatih Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü
2015-Devam	Yeniyüzyıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Embriyoloji Yüksek Lisans

3. ARAŞTIRMA PROJELERİ DENEYİMİ

PROJE ADI	KURUM	TARİH	GÖREV*	PROJE TÜRÜ**
Nanoboyuttaki Değişimlerin Hayatımızdaki Yansımalarına Değişik Bir Örnek: eNOS Gen Polimorfizmleri ve Değişik Gruplarda Genotip Fenotip Korelasyon Çalışmaları	Fatih Üniversitesi	2010	Araştırmacı	Kurumsal

* (Yürütücü, Araştırmacı/Uzman, Danışman, Bursiyer, Diğer)

** (Kurumsal, Ulusal, Uluslararası)