



T.C.

İSTANBUL YENİYÜZYIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
KLİNİK EMBRİYOLOJİ PROGRAMI

**AZOOSPERMİK HASTALARDA TESTİKÜLER SPERMATOZOA  
KULLANILARAK YAPILAN ICSI UYGULAMA SONUÇLARININ OVER  
YANITIYLA İLİŞKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SEDA KAYA**

Tez Danışmanı

**Prof. Dr. Ersi Kalsoğlu**

**Doç. Dr. Meriç Karacan**

İSTANBUL

Mayıs 2017



T.C.

İSTANBUL YENİYÜZYIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
KLİNİK EMBRİYOLOJİ PROGRAMI

**AZOOSPERMİK HASTALARDA TESTİKÜLER SPERMATOZOA  
KULLANILARAK YAPILAN ICSI UYGULAMA SONUÇLARININ OVER  
YANITIYLA İLİŞKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SEDA KAYA**

Tez Danışmanı

**Prof. Dr. Ersi Kalfoğlu**

**Doç. Dr. Meriç Karacan**

İSTANBUL

Mayıs 2017

## TEŐEKKÜR

Tez çalışmam boyunca değerli bilgilerini ve desteğini benden esirgemeyen, sonsuz bir sabır ve anlayıő ile bana her daim yardımcı olan sevgili hocam ve tez danıőmanım **Doç. Dr. Meriç Karacan**'a , çalıőmamda değerli bilgilerini benimle paylaőıp destek olan sevgili hocam **Prof. Dr. Tülay İrez**'e, sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Ayrıca hayatım boyunca bana her alanda destek olan sevgili annem baőta olmak üzere aileme ve her konuda her zaman tüm desteğiyle yanımda olan sevgili eőime sonsuz teőekkürlerimi sunuyorum.

**T.C.**  
**YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ**  
**Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Klinik Embriyoloji yüksek lisans programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Tez savunma tarihi: 10/05/2017**

**Prof.Dr. Tülay İrez**  
**Biruni Üniversitesi**  
**Tıp Fakültesi**  
**Jüri Başkanı**

**Prof. Dr. Ersi Kalsoğlu**  
**İstanbul Yeni Yüzyıl**  
**Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Üye**

**Doç. Dr. Meriç Karacan**  
**İstanbul Yeni Yüzyıl**  
**Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Üye**

**Prof. Dr. İmer Okar**  
**İstanbul Yeni Yüzyıl**  
**Üniversitesi Eczacılık Fakültesi**  
**Üye**

**Yrd. Doç. Dr. Defne Gümüş**  
**İstanbul Yeni Yüzyıl**  
**Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Üye**

## **BEYAN**

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

**Seda Kaya**

## İÇİNDEKİLER

<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	v
<b>KISALTMALAR</b> .....	vii
<b>ÖZET</b> .....	1
<b>ABSTRACT</b> .....	2
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	3
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	5
2.1. Erkek İnfertilitesi.....	5
2.1.1 Sperm Yeterliliğinin Değerlendirilmesi .....	6
2.1.2 Azoospermik Hastanın Değerlendirilmesi .....	8
2.1.3 Mikro TESE Tekniği.....	13
2.1.4 Taze veya Dondurulup- Çözülmüş Testiküler Sperm .....	14
2.1.5 Histopatolojik Değerlendirme .....	15
2.2 Kadın İnfertilitesi.....	16
2.2.1 Overyan Fizyoloji ve Follikülogenez.....	16
2.2.2 Ovulasyonun değerlendirilmesi.....	18
2.2.3 Over Rezervi Değerlendirilmesi .....	19
2.2.4 Oosit Kalitesinin Değerlendirilmesi.....	25
2.2.5 Embriyo Kalitesinin Değerlendirilmesi .....	25
2.3 Yardımcı Üreme Teknikleri .....	27
2.3.1 Kontrollü Overyan Hiperstimülasyon.....	28
2.3.2 Monitorizasyon .....	28
2.3.3 Luteal Faz Desteği.....	29
2.3.4 Oosit Toplanması.....	30
2.3.5 Gamet Hazırlanması ve Kültürü.....	30
2.3.6 Embriyo Transferi .....	30
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	32
3.1 Çalışma popülasyonu.....	32
3.2 Ovaryum uyarılması .....	33
3.3 İstatistik Analizler .....	34
<b>4. BULGULAR</b> .....	35
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	42

<b>6. SONUÇ</b> .....	46
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	47
<b>8. EKLER</b> .....	57
Etik kurul raporu.....	57
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b> .....	59



## TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

<b>Tablo 1:</b> Normal Spermioyogram Parametreleri.....	7
<b>Tablo 2:</b> Spermelerde Motilite ve Canlılığın Dondurma Öncesi ve Sonrası Değerleri.....	14
<b>Tablo 3:</b> NOA' lı olan hastaların histopatoloji bulguları.....	35
<b>Tablo 4:</b> Ovaryum stimülasyon karakteristikleri ve hasta demografikleri.....	40





## ŞEKİLLER DİZİNİ

## Sayfa No

<b>Şekil 1:</b> Non-obstrüktif azoospermik erkekte tubul içerisinde spermatogenetik seriye ait tüm hücreler.....	10
<b>Şekil 2:</b> Non-obstrüktif azoospermik erkekte matürasyon arresti. Tubul içerisinde bazal membran üzerinde spermatogoniumlar (siyah oklar) ve lümeneye doğru sadece spermatidler (kırmızı oklar) gözlenmektedir.....	10
<b>Şekil 3:</b> Non-obstrüktif azoospermik erkekte tubul içerisinde sadece sertoli hücreleri izlenmektedir (Sertoli cell only) Tubul dışında ise ileri derecede Leydig hücre hiperplazisi görülmektedir.....	10
<b>Şekil 4:</b> m-TESE'de sperm içeren opak ve dolgun seminifer tübüllerin görünümü (A) ve seminifer tübüllerin petri içerisinde mekanik olarak ayrıştırılması (B).....	14
<b>Şekil 5:</b> Dondurulan sperm örnekten,çözme (A) sonrasında yapılan ICSI ile gelişen iyi kalite ve ara kalite embriyolar (B).....	15
<b>Şekil 6:</b> Antral folliküllerin görünümü.....	24
<b>Şekil 7:</b> 2. günde gelişen 4 blastomerli iki embriyodan üstteki Grade I, alttaki ise Grade III embriyodur (A) ve 3. Günde 8 hücreli Grade I embriyo (B). Kalitesi Grade II olarak belirlenen iki embriyo (C) ve 3. günde kötü gelişim gösteren ve transfer edilmeyen Grade IV embriyolar (D).....	27
<b>Şekil 8:</b> Antral follikül sayısı ile canlı doğum arasındaki korelasyon.....	36
<b>Şekil 9:</b> Antral follikül sayısı ile canlı doğum arasındaki ilişki (eşik değer=8).....	37
<b>Şekil 10:</b> Testiküler spermatozoa ile yapılan ICSI sikluslarında toplanan oosit sayısı ile canlı doğum arasındaki korelasyon.....	38
<b>Şekil 11:</b> Toplanan oosit sayısı ile canlı doğum oranı arasındaki ilişki.....	39

## KISALTMALAR

<b>AFS</b>	:Antral Follikül Sayısı
<b>AMH</b>	:Anti-müllerian Hormon
<b>CCCT</b>	:Klomifen sitrat uyarı testi
<b>CDO</b>	:Canlı Doğum Oranı
<b>E<sub>2</sub></b>	:Estradiol
<b>EFORT</b>	:Eksojen FSH over rezervi testi
<b>FSH</b>	:Follikül Stimüle edici Hormon
<b>GAST</b>	:GnRH agonist uyarı testi
<b>GnRH</b>	:Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
<b>hCG</b>	:Human Koryonik Gonadotropin
<b>hMG</b>	:Human Menopozal Gonadotropin
<b>HSG</b>	:Histerosalpingografi
<b>ICSI</b>	:İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
<b>IVF</b>	:İn Vitro Fertilizasyon
<b>KOH</b>	:Kontrollü Overyan Hiperstimülasyon
<b>LH</b>	:Lüteinize edici Hormon
<b>MESA</b>	:Mikro-Epididimal Sperm Aspirasyonu
<b>m-TESE</b>	:Mikrodiseksiyon Testiküler Sperm Ekstraksiyonu
<b>NOA</b>	:Non-Obstrüktif Azoospermi
<b>OA</b>	:Obstrüktif Azoospermi
<b>OHSS</b>	:Overyan Hiperstimülasyon Sendromu
<b>OPU</b>	:Oosit toplama işlemi
<b>PESA</b>	:Perkütan Sperm Aspirasyonu
<b>PGD</b>	:Preimplantasyon Genetik Tanı
<b>ROC</b>	:Alıcı İşlem Karakteristikleri
<b>SCOS</b>	:Sertoli Cell Only Syndrome
<b>TESE</b>	:Testiküler Sperm Ekstraksiyonu
<b>TUR-ED</b>	:Transüretal Ejakülator Kanal Rezeksiyonu
<b>TV-USG</b>	:Transvajinal Ultrasonografi

**USG** :Ultrasonografi  
**YÜT** :Yardımcı Üreme Teknikleri  
**WHO** :Dünya Sağlık Örgütü



## ÖZET

### **Seda Kaya, Azoospermik Hastalarda Testiküler Spermatozoa Kullanılarak Yapılan ICSI Uygulama Sonuçlarının Over Yanıtıyla İlişkisi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2017.**

Bu çalışmada testiküler spermle intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu tekniği uygulanmış (ICSI) toplam 340 çift retrospektif olarak değerlendirilmiştir. ICSI motil testiküler spermatozoa kullanılarak yapılmıştır. Testiküler spermatozoalar obstrüktif azoospermi (OA) tanısı koyulan 89 erkekten ve non-obstrüktif azoospermi (NOA) tanısı koyulan 251 erkekten toplanmıştır. 40 yaş ve altı kadınlar çalışmaya dahil edilmiştir. Ovulasyon indüksiyonu için gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) antagonist protokolü kullanılmıştır. Antral follikül sayısı (AFS), bazal follikül stimüle edici hormon (FSH), kadın yaşı ve oosit sayısı ile canlı doğum oranı (CDO) arasındaki ilişki simple linear regression analizi ile yapılmıştır. Alıcı işlem karakteristikleri (ROC) eğrileri CDO' nun aşırı azaldığı durumlarda tespit için oluşturulmuştur.

AFS ile toplanan oosit sayısı testiküler spermatozoa ile yapılmış ICSI sikluslarında siklus başına CDO oranı ile ilişkili bulunmuştur. Bazal FSH seviyesi, kadın yaşı ile CDO arasında korelasyon bulunamamıştır.  $AFS < 8$  kadınlarda  $AFS \geq 8$  kadınlara oranla önemli ölçüde CDO düşük bulundu. Bundan bağımsız olarak  $<7$  oosit toplanmış sikluslarda oosit sayısı  $\geq 7$  olan sikluslara oranla CDO daha düşüktü. 1 yada 2 oositle yapılan sikluslarda CDO en düşüktü (%8.3 ve %8.3), fakat bu oranlar 3,4,5 ve 6 oosit sayısına sahip sikluslardan istatistiksel olarak farklı değildi (%14.2, %17.2, %18.5, %17.6,  $p=0,810$ ). Oosit sayısı  $<7$  olan, 37 siklusda transfer edilecek embriyo oluşmadı (37/167, %22.1). Buna karşılık oosit sayısı  $\geq 7$  olan, 18 siklusda transfer edilecek embriyo oluşmadı (18/173, %10.4,  $p<0.01$ ).

**Anahtar kelimeler:** Obstrüktif azoospermi, Non-obstrüktif Azoospermi, Mikrodiseksiyon Testiküler Sperm Ekstraksiyonu, Testiküler Spermatozoa, Antral Follikül Sayısı, İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu, Canlı Doğum Oranı

## **ABSTRACT**

### **Seda Kaya, Outcome Of ICSI With Testicular Spermatozoa Obtained Through Microscopically Assisted Testicular Sperm Extraction In Relation To The Ovarian Response, Health Sciences Institute, 2017.**

A total of 340 women  $\leq 40$  years old who underwent intracytoplasmic sperm injection (ICSI) treatment with testicular sperm were enrolled only for one cycle. ICSI was performed with motile testicular spermatozoa obtained from 89 men with obstructive azoospermia (OA) and 251 men with nonobstructive azoospermia (NOA). gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist protocol was used for ovulation induction. Simple linear regression was carried out to analyze relationship between the antral follicle count (AFC), basal follicle-stimulating hormone (FSH), women's age and number of oocytes, and the live birth rate (LBR). Receiver operator characteristic (ROC) curves were formed to detect a cut-off numbers below which LBR was significantly decreased.

Significant correlations were found between AFC and the number of oocytes retrieved, and the LBR per cycle started in ICSI cycles with testicular spermatozoa. Correlation was not present between basal FSH level and women's age, and the LBR. The LBR was significantly lower in women with  $AFC < 8$  than those with  $AFC \geq 8$ . Independently, the LBR was significantly lower in cycles with  $< 7$  oocytes retrieved compared to those with  $\geq 7$  oocytes. LBRs were the lowest in cycles with one or two oocytes available (8.3% and 8.3%, respectively), but these rates were not statistically different than cycles with 3,4,5 and 6 oocytes (14.2%, 17.2%, 18.5%, 17.6%, respectively,  $p=0,810$ ). Embryo transfer was not achieved in 37 cycles with  $< 7$  oocytes (37/167, 22.1%) and 18 cycles with  $\geq 7$  oocytes (18/173, 10.4%) because of the absence embryos available following ICSI ( $p < 0.01$ ).

**Keywords:** Obstructive Azoospermia, Nonobstructive Azoospermia, Microscopically Assisted Testicular Sperm Extraction, Testicular Spermatozoa, Antral Follicle Count, Intracytoplasmic Sperm Injection, , Live Birth Rate

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erkeklerin %1' inde ve infertil çiftlerin %10-15' inde bulunan azoospermi duktal sistemin bozulması (obstrüktif azoospermi) veya sperm üretiminde yetersizlik (obstrüktif olmayan azoospermi) sebep olabilir. ICSI testiküler spermle hem OA hem NOA' lı hastalarda azoospermi tedavisi için başarılı şekilde kullanılmaktadır (1). Testiküler sperm NOA' lı erkeklerde mikrodiseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu (m-TESE) ile elde edilmektedir (2). Buna rağmen özellikle düşük testis hacmine sahip erkeklerde tekrarlanan çok sayıda biyopsi; intratestiküler hematoma, fibrozis ve testosteron seviyesinin azalması gibi riskler doğurabilmektedir (3). m-TESE ilk olarak Schlegel ve ark., tarafından testislere daha az zarar vererek sperm toplanmasını maksimum hale getirmek için kullanılmıştır (4). Yinede bu prosedür invaziv bir prosedürdür ve çeşitli komplikasyonlara sebebiyet verebilir. Bu sebeple m-TESE ile ICSI siklusuna girecek çiftlerin riskler ve kazançlar bakımından düzgün şekilde bilgilendirilmesi gerekmektedir (4-6).

Motil ve matür testiküler spermatozoanın bulunması ICSI siklusunun başarısı açısından önemli bir faktördür. NOA' lı erkeklerden elde edilen testiküler spermatozoa ile düşük implantasyon oranları rapor edilmiş olsada (7,8) diğer bazı çalışmalar ejaküle edilmiş spermatozoa ile kıyaslanabilir gebelik oranları rapor etmiştir (9,10). Ayrıca kadınların yaşı ve ovaryum yanıtı azoospermik hastalarda ICSI başarısı için önemli faktörler arasında gibi görünmektedir. Bu parametrelerin değerlendirilmesi girişimin başarısını öngörebilmekte ve tedavi öncesi yararlı bilgiler sağlamaktadır. Özellikle ICSI için kullanılacak oosit sayısı başarıyı öngörmeye yardımcı olabilir.

İnfertilide için başvuran kadınlarda zayıf oosit yanıtı olması durumlarında son 10 yılda %9-24 arasında artış beklenmektedir (11). Buna rağmen in vitro fertilizasyon (IVF) siklusuna giden kadınlarda zayıf oosit yanıtının evrensel bir tanımı henüz yapılmamıştır. Bazı yayınlarda genel olarak yetersiz ovaryum yanıtı veya oosit sayısının <4 olması sebebiyle

siklusun iptal edilmesi zayıf ovaryum yanıtı olarak nitelendirilmektedir (12-14). Zayıf oosit yanıtı kadınların sadece %6' sı canlı doğum gerçekleştirebilmektedir (15,16). Ovaryum yanıtını önceden tahmin etmeye yönelik serum bazal FSH, anti-müllerian hormon (AMH), inhibin B, estradiol seviyesi ve AFS gibi bazı testler yaygın olarak uygulanmaktadır. AMH ve AFS ovaryum rezervini tahmin etmede en iyi sonuçları veriyor gibi görünmektedir (17,18).

Ejeküle edilmiş spermatozoa ile IVF siklusunda düşük ovaryum rezervinin negatif etkisi birçok çalışmada rapor edilse de (16) sadece az sayıda çalışmada toplanmış oosit sayısı ile testiküler spermatozoa ile ICSI siklusu başarısı arasındaki ilişki araştırılmıştır (19-22). Klinik gebelik oranlarının m-TESE yapılan ICSI sikluslarında toplanan oosit sayısından etkilendiği bulunmuştur. Önemli ölçüde azalmış gebelik oranı (%7.1) dondurulup çözülmüş testiküler spermatozoa uygulanmış oosit sayısı  $\leq 4$  olan kadınlarda gözlenmiştir (21). Başka bir çalışmada ise testiküler spermatozoa enjekte edilmiş oosit sayısı  $< 8$  olan hastalarda klinik gebelik oranı önemli ölçüde azalmıştır (22).

Bu tez çalışmasında retrospektif olarak testiküler spermatozoa kullanılan ICSI sikluslarında; AFS, bazal FSH seviyesi, kadın yaşı ve toplanan oosit sayısı ile CDO arasındaki korelasyon araştırılmıştır. Böylece kadından kaynaklanan özelliklerin, m-TESE yapılan ICSI sikluslarında tedavi sonucunu nasıl etkileyeceği incelenerek çiftlerin bilgilendirilmesi hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Reproduktif çağda olan çiftlerin bir yıl süre boyunca herhangi bir korunma yöntemi olmaksızın, düzenli bir cinsel yaşama rağmen (haftada iki kez beraberlik) gebelik oluşmaması durumu infertilite olarak tanımlanır. İnfertilite çiftlerin %15' ini etkilemektedir. İnfertil çiftlerin %30-40' ında erkek faktörü görülürken, %40-50' sinde kadın faktörü görülmektedir. Erkek ve kadın faktörünün bir arada görüldüğü çiftlerin oranı %20-25, infertilite nedeni açıklanamayan çiftlerde ise oran %15'dir.

İnfertilitede yaş çok önemli bir faktördür. Kadınlarda fertilitite oranları 20-25 yaşlar arasında maksimum seviyelerdeyken 30-32 yaşlar arasında rölatif bir azalma görülür ve 40 yaş sonrasında da hızla düşer. Erkek fertilitesi ise 20-30 yaşlarında çok yüksekken, 40 yaşından sonra az bir şekilde azalır ve ilerleyen yaşlarda da devam eder (23,24).

### 2.1. Erkek İnfertilitesi

Erkek infertilitesinin nedenleri cinsel faktörler, ürogenital enfeksiyonlar, konjenital anomaliler, varikosel, endokrin bozukluklar, immünolojik faktörler, diğer hastalıklar, idiyopatik semen bozuklukları veya açıklanamayan infertilitedir.

Erkek infertilitesini anatomik olarak pretestiküler, testiküler ve posttestiküler nedenler olmak üzere 3 ana başlıkta incelenebilmektedir.

1) Pretestiküler nedenler: Kromozomal (Klinefelter sendromu, Kallman sendromu, Y mikrolelesyonu, Kistik Fibroz), hormonal (hipogonadotropik hipogonadizm, hiperprolaktinemi), koital (erektile disfonksiyon, endokrin, nöral, ejakulatuar yetmezlik (psikoseksüel, ilaç, cerrahi) nedenler bu gruptandır.

2) Testiküler nedenler: Konjenital (inmemiş testis, immotil silia, vas deferens yokluğu), infeksiyon (orşitis), vasküler (torsiyon, varikosel),



antispermatojenik ilaçlar (kemoterapi, x-ray), immünolojik, tümör (germ hücreli tümörler, testiküler mikrolithiazis), idiyopatik nedenler bu gruptandır.

3) Posttestiküler nedenler: Obstrüktif (epididimal, vazal) ve aksesuar bez infeksiyonları bu gruba dahildir.

Erkek infertilitesi değerlendirilmesi anamnez, fizik muayene ve ejakülatın laboratuvarında incelenmesini içermektedir. Uygulanan testler ise; klasik semen analizi, endokrin değerlendirme, postejakulatuar idrar analizi, ultrasonografi, semen ve spermle ilgili özel testler ve genetik taramadır (25,26,27).

### 2.1.1 Sperm Yeterliliğinin Değerlendirilmesi

#### 2.1.1.1 Semen Analizi

Erkek fertilizasyon potansiyelinin incelenmesi amacıyla en az 4-6 hafta arayla uygun yapılmış 2 semen analizi yapılmalıdır. Klasik semen analizi için incelenecek ejakülat cinsel perhiz sonrası mastürbasyon ile steril bir kaba alınmalı ve örnek en geç 30 dakika içerisinde tetkik yapılacak laboratuvara getirilmelidir. Cinsel perhiz süresi en fazla 7 gün olmalıdır. Ejakülatın makroskopik görünümü, miktarı, likefaksiyon zamanı, viskozitesi ve pH' si incelenir. Semen analizinin en önemli kısmı mikroskopik incelemedir. Mikroskopik değerlendirme sonucunda spermiyogram dünya sağlık örgütü (WHO) parametrelerine göre yorumlanır (Tablo 1) (24,25).

Mikroskopik incelemede sperm sayısı, motilite, yuvarlak hücre sayısı, aglütinasyonun varsa derecelendirilmesi, morfoloji ve yuvarlak hücrelerin sınıflandırılması gözlemlenir. En popüler sperm sayım kamaraları; hemositometre, standart sayım, makler kamarası, cellview'dir.

Sperm konsantrasyonu, total ejakülattaki 1 ml' deki sperm sayısıdır. Spermin sayısı, hemositometrede seyreltilerek, Makler sayım kamerasında seyreltilmeden incelenir. Makler kamarasında güvenilirlik için uygun olan 100

karedeki spermleri saymaktır. Normal sperm konsantrasyon değeri 20 milyon/ml olarak belirtilmektedir. Kullanılan alete göre, tek karedeki ortalama sperm sayısı temel alınıp sayım milyon/ml olarak belirtilir (25).

**Tablo 1:** Normal Spermiyogram Parametreleri (25)

Değişken	Normal Parametre
Semen volümü (ml)	1.5
Total sperm sayısı	39 (milyon)
Sperm konsantrasyonu	15 (milyon/mL)
Total motilite	40 (%)
Progressive motilite	32 (%)
Vitalite	58 (canlı sperm, %)
Sperm morfolojisi	4 (normal formlar, %)
pH	>7.2
Peroksidaz-pozitif lökosit	<1.0 (milyon / ml)
MAR testi	<50 (%)
Immunobead testi	<50 (%)
Seminal çinko	>2.4 (µmol/ejakülat)
Seminal fruktoz	>13 (µmol/ejakülat)
Seminal nötral glukozidaz	>20 (mU/ejakülat)

Semen değişkenleri için kullanılan terimler 7 gruba ayrılır (28,29).

- 1) Normozoospermi: Referans değerlerle tanımlanan normal ejakülat
- 2) Oligozoospermi: Referans değerden düşük sperm konsantrasyonu
- 3) Astenozoospermi: Hareketlilik için referans değerden daha düşük değer
- 4) Teratozoospermi: Morfoloji için referans değerden daha düşük değer
- 5) Oligoastenoteratozoospermia: Her üç değişkenin de bozukluğuna işaret eder (sadece iki ön ekin kombinasyonu da kullanılabilir)
- 6) Azoospermi: Ejakülatta hiç spermatozoa bulunmaması
- 7) Aspermia: Hiç ejakülat elde edilememesi

WHO sperm hareketliliğini; hızlı doğrusal progresif hareket, yavaş doğrusal ya da doğrusal olmayan hareket, progresif olmayan hareketlilik ve hareketsiz olarak 4 grupta incelemektedir.

WHO sperm hareketliliğini bu şekilde gruplandırıyor olmasına rağmen, yardımcı üreme tekniklerinde kullanılacak tanı kriterleri doğrultusunda modifikasyon gerekliliği duyulmuş ve hareketli spermler iki sınıfta değerlendirilmiştir. Bu sınıflandırmaya göre, hareketlilik yavaş, tembel ya da hareketin belirgin bir morfolojik defekt ile sınırlandırıldığı durumlar olarak tanımlanmış ve progresif hareket, hızlı ve doğrusal hareket olarak tanımlanmıştır.

Sperm morfolojisi de spermin fertilité kapasitesini önemli ölçüde etkiler. IVF' de fertilizasyon oranı spermin normal morfolojisi % 4' den az olanlarda % 7,6 iken , morfolojisi % 14' den büyük olanlarda oranın % 63,9' a yükseldiği görülmektedir (28-30).

### 2.1.2 Azoospermik Hastanın Değerlendirilmesi

Erkeklerden 3-4 günlük cinsel perhiz sonrasında alınan örneklerin semen analizinde, ejakülatın 3000g' de 15 dakika santrifüj edilmesi ve oluşan pellette sperm görülmemesi durumunda hastalara azoospermi tanısı koyulur. Azoospermi erkeklerin %1' inde, infertilite şikayeti olanların ise %10-15' inde bulunmaktadır. Azoospermi tanısı koyulan olgularda santrifüj işlemi ve ileri sperm hazırlık teknikleriyle ejakülatta sperm bulunabileceği tespit edilmiştir (31,32).

Azoospermi obstrüktif (tıkanıklığa bağlı) azoospermi ve non-obstrüktif (tıkanıklığa bağlı olmayan) yani sperm üretim bozukluğuna bağlı olan azoospermi olmak üzere iki ana başlık altında incelenir. NOA primer olarak testise ait yetmezliğe bağlı durumlardan kaynaklanır. Sekonder olarak ise endokrin bozukluklarından ya da dış etkenlerin (testosteron kullanımı, aşırı sıcak etkisi, toksik maddeler) sperm üzerine baskılayıcı etkilerinden kaynaklanmaktadır. Azoospermik erkek değerlendirilmesinde hastanın özgeçmiş ve genital bölgenin fiziksel muayenesi çok önemlidir (32,33).

OA ve NOA ayrımı genellikle klinik bulgularla yapılır. OA' lı erkeklerin çoğunda FSH seviyeleri normal sınırlarda ve testisin uzun aksının 4,6 cm' den uzun olduğu bildirilmiştir. NOA' lı erkeklerde ise genelde FSH' nin normal seviyelerin üzerinde ve testis boyutlarının normalin altında olduğu gözlemlenmiştir. OA ve NOA ayrımı için klinik bulgular yeterli olsada bazı olgularda ayırıcı tanıda histopatolojik değerlendirmeye kesin tanı koyulabilir (32,34).

#### 2.1.2.1 Obstrüktif Azoospermi (OA) Nedenleri

Azoospermik erkeklerin yaklaşık %15-20' sinde obstrüksiyona bağlı nedenler görülmektedir. Erkek genital boşaltma kanallarının obstrüksiyonu genellikle epididim, vas deferens ve ejakülatuar kanal obstrüksiyonları şeklinde gözlemlenmektedir. Bunlara ek olarak intratestiküler nedenlere bağlı olabileceği gibi seminal vezikülün fonksiyon bozukluğuda azoospermiye sebebiyet verebilir. Bu kanallardaki tıkanıklıklar doğuştan ve edinsel olmak üzere iki grupta incelenir. Edinsel nedenler geçirilmiş enfeksiyonlara (cinsel yolla bulaşan hastalıklar) bağlı tıkanıklıklar veya cerrahi müdahaleler sonrasında oluşan (epididim kist rezeksiyonu, hidrosel, vazektomi, mesane boynu ve prostat-üretra cerrahisi sonrası) tıkanıklar olarak gözlemlenmektedir (32,35,36).

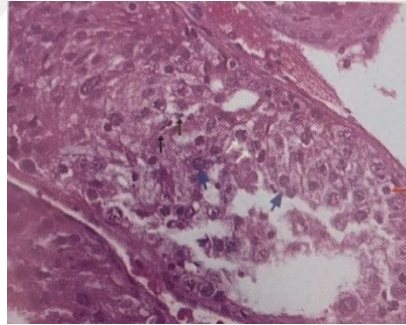
#### 2.1.2.2 Non-obstrüktif Azoospermi (NOA) Nedenleri

Testislerde sperm üretim bozukluğu, primer testiküler ve sekonder (testis dışı nedenler) nedenlerden oluşabilir.

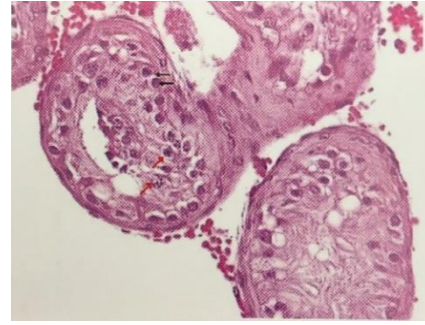
Sekonder nedenler endokrin bozukluklar sonucu gelişir. Bu erkeklerde genellikle FSH, lüteinize edici hormon (LH) ve testisten testosteron salınımının yetersizliğine neden olan hipogonadotropik hipogonadizm gözlemlenir. Hipogonadotropik hipogonadizmde gonadotropin tedavisi yapılarak bir yıl içerisinde ejakülatta sperm gözlemlenebilir.

Primer testiküler yetmezlik durumlarında genellikle FSH normal sınırların üzerinde ve testis boyutları normal (20ml.) boyutların altındadır. Histopatolojik olarak bu erkeklerde hipospermatogenez (Şekil 1), matürasyonda duraklama (Şekil 2) veya sertoli cell only (Şekil 3) görülmektedir. Bazı NOA olgularında FSH seviyeleri ve testis boyutları normal sınırlarda olabilmektedir. Bu olgularda testiste histopatolojik olarak genellikle matürasyon arresti görülmektedir ve testis içerisinde çok az sayıda veya lokal bazı bölgelerde sperm yapımı devam etmesine rağmen üretilen spermelerin sayıca az olduğu veya intratestiküler patolojiler nedeniyle dışarı çıkamadığı şeklinde değerlendirilmektedir.

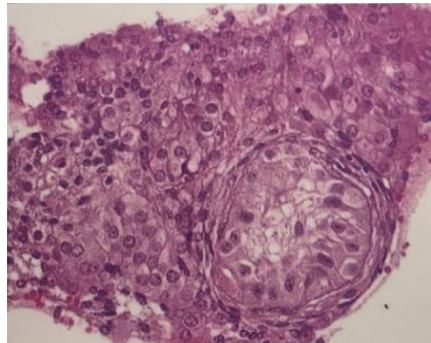
Bu erkeklerden testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ile elde edilen spermatozoanın ICSI tekniği kullanılarak başarılı bir şekilde fertilizasyon ve gebeliği gerçekleştirdiğinin gözlemlenmesi NOA' lı erkeklerinde çocuk sahibi olmasını sağlamaktadır (32,33,36).



**Şekil 1:** Non-obstrüktif azospermik erkekte tubul içerisinde spermatogenetik seriye ait tüm hücreler (32).



**Şekil 2:** Non-obstrüktif azospermik erkekte matürasyon arresti. Tubul içerisinde bazal membran üzerinde spermatogoniumlar (siyah oklar) ve lümeneye doğru sadece spermatidler (kırmızı oklar) gözlenmektedir (32).



**Şekil 3:** Non-obstrüktif azospermik erkekte tubul içerisinde sadece sertoli hücreleri izlenmektedir (Sertoli cell only) Tubul dışında ise ileri derecede Leydig hücre hiperplazisi görülmektedir (32).

### 2.1.2.3 Obstrüktif Azoospermide (OA) Sperm Elde Etme Yöntemleri

OA' lı erkeklerde sperm elde etme yöntemleri kapalı (perkütan) ve açık yöntemler olmak üzere ikiye ayrılır.

Kapalı yöntemlerde iğne yoluyla testise (Testiküler Sperm Aspirasyonu, TESA) girilerek sperm elde edilmesi veya epididime (Perkütan Sperm Aspirasyonu,PESA) iğne yoluyla girilerek sperm elde edilmesi yöntemleri uygulanmaktadır. Kapalı yöntemler lokal anesteziyle basit bir şekilde uygulanabildiği için avantajlıdır fakat açık yöntemlere oranla daha az sperm elde edilmektedir. Ayrıca PESA' da spermlerin canlılığının ve motilitesi düşüktür.

Açık yöntemlerde ise testisten doku örneği alınması TESE veya epididimden operasyon mikroskobu aracılığıyla sperm aspirasyonu (Mikro-Epididimal Sperm Aspirasyonu, MESA) uygulanmaktadır. Açık yöntemlere kapalı yöntemlere göre daha invaziv girişimlerdir. Fakat açık yöntemlerle daha fazla sayıda sperm elde edilmektedir ve MESA yöntemiyle de daha iyi kalitede motil sperm elde edilir (32,37).

Testiste üretim bozukluğu ve spermin çıkış yolunda tıkanıklık olan durumlarda tıkanıklığın yerine göre cerrahi müdahalelerle açılması gerçekleştirilebilir. Vazektomi sonrası oluşan tıkanıklıklar vasovazostomi operasyonlarıyla düzeltilmeye çalışılır. Bu operasyonlardan sonraki 14 aylık takip sürecinden sonra olguların küçük bir kısmında tekrar tıkanma gözlemlendiği ve 2 yıllık takip sonrasında eşlerde herhangi bir sorun olmaması durumunda önemli bir oranda gebelik gerçekleşebileceği tespit edilmiştir. Fakat vazektomi ve vazovazostomi operasyonları arasındaki geçen zaman uzadıkça epididimal obstrüksiyon sekonder olarak gelişebilmekte ve operasyon sonrası başarı oranları düşmektedir.

Epididim düzeyinde oluşan tıkanıklıklarda farklı mikrocerrahi yöntemlerle yapılan işlemlerde farklı oranlarda başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

Ejakülatuar kanal tıkanıklıklarında transüretal yolla ejakülatuar kanalların açılması için transüretal ejakülator kanal rezeksiyonu (TUR-ED) uygulanabilir. Bu işlem sonrasında da ejakülatta sperm bulunabileceği ve gebelik oranlarının yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tıkanıklığın giderilemediği erkeklerde veya kadın yaşı, azalmış over rezervi gibi kadın faktörlerinden dolayı ICSI tekniği önerilmeli ve bu işlem için uygun teknikler kullanılarak sperm elde edilmelidir. OA tanısı kesin olan erkeklerde sperm dondurma tekniği uygulanarak çözdürülmüş motil spermelerin kullanılmasının taze sperm kullanımıyla aynı oranlarda gebelik gerçekleştirdiği bildirilmiştir. Fakat dondurma yöntemiyle sperm saklamanın spermelerde canlılık azalmasına sebep olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. OA' lı erkeklerde NOA' lı erkeklere oranla yüksek miktarda sperm elde edildiğinden çözdürme sonrasında genellikle motil sperm bulunabilir. Ayrıca NOA' lı erkeklerde dondurma ve çözme işlemlerinden sonra sperm motilitesi ve canlılığı azalması nedeniyle çiftlere ICSI tekniğinin uygulanacağı gün TESE işleminin yapılması söylenmelidir (32,37,38).

#### 2.1.2.4 Non-obstrüktif Azoospermik Erkeklerde (NOA) Sperm Elde Etme Yöntemleri

Sperm üretim bozukluğu nedeniyle oluşan azoospermi erkek infertilitesinde en ağır nedenlerdendir. OA' lı erkeklerde testisten alınan sperm ile yapılan ICSI uygulamasıyla gebelik ve canlı doğumların gerçekleşmesi; NOA' lı erkekler için sevindirici olmuştur. Bu buluştan önce Jow ve ark., NOA' lı erkeklerde testis biyopsisi sonucu sperm elde edilebileceğini ve sperm üretiminin epididim ve vas deferens yoluyla iletimi için yeterli düzeyde olmaması nedeniyle ejakülata ulaşamadığı söylenmiştir. Testisten elde edilen spermle gebelik elde edilerek canlı doğumların

gerçekleşmesinde spermlerin bu kanallardan geçmesine gerek kalmadan mikroenjeksiyon yöntemiyle oositleri dölleme yeteneğinin olduğunu ve kaliteli embriyoların oluşmasını sağladığını göstermiştir.

Testisten sperm elde etme yöntemleri ilk zamanlarda OA' lı erkeklerde olduğu gibi perkütan (TESA) ve açık cerrahi yolla (çoklu-biyopsi, TESE) yapılmıştır. Açık cerrahi yöntemle NOA' lı erkeklerde sperm bulma başarısı perkütan yöntemle göre daha başarılıdır. Fakat bu yöntem testiste önemli miktarda doku kaybına, vasküler yapıyı bozarak beslenmesinin bozulmasına ve sonuç olarak testiste fibrozis gelişimine ve serum testosteron seviyelerinde düşüşe neden olmaktadır. Bu yüzden testislerde minimum doku hasarı olacak şekilde uygulanan ve yüksek verimlilikte sperm elde etme yöntemleri olabileceği söylenen, operasyon mikroskobu eşliğinde TESE ve testisin iğne ile haritalanması sonrasında TESE uygulaması gibi yöntemler önem kazanmaktadır (27,32,38).

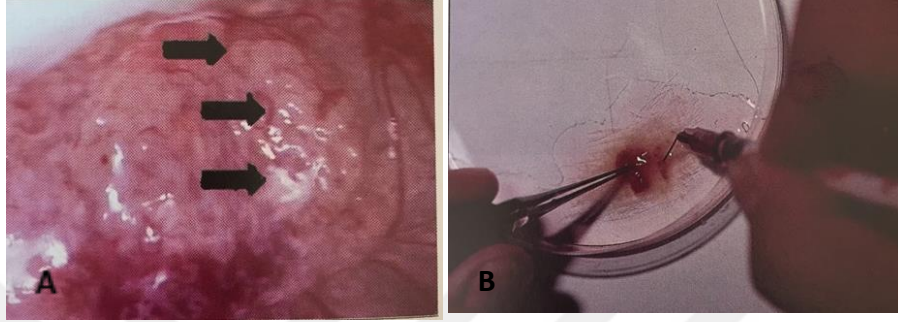
### 2.1.3 Mikro TESE Tekniği

m-TESE tekniği lokal veya epidural anestezi altında uygulanabilir. Öncelikle damarları görüntüleyebilmek ve tunica albuginea'ya geniş bir insizyon açabilmek için avasküler bir bölge elde etmek amacıyla mikroskopta 6-8x büyütmede incelenir. Tunica albuginea, ekvatorial planda kesilerek, antimezenterik bir kesiyle testiküler devaskülarizasyona sebebiyet verme riski ortadan kaldırılmakla birlikte semifer tübüllere ulaşmak basitleşir. Sonrasında daha opak, beyazımsı ve büyük olan seminifer tübülleri inceleyebilmek amacıyla 16-25x büyütmede görüntülenir. Testisin süperfisyel ve derin kısımları gözlemlenir (Şekil 4 A ve B). Eğer geniş tübüller görülüyorsa, diğerlerine göre daha farklı görünümde olan tübüller alınır. Eğer tüm tübüller aynı görünüyorsa, testisin her polünden random biyopsiler alınır veya gerekli görülürse diğer testise geçilir.

m-TESE, tekli biyopsi veya çoklu biyopsiye göre daha başarılı bir tekniktir. NOA' lı erkeklerde ejakülatta sperm bulunmama ile birlikte, matür



spermatozoa testiste dağınık odaklar şeklinde olabilmektedir. Bu sebeple, sperm elde edebilmek için m-TESE yönteminin kullanılmasıyla çoklu odaklarda sperm aranması başarıyı arttıracaktır. NOA' da m-TESE ile sperm elde etme başarısı %35-%75 oranlarında görülmektedir (39-41).



**Şekil 4:** m-TESE'de sperm içeren opak ve dolgun seminifer tübüllerin görünümü (A) ve seminifer tübüllerin petri içerisinde mekanik olarak ayrıştırılması (B) (42)

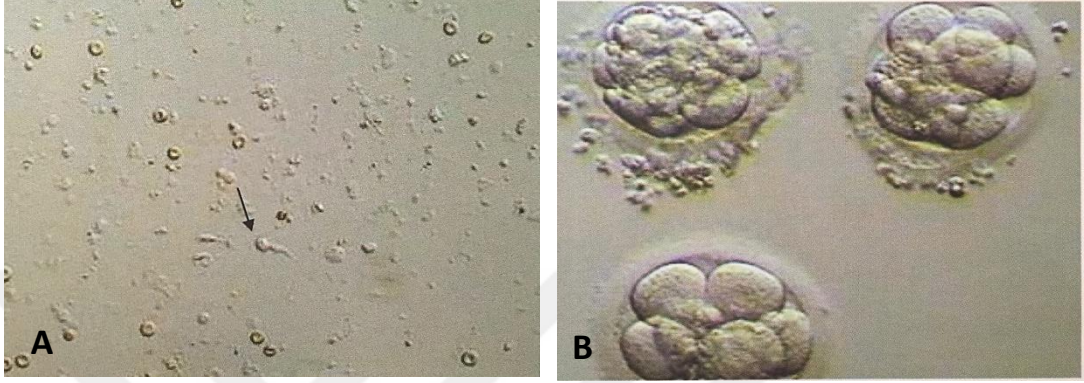
#### 2.1.4 Taze veya Dondurulup- Çözülmüş Testiküler Sperm

Testisten elde edilen taze spermelerin motiliteleri çok düşük olmaktadır (Tablo 2). Dondurulup çözölmüş testiküler spermde zaten düşük olan motilite daha da düşmektedir ve immotil sperm kullanılması ICSI başarısını azaltmaktadır (Şekil 5 A). Buna rağmen testisten elde edilerek dondurulup-çözölmüş motil spermle veya taze motil spermle yapılan ICSI sonrası gebelik oranları arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Dondurulup-çözölmüş motil spermle de iyi kalitede embriyolar elde edilmektedir (Şekil 5 B). Testisten elde edilen ve dondurma işlemi sonrasındaki spermelerin motilitelerini arttırmak için pentoksifilin kullanılmaktadır veya hipo-osmotik test (HOS) kullanılarak vitaliteleri tespit edilir.

**Tablo 2:** Spermelerde Motilite ve Canlılığın Dondurma Öncesi ve Sonrası Değerleri (32).

Sperm elde etme	Hareket (%)		Canlılık (%)	
	Taze	Çözölmüş	Taze	Çözölmüş
Testis	5	0.2	86	46
Epididim	22	7	57	24
Vas Deferens	71	38	91	51

Dondurulup çözülmüş spermelerde motilite olmaması durumunda bir önceki yapılan TESE işleminden 6 ay sonra tekrar TESE işlemi tekrarlanabilir (32,43,44).



**Şekil 5:** Dondurulan sperm örnekten, çözme (A) sonrasında yapılan ICSI ile gelişen iyi kalite ve ara kalite embriyolar (B) (32)

### 2.1.5 Histopatolojik Değerlendirme

NOA'lı erkeklerde kesin tanı, testis biyopsisi ve histopatolojik değerlendirme ile yapılmaktadır. Bazı erkeklerde obstrüktif verilere rastlanmaması ve FSH ile total testosteron seviyelerinin normal olması durumunda testiste sperm üretiminin gerçekleşip gerçekleşmediğine bakılması gereklidir. Bu durumda ancak testisten alınan biyopsinin incelenmesiyle değerlendirilebilmektedir.

Yapılan çalışmalarda histopatolojik değerlendirmeye göre NOA teşhis edilen erkeklerde TESE ile sperm elde etme oranları bildirilmiştir. En yüksek sperm elde etme oranı hipospermatogenez hastalarda bulunmuştur. Matürasyon arresti tespit edilenlerde daha az ve sertoli cell only syndrome (SCOS) olan olgularda daha düşük olarak bildirilmiştir. Histopatolojik değerlendirmesi yapılan 129 olgunun incelendiği bir çalışmada hipospermatogenez tanısı koyulan erkeklerde %100, matürasyon arresti tespit edilenlerde %44 ve germ hücre aplazisi olan erkeklerde %34 sperm elde etme oranları verilmiştir (32,41,45).

## 2.2 Kadın İnfertilitesi

Kadın infertilitesi nedenleri; erkek faktörü, ovulatuvar disfonksiyon, tubal ve pelvik patolojiler, uterin ve servikal patolojiler ve nedeni açıklanamayan infertilitedir. Bu nedenlerin görülme oranları yaşla değişkenlik göstermektedir. Genç kadınlarda daha çok ovulasyon bozuklukları görülmektedir. Tubal ve peritoneal patoloji genç ve yaşlı kadınlarda eşit orandadır. Erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite ise yaşlı çiftlerde daha sık görülmektedir. İnfertilite nedenleri görülme oranları;

- Ovulatuvar disfonksiyon (~%40)
- Tubal ve pelvik patolojiler (~%40)
- Uterin, servikal patolojiler (~%10)
- Açıklanamayan infertilite (~%10) şeklindedir.

İnfertil bir kadının değerlendirilmesine ayrıntılı anamnez ve fizik muayene yapılarak başlanmalıdır. Transvaginal ve abdominal ultrasonografi uterin, endometrial ve adneksiyal patolojilerin ayırt edilmesi için önemlidir. Ovulasyon ve follikül takibinde de sık kullanılmaktadır. Tubal ve pelvik patolojilerin değerlendirilmesi için kullanılan teknikler histerosalpingografi (HSG), histereskopi, sonohisterografi ve laparoskopidir. Rutin olmamakla birlikte gerekli görülen hastalar için servikal faktör değerlendirmesinde, servikal mukus incelemesi, post koital test ve anti sperm antikorların araştırılması yapılır (24,46).

### 2.2.1 Overyan Fizyoloji ve Follikülogenez

Overlerin follikülogenez ve steroidogenez olmak üzere 2 fizyolojik görevi vardır: Follikülogenez intrauterin hayatta başlarken, steroidogenez puberteye kadar baskılanmaktadır. Puberteyle birlikte overde follikül olgunlaşması, ovulasyon, korpus luteum fonksiyonu, steroid hormon biyosentezi ve salınımı birbirleriyle ilişkili olarak başlar. Fetal hayatta germ

hücreleri mitoz ile bölünerek, 16- 20. gebelik haftasında, 6-7 milyon oogonia oluşturur. Bu haftadan sonra germ hücre popülasyonu gen düzeyinde apoptozis ile giderek azamaktadır.

1. mayoz bölünmeden sonra oosite dönüşen germ hücrelerinin sayısı, doğumda 1-2 milyon civarındayken pubertede 300-500 bine düşmektedir. 35-40 yıllık reproduktif hayat boyunca sadece 400-500 oosit ovüle olur ve geri kalan oositler ise atreziye uğrar. Reproduktif dönem boyunca follikül sayısında azalma sabit bir hızla yavaşça gerçekleşirken, menopozdan 10–15 yıl önce ivme kazanmakta ve menopoz döneminde oosit sayısı 1000' in altına düşmektedir. Yapılan çalışmalar, menapozun yaştan bağımsız olarak, follikül sayısı belli bir seviyenin altına düştüğünde (<1000) gerçekleştiğini bildirmektedir (47,48).

Oogoniadan ovum gelişimi 2 mayoz bölünme sonucunda gerçekleşir. Ovulasyondan hemen önce 1.mayoz bölünme, sperm penetrasyonu sırasında ise 2.mayoz bölünme tamamlanır.

Primordial follikül, profaz sırasında duraklamış olan oositlerin etrafını tek kat saran granüloza hücreleri ve bazal laminadan oluşur. Follikülogenez immatür bir oosit içeren overyan follikülün olgunlaşması sürecidir. İlk olarak çevresindeki yassı granüloza hücreleri kübik hücrelere dönüşür, bu hücreler de FSH reseptörü sentezlemeye başlar. Granüloza hücrelerinin çoğalarak 6-7 tabaka haline gelmesi durumunda teka interna tabakası oluşmaktadır ve bu durum sonucunda sekonder follikül oluşmuş olur. Teka interna tabakası vaskülarize olması sonrasında teka interna ve eksterna tabakaları oluşmaya başlar. Granüloza hücreleri içinde kavitasyon oluşmasıyla tersiyer follikül meydana gelir ve kavite oluşumu da antrum olarak adlandırılmaktadır. Burada hücrelerde bulunan konneksin proteinlerinden oluşan gap junction 'ların önemi büyüktür ve sentezleri FSH tarafından artırılır. Konneksinlerin görevi granüloza hücrelerinin ovulasyona kadar gelişmesini sağlamaktır. Bu durum LH tarafından engellediği için anormal LH düzeyleri preovulatuvar folliküllerde atreziye sebep olur. Teka interna, eksterna, bazal lamina, granüloza hücreleri, oosit ve folliküler sıvıdan oluşan folliküle graaf follikülü denir. Antral follikül oluşumundan önceki sekonder ve tersiyer follikül

aşamalarına preantral follikülde denilmektedir. Bu folliküller en az 5 siklus öncesinden seçilirler ve yeterli gonadotropin desteği olmadığında preantral dönemden antral döneme geçemezler ve atreziye uğrarlar. Atrezi apoptozis yoluyla gerçekleşir. Follikül içindeki östrojen ve FSH etkisi dominant follikül seçimi için önemlidir. Mikroçevredeki artmış FSH seviyeleri dominant olmayan folliküllerin atreziye uğramasını önleyebilir (42,49,50).

### 2.2.2 Ovulasyonun değerlendirilmesi

Ovulasyon çoğunlukla LH pikinden 10-12 saat, östradiol artışından ise 24-36 saat sonra gerçekleşir. Oosit LH pikinin başlangıcından 36 saat sonra over yüzeyinden atılmaktadır. Ovulasyondan bir gün önce serum östradiol seviyesinde artma meydana gelir. Östradiol ve progesteron pozitif feed-back etkisiyle serum LH seviyesini 10 kat arttırmaktadır. LH seviyesinin ovulasyondan hemen önce pik yapmasıyla oositte germinal vezikül yıkılır ve kromozomlar metafaz 1' den telofaz 1 evresine geçer. Oosit 1. mayoz bölünmeyi ovulasyondan hemen önce tamamlar. Sonuçta oluşan sekonder oosit haploid kromozom içerir ve nükleus 2. mayoz bölünme evresine girer. 2.mayoz bölünme ise fertilizasyonla tamamlanmakta ve böylelikle 2. kutup cisimciği de atılmaktadır. Ovulasyonla atılan oosite matür, sekonder oosit veya metafaz 2 (MII) oositi denmektedir.

ICSI tekniği uygulanmandan önce oositin çevresindeki hücreler kimyasal ve mekanik yöntemlerle uzaklaştırılmaktadır. Bu nedenle oosit matürasyonu ve yapısal özellikleri daha net incelenebilmektedir. Kaliteli MII oositi belirleyen faktörler; şeffaf veya hafifçe granüler sitoplazması olması, perivitellin aralığı dar ve zona pellusidanın renksiz görünmesidir.

Ovulasyonun değerlendirilmesi çiftlerin ilişki zamanlamasını belirlemesi ve hastanın yardımcı üreme tekniklerine yönlendirilmesi için önemlidir.

Ovulasyon testleri direkt ya da indirekt olarak 2 gruba ayrılır. Direkt yöntemler; ovulasyonun direkt görüntülenmesini içeren ultrasonografi (USG)

ve laparoskopidir. Ovulasyona eşlik eden faktörlerin tespiti içinde indirekt testler kullanılır. İndirekt testler; bazal vücut ısı takibi (progesteronun termojenik etkisi ile luteal fazda vücut ısı- nın 0.5°C yükselmesi ve adet görülmesi ile tekrar düşmesi ile oluşan bifazik eğri), östrojen ve LH ölçümü (kan, idrar veya tükürükte), servikal mukus tayini, midluteal progesteron ölçümü (beklenen adet gününden 1 hafta önce önce yapılmalıdır ve 3 ng/ml'nin üzerindeki değerler ovulasyonun oluştuğunun objektif kanıtıdır) ve endometrial biyopsi testleridir (24,49).

### 2.2.3 Over Rezervi Değerlendirilmesi

İnfertilite tedavisi yapılacak hastalarda tedavi şeklinin belirlenmesi ve elde edilecek başarı şansının tahmini için over ve testislerin değerlendirilmesi gereklidir. Bu bilgi erkeklerde spermogramla sağlanırken kadınlarda ise over rezervi tayini ile sağlanır. Over rezervi, overlerde kalan folliküllerin sayı ve kalitesi olarak tanımlanır.

Over rezervi oosit sayısı ve kalitesini göstererek kadının reproduktif potansiyelini belirler. Over rezervi tayininde amaç, ovulasyon indüksiyonu ve kontrollü overyan hiperstimülasyon (KOH) uygulamalarında amaçlanan sayıda follikül gelişiminin sağlanması ve overyan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gelişmesinin önlenmesi için uygun tedavi şeklinin, ilaç dozunun belirlenmesidir. Ayrıca pahalı, zaman alıcı ve yorucu olan bu tedaviye başlama/başlamama veya azalan over rezervi durumunda tedaviyi ertelememe kararı konusunda çiftleri bilgilendirmeyide sağlar. Yapılan çalışmalarda infertilite insidansı 20- 24 yaş için % 6, 30- 34 yaş için %15, 35- 39 yaş aralığı için %30 ve 40- 44 yaş aralığı için ise %64 olarak bildirilmektedir (42,51,52).

35 yaşından sonra follikül sayısı azalmasıyla birlikte oosit kalitesi de bozulmaktadır. İleri yaşlarda yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen oositlerde tipik morfolojik değişiklikler gözlemlenmektedir. Bunlar; genişlemiş perivitellin aralık, debri ve ince zona pellusidadır. Over Rezervinin

azalmasının mekanizması tam bilinmemekle birlikte bu duruma yol açan bazı parametreler söz konusudur. Bunlar; yaş, geçirilmiş over cerrahisi, şiddetli endometriozis, obezite, sigara içimi, oto-immun hastalıklar, ailesel yakınlık, genetik hastalıklar, anatomik bozukluklar (adezyon gibi), latent veya prematür over yetmezliği ve daha önce yardımcı üreme tekniklerine kötü yanıt olarak sayılabilir (53,54).

Over rezervi terimi, oositlerin kalite ve sayısını yansıtmak ve overin fonksiyonel potansiyelini tanımlamak için kullanılır. Over rezervi,

- Yaş>35
- Açıklanamayan infertilite
- Ailede erken menopoz öyküsü
- Overyan cerrahi, KT/ radyasyon öyküsü
- Sigara kullanımı
- Eksojen gonadotropin uyarısına kötü yanıt veren hastalarda değerlendirilmelidir.

Overyan rezervi değerlendirme testleri statik ve dinamik testler olmak üzere ikiye ayrılır.

#### Statik testler

- 1) Yaş
- 2) Bazal serum FSH,
- 3) Bazal serum östradiol
- 4) Bazal serum FSH/LH oranı
- 5) Bazal serum İnhibin-B düzeyi
- 6) Bazal serum AMH düzeyi
- 7) Bazal antral follikül sayısı
- 8) Bazal over hacmi
- 9) Overyan stromal kan akımı

## Dinamik testler

- 1) GnRH agonist uyarı testi (GAST)
- 2) Eksojen FSH over rezerv testi (EFORT)
- 3) Klomifen sitrat uyarı testi (CCCT)

İyi bir overyan rezerv testi; tedavi ile veya tedavi yapılmaksızın konsepsiyon olasılığını tespit edebilmeli, canlı doğum şansını belirleyebilmeli, ölçülen bu aktivitenin overyan yaşlanma gerçekleşmeden ne kadar süre aynı düzeyde devam edebileceğini öngörebilmelidir. Ayrıca planlanan overyan stimülasyon protokolünde optimal dozu belirlemede ve bireysel prognozu öngörmede yol gösterici olmalıdır (42,53).

### 2.2.3.1 Yaş

Over rezervi, yaşla direkt ilişkili olmasına rağmen çeşitli varyasyonlar görülmektedir. Yapılan çalışmalarda 25 yaşından küçük gebe kalamayan hastaların oranı %6 iken, 36-40 yaşında bu oran %43' e yükselmektedir. Yaş ile reproduktif potansiyel azalmasına rağmen sınırlı bir prediktif değeri vardır (52).

### 2.2.3.2 Bazal serum Follikül Stimüle Edici Hormon (FSH) Değeri

Bazal FSH over rezervinin belirlenmesinde en çok tercih edilen testlerden birisidir. Siklusun 3. günü ölçülen FSH, negatif feed back ile baskılanmamış bazal FSH seviyesini gösterir.

İlerleyen yaş ile birlikte, overin cevap yeteneğinin azalmasına bağlı olarak FSH seviyelerinde yükselme görülür. 3. gün FSH düzeyinin artması azalmış over rezervini, gonadotropinlere yetersiz yanıtı ve azalmış gebelik oranını göstermede önemli bir belirteçtir. Follikül yaşlanmasıyla birlikte FSH düzeylerinin yükselmesi, LH' den daha önce ve dramatik olmaktadır.



3. gün FSH düzeylerinin sikluslar arasında dalgalanma yapması, over rezervi tahminini zorlaştırmaktadır. Düşük bazal FSH yeterli over rezervini, yüksek FSH ise azalan over rezervini gösterdiğinden, tek bir gün 3. gün FSH ile değerlendirme yapmak doğru olmayabilir. Sonraki siklusta testi tekrar etmek daha iyi bir tahminde bulunmayı sağlar (42).

Siklusun 3. günü bakılan serum FSH' nin 10 IU/L' nin üzerindeki değerleri anormal kabul edilir. Merkezlere göre değişebilmekle beraber en yüksek değer 25 mIU/mL kabul edilebilir. Scott ve ark., FSH değeri <15 mIU/mL olan olgularda gebelik oranlarının, 15 - 24.9 mIU/mL olan olgulara göre 2 kat, >25 mIU/mL olan olgulara göre ise 6 kat fazla olduğunu göstermiştir (52,54).

#### 2.2.3.3 Antral Follikül Sayısının (AFS) Değerlendirilmesi

AFS over rezervi belirlemede oldukça önem kazanmaya başlayan bir belirteçtir. AFS transvajinal ultrasonografi (TV-USG) aracılığıyla değerlendirilir. İlerleyen yaşla birlikte AFS' de düşüş meydana gelir. Yapılan çalışmalarda kötü over rezervini belirlemede AFS' nin bazal serum FSH düzeyine göre daha iyi bir belirteç olduğu söylenmektedir. AFS ekzojen gonadotropinlerle yapılan over stimülasyonuna cevabı göstermede belkide en iyi belirteçtir. Fakat antral follikül tanımında kesin bir görüş birliğinin olmaması önemli bir problemdir. Buna ek olarak düşük AFS tanımı farklı çalışmalarda farklı eşik değerler kullanılarak belirlenmektedir (55).

Çoğunlukla genç kadınlarda AFS sikluslar arası değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle, antral follikül sayısı düşük olan genç ovulatuvar infertil bir kadında dikkatli değerlendirme yapılarak, bu durumun kötü over rezervini göstermeyebileceği düşünülmelidir. İleri yaştaki kadınlarda gebelik olasılığını tahminde AFS, bazal serum FSH değerlerine göre daha iyi bir sonuç verir. AFS oosit sayısını gösterir ve gebeliğinde oosit sayısı ile birlikte oosit kalitesine bağlı olduğu bilinmektedir.

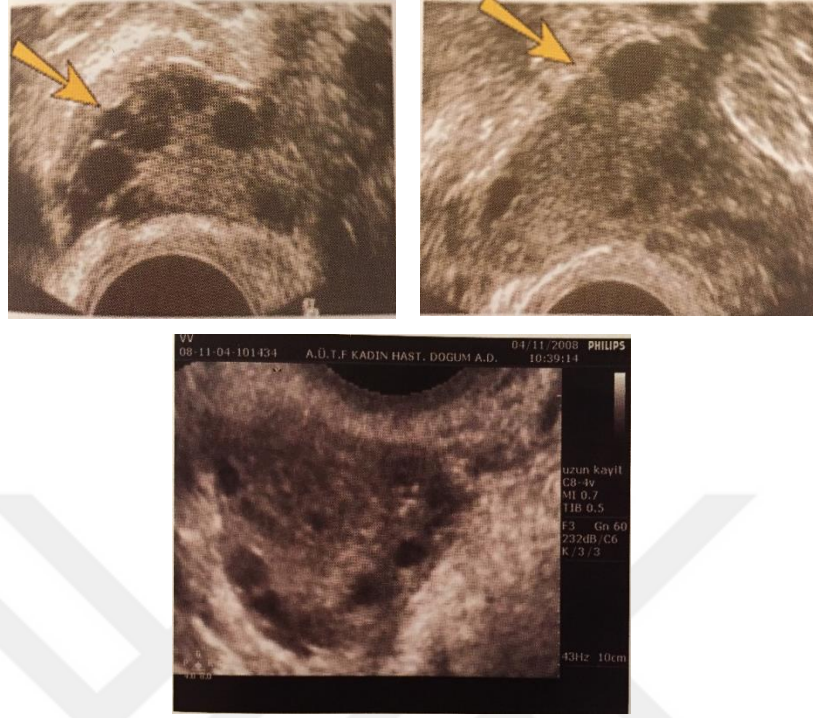
Bunlara ek olarak AFS overyan stimülasyona aşırı yanıtı da belirleyebilmektedir. Antral follikül sayısı 10' dan fazla olan kadınlar da OHSS gelişimi riski daha fazladır (42,56,57).

#### 2.2.3.4 Over Rezervinin Ultrasonografiyle Değerlendirilmesi

Transvajinal ultrasonografi uygulanarak over hacminin veya antral follikül sayısının ölçülmesi over rezervini belirlemede önemli bir yöntemdir.

Over hacmi ilerleyen kadın yaşıyla birlikte azalmaktadır. Yapılan çalışmalarda azalan over hacminin over yanıtında ve gebelik oranlarında azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. Over hacmi 3 cm<sup>3</sup>' ün altında olduğunda toplanan oositlerin ve gebeliğin azaldığı, over hacmi 9 cm<sup>3</sup>' ün üzerinde olduğunda toplanan oositlerin ve gebelik oranlarının arttığı bildirilmiştir.

Over hacmi ve AFS doğrudan koreledir fakat AFS over rezervinin anlaşılmasında over hacminin ölçümünden daha iyi bir belirteçtir. AFS belirlemek için her iki over sistematik şekilde taranarak tüm folliküllerin sayımı yapılmalıdır (Şekil 6). AFS belirlenmesinde daha çok 2-10 mm çapındaki folliküller sayılırken bazı çalışmalarda 2-5 mm çapındaki folliküllerde sayılmaktadır. İlerleyen yaşla birlikte AFS' de azalır. 20 yaşında 39 iken 40 yaşında 14' e iner. Antral folliküller 37 yaşından önce yılda %4.8 oranında azalırken, 37 yaşından sonra yılda %11.7 oranında azalmaya başlar. Bu azalma menstrüel siklusun hangi gününde yapıldığına bağlı değildir ve histolojik olarak primordiyal folliküllerdeki azalmayı direkt yansıtır (42,58).



**Şekil 6:** Antral folliküllerin görünümü (42)

AFS tedavi sonrası gebelik gerçekleşip gerçekleşmeyeceğini öngörmekten çok kötü over yanıtını belirler. Buna ek olarak AFS, oosit kalitesini belirlemekten çok oosit sayısını belirler.

Over rezervi belirlemede bakılan diğer önemli testler bazal serum estradiol ( $E_2$ ), inhibin-B ve AMH düzeyleridir. Menstrüel siklusun 3. gününde bakılan  $E_2$  değerinin yüksek olması azalmış over rezervini göstermektedir (75-80 pg/mL'nin üzeri). İnhibin-B düzeyleri 45 pg/ml ve altında olması durumunda siklus iptal oranları yüksek, gebelik oranları ise düşük bulunmuştur. Siklusun her döneminde bakılabilen Serum AMH daha sabit ve tutarlıdır. Diğer testlerle karşılaştırıldığında oosit/folikül havuzunu yansıtmada en iyi belirteç olduğu söylenmektedir. Bazal AMH seviyelerinin 1.1 ng/ml üzeri olması normal kabul edilmektedir (42,58,59).

#### 2.2.4 Oosit Kalitesinin Değerlendirilmesi

Oosit kalitesi değerlendirilirken sitoplazma, polar body, perivitellin aralık ve zona pellusida incelemesi yapılır. Sitoplazmada granülasyon (homojen, santral, periferik) bakılır ve aşırı granülasyon oosit kalitesini azaltır. Bunun dışında vakualizasyon ve inklüzyon cisimcikleri incelenir. Polar body, fragmante ya da yassı olabilir. Fragmantasyonun çok olması durumunda oosit kalitesi azalmaktadır. Perivitellin aralık ise geniş veya dar olabilir. Geniş olması durumunda oosit kalitesi azalır. Zona pellusidanın düzensiz ve kalın olması da oosit kalitesini azaltan faktörlerdendir.

ICSI uygulaması için MII oositler kullanılmaktadır. Profaz I, MI, anomalili ve dejenere oositler ise elenmektedir (32,60).

#### 2.2.5 Embriyo Kalitesinin Değerlendirilmesi

Yardımcı üreme teknikleri başarısı kadın yaşı, stimülasyon protokolü, human koryonik gonadotropin (hCG) verildiği günkü E<sub>2</sub> değeri, gelişen follikül sayısı, elde edilen oosit ve gelişen embriyo sayısı ve sperm faktörü gibi parametrelere bağlıdır. Bu faktörler arasında en etkili parametre gelişen embriyo sayısı ve kalitesidir. Bu nedenle in vitro gelişen embriyoların mikroskoptaki özellikleri incelenerek bir derecelendirme sistemi oluşturulmuştur.

Embriyoların derecelendirilmesinde blastomer sayısı, bölünme hızı, blastomerlerin sitoplazmik özellikleriyle şekil ve büyüklüğü, fragmantasyonun varlığı ve dağılımı kriter olarak alınarak tüm bu özelliklere göre embriyo kalitesi netleştirilmiştir.

Embriyo kalitesi iyiden kötüye doğru grade I, II, III ve IV olmak üzere derecelendirilmektedir.

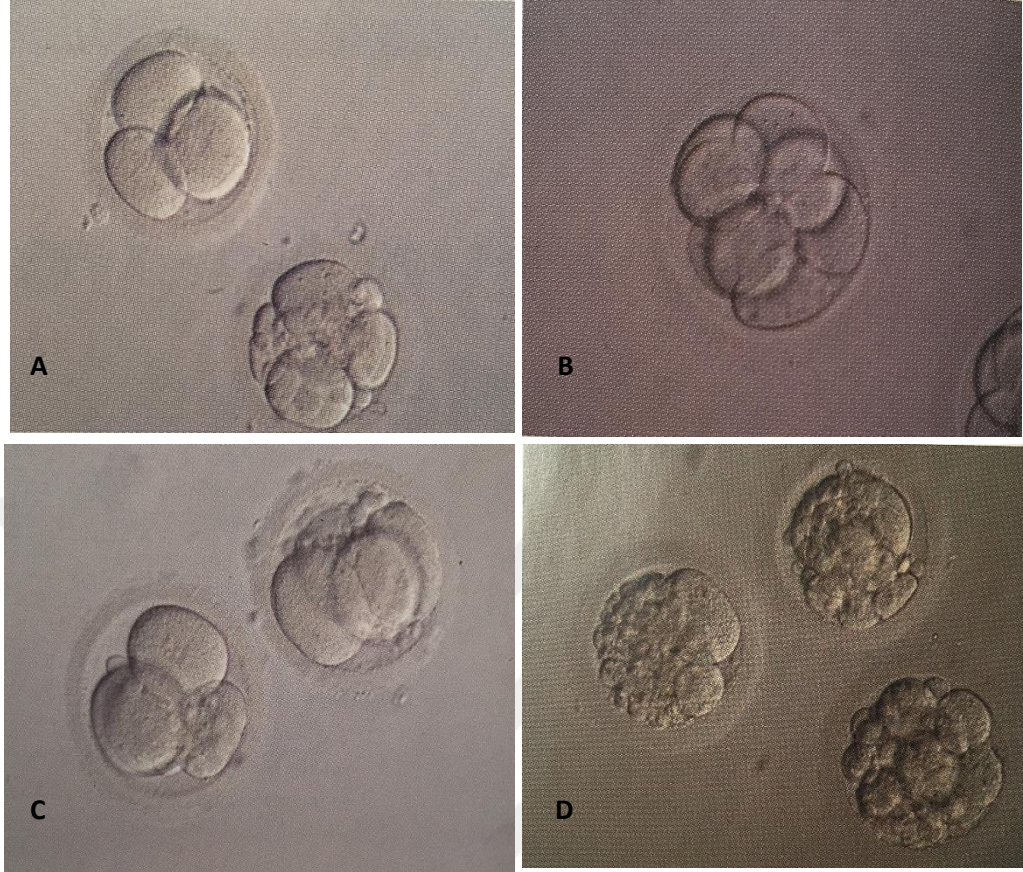
Grade I embriyolar 2. günde 4, 3. günde 8 blastomerli olan embriyolardır. Bu embriyolarda blastomerler eşit büyüklükte, iri, yuvarlak ve şeffaf sitoplazmalıdır ve fragmentasyon gözlemlenmez (Şekil 7 A ve B).

Grade II embriyolarda blastomer sayısı ve şekli eşittir fakat az miktarda farklılık da gözlemlenebilir. Fragmentasyon oranı %10' dan azdır (Şekil 7 C).

Grade III embriyolarda blastomerlerin büyüklük ve şekil farklılığı artar. Fragmentasyon oranı da %20' nin üzerine çıkar (Şekil 7 A).

Grade IV embriyolarda ise blastomerlerin sayı, şekil ve büyüklükleri birbirinden farklıdır ve blastomer sitoplazmaları şeffaf değil, koyu-heterojen olarak gözlemlenir. Fragmentasyon oranı da hücre yüzeyinin %50' den fazlasını kaplar (Şekil 7 D).

Bu derecelendirme ile hastaya maksimum yarar sağlayacak en iyi kalitedeki embriyoların seçilerek transfer edilmesi amaçlanmaktadır. Grade I embriyoların %15, grade II embriyoların %10 ve çok fragmente olanların %1,5 implantasyon şansına sahip olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle embriyoların 2 veya 3 tanesinin transfer edilmesiyle gebelik oranının %15' den %35' e yükseltilebileceği belirlenmiştir (61,62).



**Şekil 7:** 2. Günde gelişen 4 blastomerli iki embriyodan üstteki Grade I, alttaki ise Grade III embriyodur (A) ve 3. Günde 8 hücreli Grade I embriyo (B). Kalitesi Grade II olarak belirlenen iki embriyo (C) ve 3. günde kötü gelişim gösteren ve transfer edilmeyen Grade IV embriyolar (D) (61).

### 2.3 Yardımcı Üreme Teknikleri

Çiftlerin doğal yollardan gebe kalamadığı durumlarda uygulanan tıbbi yöntem ve tedaviler yardımcı üreme teknikleri (YÜT) olarak adlandırılmaktadır. Yardımcı üreme tekniklerinin ilk uygulanmaya başladığı dönemlerdeki amacı sadece gebelik elde etmek iken günümüzde bu amaç sadece gebelik elde etmek değil, aynı zamanda doğumla sonuçlanan sağlıklı tek gebelik elde etmektir (32).

1978 yılında dünyada ve 1988 yılında ülkemizde IVF sonucu ilk tüp bebekler doğmuştur. Bu sürecin dünyada ilk başladığı 1978 yılından günümüze kadar geçen sürede, yardımcı üreme teknikleri alanında önemli

gelişmeler olmaktadır. İnfertil çiftler IVF, ICSI , TESE ile ICSI gibi tedavi yöntemleri ile günümüzde rahatlıkla tedavi edilerek başarı sağlanmaktadır.

ICSI tekniği tek bir spermın oosit sitoplazmasına bırakılması şeklinde gerçekleştirilir. ICSI tekniği; şiddetli erkek infertilitesinde, spermaların cerrahi yöntemlerle elde edildiği azospermi olgularında, klasik IVF ile fertilizasyonun olmadığı veya çok düşük oranda olduğu hasta grubunda, overyan rezervin düşük olduğu hastalarda, antisperm antikorların varlığında ve preimplantasyon genetik tanı (PGD) uygulamalarının yapılacağı hasta grubunda uygulanabilmektedir. Ülkemizde bu teknik hemen hemen her vakada kullanılmaktadır (63-65).

### 2.3.1 Kontrollü Overyan Hiperstimülasyon

KOH tedavisinin ilk adımı yeterli sayıda fertilize olabilir oosit elde edilmesidir. Bu amaçla KOH kullanılır. KOH değişik ajanlarla ve değişik protokollerle uygulanabilir. En sık kullanılan ajanlar klomifen sitrat, human menopozal gonadotropin (hMG), saf, rekombinant FSH' dir. IVF' de ideal ovulasyon indüksiyonu rejimi; düşük maliyetli, yan etki insidansı ve siklus iptal oranı düşük olan rejimdir. Aynı zamanda bu rejimle gebelik oranları da maksimum olmalıdır. Bu amaçla birçok ovulasyon indüksiyon rejimi kullanılmaktadır. Her bir rejimin kendine ait avantaj, dezavantaj ve kullanım alanı vardır.

Hastanın yaşı, daha önceki stimülasyon rejimine olan cevabı ve over rezervi göz önünde bulundurularak uygun tedavi şekli seçilmelidir. Günümüzde sıklıkla GnRH agonistleri veya GnRH antagonistleri ile ovülasyon indüksiyonu rejimleri uygulanmaktadır (42,66,67).

### 2.3.2 Monitorizasyon

Monitorizasyon folliküler matürasyonu takip etmek, hCG enjeksiyonu zamanını belirlemek ve siklusun geleceğini tahmin etmek amacıyla yapılır.

Düşük over cevaplı olguları tespit ederek tedavide düzenlemeler yapmak ve yüksek over cevaplı olgularda siklusun iptaliyle OHSS' yi engellemek için monitorizasyon gereklidir. KOH takibinde serum östrodiol, LH ölçümü ve USG yapılır. Serum östrodiol seviyesi her zaman follikül büyümesiyle bağlantılı değildir. GnRH antagonistlerinin kullanımı E2' ye cevabı değiştirebilmektedir.

Follikül boyutları 13-14 mm olduğunda veya E2 düzeyi 250 pg/ml seviyesine geldiğinde LH piki gözlemlenmelidir. Oosit toplanma saatinin ve prematür luteinizasyonun saptanması için bu ölçüm verileri gerekmektedir. Folliküler matürasyon ve hCG zamanlaması için folliküler büyüme ultrasonografi ölçümüyle incelenerek karar verilebilir. Endometrial kalınlık ölçümü E2 sekresyonu açısından indirekt veri elde etmeyi sağlayabilir. Yapılan bir çalışmada hCG günü endometrial kalınlığının <6mm olduğu vakalarda gebelik gerçekleşmediği bildirilmiştir (42,68,69).

### 2.3.3 Luteal Faz Desteği

Doğal sikluslarda ovulasyondan yaklaşık 4 gün sonra tepe noktasına ulaşan steroid hormonlar 1 hafta bu seviyede kalmakta ve menstrual perioddan 5 gün önce de azalmaya başlamaktadır. Uyarılmış sikluslarda luteal faz hormon üretimi multiple korpus luteumdan dolayı fizyolojik dozu üstünde fakat daha kısa sürelidir. Uyarılmış IVF sikluslarında ovum toplanması sonrasındaki ilk haftada steroid üretimi yeterli iken, KOH sikluslarında GnRH' nin uygulanmasıyla korpus luteum fonksiyonunun anormal olduğu saptanmış ve luteal faz desteği ortaya çıkmıştır. Progesteron direkt olarak luteinizasyonu sağlarken östrojen de progesteron reseptörü yenilenmesi için gereklidir. Bu sebeple korpus luteumdan hem östrojen hemde progesteron salınımı üzerindeki uyarıcı etkisi nedeniyle hCG kullanımı öne sürülmüştür.

Preovulatuvar folliküllerin varlığında hCG uygulaması granüloza hücrelerinde luteinizasyona, estradiolden progesterona geçişe, mayozun



başlamasına, oosit matürasyonuna ve 36-40 saat sonrasında follikül yırtılmasını sağlar (42).

#### 2.3.4 Oosit Toplanması

hCG enjeksiyonu sonrası 34-36 saat sonrasında oosit toplama işlemi (OPU) yapılmaktadır. OPU işlemi transvajinal ultrasonografiyle ile lokal veya genel anestezi yapılarak uygulanmaktadır. TV-USG ile lateral fornikslerden iğneyle girilerek oositler follikül sıvı ile birlikte aspire edilmektedir. Uygulama sırasında iğnenin geçiş yerinde olan kanamalar sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Nadir karşılaşılan komplikasyonlar arasında ise mesane, damar, bağırsak yaralanmaları bulunmaktadır (63,70,71).

#### 2.3.5 Gamet Hazırlanması ve Kültürü

OPU işlemi sırasında aspire edilen follikül içeriği işlemde hemen sonra laboratuvarda Laminair flow kabin içerisinde bir stereo mikroskop yardımıyla gözlemlenir ve sıvının içinde bulunan oosit kültür sıvısının içine konularak inkübatöre kaldırılmaktadır. Oosit kültürü ve sperm hazırlığı sonrası fertilizasyon işlemi gerçekleştirilir. IVF tekniği kullanılacaksa oosit başına 20 bin sperm ile inseminasyon yapılmaktadır. Sperm parametrelerinde bozukluk olması durumlarında bu sayı artırılabilir. Erkek faktörü varlığında veya nedeni açıklanamamış infertilite vakalarında ICSI tekniği uygulanır. 16-18 saat sonrasında fertilizasyon (2 pronükleus) gerçekleşip gerçekleşmediğine bakılır (63,70).

#### 2.3.6 Embriyo Transferi

Yardımcı üreme tekniklerinde KOH ile yeterli sayıda oosit elde edilip klasik IVF veya ICSI tekniklerinden sonra transfer için kaliteli embriyo gelişmektedir.

Elde edilen embriyoların pronükleer fazdan blastosist aşamasına kadar herhangi bir dönemde transferi gerçekleştirilebilmektedir. Kadınlara 2. veya 3. günlerde transfer edilen embriyolarda implantasyon oranı %10-20 olarak görülürken, gebelik oranları ise %20-40 olarak görülmektedir. Genelde transfer için tercih edilen dönem 5.gün blastosist aşamasıdır.

Transfer edilecek embriyo sayısı ile klinik gebelik oranları direkt ilişkilidir. En iyi sonuçlar 2-4 embriyonun transfer edilmesiyle gerçekleşmektedir. Fakat 2' den çok embriyo transfer edildiğinde çoğul gebelik oranları arttığı için çoğu ülkede transfer edilen embriyo sayısı sınırlandırılmaktadır. Ülkemizde Mart 2010 tarihinden itibaren 35 yaş altı hastalara 1 embriyo, 35 yaş üstü hastalara ise 2 embriyo transferi yapılmaktadır (61,63).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1 Çalışma popülasyonu

Bu çalışma; 2010 Kasım- 2015 Şubat tarihleri arasında Jinemed Hastanesi OTA yardımcı üreme ünitesinde testiküler spermlemlerle ICSI tedavisi görmüş yaşı  $\leq 40$  olan 340 kadından alınan verilerden retrospektif olarak incelendi. Çalışma hastanenin etik kurulu tarafından onaylandı. Dosya incelemesi yapılan hastalar Jinemed Hastanesi OTA yardımcı üreme ünitesine, tüp bebek tedavisi için başvuran hastalar arasından seçildi. Çalışmamız Yeni Yüzyıl Üniversitesi Etik kurulu tarafından 23.02.2017 tarihinde onaylandı.

Normal uterin kavitesi olan kadınlar HSG ve/veya histeroskopi ile teyit edildi. Motil testiküler spermatozoa olmayan sikluslar çalışmaya alınmadı. Bütün hastalar 2 boyutlu trans vajinal ultrason (voluson expert 730) muayenesinden geçti (GE Medical Systems, UK). Bu muayeneye antral follikül sayısı siklusun 2. veya 3. gününde değerlendirildi. FSH seviyeleri mikro partikül enzim immunoassay metod ile Architect sisteminde ölçüldü.

Azoospermi en az 2 semen örneğinde doğrulandı. Azoospermik erkeklerin incelenmesi manuel muayeneyi, FSH seviyesinin değerlendirilmesini ve skrotal doppler incelenmesini içermektedir. 340 erkeğin 89' u OA ve 251' i ise NOA olarak tespit edildi. NOA tanısı, testiküler hacim ve histopatolojik değerlendirme sonucuna göre oluşturuldu. m-TESE yöntemi ve testiküler spermatozoanın kriyoprezervasyonu yapıldı (72,73). Tüm testis ve epididimis genel anestezi ile median raphe incision ile açıldı. Seminifer tübüller 8 ile 15 kat büyütmede mikroskop yardımıyla incelendi. Spermatozoa bulunmadığı durumlarda diğer testisin biyopsisi yapıldı. Testis dokusu histopatolojik değerlendirme için gönderildi ve bipolar cauterization kanamanın olduğu bölgeye uygulandı. Alınan testis dokusu petrilere G-MOPS-Plus (Vitrolife) ile desteklenmiş %10 serum albumin içerisine yerleştirilerek tübüller uygun spermi aramak için 21-gauge iğne ile tarandı.

Kriyoprezervasyon yapılmış testiküler spermatozoa 114 siklusda kullanıldı. Taze testiküler spermatozoa ise 226 siklusda oosit toplanmasıyla aynı gün yada 1 gün öncesinde elde edildi.

### **3.2 Ovaryum uyarılması**

Ovaryum uyarılması GnRH antagonist protokolle yapıldı ve canlı doğum gerçekleşmesi protokolün son noktasıydı. Rekombinant FSH (Gonal-F, MerckSeren) siklusun 3. gününde başlatıldı ve GnRH antagonist (Cetrotide, MerckSeren) tüm kadınlarda siklusun 6. gününde başlatıldı. Rekombinant FSH' nin başlangıç dozu 30 yaşın altındaki kadınların için günlük 150 IU idi. 30-40 yaş arası yaşındaki kadınlar için 225 IU idi ve ovaryum yanıtına göre düzenlendi. Oosit toplanması en az 2 follikül 17 mm boyutuna ulaştığında rekombinant hCG' den (Ovitrelle, MerckSeren) 35-36 saat sonra gerçekleştirildi. Kadınlar vajinal ultrasonografi ve estradiol değerlendirilmesi ile gözlemlendi.

Oositler G-IVF-Plus (Vitrolife) medyumuna %10 HSA eklenmesi ile %6 CO<sub>2</sub>'li ortamda kültüre alındı. Kumulus korona kompleks inkübasyondan 2 saat sonra uzaklaştırıldı ve ICSI tekniği uygulandı (74). Fertilizasyon ICSI' dan 16-18 saat sonra değerlendirildi. Embriyo transferi 3. günde yapıldı. Luteal aşama fetal kalp atışı gözlemlenene kadar 50 mg progesteron ile desteklendi. Klinik gebelik oranı gestasyonel kesenin varlığı ve fetal kalp atışının 7. haftada ultrason muayenesinde görülmesine göre belirlendi. Abortus gestasyonel kesenin yok olması ile tanımlandı. Canlı doğum oranı ise 24 haftalık gestasyonun sonrasında canlı çocuk dünyaya gelmesiyle tanımlandı.

### 3.3 İstatistik Analizler

MedCalc Statistical Software Program version 13.1 (MedCalc, Belgium) istatistik analizlerde kullanıldı. Kadınların yaşı, FSH, AFS ve oosit sayısının CDO ile ilişkisini belirlemek için basit lineer regresyon kullanıldı. ROC eğrileri hangi canlı doğum oranlarının anlamlı olacağını belirlemede kullanılmak üzere oluşturuldu. p değeri  $<0.05$  den küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



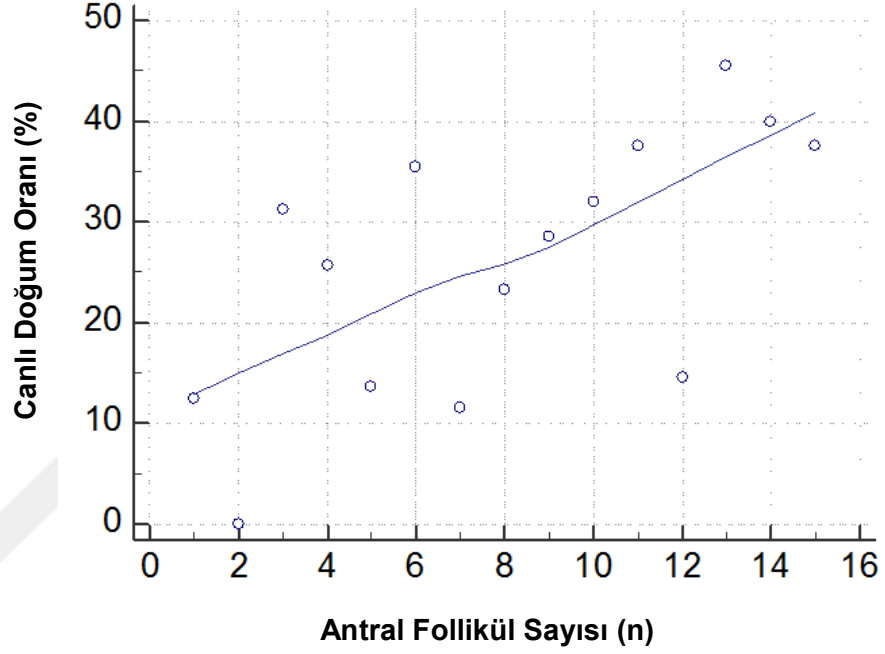
#### 4. BULGULAR

Ortalama yaş ve ortalama FSH seviyesi azospermik erkeklerde  $37.3 \pm 4.7$  yıl ve  $8.3 \pm 3.4$  IU/L idi. Testiküler motil spermatozoa OA' lı erkeklerin tamamında %100 oranında ve NOA' lı erkeklerde ise %53.1 oranında m-TESE ile elde edildi. Ortalama yaş, ortalama FSH seviyesi ve ortalama AFS kadınlar için  $32.1 \pm 4.9$  yıl,  $6.9 \pm 2.7$  IU/L,  $7.6 \pm 3.4$  idi. Testiküler biyopsilerin histopatolojik bulguları Tablo 3' de verilmiştir.

**Tablo 3:** NOA' lı olan hastaların histopatoloji bulguları

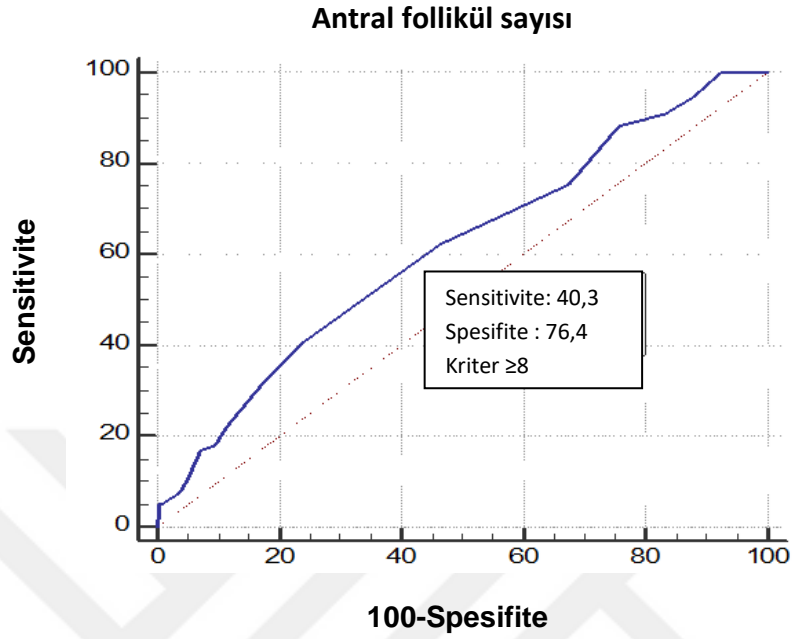
<b>Testiküler biyopsilerin histopatolojisi</b>	<b>Vaka sayısı (n=340)</b>
<b>Non-obstrüktif azospermi</b>	251
Hipospermatogenez	182
Kısmi spermatogenetik arresti	47
Sertoli cell only	22
<b>Obstrüktif azospermi</b>	89

CDO ve değişkenler için Univariate analizi yapıldı. CDO anlamlı şekilde AFS ile koreleydi ( $r=0.187$ ,  $p<0.001$ ) (Şekil 8).



Şekil 8: Antral follikül sayısı ile canlı doğum arasındaki korelasyon

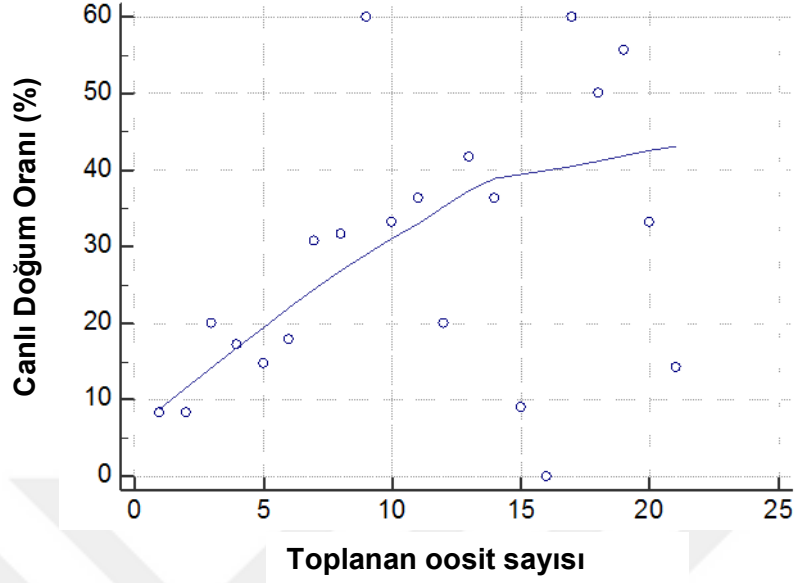
AFS için optimum seviye %40.3 sensitivitede %76.4 spesifiteydi. CDO, AFS  $\geq 8$  kadınlarda AFS  $< 8$  kadınlara göre anlamlı şekilde daha yüksekti (Şekil 9). Bazal FSH seviyesi ve kadın yaşı ve CDO arasında korelasyon yoktu ( $r=0.09$ ,  $p=0.202$  ve  $r=0.025$ ,  $p=0.677$  idi).



**Şekil 9:** Antral follikül sayısı ile canlı doğum arasındaki ilişki (eşik değer=8)

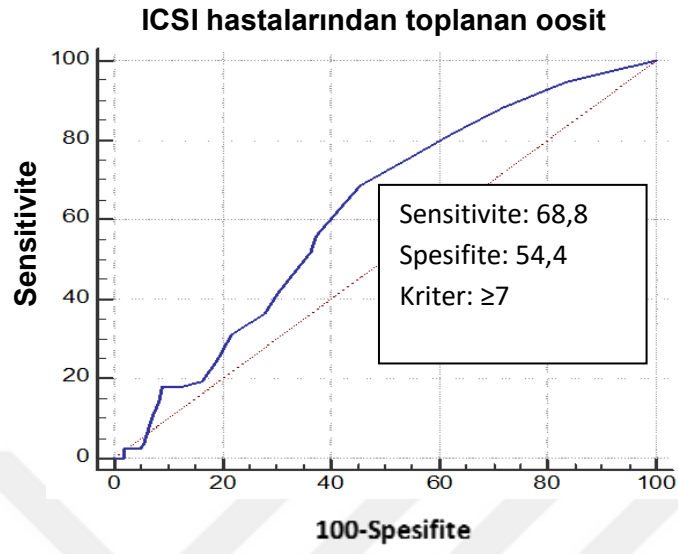
CDO 1 veya 2 oosit sayısına sahip sikluslarda en düşük seviyedeydi (%8.3 ve %8.3 idi) fakat bu değerler 3,4,5 ve 6 oosit sayısına sahip sikluslardan istatistiksel olarak farklı değildi (%14.2, %17.2, %18.5, %17.6 idi.  $p=0.810$ ) Oosit sayısı ile CDO arasında önemli korelasyon tespit edildi ( $r=0.130$ ,  $p=0.016$ ) (Şekil 10).





**Şekil 10:** Testiküler spermatozoa ile yapılan ICSI sikluslarında toplanan oosit sayısı ile canlı doğum arasındaki korelasyon

ROC eğrisi analizleri oosit sayısının CDO belirlemede eşik değerinin 7 olduğunu göstermiştir. Sensivite değeri %68.8 spesifite %54.4 (Şekil 11). Oosit sayısı <7 olan 37 siklusda embriyo transferi sağlanamamıştır (37/167, %22.1). Oosit sayısı  $\geq 7$  olan, 18 siklusda da embriyo transferi sağlanamamıştır (18/173, %10.4). Çünkü ICSI' yi takip eden dönemde transfer edilecek embriyo oluşmamıştı ( $p=0.005$ ).



**Şekil 11:** Toplanan oosit sayısı ile canlı doğum oranı arasındaki ilişki

Oosit toplama işlemi başına CDO, m-TESE - ICSI sikluslarında oosit sayısı  $\geq 7$  olan sikluslarda, oosit sayısı  $<7$  olan sikluslara göre anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (sırasıyla %30.6 karşı %14.3,  $p<0.001$ ). İki grup arasında abortus oranları benzerdi (sırasıyla 11.7 ye karşı 14.3,  $p=0.738$ ). Hastaların genel karakteristikleri ve siklus başarıları Tablo 4' de verilmiştir.

Tablo 4: Ovaryum stimülasyon karakteristikleri ve hasta demografikleri

Değişken (n)	<7 oosit (n=167)	$\geq 7$ oosit (n=173)	p değeri
Kadın yaşı (y)	32.7 $\pm$ 5.2	31,8 $\pm$ 4,6	0,142 <sup>a</sup>
FSH seviyesi (IU/L)	7.4 $\pm$ 2.8	6,7 $\pm$ 2,7	0,090 <sup>a</sup>
Antral follikül sayısı (AFS)	4.8 $\pm$ 2.6	9.2 $\pm$ 3.5	< 0,001 <sup>a</sup>
Stimülasyon süresi (gün)	9.8 $\pm$ 1.9	10.3 $\pm$ 1.7	0,076 <sup>a</sup>
Toplanan oosit sayısı	3.6 $\pm$ 1.7	13.4 $\pm$ 5.4	< 0,001 <sup>a</sup>
Uygun embriyo bulunmayan siklus sayısı (%)	37 (22.1%)	18 (10.4%)	0.005 <sup>b</sup>
Fertilize oosit sayısı	2.6 $\pm$ 1.6	10.5 $\pm$ 4.5	<0.001 <sup>a</sup>
Fertilizasyon oranı	%70.7	%68.7	0.243 <sup>b</sup>
İmplantasyon oranı	%13.4	%13.8	0.173 <sup>b</sup>
Transfer edilen embriyo sayısı	1.9 $\pm$ 0.9	2.1 $\pm$ 1.1	0,093 <sup>a</sup>
Klinik gebelik oranı(%)	28/167 (16.8)	60/173 (34.7)	<0.001 <sup>b</sup>
Abortus oranı (%)	4/28 (14.3)	7/60 (11,7)	0,738 <sup>c</sup>
Canlı doğum oranı (%)	24/167 (14.4)	53/173 (30.6)	<0.001 <sup>b</sup>

\*Değerler standart sapmayla beraber ortalama olarak verilmiştir. a; Independent samples t-test,

b; x2 test, c; Fisher's exact test.

NOA ve OA hastaları arasında CDO bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırasıyla 62/251; %24.7 ye karşı 15/89; %16.9, p=0.170). NOA' lı hastalarda testis volümü  $9.2 \pm 0.8$  iken OA' lı hastalarda ise  $13.8 \pm 1.2$  olarak bulunmuştur.

m-TESE' yi takiben ilk hafta içerisinde oluşan ve yok olan akut skrotal hematom 3 erkekte not edilmiş ve enfeksiyon gözlenmemiştir.



## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda m-TESE ile motil testiküler spermatozoa toplanmış 340 ICSI siklusu değerlendirilmiştir. Bu çalışmada AFS ve toplanan oosit sayısı ile m-TESE - ICSI sikluslarında canlı doğum oranı arasında ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda AFS  $\geq 8$  olan kadınlar AFS  $< 8$  olan kadınlara göre daha yüksek CDO göstermiştir. Oosit sayısı  $\geq 7$  olan kadınlar, oosit sayısı  $< 7$  olanlara göre daha yüksek CDO olasılığına sahip olduğu görülmüştür.

m-TESE tekniği ile testiküler sperm toplanması azospermik erkeklerde sıklıkla kullanılmaktadır. NOA olan hastaların %25' inde motil spermatozoa basit testiküler biyopsiyle toplanmaktadır (75). m-TESE tekniği ile testiküler sperm toplanması azospermik erkeklerde özellikle NOA' lı hastalarda geleneksel TESE tekniğine oranla daha başarılıdır (20).

Kanto ve ark., taze motil testiküler spermlerin NOA hastalarında gebelik meydana getirme potansiyeli bakımından OA hastalarıyla aynı olduğunu rapor etmiştir (76).

Bizim çalışmamızda m-TESE tekniği ICSI için uygun spermi toplamada şansı arttırmak amacıyla tüm azospermik hastalarda tercih edilmiştir. NOA hastalarında motil spermatozoa %53.1, OA hastalarında %100 oranında elde edilmiştir. CDO sırasıyla NOA için %25.4 ve OA grubu için %28 olarak bulunmuştur. Vloebergh ve ark., NOA' lı erkeklerde sperm elde etme oranını %40.5 olarak rapor etmiştir. NOA' lı erkeklerin çocuk yapma başarısı 1/7 (%13.4) olarak tespit edilmiştir (77). İmmatür testiküler spermatozoa kullanan ICSI siklusları hesaba katılmadığından çalışmamızda CDO daha yüksek görülmüştür.

Yaygın olarak kullanılan m-TESE hala invaziv bir prosedürdür ve kanama, hematoma, infeksiyon, fibrozis, testosteron seviyesinin düşmesi veya intra testiküler şişme sebebiyle atrofi ve testiküler arterlerin dallanmasının bozulması gibi yan etkilere sebebiyet verebilir (6,78). Bunlara ek olarak genel

anestezi uygulanmasında göz önünde bulundurulmalıdır. Bu sebeple uygulama öncesinde hangi çiftlerin m-TESE ve ICSI ile başarı sağlayabileceğini öngörmek hastayı bilgilendirmede yardımcı olabilir.

Ovaryum rezervi promordiyal follikül havuzunun boyutuyla belirlenir ve yıllar geçtikçe azalır. Bu durum tedavi görecektir infertil çiftler için önemli bir prognostik faktördür. CDO'yu öngörmekte en tutarlı olan belirteçler AMH, AFS ve oosit sayılarıdır (18). Trans vajinal ultrason muayenesi 2 mm'nin üzerindeki antral follikülleri tespit edebilir. Bu folliküller gonadotropin uyarılmasından sorumludur ve folliküler cohort için tutarlı bir belirteçtir (79).

Bizim bulgularımız AFS'nin IVF siklusunun başarısını öngörebileceğini söyleyen çalışmalarla benzerlik göstermiştir (18). Çalışmamızda AFS, CDO ile kuvvetli olarak koreledir. Sensitivitesi %47, spesifitesi %67 olarak tespit edilmiştir.

Soldevila ve ark., AFS için IVF siklusunda zayıf yanıt veren durumlar için eşik değeri 7 olarak bulmuştur. Gebelik oranı oosit sayısı  $\geq 8$  olan kadınlarda daha yüksek bulunmuştur (80).

İlerleyen yaştaki kadınlar daha az sayıda oosit oluşturma eğilimindedir. Aynı zamanda oosit kalitesinin de düşmesi IVF siklusunun başarılılığına neden olur (81).

Bizim çalışmamızda kadın yaşı, bazal FSH ve CDO arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Anlamlı korelasyonun bulunamamasının nedeni; çalışmaya ileri yaştaki kadınların (41 yaş altı) dahil edilmemesidir. Bu şekilde düşük kaliteli oosit üretmediği düşünülen kadınlar seçilebilmiş ve oosit sayısı ile testiküler spermatozoalı ICSI başarısı karşılaştırılabilmektedir. Tüm hastalarda AMH ölçümü yapılmadığı için AMH ile CDO arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

Yetersiz ovaryum yanıtı IVF başarısıyla eşleştirilmektedir (16). Temel olarak oosit sayısının  $< 4$  olması siklusun başarısını etkileyen önemli bir faktör

olarak kabul edilmektedir (12). Diğer bazı çalışmalar farklı değerler rapor etmiştir (22,82,83).

Polyzos ve ark., toplanan oosit sayısının dūřuk yanıt verenlerle canlı doğumu etkileyebilecek tek önemli değişken olduğunu rapor etmiştir (84). 1-3 tane oosit toplanan kadınlarda CDO, toplanan oosit sayısı >3 olan kadınlara göre daha dūřuktur. Bu alışma IVF siklusu uygulaması için canlı doğum elde etmekte optimum oosit sayısını 6-15 arası olarak bildirmiştir (85).

Drakopoulos ve ark., yüksek yanıtta sahip kadınlarda (15 oosit sayısından fazla), 0- 3 oosit (zayıf yanıt veren) ya da 4-9 oosite (suboptimal yanıt veren) sahip kadınlara göre canlı doğum oranını daha yüksek rapor etmiştir (13).

Sunkara ve ark., ise toplanan oosit sayısı ile abortus oranı arasında kuvvetli bağlantı tespit etmiştir. Artan oosit sayısıyla beraber abortus oranı %20 den %13' e dūřmüřtr. Bu çalışmada oosit sayısı  $\geq 7$  olan hastalarla, oosit sayısı <7 olan hastalar arasında benzer durum oluşmuştur (%14.2 ve %11.6) (86).

Sınırlı sayıda çalışma oosit sayısıyla testiküler spermatozoalı ICSI siklusunun başarısını korelasyon bakımından değerlendirmiştir (19,20,21,22). Yapılan bir retrospektif çalışmada oosit sayısı  $\leq 4$  olan dūřuk yanıtlı kadınlara her 14' ünün sadece 1' inde (%7,1) gebeliğin gerçekleştiğini buna rağmen oosit sayısı  $\geq 10$  olan kadınlara testiküler spermatozoayla 14' nden 4' ünün (%28,5) gebe kaldığı tespit edilmiştir (21).

Sallam ve ark., oosit sayısı  $\leq 8$  olduğu durumlarda uygulanan ICSI sikluslarında daha dūřuk klinik gebelik oranlarının tespit edildiğini 78 hastada göstermiştir (22).

Bizim alışmamızda m-TESE işlemini takiben ICSI siklusunda canlı doğumu belirlemede oosit sayısı için eşik değer 7 oosit olarak belirlenmiştir. 1 veya 2 oositli sikluslarda canlı doğum oranı %8,3 olarak bulunmuştur.

Daha fazla sayıda oosit bulunması kaliteli embriyo ve dolayısıyla yüksek canlı doğum oranının artmasına neden olacaktır.





## 6. SONUÇ

AFS ve matür oosit sayısı azospermik erkeklerden toplanan testiküler spermatozoayla yapılan ICSI uygulamaları için önemli prognostik faktörlerdir.

AFS <8 ve/veya toplanan oosit sayısı <7 ise testiküler sperm ile ICSI uygulaması sonrasında canlı doğum oranları anlamlı olarak düşüktür. Bu sonuç ICSI uygulaması için kliniğe başvuran çiftlerin canlı doğum olasılığı konusunda bilgilendirilmesinde yol gösterici olacaktır. Böylece over rezervi kötü hastaların başarısız bir tedavi siklusu yaşamasından kaynaklanan stres ve zaman kaybı engellenebilecektir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Devroey P, Nagy P, Tournaye H, Liu J, Silber S, Van Steirteghem A. Outcome of intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa in obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1996;11(5):1015-8.
2. Silber SJ, Van Steirteghem AC, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Devroey P. High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod* 1995 ;10(1):148-52.
3. Schlegel PN, Su LM, et al. Physiological consequences of testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1997; 1 2: 1688-92.
4. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999; 14(1): 131-5.
5. Kalsi J, Thum MY, Muneer A, Abdullah H, Minhas S. In the era of microdissection sperm retrieval (m-TESE) is an isolated testicular biopsy necessary in the management of men with non-obstructive azoospermia? *BJU Int.* 2012;109(3):418-24.
6. Silber SJ. Microsurgical TESE and the distribution of spermatogenesis in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 2000;15(11):2278-84.
7. Balaban B, Urman B, Isiklar A, Alatas C, Mercan R, Aksoy S, Nuhoglu A. Blastocyst transfer following intracytoplasmic injection of ejaculated, epididymal or testicular spermatozoa. *Hum Reprod.* 2001;16(1):125-129.
8. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Fahmy I, Kamal A, Tawab NA, Amin YM. Fertilization and pregnancy rates after intracytoplasmic sperm injection using ejaculate semen and surgically retrieved sperm. *Fertil Steril.* 1997;68(1):108-11.

9. Bukulmez O, Yucel A, Yarali H, Bildirici I, Gurgan T. The origin of spermatozoa does not affect intracytoplasmic sperm injection outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;94(2):250-5.
10. Nicopoulos JD, Gilling-Smith C, Almeida PA, Norman-Taylor J, Grace I, Ramsay JW. Use of surgical sperm retrieval in azoospermic men: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2004 ;82(3):691-701.
11. Ubaldi F, Vaiarelli A, D'Anna R, Rienzi L. Management of poor responders in IVF: is there anything new? *Biomed Res Int.* 2014;2014:352098
12. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2002;77(2):328-36.
13. Drakopoulos P, Blockeel C, Stoop D, Camus M, de Vos M, Tournaye H, Polyzos NP. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? *Hum Reprod.* 2016;31(2):370-6.
14. Devine K, Mumford SL, Wu M, DeCherney AH, Hill MJ, Propst A. Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population: diagnostic trends among 181,536 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertil Steril.* 2015;104(3):612-19.
15. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1616-24

16. Busnelli A, Papaleo E, Del Prato D, La Vecchia I, Iachini E, Paffoni A, Candiani M, Somigliana E. A retrospective evaluation of prognosis and cost-effectiveness of IVF in poor responders according to the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2015;30(2):315-22.
17. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril.* 2010 ;93(3):855-64
18. Lukaszuk K, Kunicki M, Liss J, Lukaszuk M, Jakiel G. Use of ovarian reserve parameters for predicting live births in women undergoing in vitro fertilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;168(2):173-7.
19. Nikolettos N, Al-Hasani S, Demirel C, Küpker W, Bals-Pratsch M, Sandmann J, Fornara P, Schöpfer B, Sturm R, Diedrich K. Outcome of ICSI cycles using frozen-thawed surgically obtained spermatozoa in poor responders to ovarian stimulation: cancellation or proceeding to ICSI? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;92(2):259-64.
20. Nikolettos N, Al-Hasani S, Küpker W, Vakalopoulos I, Asimakopoulos B, Fornara P, Diedrich K. Comparison of poor responders with good responders using intentionally frozen-thawed epididymal spermatozoa in subsequent ICSI cycles. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2002;29(2):131-4.
21. Nikolettos N, Al-Hasani S, Fornara P, Vakalopoulos I, Asimakopoulos B, Diedrich K. Outcome of anticipated ICSI cycles using intentionally frozen-thawed testicular spermatozoa according to the spouse's response to ovarian stimulation. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2002;29(2):126-30.
22. Sallam HN, Ezzeldin F, Agameya AF, Rahman AF, El-Garem Y. Defining poor responders in assisted reproduction. *Int J Fertil Womens Med.* 2005;50(3):115-20.
23. Dohle G.R, Weidner W, Jungwirth A, Colpi G, Papp G, Pomerol J, Hargreave TB. *EAU İnfertilite Klavuzu, Türk Androloji Derneği*, 1992.
24. Yumru AE, Öndeş B, ve ark. İnfertil Çifte Yaklaşım ve İn Vitro Fertilizasyon'a Doğru Hasta Seçimi, *JAREM* 2011; 1: 57-60.

25. Satar AD, Gençdal S, ve ark. Sperm Değerlendirmesi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2013; 22 (4): 532- 542.
26. Günalp S. Kadın doğum Hekiminin Erkek Faktörünün Araştırılması ve Değerlendirilmesindeki Yaklaşımı Ne Olmalıdır. TJOD Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi 2004; 7: 129-140.
27. Şalvarcı A. Nonobstrüktif azospermili hastada sperm elde etme yöntemleri. Androloji Bülteni 2016; 18(65): 118–125.
28. Tapısız ÖL, Altınbaş ŞK, Abike F, Göktolga Ü. Jinekolog Gözü İle Semen Analizi ve Son Gelişmeler. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi 2012; 9(1): 25- 31.
29. Kayıkçı AM, Çam KH, Akman Y, Erol A. Erkek İnfertilitesini Değerlendirmede Semen Analizinin Özellikleri ve Rolü. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 4 (3): 35- 38.
30. Kılınç RA. Çukurova Üniversitesine Başvuran İnfertil Çiftlerde İn Vitro Fertilizasyon Endikasyonları. Uzmanlık Tezi. Adana: Çukurova Üniversitesi; 2007.
31. Kızıllan Y. Non-Obstrüktif Azospermili Hastalarda Mikroskopik Testiküler Sperm Ekstraksiyonu Operasyonu Öncesi Sperm Bulma İhtimalini Etkileyen Parametreler. Uzmanlık Tezi. Ankara: Başkent Üniversitesi; 2015.
32. Delilbaşı L, Klinik Embriyoloji Uygulamaları Atlası, Ankara: büyükharf tıp yayınları; 2010.
33. Peng J, Yuan Y, Zhang Z, ve ark. Mikrocerrahi vazoepididimostomi, gebelik elde etmede başarısız olmuş epididimal obstrüksiyonlu azospermik hastalarda etkin bir tedavidir. Human Reproduction 2014; 29(1): 1-7.

34. Güneri Ç, Alkibay T, Tunç L, ve ark. Non-obstrüktif azospermik hastalarda klinik, laboratuvar ve patolojik özelliklerin sperm elde etme başarısındaki etkileri. Turk J Urol 2016; 42(3): 168-77
35. Esteves SC, Lee W, Benjamin DJ, Seol B, Verza S, Agarwal A, ve ark. Obstrüktif azospermili erkeklerde perkütan sperm toplama işlemi ve intrastoplazmik sperm enjeksiyonu sonrası obstrüksiyon sebebine göre reproduktif potansiyelin ölçümü. The Journal of Urology 2013; 189: 232-237.
36. Turunç T. Klavuzlar Eşliğinde Azospermik Hastanın Değerlendirilmesi Ve Yaklaşım. Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Üroloji Kliniği, 2016.
37. Aydos K. Sperm Çıkmayan Erkeklerde Meni Kanallarının Tıkanıklıklarının Tedavisi. 2012 [16 Mart 2017]. URL:  
<http://www.kaanaydos.com.tr/sperm-cikmayan-erkeklerde-meni-kanallarinin-tikanikliklarinin-tedavisi.html>
38. Oehninger SC, Kruger TF. Erkek İnfertilitesi Teşhis ve Tedavi. Kilciler M (Çev), İstanbul: Habitat Yayıncılık; 2009.
39. A Ashraf CM, Dharmaraj P, Sankalp S, Sujatha R, Swati S, Vijayalakshmi D, Esteves SC. Microdissection Testicular Sperm Extraction (Micro-TESE): Results of a Large Series from India. Andrology 2014; 3:113.
40. Turunç T, Gül U, Haydardedeoğlu B, Bal N, Kuzgunbay B, Peskircioğlu L, Özkardeş H. Conventional testicular sperm extraction combined with the microdissection technique in nonobstructive azospermic patients: a prospective comparative study. Fertility and Sterility 2010; 94: 2157–60.

41. Koç E. Nonobstruktif Azospermili Hastalarda Mikrocerrahi Testiküler Sperm Ekstraksiyonu Yöntemi İle Sperm Elde Etmeyi Etkileyen Faktörler. Uzmanlık Tezi. Erzurum: Atatürk Üniversitesi; 2015.
42. Çelik Ö. Yardımcı Üreme Teknikleri Temel Klinik ve Embriyolojik Uygulamalar. Adana: Nobel Kitabevi; 2011.
43. Küpker W, Schlegel PN, Al-Hasani S, Fornara P, Johannisson R, Sandmann J, Schill T, Bals-Pratsch M, Ludwig M, Diedrich K. Use of frozen-thawed testicular sperm for intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and Sterility* 2000; 73(3): 453- 8.
44. Kone J, Kanyo K, Cseh S. Deliveries from embryos fertilized with spermatozoa obtained from cryopreserved testicular tissue. *J Assist Reprod Genet* 2006; 23: 247–252.
45. Altıntaş R, Durmaz AA, Karamazak S, Tavmergen E, Onay H, Altay AB. Testiküler sperm ekstraksiyonu sonuçlarının AZF gen mutasyonları ile ilişkisi. *Türk Üroloji Dergisi* 2011; 37(3): 229-234.
46. Boyar Hİ. Kadın infertilitesi ve endokrinolojik hastalıklar. *Dicle Tıp Dergisi* 2013; 40(4): 700-703.
47. Demirtaş S. İntrauterin İnseminasyon Sikluslarında Antimüllerian Hormonun Over Rezervi Ve Over Yanıtı Açısından Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İzmir: Ege Üniversitesi; 2011.
48. Sarıyıldız L, Akdağ T, ve ark. Kadınlarda Over Rezervini ve Menopoz Yaşını Belirlemede Yeni Prediktör AMH (Anti-Müllerian Hormon). *J Clin Anal Med* 2013; 4(3): 241-4.
49. Öktem Ö, Urman B, ve ark. Reprodüktif Yaşam Siklusu: Folikülogenez ve Menstruasyon. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 2012; 9(1):1-24.
50. Çelik Ö, Yıldırım A, ve ark. Folikülogenezisin Moleküler Temelleri. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2010; 17(1): 59-63.
51. Yeniçeri H, Ürünsak İF, Sucu M, Çetin C, Özsürmeli M, Khatib G. Anti-müllerian hormonunun in vitro fertilizasyon hastalarında over rezervini belirlemedeki rolü. *Cukurova Med J* 2017; 42(1):19-25.

52. Kara İ. Overian Rezervi Belirlemede FSH, TSH, Prolaktin, Anti-Müllerian Hormon, Antral Folikül Sayısı Ve Tiroid Oto-antikorlarının Prediktif Değeri. Antalya: Akdeniz Üniversitesi; 2013.
53. Demirtaş S, Demirtaş Ö, Öztekin K, Şendağ F, Bilgin O. Antimüllerian Hormon ve İntrauterin İnseminasyon Sikluslarında Ovarian Yanıt: Prospektif Çalışma. Kocatepe Tıp Dergisi 2014; 15(2):85-91.
54. İnceboz Ü. Klinik Pratikte Yaşlanan Over. TJOD 2005; 2: 15-20
55. Galenderov R, Eken M, İlhan G, Keskin M, Turfanda A. Histerektomi Yapılan Olgularda Over Rezervinin Antimüllerian Hormon Ve Ultrasonografi İle Değerlendirilmesi. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi 2015; 78: 3
56. Barut MU, Ağaçayak E, Bozkurt M, Aksu T, Gül T. There is a Positive Correlation Between Socioeconomic Status and Ovarian Reserve in Women of Reproductive Age. Med Sci Monit 2016; 22: 4386-4392.
57. Baykal B, Çelik C, Bastu E, Kutlu T, Batu P, Abalı R, Eren S. IVF Effect of Antral Follicle Count on in Vitro Fertilization Outcome. J Clin Anal Med 2014; 5(4): 324-7.
58. Wallace WH, Kelsey TW. Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography. Human Reproduction 2004; 19(7) 1612-1617.
59. Erdem M, Erdem A, Gürsoy R, Biberoglu K. Comparison of Basal and Clomiphene Citrate Induced FSH and Inhibin B, Ovarian Volume and Antral Follicle Counts as Ovarian Reserve Tests and Predictors of Poor Ovarian Response in IVF. Journal of Assisted Reproduction and Genetics 2004; 21(2).
60. Ebner T. Is oocyte morphology prognostic of embryo developmental potential after ICSI? Reproductive BioMedicine Online 2006; 12(4): 507-512
61. Delilbaşı L, Gametlerin Gelişimi, Yapısal Özellikleri, Fertilizasyon ve Embriyoner Gelişim, A'dan Z'ye Tüp Bebek Laboratuvar. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008.
62. Baczkowski T, Kurzawa R, Glabowski W, et al. Methods of embryo scoring in in vitro fertilization. Society for Biology of Reproduction 2004; (4)1: 5-22.



63. Gardner DK, In Vitro Fertilization Pratik Yaklaşım. Serdaroğlu H (Çev). İstanbul: Doğan Tıp Kitabevi; 2009.
64. Aydos K, ICSI'de Testiküler Spermlerin Kullanımı. 2012 [16 Mart 2017].  
URL:  
<http://www.kaanaydos.com.tr/icside-testikuler-spermlerin-kullanimi.html>
65. Akın H, Kontrollü Ovaryan Hiperstimulasyon Uygulanan İnfertil Olgularda GnRH Antagonist ve Agonist Uzun Protokollerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul: Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2005.
66. Demirel A, Bozdağ G, Gürkan T. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2006; 13(2): 135-140.
67. Başeğmez Ö, Ürünsak İF, Khatib G, Çetin C, Sucu M, Özsürmeli M, Çetin T. Normal over rezervine sahip infertil hastalarda IVF-ICSI-ET sikluslarında GnRH agonist uzun protokol ile GnRH antagonist protokolün karşılaştırılması. Cukurova Med J 2017; 42(1): 27-33.
68. Bozdağ G, Çalış PT, ve ark. Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu: Öngörme, Önleme Ve Tedavisine Güncel Bakış. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi 2011; 9(4): 177- 85.
69. Posacı C, Doğan E, ve ark. Over Stimülasyonunda Hangi Ajan, Kime, Nasıl Uygulanmalıdır? TJD Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi 2004;6: 41-47
70. Canbaba M. ART (Yardımcı Üreme Teknikleri) Sikluslarında Agonist – Antagonist Tedavi Modalitelerinin Follikül Sıvısı Serbest Oksijen Radikalleri Ve Kalsiyum Üzerine Etkileri İle Bunun Oosit Kalitesi Ve Sonuçlara Etkisi. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi; 2011.
71. Sakıncı M, Ercan CM, Çetinkaya MB, ve ark. Opu İşlemi ve Komplikasyonları. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2012; 38(3) 219-225.
72. Karacan M, Alwaeely F, Erkan S, Çebi Z, Berberoğlugil M, Batukan M, Uluğ M, Arvas A, Çamlıbel T. Outcome of intracytoplasmic sperm injection cycles with fresh testicular spermatozoa obtained on the day of or the day

- before oocyte collection and with cryopreserved testicular sperm in patients with azoospermia. *Fertil Steril*. 2013;100(4):975-80.
73. Tsujimura A1, Matsumiya K, Miyagawa Y, Tohda A, Miura H, Nishimura K, Koga M, Takeyama M, Fujioka H, Okuyama A. Conventional multiple or microdissection testicular sperm extraction: a comparative study. *Hum Reprod*. 2002;17(11):2924-9.
74. Van Steirteghem AC1, Nagy Z, Joris H, Liu J, Staessen C, Smits J, Wisanto A, Devroey P. High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1993;8(7):1061-6.
75. Palermo GD, Schlegel PN, Hariprashad JJ, Ergün B, Mielnik A, Zaninovic N, Veeck LL, Rosenwaks Z. Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. *Hum Reprod*. 1999;14(3):741-8.
76. Kanto S, Sugawara J, Masuda H, Sasano H, Arai Y, Kyono K. Fresh motile testicular sperm retrieved from nonobstructive azoospermic patients has the same potential to achieve fertilization and pregnancy via ICSI as sperm retrieved from obstructive azoospermic patients. *Fertil Steril*. 2008 ;90(5):2010
77. Vloeberghs V, Verheyen G, Haentjens P, Goossens A, Polyzos NP, Tournaye H, et al. How successful is TESE-ICSI in couples with non-obstructive azoospermia? *Hum Reprod*. 2015;30(8):1790-6.
78. 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. Androgen decline in patients with nonobstructive azoospermia after microdissection testicular sperm extraction. *Urology* 2008; 72: 114-8
79. Broekmans FJ, Knauff EA, te Velde ER, Macklon NS, Fauser BC. Female reproductive ageing: current knowledge and future trends. *Trends Endocrinol Metab*. 2007;18(2):58-65.
80. Soldevila PN, Carreras O, Tur R, Coroleu B, Barri PN. Sonographic assessment of ovarian reserve. Its correlation with outcome of in vitro fertilization cycles. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(4):206-12.

81. Van Rooij IA, Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2003;79(3):482-8.
82. Kim SK, Lee JR, Jee BC, Suh CS, Kim SH. What number of oocytes is appropriate for defining poor ovarian response? *Yonsei Med J.* 2015;56(2):482-9
83. Lefebvre J, Antaki R, Kadoch IJ, Dean NL, Sylvestre C, Bissonnette F, Benoit J, Ménard S, Lapensée L. 450 IU versus 600 IU gonadotropin for controlled ovarian stimulation in poor responders: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2015;104(6):1419-25
84. Polyzos NP, Nwoye M, Corona R, Blockeel C, Stoop D, Haentjens P, Camus M, Tournaye H. Live birth rates in Bologna poor responders treated with ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Reprod Biomed Online.* 2014;28(4):469-74
85. Ji J1, Liu Y, Tong XH, Luo L, Ma J, Chen Z. The optimum number of oocytes in IVF treatment: an analysis of 2455 cycles in China. *Hum Reprod.* 2013;28(10):2728-34.
86. Sunkara SK, Khalaf Y, Maheshwari A, Seed P, Coomarasamy A. Association between response to ovarian stimulation and miscarriage following IVF: an analysis of 124 351 IVF pregnancies. *Hum Reprod.* 2014;29(6):1218-24

## 8. EKLER

Etik kurul raporu

Çalışma Yeni Yüzyıl Üniversitesi etik kurulu tarafından 23.02.2017 tarihinde 012 karar numarası ile izin alınarak gerçekleştirildi.

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU									
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Azoospermik Hastalarda Testiküler Spermatozoa Kullanılarak Yapılan ICST Uygulama Sonuçlarının Over Yanıtıyla İlişkisi"							
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"/>			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ 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 BROŞÜRÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama							
	ŞİGORTA	<input type="checkbox"/>							
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>							
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>							
	İLAN	<input type="checkbox"/>							
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>							
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>							
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>							
DİĞER:									
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 012	Tarih: 23.02.2017							
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, 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 Araştırmaları 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 Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu								
BAŞKANIN 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 checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" 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. Ayşe 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	Bahçeşehir 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 checked="" 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 Yaşar 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 GÜMÜŞ		Emekli	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"/>	
*:Toplantıda Bulunma									
Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet ÜNAL									
İmza:									
Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.									

## GİRİŞİMSSEL 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	"Azoospermik Hastalarda Testiküler Spermatozoa Kullanılarak Yapılan ICSI Uygulama Sonuçlarının Over Yanıtıyla İlişkisi"		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ersi Abacı Kalfoglu		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Adli Bilimler		
	KOORDİNATÖRÜN UNVANI/ADI/SOYADI	-		
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI	-		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	OTA&Jinemed Hastanesi Yardımcı Üreme Ünitesi		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Muradiye, Nuzhetiye cad. Deryadil Sok. No: 1, 34357 Beşiktaş-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: <input type="checkbox"/> 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, geyta, 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			
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 UĞAL  
İmza:

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

## 9. ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Seda Kaya

**Doğum Yeri** : İstanbul

**Doğum Tarihi** : 10.05.1992

**Uyruğu** : T.C.

**Medeni Hali** : Evli

**Sürücü Belgesi** : B Sınıfı (2012)

### Eğitim Durumu

- 2015 – 2017 **Yeni Yüzyıl Üniversitesi**  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü – Klinik Embriyoloji Yüksek Lisansı
- 2010 – 2014 **İstanbul Kültür Üniversitesi**  
Fen Edebiyat Fakültesi- Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü
- 2006 – 2010 **Fatih Gelenbevi Anadolu Lisesi (İstanbul)**  
Lise
- 2003 – 2006 **Maçka İlköğretim Okulu (İstanbul)**  
Ortaöğretim
- 1998 – 2003 **Maçka İlköğretim Okulu (İstanbul)**  
İlköğretim
- 1998 – 2003 **Halkalı Doğa İlköğretim Okulu (İstanbul)**  
İlköğretim
- Yabancı Dil** : İngilizce
- Bilgisayar** : Temel Ofis Programları
- İlgi Alanları** : Bilim kurgu dizileri, tarihi romanlar, resim, plates, yoga