



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ

**ERKEK FAKTÖRÜ ENDİKASYONU İLE IVF PROGRAMINA
KABUL EDİLEN VE ICSI UYGULANAN HASTALARDA, TOTAL
MOTİL SPERM SAYISININ FERTİLİZASYON ORANLARI,
EMBRİYO KALİTESİ VE GEBELİK ORANLARI ÜZERİNE OLAN
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Halit Övgehan AYDOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2022



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ

**ERKEK FAKTÖRÜ ENDİKASYONU İLE IVF PROGRAMINA
KABUL EDİLEN VE ICSI UYGULANAN HASTALARDA,
TOTAL MOTİL SPERM SAYISININ FERTİLİZASYON
ORANLARI, EMBRİYO KALİTESİ VE GEBELİK ORANLARI
ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Halit Övgehan AYDOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Serdar DİLBAZ

ANKARA / 2022

TEŞEKKÜR

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastane Yöneticisi Sayın Prof. Dr. Yaprak Üstün'e;

Eğitimime olan katkılarının yanı sıra tezimin hazırlanmasının her aşamasında desteğini benden esirgemeyen, deneyimlerini benimle paylaşan değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Serdar Dilbaz'a;

Asistanlığım süresince, bilgi birikimi ve tecrübesiyle çalışmalarımın her alanında desteğini hissettiğim, kendilerinden ilham aldığım değerli hocam Prof. Dr. İnci Kahyaoğlu'na;

Her sıkıntımızda yanımda olan Etlik Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği idari ve eğitim sorumlusu Prof. Dr. Hüseyin Levent Keskin'e;

Asistanlık eğitimimiz boyunca bilgi ve becerilerini bizlerden esirgemeyen, üzerimizde emekleri çok olan başta Prof. Dr. Berna Dilbaz ve Doç. Dr. Vakkas Korkmaz olmak üzere tüm değerli klinik şeflerime, hocalarıma;

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Beni bu günlere getiren ve tüm hayatım boyunca üstün fedakârlıkları ile haklarını asla ödeyemeyeceğim biricik annem Emine Aydoğan ve babam Yüksel Aydoğan'a;

Benimle hayatın tüm zorluklarını paylaşan, koşulsuz şartsız sevgisini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen varlığıyla bana hep güç veren sevgili eşim Aslıhan Aydoğan'a;

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Halit Övgehan Aydoğan

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 İNFERTİLİTE EPİDEMİYOLOJİSİ	4
2.2 İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	4
2.2.1 Ovulatuvar Fonksiyonun Değerlendirilmesi	5
2.2.2 Ovaryan Rezervin Değerlendirilmesi.....	7
2.2.3 Serviksin Değerlendirilmesi.....	8
2.2.4 Uterusun Değerlendirilmesi	9
2.2.5 Tubal Değerlendirme	10
2.2.6 Erkek İnfertilitesi Değerlendirmesi.....	11
2.3 İNFERTİLİTE NEDENLERİ	13
2.3.1 Ovulatuvar Hastalıklar	14
2.3.2 Oosit Yaşlanması	14
2.3.3 Tubal Hastalıklar.....	15
2.3.4 Uterin Hastalıklar	16
2.3.5 Endometriozis	16
2.3.6 Genetik Faktörler	17
2.3.7 Açıklanamayan İnfertilite.....	17
2.4 İNFERTİLİTE TEDAVİSİ VE IVF’NİN YERİ.....	17
2.4.1 Tubal Faktör Tedavisi ve IVF	18
2.4.2 Endometriozis Tedavisi ve IVF	19
2.4.3 Anovulasyon Tedavisi ve IVF	20

2.4.4 Açıklanamayan İnfertilite Tedavisi ve IVF.....	20
2.4.5 Erkek Faktör İnfertilitesi Tedavisi ve IVF	21
2.5 IVF TEDAVİ PROTOKOLÜ	22
2.5.1 GnRH Agonist (Uzun) Protokol	22
2.5.2 GnRH Agonist Flare (Kısa) Protokolü.....	23
2.5.3 GnRH Antagonist Protokol.....	24
2.5.4 Ekzojen Gonadotropinler ile Stimülasyon	24
2.5.5 Oosit Maturasyonunun Tetiklenmesi	25
2.5.6 Zayıf ve Aşırı Over Yanıtının Öngörülmesi	25
2.5.7 Oosit Toplanması	27
2.5.8 Fertilizasyon in Vitro	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1 Araştırma Yeri ve Zamanı.....	29
3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi	29
3.3. Araştırma Tipi, Değişkenleri ve Yöntem	30
3.4. Araştırmaya Dâhil Etme ve Dışlama Kriterleri.....	32
3.5. Verilerin Analizi ve İstatistik	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	46
KAYNAKLAR	47
ÖZGEÇMİŞ	59
EKLER.....	61

KISALTMALAR

TMSS	Toplam Motil Sperm Sayısı
IUI	İntrauterin İnseminasyon
IVF	İn-Vitro Fertilizasyon
ICSI	İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
NICE	Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü
ASRM	Amerikan Üreme Tıbbı Derneği
YÜT	Yardımcı Üreme Teknikleri
BVI	Bazal Vücut Isısı
LH	Lüteinize Edici Hormon
FSH	Folikül Stimülan Hormon
AMH	Anti-Müllerian Hormon
HSG	Histerosalpingografi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
KOH	Kontrollü Ovaryan Stimulasyon
OHSS	Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu
hCG	İnsan Koryonik Gonadotropin
hMG	İnsan Menopozal Gonadotropini
ESHRE	Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği
OKS	Oral Kontraseptif
OPU	Oosit Toplanması

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Kadın Partnerde İnfertilite Değerlendirmesine İlişkin Öykü Ve Fizik Muayene Bulguları	5
Tablo 2.	DSÖ 2010 Ve 2021 Verilerine Göre Semen Özellikleri için Alt Referans Limitleri	13
Tablo 3.	Embriyo Değerlendirme Tablosu	31
Tablo 4.	Klinik Bilgiler Dağılımı	35
Tablo 5.	Demografik Bilgiler Dağılımı	36
Tablo 6.	Çalışma Grupları Bazında Klinik Parametrelerinin Karşılaştırılması: One Way ANOVA, Kikare Karşılaştırma Testi, Sütun Yüzdesi Verilmiştir.	38
Tablo 7.	Çalışma Gruplarının İkili Karşılaştırması: Bonferonni Düzeltmeli Post-Hoc Test	39
Tablo 8.	Çalışma Grupları Bazında Demografik Bilgiler Karşılaştırılması: One Way ANOVA.....	41
Tablo 9.	Çalışma Grubu Bazında Hastalıklar Karşılaştırılması: Ki Kare Karşılaştırma Testi	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Çalışma Grupları Bazında Fertilizasyon Oranları Dağılımı.....	39
Şekil 2.	Çalışma Grupları Bazında 5. Gün Embriyo Skoru Dağılımı	39
Şekil 3.	Çalışma Grupları Bazında IVF Sonuçları Dağılımı	40
Şekil 4.	Çalışma Grupları Bazında Embriyo Gelişim Yetersizliği Dağılımı.....	40



ÖZET

ERKEK FAKTÖRÜ ENDİKASYONU İLE IVF PROGRAMINA KABUL EDİLEN VE ICSI UYGULANAN HASTALARDA, TOTAL MOTİL SPERM SAYISININ FERTİLİZASYON ORANLARI, EMBRİYO KALİTESİ VE GEBELİK ORANLARI ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Toplam motil sperm sayısı (TMSS), üç kritik sperm parametresinin kombinasyonudur ve sperm değerlendirmesi için yararlı bir araçtır. İntrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) erkek faktörlü infertilite için en başarılı tedavilerden biri olmasına rağmen; hangi semen parametrelerinin ICSI sonuçlarını etkilediğine ve ICSI sonuçları için TMSS sınıflandırmasının prognostik değerine dair kesin veriler halen yetersizdir. Bu çalışmanın amacı, erkek faktörlü infertilite nedeniyle tedaviye alınan, kadın partner normoresponder olan çiftlerde; farklı TMSS aralıklarına sahip gruplar arasında ICSI sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: 2007 Eylül ve 2021 Aralık tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Kliniği'nde IVF polikliniğine erkek faktörlü infertilite nedeniyle başvuran ve ICSI uygulanan, kadın partner normoresponder olan ve ICSI uygulama günü yıkama sonrası $TMSS \leq 5 \times 10^6$ olan hasta verileri (n=293) retrospektif olarak incelendi. Hastalar TMSS değerlerine göre 1. Grup $TMSS < 1 \times 10^6$, 2.grup $1 \times 10^6 \leq TMSS < 3 \times 10^6$, 3. Grup $3 \times 10^6 \leq TMSS \leq 5 \times 10^6$ olarak ayrıldı. Hastaların VKİ, yaş, infertilite süresi, bazal FSH, AMH, kullanılan protokol, total oosit sayısı, insemine edilen ve fertilize olmuş oosit sayısı, fertilizasyon oranı, transferi gerçekleştirilen embriyo sayısı, 2. ve 3. günde yüksek kaliteli embriyo formasyonu, blastulasyon oranı, embriyo gelişim yetersiliği ve gebelik oranları retrospektif olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmada yer alan ve 1. grupta olan olguların fertilizasyon oranı ortalaması 0.42 ± 0.22 , 2. grupta olanların 0.52 ± 0.25 ve 3. grupta yer alanların ise 0.56 ± 0.21 olarak hesaplanmıştır ve fertilizasyon oranı değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). Çalışma grupları incelendiğinde gebelik oranı 1. grupta %26.7, 2. grupta %34.0 ve 3. grupta ise %40.0 olarak saptanmıştır ve gebelik oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p = 0.049$). Çalışma grupları

incelendiğinde embriyo gelişim yetersizliği 1. grupta %24.1, 2. grupta %14.4 ve 3. grupta ise %10.0 olarak saptanmıştır ve embriyo gelişim yetersizliği istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.025$).

Sonuç: TMSS ile fertilizasyon oranı ve gebelik oranları arasında anlamlı ilişki izlenmektedir. TMSS arttıkça embriyo gelişim yetersizliği azalmaktadır. ICSI başarısı temel sperm parametrelerinden bağımsız değildir ve TMSS sperm değerlendirmesi için yararlı bir araçtır.

Anahtar Kelimeler: Total motil sperm sayısı, erkek faktörlü infertilite, in vitro fertilizasyon, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu



ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF TOTAL MOTILE SPERM COUNT ON FERTILIZATION RATES, EMBRYO QUALITY AND PREGNANCY RATES IN PATIENTS ACCEPTED TO IVF PROGRAM WITH THE INDICATION OF MALE FACTOR INFERTILITY AND TREATED WITH ICSI.

Objective: The total motile sperm count (TMSC) is a combination of three critical sperm parameters and is a useful tool for sperm evaluation. Although intracytoplasmic sperm injection ICSI is one of the most successful treatments for male factor infertility, definitive data on which semen parameters affect ICSI results and the prognostic value of TMSC classification for ICSI results are still insufficient. The aim of this study was to compare the ICSI results between groups with different TMSC intervals in couples whose female partner was normoresponder and treated for male factor infertility.

Material and method: The data of patients who applied to the IVF clinic of the Health Sciences University Ankara Etlik Zubeyde Hanim Woman Health Research Hospital Assisted Reproductive Treatment Clinic due to male factor infertility between September 2007 and December 2021 and underwent ICSI treatment, whose female partner was normoresponder, and who had postwash $TMSC \leq 5 \times 10^6$ on the day of ICSI (n=293) were retrospectively analyzed. Patients were classified according to their TMSC values as Group 1 $TMSC < 1 \times 10^6$, Group 2 as $1 \times 10^6 \leq TMSC < 3 \times 10^6$, Group 3 as $3 \times 10^6 \leq TMSC \leq 5 \times 10^6$. The patients' BMI, age, infertility duration, basal FSH, AMH, stimulation protocol, total oocyte count, number of inseminated and fertilized oocytes, fertilization rate, number of embryos transferred, high quality embryo formation on the 2nd and 3rd day, blastulation rate, embryo developmental arrest and pregnancy rates were compared retrospectively.

Results: The mean fertilization rate of the subjects in the 1st group was calculated as 0.42 ± 0.22 , 0.52 ± 0.25 in the 2nd group and 0.56 ± 0.21 in the 3rd group, and a statistically significant difference was found in the fertilization rates between the groups ($p < 0.001$). The pregnancy rate was 26.7% in the 1st group, 34.0% in the 2nd group and 40.0% in the 3rd group, and a statistically significant difference was found between the groups in the values of pregnancy rates ($p = 0.049$). When the study groups

were examined, 24.1% of the 1st group, 14.5% of the 2nd group and %10.0 of the 3rd group showed embryo developmental arrest and this difference was found to be statistically significant ($p=0.025$).

Conclusion: There is a significant relationship between TMSC and fertilization rate and pregnancy rates. As TMSC increases, there is a decrease in embryonic developmental arrest. ICSI success is not independent of basic sperm parameters and TMSC is a useful tool for sperm evaluation.

Keywords: Total motile sperm count, male factor infertility, in vitro fertilization, intracytoplasmic sperm injection



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Her on çiftten birinde subfertilite meydana gelmekte ve bu vakaların yaklaşık %50'sinde düşük semen kalitesi suçlanmaktadır(1).

Birçok erkek infertilite vakasında etiyoloji tam olarak anlaşılamamakta ve bu nedenleri saptama olanakları sınırlı kalmaktadır. Klinik pratikte motilite, sayı ve morfolojiyi içeren sperm parametreleri, yardımcı üreme tekniklerinin klinik sonuçlarına işaret eden dominant parametreler olarak kabul edilmekte ve bu parametreler infertiliteye sahip erkekleri tanımlamak için kullanılmaktadır(2).

Hacim, konsantrasyon ve motilite gibi bağımsız semen parametreleri kombine edilerek; sperm kalitesini ifade edecek alternatif bir şekilde kullanılabilir. Bu bağlamda toplam motil sperm sayısı (TMSS), hem kantitatif parametreleri hem de motilite parametrelerini içermesi bakımından sperm değerlendirmesi için yararlı bir araçtır. TMSS, üç kritik sperm parametresinin kombinasyonudur ve ejakülat hacminin sperm konsantrasyonu ve progresif motil spermatozoa yüzdesiyle çarpılmasıyla elde edilir(1, 3).

Birçok çalışmada TMSS, intrauterin inseminasyon (IUI) başarısını etkileyen önemli bir parametre olarak belirlenmiş ve TMSS'nin IUI uygulanan çiftlerde prognostik bir değere sahip olduğu gösterilmiştir(4-6).

Ek olarak, folikül sayısı ile birlikte TMSS'nin, klasik in-vitro fertilizasyon (IVF) uygulamasından sonra, total fertilizasyon başarısızlığını tahmin etmek için kullanılabileceği gösterilmiştir(7). TMSS, sperm kalitesinin genel bir göstergesi olarak tanımlanmaktadır(3).

Yapılan çalışmalarda; 5 milyonun altındaki yıkama sonrası TMSS değerlerinde IUI başarısının anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. Bu değerler altında reproduktif tedavi planlamasında intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) uygulaması ön plana çıkmaktadır(8).

ICSI; spermin, zona pellucida'yı geçmesini sağlamak için geliştirilmiş, erkek hastada düşük dereceli semen kalitesi gözlenmesi durumunda bu çiftler için yaygın olarak kullanılan bir yardımcı üreme teknolojisidir. Bu teknik, erkek faktörlerinin yokluğunda, klasik IVF ile karşılaştırılabilir fertilizasyon oranları sunar; ancak ICSI için ana endikasyon erkek infertilitesi olmuştur(1, 3).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda ICSI uygulanan hastalarda TMSS'nin, fertilizasyon oranları ve oluşan embriyo kalitesiyle korele olduğu saptanmıştır(1-3, 9).

Buna karşın çok yaygın olmasına rağmen, hangi semen parametrelerinin ICSI sonuçlarını gerçekten belirlediğine dair kesin veriler halen eksiktir ve ICSI sonuçları için TMSS sınıflandırmasının prognostik değeri hakkında çok az şey bilinmektedir(1, 3).

Bu çalışmanın amacı, erkek faktör nedeni ile tedaviye alınan, kadın hasta normoresponder olan hastalarda; farklı TMSS aralıklarına sahip gruplar arasında ICSI sonuçlarını karşılaştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

Fertilite, klinik gebelik oluşturma kapasitesi olarak tanımlanmaktadır. İnfertilite ise 12 ay ve üzerinde düzenli, korunmasız koitusa rağmen gebelik sağlanamamasıdır. Subfertilite ve infertilite terimleri literatürde birbirinin yerine kullanılabilir. Sterilite; kalıcı infertilite durumunu ifade eden bir terimdir. Fekundite; canlı doğum gerçekleştirme kapasitesi olarak tanımlanır. Fekundabilite ise yeterli sperm maruziyeti olan ve doğum kontrolü olmayan tek bir adet döngüsünde, doğumla sonuçlanan gebelik elde etme olasılığıdır(10, 11).

İnfertilite, önemli demografik, ekonomik, psikolojik ve medikal sonuçları olan yaygın bir durumdur ve her 7 çiftten birini etkilemektedir. İnfertilite prevalansı kadınlarda yaklaşık %13, erkeklerde %10 civarındadır(12, 13). Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE) ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM), 35 yaşın altındaki kadınlarda 12 aylık korunmasız ilişkiden sonra infertilite araştırmalarının başlatılmasını önermektedir(14, 15). Bununla birlikte; kadın partnerin doğurganlık potansiyeli 35 yaşından sonra azaldığından, 35-40 yaş arası kadınlarda 6 ay, 40 yaş üstü kadınlarda ise 3 ay sonra infertilite değerlendirmesine başlanması önerilmektedir(15-17).

Tıbbi geçmişi, fiziksel bulguları veya seksüel öyküsü, reproduktif fonksiyon bozukluğu olasılığını düşündüren hastalarda;

- Düzensiz adet döngüsü, intermenstrüel kanama, oligomenore veya amenore
- Bilinen veya şüphelenilen uterin/tubal/peritoneal hastalık veya endometriozis
- Bilinen veya şüphelenilen erkek subfertilitesi
- Cinsel işlev bozukluğu öyküsü
- Azalmış over rezervine yatkınlık oluşturan genetik veya edinilmiş koşullar (örn. kemoterapi, radyasyona maruziyeti, FMR1 premütasyonu) ya da erkekte inmemiş testis gibi muhtemel infertilite faktörü söz konusu olan çiftlerde ise değerlendirme vakit kaybetmeden yapılmalı ve tedavi planlanmalıdır(11, 14, 15).

İnfertilite primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir. Primer infertilite, hiç gebe kalmamış bir hastayı tanımlamaktadır. Buna karşılık, spontan abortus, ektopik gebelik, ölü doğum veya canlı doğum gibi sonuçtan bağımsız olarak önceden gebelik

öyküsü olan bir hastada sekonder infertiliteden bahsedilir. Değerlendirme açısından bakıldığında, gebelik eksikliğinden ziyade doğum eksikliğine dayalı bir değerlendirmeye başlamaya dikkat edilmelidir. Bu nedenle, örneğin; son bir yıl içinde iki kez gebe kalan ancak doğum yapmadan düşük yapan 36 yaşında bir kadın mutlaka değerlendirilmelidir(18).

2.1 İNFERTİLİTE EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünya çapında çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere infertilite, 186 milyondan fazla bireyi etkilemektedir. Fertilitenin en güçlü negatif prediktif faktörü ileri kadın yaşıdır; yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin de dahil olduğu diğer faktörlerin de artan bir rol oynadığına inanılmaktadır. İnfertilitenin dünyada reproduktif dönemdeki çiftlerin %12'sini etkilediği düşünülmektedir. Bu oran Orta Doğu, Sahra altı Afrika'nın bazı ülkeleri, Güney Asya, Orta ve Doğu Avrupa, Kuzey Afrika ve Orta Asya dahil dünyanın bazı bölgelerinde %30'lara kadar yükselebilmektedir. Sekonder infertilite, dünya çapında kadın infertilitesinin en yaygın şeklidir. Sekonder infertilite, güvenli olmayan kürtaj oranlarının yüksek olduğu ve doğum sonrası enfeksiyonların fazla görüldüğü anne bakımının yetersiz olduğu bölgelerde sık görülmektedir(19).

Popüler algının aksine, genel infertilite insidansı son otuz yılda artmış gibi görünmemektedir. Bununla birlikte, aynı dönemde infertilitenin değerlendirilmesi ve tedavisi önemli ölçüde değişmiştir. Nüfus demografisindeki değişiklikler, daha fazla sayıda kadının biyolojik olarak daha az doğurgan oldukları ileri yaşlarda gebelik girişiminde bulunmalarına neden olmakta ve yardımcı üreme tekniklerine (YÜT) olan ihtiyaç artmaktadır(20).

2.2 İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İnfertil çiftin ilk değerlendirmesinin temel odak noktası, potansiyel etiyolojileri ve çiftin başarılı bir gebelik elde etme şansını arttırabilecek değiştirilebilir faktörleri belirlemektir. İnfertilite değerlendirmesinin standart bileşenleri, kapsamlı bir öykü ve fizik muayene ([bkz. Tablo 1](#)), semen analizi, işlevsel ovulasyonun, intakt reproduktif sistemin, tubal açıklığının ve uterin kavitenin değerlendirilmesini içerir(15).

Tablo 1. Kadın Partnerde İnfertilite Değerlendirmesine İlişkin Öykü Ve Fizik Muayene Bulguları

ANAMNEZ	FİZİK MUAYENE BULGULARI
• İnfertilite süresi ve önceki test ve tedavilerin sonuçları • Geçirilmiş gebelikler ve sonuçları • Pubertal anamnez: ○ Adrenarş, telarş ve menarş • Menarştan itibaren menstrüel siklus anamnezi • Geçirilmiş jinekolojik veya abdominal cerrahi öyküsü • Geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık ya da cinsel yolla bulaşan hastalık anamnezi • Geçmişte kullanılan kontraseptif yöntem • Koit sıklığı ve cinsel fonksiyon öyküsü • Erkek partnerin anamnezi • Kullanılan ilaçlar, allerjiler • Hirsutizm, pelvik veya abdominal ağrı, disparoni, galaktore, tiroid hastalığı öyküsü • Çevresel toksinlere maruziyet • Tütün, alkol, madde kullanım öyküsü • Anksiyete, depresyon öyküsü	• Boy, kilo, vücut kitle indeksi • Hirsutizm bulguları, ○ akantozis nigricans • Tiroid boyutu, tiroid nodülü varlığı • Meme muayenesi • Vulva, vajen ve serviksin anatomik değerlendirilmesi • Uterusun pozisyon, boyut ve mobilitesinin değerlendirilmesi • Adneksiyal kitle ve hassasiyetin değerlendirilmesi

2.2.1 Ovulatuvar Fonksiyonun Değerlendirilmesi

21-35 günlük aralıklarla meydana gelen düzenli adet döngüsü, genellikle normal ovulasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir(21).

Ovulasyon tarihsel olarak; seri bazal vücut ısısı (BVI) ölçümü ile değerlendirilmiştir. Bifazik bir BVI, ovulasyonun varsayımsal kanıtını sağlasa da, monofazik veya yorumlanamayan BVI'lar da yaygındır(22). Ayrıca, BVI ovulasyonun zamanlamasını doğru bir şekilde tahmin edememektedir(23). Bu nedenle ovulasyon fonksiyonunu değerlendirmek için artık önerilmemektedir(14, 15).

Ticari olarak temin edilebilen üriner lüteinize edici hormon (LH) kitleri, ovulasyonun varlığını düşündüren mid-siklus LH artışını tanımlar. LH kitleri fertil dönemi belirlemeye yardımcı olsa da, doğal konsepsiyon şansını artırmaz. Düzenli cinsel ilişki yaşamayan çiftler için faydalı olabilir. Verimli dönemi gösterir, ancak tekrarlayan kullanımları pahalı olabilmektedir. Güvenilirlik ve kullanım kolaylığı da farklı ürünler arasında farklılık gösterebilir ve vakaların %7'sinde yanlış pozitif LH testlerinin meydana geldiği tahmin edilmektedir(24).

Ovulasyonu değerlendirmek için endometriyal biyopsi ve histolojik günleme de kullanılan yöntemler arasında olmuştur. Bununla birlikte, sonuçların fertilité durumu ile açıkça ilişkili olmaması ve kullanımlarının sınırlı olması nedeniyle rutin testler olarak kullanılmamaktadırlar(14, 25, 26).

Mid-luteal serum progesteron testi kolay bir yöntemdir ve ovulasyonu doğrulamak için en sık kullanılan testtir. Genellikle 28 günlük bir döngünün 21. gününde veya menstruasyonun başlamasından yedi gün önce yapılır. 3 ng/mL'den düşük bir progesteron konsantrasyonu, anovulasyon anlamına gelmektedir(27). Mid-luteal ve geç luteal fazda progesteron salgısı; LH sekresyonunun pulsatil doğasından dolayı, pulsatildir(28). Teorik olarak, progesteron sekresyonunun pulsatil doğası, ovulasyonun göstergesi olarak tek bir progesteron ölçümünün kullanılmasını zorlaştırabilir. Bununla birlikte, çoğu klinik durumda, tek bir mid-luteal progesteron ölçümü, ovulasyonun yararlı bir belirteci gibi görünmektedir.

Normal luteal fonksiyonu tanımlayan minimum serum progesteron konsantrasyonu üzerinde bir fikir birliği yoktur. 10 ng/mL'den yüksek bir mid-luteal serum progesteron düzeyi popüler bir standarttır(29). Ancak hem fertil hem de infertil kadınlarda normal ve anormal döngülerde gözlenen konsantrasyonlar büyük ölçüde değişmektedir(30). Bu nedenle; mid-luteal serum progesteron konsantrasyonu, luteal fonksiyonun kalitesini tanımlayamamaktadır ve ovulasyonu belgelemenin ötesinde çok az değere sahiptir.

Transvajinal ultrasonografi ovulasyonu doğrulamada rol oynar; ancak zaman alıcı ve maliyetlidir. Foliküler büyümeyi, korpus luteumun görünümünü ve endometriyal değişiklikleri değerlendiren seri ultrasonografi incelemeleri, ovulasyonun dolaylı işaretlerini gösterebilir(31).

Pratik olarak, ovulasyonu doğrulamak için düzenli döngüleri olan kadınlarda tek gereken menstruasyon tarihi olabilir(31). Yine de NICE kılavuzları, düzenli döngülerin varlığında bile infertilite araştırması yapılan kadınlarda mid-luteal progesteron düzeyi ölçülmesini önermektedir(14).

2.2.2 Ovaryan Rezervin Değerlendirilmesi

Ovaryan rezervin değerlendirilmesi, infertilite araştırmasında önemli bir bileşendir. Ana amaç, fertilité potansiyelini değerlendirmek ve kontrollü ovaryan stimülasyona over tepkisini tahmin etmektir. Ek olarak, klinisyenlerin optimal stimülasyon stratejisini seçmelerine ve ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gibi iyatrojenik komplikasyonlardan kaçınmalarına yardımcı olur(31).

Ovaryan rezerv testleri, overlerin niteliksel bir değerlendirmesinden ziyade niceliksel bir değerlendirmesini sunar. Hem spontan konsepsiyonlar hem de yardımcı üreme teknikleri ile elde edilenler için devam eden gebeliğin tahmininde bunların değeri sınırlıdır(32). Bilindiği üzere IVF sonrasında gebeliğin en iyi prediktörü hasta yaşıdır(33). Bu nedenle, yalnızca ovaryan rezerv testleri baz alınarak IVF tedavisinin durdurulması tartışmalıdır ve uygunsuz kabul edilir(32, 34).

Ovaryan rezerv için ana testler; 3. gün serum folikül stimulan hormon (FSH) ve estradiol, serum anti-Müllerian hormon (AMH) ölçümü ve antral folikül sayımını içerir. Serum inhibin B, izole estradiol, ovaryan hacim ölçümü, ovaryan akım ölçümleri ve klomifen sitrat yükleme testi gibi diğer ovaryan testler önerilmemektedir. Tahmin değerleri, diğer ovaryan belirteçlerden daha düşük olarak kabul edilmektedir(14, 15, 35).

Serum FSH konsantrasyonu, over rezervini değerlendirmede yaygın olarak kullanılan testlerden biridir. Over rezervinin bir belirteci olarak, serum FSH konsantrasyonu en iyi erken foliküler fazda (siklusun 2-4 günleri) elde edilir. Bazal FSH seviyeleri >10 IU/L olduğunda, ovaryan stimülasyona zayıf yanıt oluşmakta ve IVF başarısı büyük ölçüde azalmaktadır(36). Düşük FSH seviyelerinin, prematür bir estradiol yükselmesine (60-80 pg/mL'den yüksek olarak tanımlanır) sekonder olarak yanlış bir şekilde baskılanmadığını göstermek için; tüm bazal FSH ölçümleriyle birlikte estradiol de ölçülmelidir(37).

Erken foliküllerin granüloza hücreleri tarafından üretilen AMH'nin serum konsantrasyonları, gonadotropinden bağımsızdır ve bu nedenle hem normal, genç, ovulatuar kadınlarda hem de infertil kadınlarda menstrual döngüler içinde ve arasında nispeten tutarlı kalır. AMH, FSH'den daha hassas bir over rezervi göstergesidir. Bu nedenle AMH, over rezervinin bir biyolojik belirteci olarak bazal FSH ve estradiol seviyesi ölçümünün yerini büyük ölçüde almıştır. Bazal FSH ve estradiol seviyeleri, AMH seviyeleri çok düşük olan kadınlarda ek bilgi sağlayabilir(34). Halen hormonal kontraseptif kullanan kadınlarda ise AMH seviyeleri düşebilir ve bu nedenle bu hastalarda dikkatle yorumlanmalıdır(38).

Antral folikül sayısı, transvajinal ultrasonografi ile ölçülen en büyük çapları 2-10 mm arası olan tüm foliküllerin toplamı olarak tanımlanmıştır ve ovaryan rezervin direkt göstergesidir. Antral folikül sayımı, siklusun erken foliküler fazında yapılmalıdır(39). NICE kılavuzuna göre, 16'dan büyük bir antral folikül sayısı, ovaryan stimülasyona yüksek bir yanıtın öngörüsüdür, 4'ten düşük bir antral folikül sayısı, düşük bir yanıtın öngörüsüdür(14).

2.2.3 Serviksin Değerlendirilmesi

Serviksin muayenesi, ileri değerlendirmeyi gerektiren stenoz veya kronik servisit gibi servikal patolojileri ortaya çıkarabilir. Önceki servikal cerrahi prosedürlerin veya anormal akıntının klinik öyküsü ele alınmalı ve tedavi edilmelidir. Servikte mukus üretim anomalileri veya sperm ile mukus etkileşimleri ender olarak infertilitenin tek ya da ana nedenidir. Beklenen ovulasyondan kısa zaman önce elde edilen servikal mukus örneğinin, cinsel ilişkiden sonraki saatler içinde hareketli sperm varlığı için mikroskopik olarak incelendiği postkoital test, servikal faktör infertilitesini teşhis etmek için kullanılan geleneksel yöntemdir. Ancak infertil kadınların değerlendirilmesi için postkoital test artık önerilmemektedir; çünkü subjektiftir, tekrarlanabilirliği düşüktür, hasta için uygun değildir, klinik yönetimi nadiren değiştirir ve gebe kalamama durumunu öngörmez(15).

Servikal klamidya enfeksiyonunun taranması ve tedavi edilmesi (tarama pozitifse her iki partnerde de) üst genital sistem yayılımını başlatabilecek uterus enstrümantasyonundan önce önerilmektedir(14).

2.2.4 Uterusun Değerlendirilmesi

İnfertilite değerlendirmesi için başvuran kadınların %16,2'sinde uterin anomaliler, en yaygın olarak polipler (%13), submuköz fibroidler (%2,8) ve yapışıklıklar (%0,3) görülür(40).

Uterin kaviteyi değerlendirmek için ilk seçenek tanı aracı iki boyutlu transvajinal ultrasonografidir. Ucuzdur, uygulaması kolaydır ve hastalar tarafından iyi tolere edilir. Rahim içi lezyonları saptamadaki duyarlılığı %56 ile %89 arasında değişmektedir(41, 42).

Histerosalpingografi (HSG) tubal açıklığı değerlendirir ve bir dereceye kadar uterin kavitenin değerlendirilmesine olanak tanır. Bununla birlikte intrauterin defekt görünümleri; hava kabarcıkları, mukus veya menstrual debrislerden de kaynaklanabilir. Histeroskopi ile karşılaştırıldığında, HSG daha düşük bir duyarlılığa ve özgüllüğe ve yüksek oranda yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlara sahiptir(43, 44). Bu sebeple HSG, uterin kaviteyi değerlendirmek için zayıf bir testtir.

Histerosonografi, ultrasonografinin uterin kaviteye salın veya kontrast madde infüzyonu ile bir kombinasyonudur. Uterin kavitenin incelenmesini takiben fallop tüplerinin açıklığını değerlendirmek için bu prosedürün uzatılmasına histerosalpingo-kontrast sonografi denir. Histerosonografi, uterin kavitenin değerlendirilmesini iyileştirir ve ultrasonografi ve HSG'den daha doğru olduğu kabul edilir. Rahim içi lezyonları saptamak için yüksek duyarlılığa (%78–100) ve özgüllüğe (%71–91) sahiptir(42, 45, 46).

Histeroskopi rahim içi patolojilerin tanı ve tedavisinde kesin yöntemdir. Küçük kalibreli ofis histeroskoplara kullanılması, uterin kaviteyi minimum rahatsızlık, daha düşük maliyet ve bir lezyon söz konusu olduğunda cerrahi olarak eksize etme imkânı ile değerlendirmek için makul bir yaklaşım olabilir(15).

Üç boyutlu ultrasonografi ve pelvik manyetik rezonans görüntüleme gibi diğer görüntüleme modaliteleri, uterusu daha fazla değerlendirmek için, çoğu zaman pelvik ultrasonografi veya HSG gibi bir ilk çalışmanın bulgularını daha fazla karakterize etmek için kullanılabilir. Bu radyolojik incelemeler, HSG veya histeroskopide saptanamayan intramural fibroidleri ve adneksiyal patolojiyi değerlendirme avantajına sahiptir(15). Ayrıca uterin kavitenin değerlendirilmesinde üç boyutlu histerosonografi

de kullanılabilir ve intrauterin lezyonların teşhisi için histeroskopi ile karşılaştırılabilir sonuçlar verdiği görünmektedir(47, 48).

2.2.5 Tubal Değerlendirme

Tubal patolojiler infertilitenin önemli bir nedenidir ve özellikle dışlanmalıdır. Tubal obstrüksiyonun doğru teşhisi ve etkili tedavisi birden fazla teknik kullanılmasını gerektirebilmektedir(49). HSG proksimal veya distal tubal oklüzyonu belgeleyebilir, salpenjitis istmika nodoza varlığını gösterebilir, tubal yapının genel durumu hakkında bilgi verebilir ve kontrast kaçıışı geciktiğinde veya loküle hale geldiğinde fimbrial fimozis veya peritubal adezyonların varlığı hakkında fikir verebilir. Bilateral proksimal tubal obstrüksiyonu düşündüren bulgulara geçici tubal/miyometriyal kasılmalar veya kateter pozisyonuyla nedeniyle oluşan artefakt olasılığını dışlamak için daha fazla değerlendirme gerekir(15).

Histerosonografi, tubal açıklığı göstermek için de kullanılabilir. Salin infüzyonu sonrası cul de sac'da sıvı görünümü ile tubal açıklık gözlenebilse de, tek taraflı veya iki taraflı açıklık arasında ayırım yapılamaz. Histerosonografiye ek olan histerosalpingo-kontrast sonografide, transservikal bir kateter aracılığıyla kontrast kullanımıyla tubal açıklık belirlenir. Bu teknikte, tüplerden geçerken ortamın tanımlanmasına yardımcı olmak için bir kontrast madde kullanır. Histerosalpingo-kontrast sonografinin doğruluğu, standart HSG'den daha fazla operatör deneyimine bağlı olabilir(15). Tubal açıklığın belirlenmesinde histerosalpingo-kontrast sonografinin sensitivitesi %76-96, spesifitesi ise %67-100 arasında değişmektedir(50, 51).

Laparoskopi ve kromopertubasyon, tubal açıklığı değerlendirmek için uzunca süre “altın standart” olarak kabul edilmiştir. Avantajları, endometriozis veya periadneksiyal yapışıklıklar dahil olmak üzere fertilitiyi azaltan durumları teşhis etme ve tedavi etme fizibilitesini içermesidir. Ancak genel anestezi gerektiren invaziv bir işlemdir ve artık tubal açıklığın değerlendirilmesi için rutin bir yöntem olarak önerilmemektedir(15, 31). Günümüzde infertilite tetkiklerinde laparoskopi nadiren uygulanmaktadır. Tedavi gerektiren endometriozis, pelvik/adneksiyal yapışıklıklar veya tubal patoloji olduğuna dair kanıt olduğunda endikedir(31).

HSG ve histerosalpingo-kontrast sonografi infertil kadınlarda fallop tüplerini değerlendirmek için ilk basamak testlerdir(14). Bu prosedürler genellikle iyi tolere edilir, ucuzdur ve %80'e varan oranlarda tubal açıklığı gösterme yeteneğine sahiptir(52). Bu iki teknik arasındaki seçim, kullanılabilirliğe, operatörün deneyimine ve hastanın kontrast madde veya iyodine alerjisi olup olmamasına bağlıdır.

Chlamydia trachomatis seroloji taraması bazı klinisyenlerce ilk basamak test olarak kullanılmaktadır. Ancak, bu testin sınırlı klinik değere sahip olduğu gösterilmiştir. Negatif seroloji, tubal hastalığın olmadığına dair daha güçlü bir fikir verirken, pozitif olması durumunda, tubal açıklığı belirlemek için daha fazla değerlendirme gerekmektedir(15).

2.2.6 Erkek İnfertilitesi Değerlendirmesi

Temel erkek infertilitesi değerlendirmesi, ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene ile başlar. Semen analizi ve serum hormon profili, birinci basamak laboratuvar araştırmalarını temsil eder. Bu araştırmaların amacı, fertilité durumunu iyileştirmek için düzeltilebilecek erkek faktörlü infertilitenin altında yatan nedenleri belirlemektir. Daha da önemlisi, kapsamlı bir erkek fertilité değerlendirmesi, testis kanseri, osteoporoz/osteopeni ve önemli sağlık sonuçları olabilecek ve hatta yaşamı tehdit edebilecek genetik ve hormon bozuklukları gibi ciddi ilişkili durumları ortaya çıkarabilir(31).

2.2.6.1 Semen analizi:

Erkek infertilitesi için ilk basamak laboratuvar araştırması, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre yapılan semen analizini içerir. Rutin semen analizinde incelenen parametreler makroskopik ve mikroskopik parametreler olarak ayrılabilir. Makroskopik parametreler arasında semen hacmi, viskozite, renk, pH ve pıhtılaşma/sıvılaşma yer alır; mikroskopik parametreler arasında sperm sayısı/konsantrasyonu, sperm hareketliliği ve sperm morfolojisi bulunur. 2010 yılında DSÖ, üç kıtada sekiz ülkeden 1959 yeni babanın semen analizlerini inceledikten sonra, semen analizinin temel parametrelerinin normal referans aralıklarını belirlemiştir(53). Semen analizini doğru yorumlayabilmek için DSÖ çalışmasının metodolojisini anlamak önem arz etmektedir.

Yüksek sperm sayılarının veya ilerleyici olarak hareketli veya morfolojik olarak normal spermatozoa yüzdelerinin doğurganlığa zararlı olduğuna inanmak için hiçbir neden olmadığından, çeşitli semen parametreleri için tek taraflı düşük referans limitlerini belirlemek uygun görülmüştür. Semen değişkenleri için birçok alt referans limiti önerilmiştir, ancak referans limitleri belirlenirken verilerin %95'inin referans aralığına dahil edilmesi gerektiği yaygın olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle referans aralıklarını belirlemek için DSÖ, 1959 yeni babanın semen parametrelerine 5. persentilde tek taraflı alt referans limitini uygulamıştır. Bu metodoloji erkek fertilitesi ve infertilitesi arasında hangi spesifik semen parametrelerinin ve eşik değerlerinin tanımlayıcı olabileceğine ilişkin soruyu yanıtlamada yetersiz kalır. Çünkü referans popülasyondaki tüm erkekler (beşinci yüzdeler dilimin altındakiler bile) fertildir. Bu nedenle, semen parametreleri referans değerlerin altında olan tüm erkekler kesin olarak “infertil” olarak değerlendirilemez(31, 54).

Semen parametrelerinin, fertilité ile ilişkili olmakla birlikte, ne sperm konsantrasyonunun, ne morfolojisinin ne de motilitesinin tek başına infertilité teşhisi olarak kabul edilmesi doğru değildir(55). Semen analizi erkek infertilitésinin doğrudan tanısal testi yerine, erkek fertilitésinin genel tablosuna önemli bir katkı olarak düşünölmelidir.

2021 yılında DSÖ, verilerini genişleterek kılavuzu güncellemiştir. Yeni eklenen veriler, önceki baskılarda temsil edilmeyen Asya'dan iki ölké ve Afrika'dan bir ölké ile birlikte yine önceki baskıda yeterince temsil edilmeyen Güney Avrupa'daki iki ölkeden kaynaklanmaktadır. Bu baskıda, 5. yüzdeler değérlerinin semen analizi sonuçlarını yorumlamanın yalnızca bir yolu olduğú ve yalnızca 5. yüzdeler değérlerinin kullanılmasının erkek infertilitésini teşhis etmek için yeterli olmadığı açıkça belirtilmiştir(56) ([bkz. Tablo 2](#)).

Tablo 2. DSÖ 2010 Ve 2021 Verilerine Göre Semen Özellikleri için Alt Referans Limitleri

	DSÖ 2010	DSÖ 2021
Ejekülat hacmi (mL)	1.5 (1.4–1.7)	1.4 (1.3–1.5)
Sperm Konsantrasyonu (milyon/mL)	15 (12–16)	16 (15-18)
Total sperm sayısı (milyon/ejekülat)	39 (33–46)	39 (35–40)
Motilite (%)	40 (38–42)	42 (40–43)
Progresif motilite (%)	32 (31–34)	30 (29–31)
Non progresif motilite (%)	1	1 (1–1)
Immotil sperm (%)	22	20 (19–20)
Vitalite (%)	58 (55–63)	54 (50–56)
Normal Morfoloji (%)	4 (3–4)	4 (3.9–4)

2.3 İNFERTİLİTE NEDENLERİ

Gebelik, hem erkekte hem de kadında meydana gelen ve endometriyuma bir embriyo implantasyonu ile gelişen, karmaşık bir dizi fizyolojik olayın sonucudur. Asgari olarak konsepsiyon; ovulasyonu ve yetkin bir oosit üretimini, yetkin sperm üretimini, sperm ve oositin reproduktif sistemde karşılaşmalarını ve fertilizasyonu, embriyonun uterin kaviteye taşınmasını ve embriyonun endometriumuna implantasyonunu gerektirir.

DSÖ tarafından 8500 infertilite tanısı alan çift üzerinde yapılan bir araştırmada, gelişmiş ülkelerdeki infertil çiftlerin; yüzde 37'sinde kadın faktörü, yüzde 8'inde erkek faktörlü ve yüzde 35'inde hem erkek hem de kadın faktörü bildirilmiştir. Geri kalan kısmında ise takip esnasında gebelik meydana gelmiştir ya da açıklanamayan infertilite söz konusudur. Kadın infertilitesinin yüzde 81'ini oluşturan en yaygın tanımlanabilir kadın faktörleri ise; ovulatuvar bozukluklar (%25), endometriozis (%15), pelvik yapışıklıklar (%12), tubal oklüzyon (%11), diğer tubal anormallikler (%11) ve hiperprolaktinemi (%7) olarak belirlenmiştir(57).

Toplam 2198 infertil çiftin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise, çiftlerdeki primer tanılarının dağılımları; açıklanamayan infertilite (%26), anormal semen parametreleri (%24), tubal hastalıklar (%23), ovulatuvar bozukluklar (%18), endometriozis (%6) ve diğer nedenler (%3) olarak bildirilmiştir(58).

Bu gözlemler, fekundabiliteyi etkileyen beş majör grupta toplanabilir:

1. Yetkin oosit üretimindeki anormallikler (anovulasyon, oosit havuzunun tükenmesi veya zayıf oosit fonksiyonu/kalitesi)
2. Sperm, oosit ve embriyonun reproduktif yolda taşınımındaki anormallikler (tubal, uterin, servikal ve peritoneal faktörler)
3. Embriyo gelişimindeki erken kusurlar ve embriyo-endometriyal etkileşim dâhil olmak üzere implantasyon sürecindeki anormallikler
4. Sperm üretimindeki anormallikler (erkek faktörü)
5. İmmünolojik faktörler ve diğer sebepler

2.3.1 Ovulatuvar Hastalıklar

Oosit üretim bozuklukları, kadın infertilitesinin yaygın bir nedenidir. Oosit üretiminin en yaygın bozuklukları olarak anovulasyon ve oligoovulasyon görülür. DSÖ anovulasyonu üç ana gruba ayırmıştır(14);

- Grup I, hipotalamik pitüiter bozukluk: Bu kategori, hipotalamik amenore ve hipogonadotropik hipogonadizm gibi durumları içerir. Tipik olarak, kadınlar düşük gonadotropinler ve östrojen eksikliği ile karakterize amenore (birincil veya ikincil) ile başvururlar. Ovulasyon bozukluğu olan kadınların yaklaşık %10'unda grup I anovulasyon söz konusudur.
- Grup II, hipotalamik-hipofizer-ovaryan aksın işlev bozuklukları olarak tanımlanır. Bu kategori, polikistik over sendromu ve hiperprolaktinematik amenore gibi durumları içerir. Ovulasyon bozukluğu olan kadınların yaklaşık %85'inde grup II ovulasyon bozukluğu vardır.
- Grup III ovulasyon bozukluklarına ovaryan yetmezlik neden olur. Ovulatuvar bozukluğu olan kadınların yaklaşık %5'inde grup III ovulasyon bozukluğu söz konusudur.

2.3.2 Oosit Yaşlanması

Yaş, kadınlarda fertilitiyi etkileyen önemli faktörlerden biridir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte fekundabilitelerdeki azalma, olasılıkla oositlerin hem kalitesindeki hem de miktarındaki düşüşten kaynaklanmaktadır.

Ovaryumun germ hücre tabakası, gebeliğin 20. haftasındaki dişi fetüste 6 ila 7 milyon germ hücresiyle zirvesine ulaşır, bunu doğumda 1 ila 2 milyon folikülden

ergenliğin başlangıcında 300.000 foliküle kadar sabit bir azalma izler(59). Kadın otuzlu yaşların ortalarına geldikten sonra folikül kaybı hızlanmaktadır(60). Sigara içimi de foliküler kaybı hızlandıran önemli bir faktördür(61).

Oosit kalitesinin kaybının, mayoz bölünme esnasında ayırlanamadaki bir artıştan kaynaklandığına ve bunun da ileri kadın yaşlarında erken embriyoda artan anöploidi oranıyla sonuçlandığına inanılmaktadır. Altta yatan mekanizmaya dair öne sürülen hipotezler, fetal hayatta oluştukları sırada germ hücreleri arasındaki farklılıkları, bir kadının hayatı boyunca oositlerin birikmiş hasarını veya yaşa bağlı olarak oositi çevreleyen granüloza hücrelerinin kalitesindeki değişiklikleri içermektedir(62).

2.3.3 Tubal Hastalıklar

Kadın infertilitesinin en yaygın nedenlerinden biri, fallop tüplerinin hastalığı veya hasarıdır. Çoğu durumda tüplerden biri veya her ikisi tıkanabilir ve bunun sonucunda over ile uterus arasında ovum, sperm veya embriyo geçişi olmaz(63). Geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık, Chlamydia trachomatis enfeksiyonu, apandisit, ektopik gebelik ve pelvik ya da tubal cerrahi, tubal hastalığa önemli katkıda bulunur. Geçirilmiş bir, iki ve üç pelvik inflamatuvar hastalık atağı sonrası tubal infertilite oranı sırasıyla %12, %23 ve %54 olarak bildirilmiştir(63-65). Distal tubal obstrüksiyonu bulunan kadınlarda hidrosalpenks gelişebilir. Hidrosalpingeal sıvının tüpten uterus boşluğuna sızması, embriyoları kaviteden dışarı atarak veya implantasyon bölgesindeki endometriyumu bozarak implantasyonu engelleyebilir. Ayrıca hidrosalpenks sıvısı, endometriyal reseptiviteyi bozabilecek ve muhtemelen hareketli sperm yüzdesini azaltabilecek mikroorganizmalar, kalıntılar, toksinler, sitokinler ve prostaglandinler içerir(66). Moleküler düzeyde bakıldığında hidrosalpenks sıvısına yanıt olarak azalan HOXA10 ekspresyonunun salpenjektomi sonrası onarıldığı gözlenmiştir. HOXA10, embriyonun implantasyonu için önemli bir transkripsiyon faktörü olduğundan, bu genin bozulmuş ekspresyonu IVF sırasında hidrosalpenkslerin implantasyon üzerindeki zararlı etkisi için bir mekanizma olabilir. Hidrosalpenkslerin çıkarılması IVF'nin başarısını arttırmaktadır(67).

2.3.4 Uterin Hastalıklar

Uterin anomaliler, yarattıkları mekanik etkiyle veya endometriyal reseptiviteyi azaltmak suretiyle kadın fertilitasını olumsuz etkileyebilmektedirler. Uterusta konjenital veya edinsel patolojiler söz konusu olabilir ve gebe kalma ya da gebeliği sürdürme yetisini olumsuz etkileyebilir. Subfertil kadın popülasyonunda; genital sistemde konjenital anomali görülme prevalansı yaklaşık %8'dir(68).

3477 kadını kapsayan 21 retrospektif ve 4 prospektif çalışmanın sistematik bir derlemesi ve meta-analizinde, sadece septat uterus azalmış spontan gebelik oranı ile ilişkilendirilmiştir. IVF sonrası gebelik olasılığı, yaygın konjenital uterin anomalilerden etkilenmemiştir. Septat, bikornuat ve unikornuat uterusu olan kadınlarda spontan abortus riskinin önemli ölçüde arttığı görülmüştür. Ayrıca arkuat uterus dışındaki tüm konjenital anomalilerde preterm doğum riski de artmıştır. Uterin septumun histeroskopik rezeksiyonunun, septat uterusu olan ve tedavi edilmeyen kadınlara kıyasla düşük riskini azalttığı belirtilmiştir(69).

Uterin fibroidler, sık görülen benign monoklonal düz kas tümörleridir. İnfertil kadınlarda; submuköz miyomların ve büyük endometriyal poliplerin gebelik ve implantasyon oranlarını düşürebileceği görülmektedir ve bu tür lezyonların çıkarılmasını takiben gebelik oranlarının artacağı düşünülmektedir(70, 71).

2.3.5 Endometriozis

Endometriozis, endometriyal dokusunun uterus dışında, genellikle pelvik periton, overler veya rektovajinal septumda varlığı ve çoğalması olarak tanımlanır. Klinik prezentasyonu pelvik ağrı, dispareni ve infertiliteyi içerir. Muayenede uterosakral ligamentlerde ve rektovajinal septum üzerinde hassasiyet veya nodüller ile birlikte fiks retrovert uterus ve hassas overler izlenebilir. Endometriozisli kadınlarda doğurganlığı azaltan mekanizmalar arasında pelvik adezyonlardan kaynaklanan anatomik bozulma, endometrioma oluşumu ile over dokusunda hasar ve normal ovulasyon, fertilizasyon ve implantasyon süreçlerini bozan sitokinler ve büyüme faktörleri gibi maddelerin üretimi sayılabilir. Hafif ila orta dereceli endometriozisin cerrahi eksizyonu, tek başına tanısallı laparoskopiye kıyasla gebelik oranlarını iyileştirmektedir(72).

2.3.6 Genetik Faktörler

İnfertil çiftlerin genel popülasyondan daha yüksek karyotip anormallikleri (trizomiler, mozaikler, translokasyonlar, vb.) prevalansına sahip oldukları gösterilmiştir(73). İnfertilite ile ilişkili en yaygın anöploidiler kadınlarda 45, X (Turner sendromu) ve erkeklerde 47, XXY'dir (Klinefelter sendromu).

KAL1 (Kallmann sendromu), gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) reseptör, FSH reseptör, FSH beta subunit, LH reseptör, FMR1, SF1, DAX1, LEP reseptör, GPR54, FGFR1 ve TUBB8 dâhil olmak üzere fekunditeyi etkileyen bireysel genler tanımlanmıştır. TUBB8 mutasyonları, yalnızca oositleri etkilemeleri bakımından benzersizdir. TUBB8 mutasyonları, oosit bölünmesi sırasında mikrotübül fonksiyonunu bozar ve böylece oosit maturasyonunu durdurur ve fertilizasyonu önler(74-82). Bu genlerden, fragil X sendromuna neden olan FMR1 genindeki anormallikler için uygulanan moleküler genetik analizler, ovaryan yetmezliğin nedenini saptamak için klinik pratikte sık kullanılan genetik testlerdendir.

2.3.7 Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite genellikle ovulasyon testleri, tubal açıklık ve semen analizi gibi tüm standart incelemelerin normal olduğu çiftlerde yapılan bir tanıyı (veya tanı eksikliğini) ifade eder. Çiftin ayrıntılı bir değerlendirmeye rağmen tanımlanabilir bir nedenin olmamasına karşın gebelik elde edememesi durumudur(83).

Muhtemel nedenlere dair çeşitli olasılıklar öne sürülmüştür. Mantıksal olarak, infertilitenin en olası açıklanamayan nedenleri, geçerli bir tanı testi olmayan gamet veya implantasyondaki anormalliklerle ilgilidir. Buna ek olarak bu kadınların bazılarında folikül gelişimi, ovulasyon ve luteal fazda kolay ayırt edilemeyen değişikliklerin olduğu bildirilmiştir(84, 85).

2.4 İNFERTİLİTE TEDAVİSİ VE IVF'NİN YERİ

İnfertilite, önemli medikal, psikolojik, sosyal ve ekonomik yönleri olan karmaşık bir hastalıktır. İnfertilite tedavisinde, özellikle yardımcı üreme teknolojilerinin geliştirilmesiyle büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Tedavide stratejiyi belirleyecek en önemli faktör nedeni saptamaktır. İnfertilite nedeni belirlendikten sonra, geri dönüşümlü etiyolojileri düzeltmek ve geri dönüşü olmayan faktörlerin

üstesinden gelmek amaçlanır. Çifte ayrıca sigarayı bırakma, aşırı kafein ve alkol tüketimini azaltma, uygun zamanlama ve cinsel ilişki sıklığı gibi doğurganlığı artırmak için yaşam tarzı değişiklikleri konusunda danışmanlık verilmelidir(86).

Erkek ve kadın infertilitesinin tedavisine yönelik terapötik müdahaleler, ilaç tedavisi, cerrahi ve/veya IUI veya IVF gibi prosedürleri içerebilir. Hasta fertilité tedavisi seçeneklerine dahil edilmelidir. Bu seçenekler dört ana faktörü içerir. Bunlar; etkinlik (ör. canlı doğum oranı), tedavi yükü (ör. enjeksiyonların ve muayenehane ziyaretlerinin sıklığı), güvenlik (ör. over hiperstimülasyonu ve çoğul gebelik riski) ve maliyettir(87).

IVF, gametlerin ekstrakorporeal fertilizasyonunu içeren bir dizi prosedürdür. Geleneksel in vitro inseminasyon ve ICSI'yi içerir. ICSI ise tek bir spermin oosit sitoplazmasına enjekte edildiği bir prosedürdür. IVF, kadında oosit oluşturmak için ovaryan stimülasyonu, oosit toplamayı, in vitro inseminasyon ve elde edilen embriyoların bir uterusu transferini içerir(10).

Bir insan yumurtasının in vitro fertilizasyonundan sonraki ilk gebelik 1976'da rapor edilmiştir(88). O zamandan bugüne, genel olarak yardımcı üreme teknolojileri olarak bilinen IVF ve modifikasyonları ile dünya çapında tahminen sekiz milyon gebelik elde edilmiştir(89). Artan tecrübe ve başarı oranları ile birlikte ve bu prosedürler için endikasyonlar genişledikçe, yardımcı üreme teknikleri daha sık kullanılır hale gelmiştir. IVF başlangıçta infertilite nedeni olarak tubal hastalığın üstesinden gelmek için kullanılmıştır.(88) Sonrasında gonadotropin stimülasyonu ve ICSI'nin uygulanmasıyla artan etkinlik ile IVF endikasyonları, erkek faktörlü infertilite, azalmış over rezervi, anovulasyon, şiddetli endometriozis ve açıklanamayan infertiliteyi içerecek şekilde genişlemiştir. IVF aynı zamanda preimplantasyon genetik tanı ve fertilitenin korunması için yeni bir araç sağlar. Aslında IVF multifaktöriyel infertilite sorunu yaşayan çiftler için en etkili tedavi seçeneğidir(90).

2.4.1 Tubal Faktör Tedavisi ve IVF

IVF'nin ortaya çıkmasından önce, onarılamaz bilateral tubal obstrüksiyonu olan kadınlar steril olarak kabul edilmekteydi. Modern YÜT çağında, cerrahi tedavilerin önemi azalmış ve tubal faktör infertilitesi olan kadınların prognozu

dramatik olarak iyileşmiştir. YÜT kullanılan hastaların yaklaşık %11'inin birincil tanısı tubal faktör infertilitesidir(91).

Hafif distal tubal obstrüksiyonu veya peritübüler yapışıklıkları olan genç kadınlar için rekonstrüktif cerrahi sonrası postoperatif canlı doğum oranları %50'yi aşabilmektedir, bu nedenle cerrahi halen uygun bir tedavi olabilir(92).

Buna karşın ciddi distal hastalığı olan kadınlar için tercih edilen tedavi yöntemi IVF'dir. Cerrahi ile elde edilen sonuçlar değişkendir, ancak başarı oranları genellikle IVF'den daha düşüktür ve ektopik gebelik riski daha yüksektir. Tubal faktör infertilitesi nedeniyle IVF uygulanan hastalarda siklus başına canlı doğum oranı %27.1 olarak saptanmıştır(93-96).

Tubal hastalıklar genel olarak IVF'den elde edilen kötü sonuçlarla ilişkili olmasa da, hidrosalpenks ile ilişkili distal tubal hastalığın IVF tedavisinde başarı şansını etkileyebileceğine dair önemli miktarda kanıt vardır. Çeşitli retrospektif çalışmalarda, hidrosalpenkslerin, embriyo veya endometrium üzerindeki toksik etkileriyle implantasyon oranlarını azaltarak IVF başarı şansını olumsuz etkilediği gösterilmiştir(97-99). 1386 katılımcı içeren 11 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir sistematik derlemede, hidrosalpenks varlığında IVF öncesi yapılan laparoskopik salpenjektomiden sonra gebelik elde etme olasılığının iki kat kadar arttığı belirtilmiştir(100).

2.4.2 Endometriozis Tedavisi ve IVF

YÜT kullanılan hastaların yaklaşık %7'sinin birincil tanısı endometriozistir(91). Endometriozis, adneksiyal anatomiye bozarak ve ovumun yakalanmasını engelleyerek infertiliteye neden olabilir(101).

İleri evre endometriozisli infertil kadınlar için tedavi seçenekleri konservatif cerrahi tedavi ve IVF'yi içerir. Şiddetli ağrı semptomu olanlar için cerrahi mantıklı bir seçenek olabilir. Bununla birlikte, ilerlemiş endometriozisin cerrahi tedavisinin, semptomların giderilmesinin ötesinde, IVF sonuçlarını iyileştirip iyileştirmediği tartışmalıdır(102). Cerrahi tedaviden sonra uygulanacak tedavi seçimi yaşa, cerrahi sonuçlara ve diğer infertilite faktörlerinin ciddiyetine göre yapılmalıdır. Kadın yaşı, infertilite süresi, önceki gebelik öyküsü, ameliyat sonrası tubal ve ovaryan durumunu içeren endometriozis fertilite indeksi, IVF dışı gebe kalma için kötü prognoza sahip

çiftlerin belirlenmesine yardımcı olabilir ve efektif tedavi uygulanmadan geçecek zaman kaybını engelleyebilir(103, 104).

IVF/ICSI uygulanan ve endometriomasi bulunan kadınlar, siklus iptal oranları önemli ölçüde daha yüksek olmasına rağmen, hastalığı olmayanlara kıyasla benzer başarı sonuçlarına sahiptir. Endometriomanın cerrahi tedavisi, cerrahi müdahale yapılmamasına kıyasla IVF/ICSI tedavisinin sonucunu değiştirmez. Son on yılda, özellikle ortalama çapı 4 cm'den küçük endometriomaların, IVF denemesinden önce sistematik olarak çıkarılmasına gerek olmadığı, konservatif tedavi yaklaşımı izlenebileceği konusunda artan bir anlayış oluşmuştur(105, 106).

2.4.3 Anovulasyon Tedavisi ve IVF

Kronik anovulasyon, infertilitenin yaygın bir nedenidir. Çoğu anovulatuvar kadın düzensiz menstruasyon döngüsüne ve normal serum FSH konsantrasyonlarına sahiptir. Kullanılan kriterlere bağlı olarak bu kadınların yaklaşık %60-70'inde polikistik over sendromu tanısı konur(107).

Birinci basamak tedavi olarak klomifen sitrat ve ikinci basamak tedavi olarak ekzojen gonadotropinler uygulanarak, klasik ovulasyon indüksiyonu ile bu hasta grubunda iki yılda %71'e varan kümülatif tekil canlı doğum oranlarına ulaşılabilir. Bu nedenle, kötü prognozlu subgruplar hariç, bu hastalarda IVF gibi alternatif tedavi seçeneklerinden birinci basamak tedavi olarak kaçınılmalıdır. IVF'den birinci basamak tedavi olarak yararlanabilecek kadınlar, daha ileri yaş, daha uzun infertilite süresi ve daha yüksek insülin/glikoz oranı ile tanımlanabilir(108). Klasik ovulasyon indüksiyonu başarısız olduğunda IVF uygulanabilir bir tedavi seçeneğidir.

2.4.4 Açıklanamayan İnfertilite Tedavisi ve IVF

Açıklanamayan infertilite insidansı, tanı kriterlerine bağlı olarak infertil popülasyonlarda %10 ile %30 arasında değişmektedir(109). Spesifik bir nedenin saptanamadığı bu durumda, açıklanamayan infertilite için spesifik bir tedavi de olamamaktadır. Bu çiftler, klomifen sitrat, kontrollü ovaryan stimülasyon (KOH) sonrası IUI veya IVF gibi çeşitli ampirik tedavilere maruz kalmaktadırlar(110). Açıklanamayan infertiliteye sahip çiftler arasında IVF tedavisi, bazıları için ilk sırada tercih edilmekte, bazıları için ise son çare tedavi olmaktadır. Her iki durumda da,

açıklanamayan infertiliteye sahip çiftler için IVF en etkili tedavi olarak görülmektedir(111). Bununla birlikte, bir IVF siklusu, bir KOH IUI siklusundan birkaç kat daha pahalıdır.

Kademeli bir protokolün faydası, açıklanamayan infertiliteye sahip çiftlerin dahil edildiği bir kohort çalışmasıyla gösterilmiştir; bu çalışmada, kadına ilk olarak gonadotropin enjeksiyonları ile birlikte IUI ile üç döngüye kadar tedavi uygulanmış ve daha sonra gebe kalmayanları tedavi etmek için IVF kullanılmıştır. Genel sonuçlar, açıklanamayan infertilitenin tedavisi için önerilen protokolün tatmin edici olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla bu hastalarda ilk olarak KOH IUI denemelerini daha sonra gebe kalmayanları tedavi etmek için IVF kullanımını içeren kademeli tedavi protokolleri kullanımı mantıklı görünmektedir(112).

2.4.5 Erkek Faktör İnfertilitesi Tedavisi ve IVF

Kötü semen kalitesi, infertil çiftlerin yaklaşık %25'inde infertilitenin temel nedenini oluşturmaktadır(58)

Erkek faktörlü infertilite ile başvuran çiftlerde yıkanmış ve hazırlanmış sperm ile IUI etkili bir tedavi olabilir(113). Birçok çalışmada IUI ile en iyi sonuçların, inseminasyon spesmenindeki TMSS'nin 5-10 milyon eşiğini aştığında elde edildiği gösterilmiştir. 5 milyon ve altındaki TMSS değerlerinde IUI ile gebelik ihtimali önemli ölçüde azalmakta IVF/ICSI gibi alternatif tedaviler önerilmektedir(8, 114-116).

ICSI ilk olarak standart IVF'den sonra fertilizasyon başarısızlığı meydana gelen veya az sayıda sperm hücresinin bulunduğu durumlarda kullanılmıştır. Erkek faktörlü infertilite durumunda, ICSI, önceki mikromanipülasyon tekniklerinden sürekli olarak daha yüksek fertilizasyon oranları göstermiştir. ICSI'nin hemen hemen her tür spermin oositleri fertilizasyonuna izin verme kapasitesi, onu erkek faktörlü infertilite için en başarılı tedavi haline getirmiştir(117, 118). Amerika Birleşik Devletleri'nde IVF siklusları için ICSI kullanımı 1996'da yüzde 36,4 iken 2012'de bu oran yüzde 76,2'ye yükselmiştir(119).

2.5 IVF TEDAVİ PROTOKOLÜ

Bir IVF siklusunun bileşenleri, ovulasyon indüksiyonu, oosit aspirasyonu, fertilizasyonu ve embriyo transferini içerir.

KOH, yeterli sayıda transfer edilebilir embriyo elde etmek ve aşırı over uyarımı ile OHSS riskini en aza indirmek için YÜT'ün adeta bir ön koşulu olarak uygulanmaktadır. Herhangi bir protokolün başarısı, bireyselleştirilmiş KOH protokolünün seçilmesine bağlıdır. İster agonist ister antagonist olsun GnRH analogları, LH'nın erken dalgalanmasını önlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, GnRH agonistleri ve insan koryonik gonadotropin (hCG) ile nispeten daha olası olan OHSS korkusu nedeniyle son zamanlarda GnRH antagonist protokolleri daha sık olarak kullanılmaktadır(120).

KOH üç temel unsurdan oluşur:

- Hipofiz fonksiyonunun düzenlenmesi ve/veya erken ovulasyonu önlemek için GnRH analogları ile birlikte tedavi;
 - GnRH agonisti veya
 - GnRH antagonisti
- Multifoliküler gelişim için ekzojen gonadotropinler,
- Nihai oosit olgunlaşmasının tetiklenmesi

2.5.1 GnRH Agonist (Uzun) Protokol

GnRH analogları, GnRH reseptörleri ile etkileşime girmek için insan GnRH'sine benzer tasarlanmış dekaeptitlerdir. Bu analoglar, gonadotropin amino asit dizisinde, doğal hormonlara kıyasla analogların yarı ömürlerini ve yeterliliklerini artıran belirli amino asit ikamelerine sahiptir(121).

Geleneksel olarak gonadotropin salgılayan hormon agonistleri uzun protokolde kullanılmıştır ve bu rejim, dünya çapında yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir. Uzun protokollerin iki bölümü vardır: hipofiz baskılanması ve ardından over stimülasyonu. GnRH analogları ilk uyarıcı etkiden sonra, GnRH reseptörlerini baskırlar ve reseptör sonrası olayları inhibe ederler. Devam eden stimülasyon, hipofiz bezini duyarsızlaştırarak gonadotropin salınımını azaltır(122). Yıllar içinde

çeşitli agonistik analoglar (triptorelin, leuprorelin, deslorelin, goserelin ve nafarelin) klinik uygulamalara girmiştir(123).

GnRH uzun agonist protokolü, siklusun 21. gününde 1 mg leuprorelin asetat uygulanması ile başlar ve bunu siklusun 2. gününden başlayan günlük 150-225 internasyonel ünite gonadotropinin uygulanması takip eder. Gonadotropin dozunun ayarlanması foliküler gelişime dayalıdır. GnRH agonisti ve gonadotropinin uygulanması, GnRH agonist rejiminden yaklaşık 14 gün sonra veya foliküllerin boyutu 16 ila 18 milimetreye ulaştığında uygulanan hCG enjeksiyonunun başlangıcına kadar sürer(121).

Agonistlerin mid-foliküler fazda uzun protokolde başlanması, over kistlerinin oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. Bunların IVF üzerinde olumsuz bir etkisi olup olmadığı ve optimal yönetimleri tartışmalıdır(122). Uzun GnRH agonist protokolü, tipik olarak, senkronize folikül büyümesi elde etmek için iyi over rezervine sahip hastalarda tercih edilmektedir.

2.5.2 GnRH Agonist Flare (Kısa) Protokolü

Kısa protokollerde önceki siklusun mid-luteal döneminde GnRH analogu kullanılmaksızın, menstrual siklusun başlangıcı ile indüksiyona başlanmaktadır. Kısa protokoller özellikle over rezervinin kısıtlı, yanıtın zayıf olduğu hastalarda tercih edilir. GnRH analogunun uzun süreli getirdiği baskılamadan kaçınarak overlerin maksimum düzeyde uyarılması hedeflenir(124).

Tipik bir standart co-flare protokolde, leuprolid asetat (günlük 1.0 mg) döngünün 2-4. günlerinde uygulanır ve daha sonra azaltılmış bir dozda (günde 0.5 mg) devam edilir ve gonadotropin stimülasyonu döngünün 3. gününde başlar. Azalmış planlama esnekliği, adet kanamasının başlangıcı bir oral kontraseptif ile kontrol edilmediği sürece, flare protokolün belirgin bir dezavantajıdır. Buna ek olarak endojen gonadotropinler baskılanmadığı için erken spontan LH piki, prematür luteinizasyon ve ovulasyon görülme riski uzun protokollere oranla daha fazladır(125).

Bu dezavantajları azaltabilmek için yaygın olarak tercih edilen bir başka kısa rejim ise oral kontraseptif kullanımını takiben hCG uygulamasına kadar günde iki kez 40 mcg düşük dozda leuprolid kullanılan mikro doz Lupron flare protokolüdür.

Çoğunlukla bu rejimde 3. günden itibaren 450 IU FSH veya insan menopozal gonadotropini (hMG) de eklenmektedir(120).

2.5.3 GnRH Antagonist Protokol

GnRH antagonistleri, reseptörleri doğrudan bloke ederek fonksiyonun ani bir şekilde inhibisyonuna neden olurlar. Bu hızlı etki, erken LH dalgalanmasını önlemek için foliküler fazda herhangi bir zamanda başlatılabilecekleri anlamına gelmektedir. GnRH antagonist protokolü hem iyi hem de zayıf yanıt veren hastalar için kullanılabilir. İyi yanıt veren hastalarda uygulanan protokollerde daha düşük dozda gonadotropin kullanılır. Bu hastalarda, ovulasyonun tetiklenmesinde OHSS riskini en aza indirmek için GnRH agonisti kullanılır. Zayıf yanıt veren hastalarda, tipik olarak maksimum gonadotropin dozu, ekzojen gonadotropinlere ek olarak folikül büyümesini uyarmaya yardımcı olan klomifen sitrat gibi oral bir ajanla kombinasyon halinde kullanılır. Antagonist protokolde hastalar aynı zamanda, hipofiz baskılama süresinin azalması nedeniyle, uzun agonist protokolleriyle ilişkili gelişebilen hipo-östrojenik yan etkilerden sakınılmaktadırlar(122, 124).

Bir GnRH antagonisti kullanılıyorsa, ovulasyonu önlemek için bir agonist ile ön tedavi gerekli değildir. Stimülasyon, mens sırasında veya oral kontraseptiflerle değişken bir ön tedavi döneminden sonra başlatılır(126).

GnRH antagonisti sabit ve esnek şemada uygulanabilir. Esnek protokolde önde gelen folikül 14 mm büyüklüğe ulaştığında günde 0.25 mg dozda cetrorelix uygulamasına başlanır ve hCG tetikleme gününe kadar devam edilir. Sabit protokolde ise gonadotropin stimülasyonunun altıncı gününden başlanarak günlük 0.25 mg'lık dozda cetrorelix uygulaması başlatılır ve hCG uygulamasına kadar devam edilir(120)

2.5.4 Ekzojen Gonadotropinler ile Stimülasyon

Pitiüter baskılamanın ardından multifoliküler gelişimi sağlamak için gonadotropinler başlanmaktadır. Başlangıçta üriner insan menopozal gonadotropinleri kullanılmıştır, ancak bunlar değişken konsantrasyonlarda LH ve FSH içermektedir. Daha sonra rekombinant FSH ve LH geliştirilmiş ve yaygın olarak bulunabilir hale gelmiştir. Başlangıç gonadotropin dozu genellikle yaşa, önceki IVF sonuçlarına ve over rezervine bağlıdır. Toplanan oosit sayısı, gonadotropin dozu ile ilişkilidir, ancak

bu, her hasta için değişken olabilir. Günlük 150 IU bir başlangıç dozu yaygın olarak kullanılmaktadır ve bu, beklenen normal yanıtı sahip kadınlar için optimum doz olarak önerilmektedir(122).

NICE kılavuzunda kullanılan dozların günde 450 IU'yu geçmemesi gerektiğini önermektedir, ancak Jayaprakasan arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 225 IU'dan daha yüksek günlük doz kullanılmasının oosit sayısını veya canlı doğum oranlarını iyileştirmek açısından hiçbir fayda sağlamadığı gösterilmiştir(14, 127).

Zayıf veya aşırı cevaba yanıt olarak stimülasyon sırasında dozların değiştirilmesi gecikmiş bir etkiye sahiptir ve faydalı olması muhtemel değildir. Doz değişikliklerinin etkili olması birkaç gün sürmektedir. Bu nedenle over yanıtının doğru tahminine dayanan optimum sabit bir doza başlamak, en iyi sonuca götürecektir(122).

2.5.5 Oosit Maturasyonunun Tetiklenmesi

Serum estradiol düzey ölçümleri veya seri ultrasonografi değerlendirmeleri, stimülasyonu izlemek ve oosit toplanması için en uygun zamanı belirlemek maksadıyla kullanılır. Doğal bir döngüde, LH artışı, mayozu metafaz II'ye yeniden başlatır, baskın folikülün yırtılmasına ve korpus luteumun oluşumuna neden olur. IVF'de bu, yapısal olarak LH'a benzer olduğu için genellikle hCG enjeksiyonu ile indüklenir(122).

Alternatif olarak, antagonist protokollerde, tetikleyici olarak bir GnRH agonisti kullanılabilir. Bu hipofiz baskılanmasının hızla üstesinden gelir ve LH ve FSH'da endojen bir artışla sonuçlanır. Bir agonist tetikleyici, hCG'ye kıyasla daha kısa yarılanma ömrüne sahiptir ve OHSS oranlarını önemli ölçüde azaltır(128). Bununla birlikte, LH'nın azalmış etki süresi, yetersiz bir luteal faz ile sonuçlanabilir ve bu nedenle ek luteal destek gereklidir(129). Tetikleyici seçimi esas olarak hasta özelliklerine ve ilaç ulaşılabilirliğine dayanmaktadır.

2.5.6 Zayıf ve Aşırı Over Yanıtının Öngörülmesi

IVF ve diğer yardımcı üreme teknolojilerinin başarısı, iyi kalitede oositler ve embriyolar sağlamaya çalışan ovaryan stimülasyon protokollerinin optimize edilmesine bağlıdır. Kullanılan stratejiler sadece mükemmel embriyo implantasyon oranları elde etmekle kalmamalı, aynı zamanda tıbbi komplikasyonları en aza

indirmeye çalışmalıdır. Bu amaçla, stimülasyonu yaş, over rezervi ve endokrin durumuna göre bireyselleştirmek çok önemlidir. Bu nedenle, zayıf ve aşırı yanıt gelişecek hastaları saptamak ve mümkün olduğunca stimülasyon protokolünü bireyselleştirmek gerekmektedir. Çoğu zaman nihai sonucu belirleyen, erken foliküler gonadotropin dozudur(130). Normal over yanıtı; zayıf veya aşırı cevap olması durumlarının dışlanması ile tanımlanabilir, bu nedenle öncelikle bu durumların tanımlanabilmesi önem arz etmektedir.

Zayıf over yanıtı ilk olarak 1983'te standart bir stimülasyon rejiminde (150 IU hMG) pik estradiol konsantrasyonunun <300 pg/mL olması ve zayıf folikül üretimi sonucu daha az sayıda oosit toplanması ve dolayısıyla daha az sayıda embriyonun transfer edilmesi olarak tanımlanmıştır(131). Sonrasında da; serum estradiol konsantrasyonunun 300-500 pg/mL'nin altında olması(132), stimülasyonun beşinci gününde estradiol düzeyinin 100 pg/mL'nin altında olması(133), >12-15 mIU/mL yükselmiş serum bazal FSH düzeyi(134, 135), toplanan oosit sayısının 4 ve altında olması(136) gibi çeşitli tanımlamalar yapılmış ve bu parametreler çeşitli kombinasyonlar halinde kullanılmıştır. Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği'nin (ESHRE) 2011 yılında Bologna'da yaptığı toplantıda, zayıf over yanıtı tanımında ortak bir dil sağlamak amacıyla 3 özellik belirtilmiştir;

- İleri yaş (≥ 40 yaş) veya zayıf over yanıtı için herhangi bir risk faktörünün varlığı,
- Daha önceki bir siklusta zayıf over yanıtı varlığı
- Anormal ovaryan rezerv testi (Antral folikül sayısı <5-7 veya AMH<0,5-1,1 ng/ml)

Bu kriterlerden en az ikisinin varlığı zayıf over yanıtını tanımlamaktadır.

Literatürde aşırı yanıt tanımı tek tip değildir. 14'ten fazla total oosit sayısından, 21'in üzerinde total oosit sayısına veya OHSS gelişimine kadar değişmektedir(137). Standart olmamakla birlikte genellikle 15 üzeri oosit elde edilmesi veya OHSS gelişimi aşırı yanıt olarak kabul edilmektedir. Over rezervini değerlendirmede kullanılan bir marker olan AMH'nın stimülasyona yanıtı belirlemedeki prediktif değerine dair birçok çalışma yapılmıştır. Broer ve arkadaşları tarafından yapılan meta analizde AMH değerinin stimülasyona cevabı belirlemede %82 sensitivite ve % 76 spesifite ile güçlü bir marker olduğu belirtilmiştir(137). Aflatoonian ve arkadaşları

tarafında yapılan çalışmada AMH değeri 4.83 ng/mL cut-off alındığında aşırı cevabı belirlemedeki sensitivitesi %93 spesifitesi %78 bulunmuştur(138). Kwee ve arkadaşları tarafında yapılan bir başka çalışmada AMH cut-off değeri 5 ng/mL alındığında aşırı cevabı belirlemedeki spesifitesi %91 bulunmuştur(139). Literatüre göre IVF'de zayıf yanıtın öngörülmesi için kabul edilebilir bir spesifite ve sentiviteye sahip AMH eşik değeri ise 0,7 ile 1,3 ng/ml arasında değişmektedir(140).

2.5.7 Oosit Toplanması

Oosit toplama tipik olarak hCG uygulamasından 34 ila 36 saat sonra yapılan transvajinal ultrasonografi kılavuzluğunda folikül aspirasyonu ile gerçekleştirilir. Prosedürde doğrudan ultrasonografik görüntüleme altında, her bir folikülün içine sırayla bir iğne sokulur ve foliküler içerikler aspire edilir. Artan sayıda toplanan oosit, artan canlı doğum oranıyla ilişkili bulunmuştur(141). Bu işlem lokal anestezi kullanımı ile de yapılabilir de genellikle hasta sedatize edilerek yapılır. Oranlar düşük olsa da (<0,25) komplikasyonlar enfeksiyon, torsiyon ve hemorajiyi içerir(142).

2.5.8 Fertilizasyon in Vitro

Fertilizasyonu sağlamak için, toplanılan oositler küçük hacimli bir kültür ortamında spermatozoa ile karıştırılır. IVF ile tipik fertilizasyon oranları yüzde 70 ila 80 civarındadır. Hafif erkek faktörlü infertiliteye sahip çiftlerde, yüksek konsantrasyonlarda sperm kullanımı veya spermin özel tampon çözeltilerde ön inkübasyonu ile fertilizasyon olasılığı artabilir(143). Normal sperm ile IVF sonrası total fertilizasyon başarısızlığı insidansı yüzde 4 civarındadır; ancak bu bireyler için sonraki IVF döngülerinde tekrarlayan başarısızlık olasılığı yaklaşık yüzde 25'e yükselmektedir(144).

Geçmişte fertilizasyon sorunları olan veya ciddi erkek faktörü infertilitesi olan hastalara ICSI önerilmektedir(117). Ortaya çıkan fertilizasyon oranları, erkek faktörlü infertilitesi olmayan çiftlerdekililerle karşılaştırılabilir düzeydedir(145). Fertilizasyon, ejekülattan veya epididim ya da testisten elde edilen sperm ile yapılabilir(146).

Oositin fertilizasyonu, inseminasyon veya ICSI'den yaklaşık 18 saat sonra zigot içinde iki pronükleus gözlemlenerek doğrulanır(147). IVF başarısında en önemli faktörlerden biri embriyoloji laboratuvarıdır. Tipik olarak, aspirasyondan 3 gün sonra,

altı ila sekiz hücreli bölünme evresi embriyoları elde edilir. Üç günlük embriyolar, blastomer morfolojisi ve simetrisinin yanı sıra embriyo fragmentasyon derecesini değerlendiren kriterler kullanılarak potansiyel transfer için değerlendirilebilir. Fragmentasyon, bölünen embriyonik hücreler tarafından yaratılan hücre dışı artıklar olarak hissedilir ve yüksek derecede parçalanma (yani, embriyonun $>10\%$ 'u) olan embriyolar, daha düşük implantasyon ve gebelik oranları ile ilişkilidir(148).

Yüksek implantasyon potansiyeline sahip embriyolar, morfolojik kriterlere veya genetik test sonuçlarına dayalı olarak mevcut kohorttan seçilir. Merkezler arası farklar olmakla birlikte standart morfolojik değerlendirme temelinde, hücre sayısı, fragmentasyon derecesi, multinükleus varlığı, blastomer boyutu ve simetrisi dahil olmak üzere çeşitli parametrelerin değerlendirilmesini içerir. Blastosist aşamasında, trofektoderm ve iç hücre kütlesi içindeki hücrelerin sayısı, şekli ve kohezyonunun değerlendirilmesi kullanılır(149). Transfer edilmeyen iyi kalitede fazla embriyolar dondurularak saklanabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Yeri ve Zamanı

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 06/04/2022 tarih ve 2022/43 sayılı onayı alındıktan sonra tek merkezli olarak Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Kliniği'ne 2007 Eylül ve 2021 Aralık tarihleri arasında infertilite tedavisi için başvuran ve IVF tedavisine alınan hastalarda retrospektif olarak yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları ilgili üniversite etik kurulu ve kurum izinleri doğrultusunda hastane ve klinik veri tabanından retrospektif olarak taranmış ve çalışma kapsamında değerlendirilecek değişkenler saptanarak analiz için kaydedilmiştir.

3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi

Çalışmada 2007 Eylül ve 2021 Aralık tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Kliniği'nde IVF polikliniğine başvuran, erkek faktör nedeni ile ICSI uygulanan, kadın partner normoresponder olan ve ICSI uygulama günü yıkama sonrası $TMSS \leq 5 \times 10^6$ olan hasta verileri ($n=293$) dosya kayıtları veri tabanından alınarak retrospektif olarak incelendi. Bazal FSH değeri ≤ 12 mIU/ml, AMH değeri 1,2-4 ng/mL arasında ve total oosit sayısı 5-15 arasında olan hastalar normoresponder olarak kabul edildi. Hastalar TMSS değerlerine göre 3 gruba ayrılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Grupların kategorisi şu şekildedir.

$0 \leq 1.$ Grup $< 1 \times 10^6$ TMSS

$1 \times 10^6 \leq 2.$ grup $< 3 \times 10^6$ TMSS

$3 \times 10^6 \leq 3.$ Grup $\leq 5 \times 10^6$ TMSS

Çalışma örneklemimizde yer alan grupları incelediğimizde 1. grupta yer alan örneklem sayısı 116, 2. grupta 97 ve 3. grup ise 80 örneklemden oluşmaktadır.

3.3. Araştırma Tipi, Değişkenleri ve Yöntem

Hastaların medikal kayıtlarına IVF kliniği dosyalarından ulaşılarak hastaların vücut kitle indeksi, yaş, infertilite süresi, bazal FSH, AMH, kullanılan protokol, total oosit sayısı, insemine edilen ve fertilize olmuş oosit sayısı, fertilizasyon oranı, transfer edilen ve transfer edilebilir embriyo sayısı, 2. ve 3. günde yüksek kaliteli embriyo formasyonu, blastulasyon oranı, embriyo gelişim yetersizliği ve gebelik oranları retrospektif olarak kaydedildi.

293 siklusun dahil edildiği çalışmamızda hasta popülasyonumuza kontrollü ovaryan stimülasyon amacı ile GnRH agonist, GnRH antagonist, oral kontraseptif (OKS) long luteal veya Luteal estradiol + antagonist protokoller ile tedavi başlandı. Gonadotropinlerin dozu hasta yaşı, vücut kitle indeksi, bazal serum FSH düzeyi ve antral folikül sayısına göre bireyselleştirildi. Rekombinant FSH ve/veya hMG ile stimülasyon uygulandı. Serum LH, estradiol ve progesteron düzeyi takipleri ile siklus monitörize edildi ve seri transvajinal ultrasonografi uygulamaları ile folikül sayı ve boyutları değerlendirilerek folikül takibi yapıldı. İzlenen ovaryan cevaba göre gereken doz değişimleri planlandı. En az 3 folikül ortalama çapları 18 mm'ye ulaştığında subkutan rekombinant hCG (Ovitrelle 250 µmg, Sereno, İstanbul, Türkiye) uygulandı. Oosit toplanması (OPU) subkutan rekombinant hCG uygulamasından 34-36 saat sonra, transvajinal ultrasonografi eşliğinde aspirasyon iğnesi kullanılarak yapıldı. Toplanan oositler hyalüronidaz içeren solüsyonlar yardımıyla kümülüs ooforustan uzaklaştırılarak ICSI işlemi uygulanıncaya kadar 37°C sıcaklıkta, %5 karbondioksitli ve %95 nemli ortamda bekletildi (G-IVF medium, Vitrolife, İsveç). Sperm 2-7 günlük cinsel perhiz sonrası, ejakülattan elde edildi. Semen; sperm sayısı, hareketliliği ve morfolojisi yönünden incelendi. Yıkama sonrası TMSS değerleri dosyaya kaydedildi. Tüm hastalara fertilizasyon amacı ile ICSI işlemi uygulandı. Fertilizasyonun kontrolü amacıyla ICSI işlemini izleyen 16-18. saatlerde 2 adet pronukleus varlığı ve kutup cisimcikleri açısından değerlendirme yapıldı. Toplanan oosit sayıları, insemine edilen ve fertilize olan oosit sayıları kaydedildi. Embriyo gelişimi günlük olarak değerlendirildi. Gelişimin değerlendirilmesi morfolojik kriterler kullanılarak yapıldı. Gününe uygun olarak, hücre boyutu, blastomer sayısı, çekirdek yapısı, simetri ve fragmentasyon durumu değerlendirildi. Bu değerlendirmelere göre embriyo evre ve

skorları kaydedildi ([bkz. Embriyo Değerlendirme Tablosu](#)). Fertilizasyon oluşmasına rağmen gelişim aşamasında duraklayan sikluslar EGY (n=50) sonucu ile kayıt edildi.

Tablo 3: Embriyo Değerlendirme Tablosu

GÜN 2				
Evre (Grade)	Skor	Blastomer Sayısı	Eşitlik	Fragmantasyon
1	5	4 - 6	Eşit	< % 10
2	4	2-3 / 4	Eşit/Değil	% 0-10
3	3	2-3 / 4	Değil	% 10-25
4	2	2-3 / 4	Değil	% 25-50
5	1	Herhangi sayıda	Eşit/Değil	> % 50
GÜN 3				
Evre*(Grade)	Skor	Blastomer Sayısı	Eşitlik	Fragmantasyon
1	5	> 6	Eşit	< % 10
2	4	> 6	Değil	< % 10
3	3	4 - 6	Eşit	< % 25
4	2	4 - 6	Değil/Eşit	< %25 / < %25-50
5	1	< 4 / Herhangi sayıda		Herhangi / > % 50
*Blastomerdeki çok çekirdek (multinükleus) varlığı evreyi bir azaltır.				
GÜN 4				
Evre (Grade)	Skor	Kompaktlaşma	Fragmantasyon	
1	5	Tüm hücrelerde	< % 10	
2	4	Tüm hücrelerde / > % 70 hücrede	% 10-25 / < % 10	
3	3	% 30-70 / > Blastomer	% 10-25 / < % 10	
4	2	% 30-70 / > Blastomer	> % 25 / > % 10	
5	1	< % 30 / < 16 Blastomer	Herhangi	
GÜN 5				
Evre (Grade)	Skor	Embriyo Morfolojisi	İç Hücre Kitlesi	
1	5	Blastosist - Geniş Blastosist	Sıkı	
2	4	Blastosist-Geniş Blastosist / Erken Blastosist	Gevşek / Sıkı	
3	3	Erken Blastosist	Gevşek	
4	2	> %70 hücrede kompaktlaşma		
5	1	< %70 hücrede kompaktlaşma		

Embriyo transferi transabdominal ultrasonografi eşliğinde yapıldı. Tüm hastalara oosit alındığı günden başlayarak gebelik testi yapıldığı güne kadar luteal faz desteği verildi (Crinone jel, Merck, İngiltere), OPU'dan 14 gün sonra serum β -hCG değeri ölçüldü.

β -hCG>10 IU/L olması pozitif değer olarak kabul edildi.

β -hCG pozitif saptanan hastalarda, ölçüm 2-4 gün sonra tekrarlandı. β -hCG değeri 1500 IU/L üzeri ölçüldüğünde, uterin kavite transvajinal ultrasonografi ile gestasyonel kese varlığı açısından değerlendirildi. Gebelik durumunda luteal faz desteği 10-12. haftaya kadar sürdürüldü.

Çalışmamızda hastalar TMSS değerlerine göre 3 gruba ayrılarak, hastaların vücut kitle indeksi, yaş, infertilite süresi, bazal FSH, AMH, kullanılan protokol, total oosit sayısı, insemine edilen ve fertilize olan oosit sayısı, 2, 3 ve 5. Gündeki embriyo kalite skorları ortalaması ve gebelik oranları retrospektif olarak kaydedilerek gruplar arasında karşılaştırma yapıldı.

Kimyasal gebelik: Embriyo transferi yapılan hastalar içerisinde OPU'dan 14 gün sonra serum β -HCG değeri >10 IU/L olan fakat sonraki kontrollerde gestasyonel kese izlenmeyip serum β -HCG değerleri gerileyen hastaları tarif etmektedir.

Klinik gebelik: Embriyo transferi yapılan hastalar içerisinde gebelik gözlenen ve 7. haftada ultrasonografiyle fetal kalp atımları izlenen hastaları tarif etmektedir.

Embriyo gelişim yetersizliği: Fertilizasyon oluşmasına rağmen gelişim aşamasında duraklayarak uygun kalitede embriyonun gelişmemesi durumunu tarif etmektedir.

3.4. Araştırmaya Dâhil Etme ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya Dâhil Etme Kriterleri;

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Kliniği'ne başvuran ve IVF protokolüne kabul edilen;

Kadın partner:

- FSH ≤ 12 ,
- Total Oosit 5-15 arasında olan,
- AMH 1,2-4 arasında olan,

Erkek partner:

- TMSS $\leq 5 \times 10^6$ olan hastalar dâhil edilmiştir.

Çalışma Dışı Tutma Kriterleri;

Azospermi nedeniyle testiküler sperm ekstraksiyonu uygulanan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

3.5. Verilerin Analizi ve İstatistik

Çalışmada yer alan bireylerin/denklerin/örneklemin klinik ve demografik bilgilerine ait sayı ve yüzde değerleri hesaplandı. Çalışma grupları bazında parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks normallik testi ile sınıandı. Gruplar bazında demografik ve klinik bilgilerin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediği One Way Anova ve Ki Kare Karşılaştırma testi ile analiz edildi. Gruplar arasındaki farklılığa Bonferonni düzeltmeli post hoc test ile bakıldı. Anlamlı çıkan parametrelere scatter plot çizildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma örneklemimizde yer alan grupları incelediğimizde 1. grup 116, 2. grup 97 ve 3. grup ise 80 örneklem olmak üzere toplam 293 örneklemden oluşmaktadır.

Grupların kategorisi şu şekildedir.

$0 \leq 1. \text{ Grup} < 1 \times 10^6 \text{ TMSS}$

$1 \times 10^6 \leq 2. \text{ Grup} < 3 \times 10^6 \text{ TMSS}$

$3 \times 10^6 \leq 3. \text{ Grup} \leq 5 \times 10^6 \text{ TMSS}$

IVF sonuçlarına bakıldığında ise 197'sinin gebelikle sonuçlanmadığı, 9'unun kimyasal gebelik ve 87'sinin klinik gebelik olduğu saptanmıştır.

Bireylerin %95.3'ünün (n=82) sonucu intrauterin erken gebelik, %1.2'sinin (n=1) abortus, %2.3'ünün (n=2) intrauterin ex ve %1.2'sinin (n=1) ektopik gebelik olduğu saptanmıştır ([bkz. Tablo 4](#)).

Tablo 4. Klinik Bilgiler Dağılımı

Klinik Bilgiler	n (%) Ortalama ± SS
Çalışma Grubu	
1.grup	116 (39.6)
2.grup	97 (33.1)
3.grup	80 (27.3)
IVF Sonucu	
Gebelik Yok	197 (67.2)
Kimyasal	9 (3.1)
Klinik Gebelik	87 (29.7)
Klinik Gebelik Sonucu	
İntrauterin Erken Gebelik	82 (95.3)
Abortus	1 (1.2)
İntrauterin Ex	2 (2.3)
Ektopik Gebelik	1 (1.2)
Embriyo Gelişim Yetersizliği	
Var	50 (17.1)
Yok	243 (82.9)
Total Fertilizasyon Başarısızlığı	
Evet	-
Hayır	293 (100.0)
GnRH protokolü	
OKS + Long Luteal	97 (33.1)
Antagonist	179 (61.1)
Luteal E2 + Antagonist	7 (2.4)
Long Luteal	10 (3.4)

Çalışmada yer alan bireylerin yaş ortalaması 30.15 ± 5.02 , boy ortalaması 158.76 ± 6.28 cm, kilo ortalaması 67.25 ± 13.75 kg ve vücut kitle indeksi ortalaması 26.59 ± 5.36 olarak saptanmıştır. Kadınların infertilite süresi ortalaması ise 61.06 ± 41.86 ay olarak hesaplanmıştır.

Bireylerin hiçbirinde diyabet, anemi, hiperprolaktinemi bulunmamaktadır. Diğer hastalıklar da azımsanacak kadar az sayıda kişide bulunmaktadır ([bkz. Tablo 5](#)).

Tablo 5. Demografik Bilgiler Dağılımı

Demografik Bilgiler	n (%) Ortalama $\pm$ SS
Yaş	30.15 $\pm$ 5.02
Boy (cm)	158.76 $\pm$ 6.28
Kilo (kg)	67.25 $\pm$ 13.75
Vücut Kitle İndeksi	26.59 $\pm$ 5.36
İnfertilite Süresi	61.06 $\pm$ 41.86
Hipertansiyon	
Yok	291 (99.3)
Var	2 (0.7)
Diyabetes Mellitus	
Yok	293 (100.0)
Tiroid Hastalığı	
Yok	277 (94.5)
Hipotiroidi	7 (2.3)
Guatr	8 (2.7)
Hipertiroidi	1 (0.3)
Anemi	
Yok	293 (100.0)
Hiperprolaktinemi	
Yok	293 (100.0)
Hepatit	
Yok	290 (99.0)
Hepatit B Taşıyıcı	3 (1.0)
Diğer	
Yok	270 (92.2)
SLE	1 (0.3)
Astım	1 (0.3)
FMF	2 (0.7)

Çalışmada yer alan ve 1. grupta olan olguların fertilizasyon oranı ortalaması 0.42 ± 0.22 , 2. grupta olanların 0.52 ± 0.25 ve 3. grupta yer alanların ise fertilizasyon oranı ortalaması 0.56 ± 0.21 olarak hesaplanmıştır. Çalışma grupları bazında fertilizasyon oranı değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir

($p<0.001$). Farklılığı yaratan grupların 1-2 ve 1-3 olduğu belirlenmiştir (sırasıyla; $p=0.004$, $p<0.001$).

Çalışma grupları bazında 2. ve 3. gün embriyo kalite skor değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (sırasıyla; $p=0.423$, $p=0.185$).

Çalışmada yer alan ve 1. grupta olan olguların 5. gün embriyo kalite skorları ortalaması 2.64 ± 1.12 , 2. grupta yer alanların 3.51 ± 1.04 ve 3. grupta olanların 5. gün embriyo kalite skorları ortalaması 3.22 ± 0.87 olarak saptanmıştır. Farklılığı yaratan grupların 1-2 olduğu belirlenmiştir ($p=0.014$). En yüksek kalite skor ortalaması 2. gruptakilerindir.

Çalışma grupları bazında bazal D3 FSH ve AMH değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (sırasıyla; $p=0.101$, $p=0.152$).

Çalışma grupları incelendiğinde 1. gruptakilerin %73.3'ünde gebelik olmadığı, %26.7'sinde gebelik olduğu, 2. gruptakilerin %60.0'ında gebelik olmadığı, %34.0'ünde gebelik olduğu ve son olarak 3. gruptakilerin ise %60.0'ında gebelik olmadığı, %40.0'ında gebelik olduğu saptanmıştır. Gruplar bazında kıyaslandığında 3. grupta en çok gebelik olduğu görülmüştür. Çalışma grupları bazında gebelik durumları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.049$).

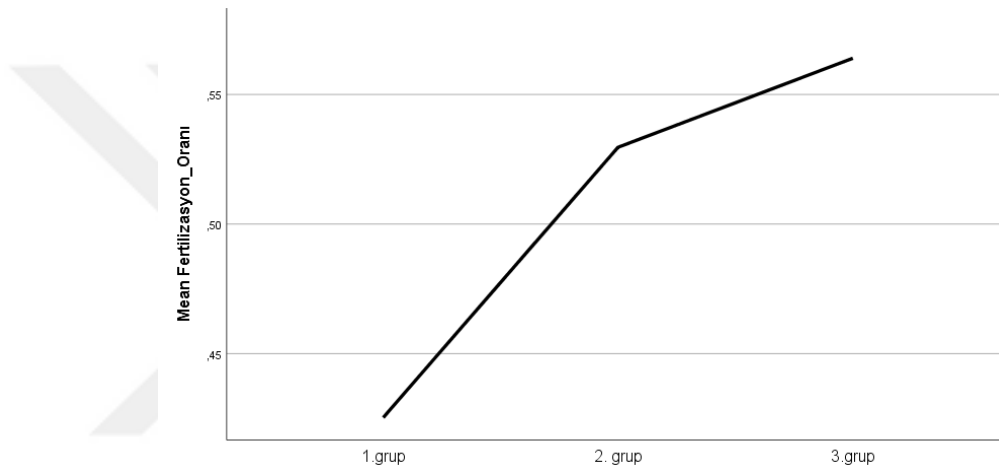
Çalışma grupları incelendiğinde 1. grupta %24.1'inde embriyo gelişim yetersizliği görüldüğü, %75.9'unda embriyo gelişim yetersizliği görülmeyişi, 2. gruptakilerin %14.4'ünde embriyo gelişim yetersizliği görüldüğü, %85.6'sında görülmeyişi ve son olarak 3. gruptakilerin ise %10.0'ında embriyo gelişim yetersizliği görüldüğü, %90.0'ında görülmeyişi saptanmıştır. Gruplar bazında kıyaslandığında 1. grupta en çok embriyo gelişim yetersizliği izlendiği görülmüştür. Çalışma grupları bazında embriyo gelişim yetersizliği durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.025$).

Tablo 6. Çalışma Grupları Bazında Klinik Parametrelerinin Karşılaştırılması: One Way ANOVA, Kikare Karşılaştırma Testi, Sütun Yüzdesi Verilmiştir.

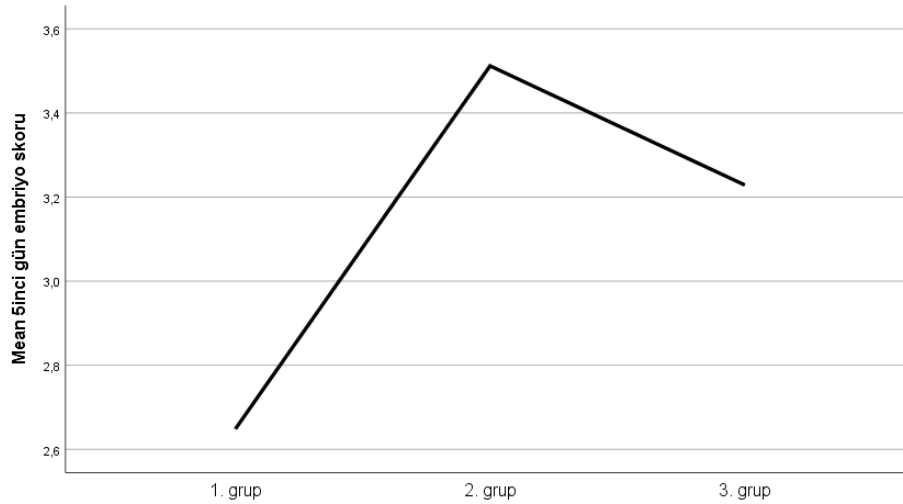
Klinik Parametreler	Çalışma Grubu			Test İstatistiği	
	1.grup	2.grup	3.grup	F, χ^2	p
	Ort $\pm$ SS n (%)	Ort $\pm$ SS n (%)	Ort $\pm$ SS n (%)		
Fertilizasyon Oranı	0.42 $\pm$ 0.22	0.52 $\pm$ 0.25	0.56 $\pm$ 0.21	9.739	<0.001
Embriyo Kalite Skorları					
2. Gün	3.21 $\pm$ 1.01	3.38 $\pm$ 0.89	3.26 $\pm$ 0.76	0.862	0.423
3. Gün	3.41 $\pm$ 1.10	3.68 $\pm$ 0.90	3.51 $\pm$ 0.89	1.698	0.185
5. Gün	2.64 $\pm$ 1.12	3.51 $\pm$ 1.04	3.22 $\pm$ 0.87	4.658	0.013
AMH	2.50 $\pm$ 0.87	2.39 $\pm$ 0.86	2.26 $\pm$ 0.84	1.894	0.152
Bazal D3 FSH	7.27 $\pm$ 1.83	7.12 $\pm$ 1.84	7.69 $\pm$ 1.80	2.311	0.101
Embriyo Gelişim Yetersizliği					
Var	28 (24.1)	14 (14.4)	8 (10.0)	7.397	0.025
Yok	88 (75.9)	83 (85.6)	72 (90.0)		
IVF Sonuçları					
Gebelik Yok	85 (73.3)	64 (66.0)	48 (60.0)	3.866	0.049
Gebelik Var	31 (26.7)	33 (34.0)	32 (40.0)		
Toplanan Oosit Sayısı	9.47 $\pm$ 2.99	9.45 $\pm$ 2.94	9.68 $\pm$ 3.10	0.149	0.862
Matür Oosit Sayısı	7.97 $\pm$ 2.99	7.70 $\pm$ 2.87	7.60 $\pm$ 2.93	2.538	0.081
İnsemine Edilen Oosit Sayısı	8.22 $\pm$ 2.83	7.63 $\pm$ 2.90	8.01 $\pm$ 2.76	1.174	0.311
GnRH Protokolü					
OKS + Long Luteal	33 (28.4)	40 (41.2)	24 (30.0)	11.256	0.081
Antagonist	79 (68.1)	49 (50.5)	51 (63.8)		
Luteal E2 + Antagonist	1 (0.9)	5 (5.2)	1 (1.3)		
Long Luteal	3 (2.6)	3 (2.6)	4 (5.0)		
Ovulasyon İndüksiyonu Süresi (Gün)	9.73 $\pm$ 1.48	9.81 $\pm$ 1.46	9.68 $\pm$ 1.51	0.198	0.821
Transfer Edilen Gr1 Embriyo Sayısı	0.39 $\pm$ 0.52	0.48 $\pm$ 0.59	0.55 $\pm$ 0.65	1.899	0.152
Transfer Edilen Gr2 Embriyo Sayısı	0.38 $\pm$ 0.55	0.38 $\pm$ 0.54	0.46 $\pm$ 0.61	0.606	0.546
Transfer Edilen Gr3 Embriyo Sayısı	0.17 $\pm$ 0.37	0.15 $\pm$ 0.39	0.16 $\pm$ 0.43	0.053	0.948
Transfer Edilen Gr4 Embriyo Sayısı	0.03 $\pm$ 0.15	0.03 $\pm$ 0.17	0.01 $\pm$ 0.11	0.333	0.717

Tablo 7. Çalışma Gruplarının İkili Karşılaştırması: Bonferonni Düzeltmeli Post-Hoc Test

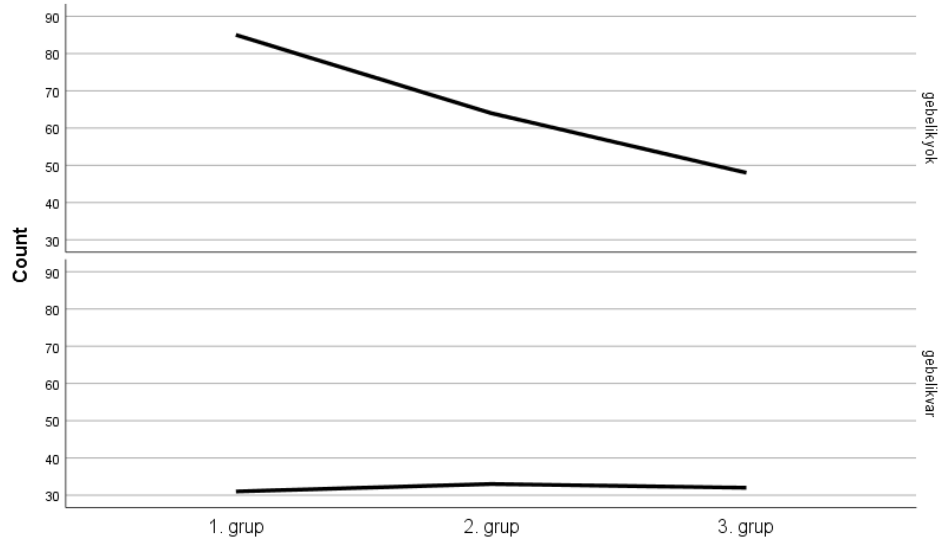
Değişkenler	p
Fertilizasyon Oranı	
1. Grup – 2. Grup	0.004
1. Grup -3. Grup	<0.001
Embriyo Kalite Skorları – 5. Gün	
1. Grup – 2. Grup	0.014



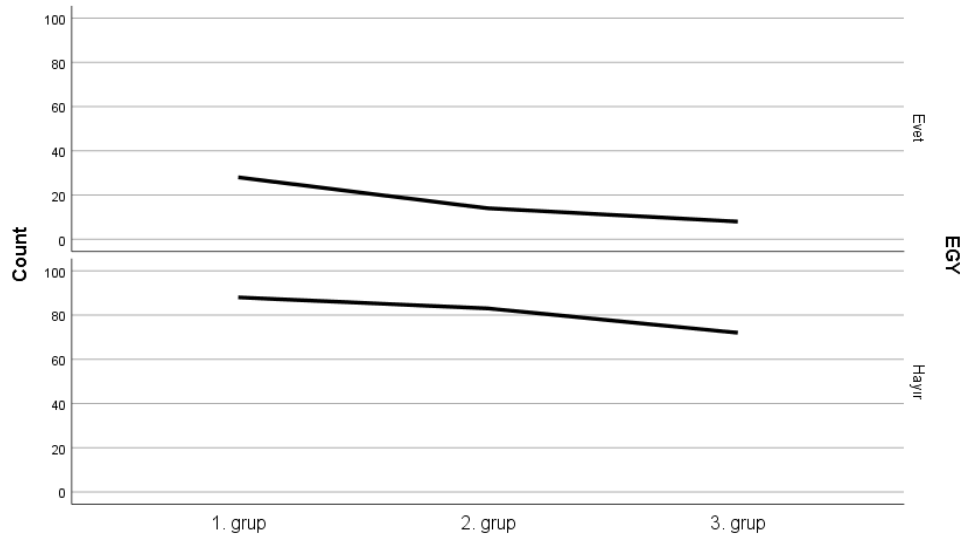
Şekil 1. Çalışma Grupları Bazında Fertilizasyon Oranları Dağılımı



Şekil 2. Çalışma Grupları Bazında 5. Gün Embriyo Skoru Dağılımı



Şekil 3. Çalışma Grupları Bazında IVF Sonuçları Dağılımı



Şekil 4. Çalışma Grupları Bazında Embriyo Gelişim Yetersizliği Dağılımı

Çalışma grupları bazında bireylerin yaş, vücut kitle indeks değerleri, boy, kilo ve infertilite süresi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (sırasıyla; $p=0.239$, $p=0.507$, $p=0.084$, 0.675 , 0.525)

Bireylerin çoğunluğunda komorbidite bulunmadığından gruplar bazında ek hastalık durumu istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

Tablo 8. Çalışma Grupları Bazında Demografik Bilgiler Karşılaştırılması: One Way ANOVA

Demografik Bilgiler	Çalışma Grubu			Test İstatistiği	
	1.grup Ort ± SS n (%)	2.grup Ort ± SS n (%)	3.grup Ort ± SS n (%)	F	p
Yaş	29.72 ± 4.79	30.00 ± 4.96	30.94 ± 5.41	1.440	0.239
Vücut Kitle İndeksi	27.02 ± 5.89	26.46 ± 5.38	26.14 ± 4.47	0.681	0.507
Boy (cm)	157.85 ± 6.34	159.77 ± 6.33	158.84 ± 6.00	2.501	0.084
Kilo (kg)	67.57 ± 14.62	67.82 ± 14.09	66.10 ± 12.02	0.393	0.675
İnfertilite Süresi (Ay)	61.05 ± 39.51	57.81 ± 43.32	65.01 ± 43.54	0.646	0.525

Çalışma grupları bazında bireylerin hastalıklar dağılımları olguların yetersizliğinden dolayı karşılaştırılamamıştır ([bkz. Tablo 9](#)).

Tablo 9. Çalışma Grubu Bazında Hastalıklar Karşılaştırılması: Ki Kare Karşılaştırma Testi

Çalışma Grubu				Test İstatistiği	
Hastalıklar	1.grup Ort ± SS n (%)	2.grup Ort ± SS n (%)	3.grup Ort ± SS n (%)	χ^2	p
Hipertansiyon					
Yok	115 (99.1)	97 (100.0)	79 (98.8)	-	-
Var	1 (0.9)	0	1 (1.2)		
Diabetes Mellitus					
Yok	116 (100.0)	97 (100.0)	80 (100.0)	-	-
Tip 2	-	-	-		
Tip 1	-	-	-		
Tiroid Hastalığı					
Yok	111 (95.7)	93 (95.9)	73 (91.3)		
Hipotiroidi	1 (0.9)	2 (2.0)	4 (5.1)		
Guatr	4 (3.4)	2 (2.1)	2 (2.5)		
Hipertiroidi	0	0	1 (1.3)		
Anemi					
Yok	116 (100.0)	97 (100.0)	80 (100.0)	-	-
Var	-	-	-		
Hiperprolaktinemi					
Yok	116 (100.0)	97 (100.0)	80 (100.0)	-	-
Var	-	-	-		
Hepatit					
Yok	115 (99.1)	96 (99.0)	79 (98.8)	-	-
Hepatit B Taşıyıcı	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.2)		

5. TARTIŞMA

İnfertilite vakalarının yaklaşık yarısı, erkeğin fertil bir kadında gebelik elde edememesinden kaynaklanmaktadır. Birçok erkek infertilite vakası tam olarak anlaşılamamakta ve altta yatan defektlere tanı koyma kapasitesi yetersiz kalmaktadır. Klinik olarak, motilite, sayı ve morfolojiyi içeren sperm parametreleri, infertilitesi olan erkekleri belirlemek için kullanılmakta ve yardımcı üreme tekniklerinin klinik sonuçlarını gösteren baskın parametreler olarak kabul edilmektedir(2).

Erkek faktörlü infertilitenin tedavisi için ICSI kullanılmasından önce, çeşitli araştırmacılar tarafından zayıf morfoloji ve/veya zayıf motilite gibi optimal olmayan semen parametrelerinin fertilizasyon ve gebelik oranlarında azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. Enginsu ve ark. 1992 yılında yayınladıkları çalışmada morfolojik değerlendirme ve progresif motil sperm sayısının, IVF başarısı için iki önemli prediktör olduğunu göstermişlerdir(150). Thanki ve ark. tarafından 1992’de yapılan bir başka çalışmada ise IVF tedavisi uygulanan çiftlerde motil sperm sayısı 3 milyonun üzerine çıktığında, fertilizasyon oranları ve viable embriyo sayısında anlamlı derecede artış gösterilmiştir(151).

Çoğu durumda, azalan gebelik oranı, yetersiz fertilizasyona bağlanabilir ve bu da transfer için daha az embriyo elde edilmesiyle sonuçlanmaktadır. Ancak daha sonra yapılan çeşitli araştırmalarda, daha yüksek fertilizasyon oranları elde edildiğinde bile, zayıf semen parametrelerinin zayıf embriyonik gelişim ile ilişkili olmaya devam ettiği gösterilmiştir. Parinaud ve ark. tarafından 1993 yılında yayınlanan 710 embriyo transferinin incelendiği makalede, erkek infertilitesi grubunda tubal hastalığa göre anlamlı ölçüde daha düşük kalitede embriyo morfolojisi gözlenmiştir. Kadın hasta özellikleri (yaş, bazal endokrin profil ve foliküler büyüme parametreleri) her iki grupta da benzer olduğundan, embriyo kalitesindeki fark erkek faktörü ile ilişkilendirilmiştir. Embriyo kalitesinin semen kalitesinden etkilendiği belirtilmiştir(152). Jones ve ark. tarafından 1998’de gerçekleştirilen blastosist gelişimini etkileyen faktörlerin değerlendirildiği çalışmada ise erkek infertilitesinin blastosist üretimini önemli ölçüde azalttığı; transfer edilen blastosistlerin sayı ve kalitesinin, klinik gebelik oranını önemli ölçüde etkilediği saptanmıştır(153).

ICSI, erkek infertilitesinin tedavisi için klinik kullanıma sunulduğunda, fertilizasyon oranları önemli ölçüde iyileşmiştir ve ICSI, yardımcı üreme teknikleri içerisinde sıklıkla kullanılır hale gelmiştir. Günümüzde ABD’de her 4 IVF siklusunun 3’ünde ICSI tekniği kullanılmaktadır. Bu kadar yaygın kullanımına rağmen ICSI başarısını etkileyen semen parametreleri halen tartışmalıdır. Özellikle ICSI teknolojisinin kullanıma sunulmasından sonra gerçekleştirilen ilk çalışmalarda ICSI başarısının temel sperm parametrelerinden bağımsız olduğu düşünülmüştür.

Küpker ve ark. tarafından 1995’te yayınlanan makalede 55 oligoastenoteratozosperti olgusu değerlendirilmiş ve ICSI prosedüründe sperm morfolojisinin fertilizasyon sürecini sınırlamadığını belirtilmiştir(154). Nagy ve arkadaşlarının 1995’te yayınladığı bir başka çalışmada 966 ICSI siklusu değerlendirilmiş ve ICSI sonuçları 3 temel sperm parametresinden de (total sperm sayısı, sperm motilitesi, sperm morfolojisi) bağımsız bulunmuştur. Sadece immotil bir spermatozoonun oosit içerisine enjekte edilmesi durumunda, ICSI sonucunun önemli ölçüde negatif etkilendiği belirtilmiştir(146). Buna karşın; 2001 yılında Shen ve ark. tarafından 552 ICSI siklusunun değerlendirildiği retrospektif çalışmada fertilizasyon oranı sperm motilitesiyle anlamlı ölçüde korele bulunmuştur(155). Miller ve Smith tarafından gerçekleştirilen 2001 yılına ait bir başka çalışmada ise progresif motilite ve sperm morfolojisi, blastosist gelişimi ve kalitesi ile anlamlı ölçüde ilişkili saptanmıştır(156).

Belirli bir değişkenin katkısının belirlenmesi, genel bir tedavi planının başarısında büyük bir değere sahip olabilir. Hacim, konsantrasyon ve motilite gibi bağımsız semen parametreleri kombine edilerek; sperm kalitesini ifade edecek alternatif bir şekilde kullanılabilir. TMSS, üç temel sperm parametresinin kombinasyonudur ve ejakülat hacminin sperm konsantrasyonu ve progresif motil spermatozoa yüzdesiyle çarpılmasıyla elde edilir. Bu bağlamda TMSS, hem kantitatif parametreleri hem de motilite parametrelerini içermesi bakımından sperm değerlendirmesi için yararlı bir araçtır. Unutulmamalıdır ki motilite, bir spermatozoanın yaşayabilirliğini belirlemek için kullanılan birincil işaretir.

Klement ve ark. 2012’de gerçekleştirdikleri çalışmada 1456 siklusu değerlendirerek TMSS ve ICSI sonuçları arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve 10 milyon TMSS değerine kadar, TMSS ve fertilizasyon oranı arasında pozitif korelasyon

saptamışlardır. Bu çalışmada TMSS ile embriyo kalitesi ve implantasyon oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır(3). Borges ve ark. tarafından 2016' da gerçekleştirilen bir başka çalışmada erkek infertilitesi endikasyonu ile ICSI uygulanan 518 hasta çalışmaya dahil edilerek TMSS'ye göre gruplar oluşturulmuş ve TMSS ile ICSI sonuçları arasındaki ilişki saptanmaya çalışılmıştır. Bu çalışmada TMSS 1 milyonun altına düştüğünde fertilizasyon oranının anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Ayrıca TMSS'nin 2,3 ve 5. gün embriyo kalite skorları üzerinde prediktif değere sahip olan tek parametre olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada TMSS gruplarında gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(1). Morin ve ark. tarafından 2017 yılında yayınlanan ve 8345 ICSI siklusunun dahil edildiği retrospektif kohort çalışmasında da benzer şekilde TMSS fertilizasyon oranıyla anlamlı derecede korele bulunmuştur. Ancak TMSS ile blastulasyon oranı ve implantasyon oranları arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır(9).

Bizim çalışmamızda da TMSS grupları bazında fertilizasyon oranı değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.001$). Farklılığı yaratan grupların 1-2 ve 1-3 olduğu belirlenmiştir (sırasıyla; $p=0.004$, $p<0.001$). Bu bağlamda özellikle 1. grupta ($0 \leq \text{TMSS} < 1 \times 10^6$); fertilizasyon oranının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı görülmektedir. Derin hücre iskeleti deformasyonları, böyle bir ilişkiyi potansiyel olarak açıklayabilecek varsayımlardan biridir(157). Collodel ve ark. 2007 yılında yayınladıkları makalede anöploidilerin varlığının aynı zamanda azaltılmış sperm motilitesiyle ilişkili olduklarını göstermişlerdir(158). Bu da TMSS ve fertilizasyon oranları arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek bir başka hipotez olarak karşımıza çıkmaktadır.

Araştırmamızda; çalışma grupları incelendiğinde 1. grupta %26, 2. grupta %34.0 ve son olarak 3. grupta ise %40.0 oranında gebelik olduğu saptanmıştır. Gruplar bazında kıyaslandığında 3. grupta en çok gebelik olduğu görülmüştür. Çalışmamızda; gruplar bazında gebelik durumları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.049$). TMSS arttıkça gebelik oranında artma izlenmiştir.

Çalışmamızda gruplar arasında 2 ve 3. gün embriyo kalite skor değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. 5. gün embriyo kalite skorları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. 2. ve 3. grubun 5. gün embriyo kalite skorları 1. gruba göre yüksek olduğu görülmektedir. İstatistiksel farklılığı yaratan

grupların ise 1-2 olduğu belirlenmiştir ($p=0.014$). Bu sonuçlar bakımından çalışmamız güncel literatür ile uyum göstermektedir.

Çeşitli çalışmalar, ICSI'den sonraki başarısızlıkların, sperm kaynaklı faktörlerin implantasyon öncesi embriyo gelişimi üzerindeki olumsuz etkisinden kaynaklanabileceğini öne sürmektedir. Erkek infertilitesi söz konusu olan hastalardan alınan sperm DNA'sının, kromatinin gevşek paketlenmesi ve DNA sarmalının kırılması gibi anomalilere sahip olduğunu gösteren önemli miktarda kanıt vardır. ICSI kullanıldığında, bu anormal spermler fertilizasyonu başarabilir, ancak DNA anomalileri yine de implantasyon öncesi aşamada gelişimin durmasına neden olabilir(159-161).

Bizim çalışmamızda da 1. grupta %24.1'inin embriyo gelişim yetersizliği olduğu, 2. grupta %14.4'ünde ve 3. grupta ise %10.0'ında embriyo gelişim yetersizliği olduğu saptanmıştır. Çalışma grupları bazında embriyo gelişim yetersizliği durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Bu da literatür ile uyumludur.

6. SONUÇ

Tüm sonuçlar analiz edildiğinde;

- TMSS grupları bazında fertilizasyon oranı değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Özellikle 1. grupta ($0 \leq \text{TMSS} < 1 \times 10^6$), fertilizasyon oranının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür.
- TMSS ile gebelik oranı arasında anlamlı ilişki vardır, TMSS arttıkça gebelik oranı da artmaktadır.
- TMSS arttıkça embriyo gelişim yetersizliği azalmaktadır.
- Sonuç olarak ICSI başarısı temel sperm parametrelerinde bağımsız değildir. TMSS, hem kantitatif parametreleri hem de motilite parametrelerini içermesi bakımından değerlendirme için yararlı bir araçtır.

KAYNAKLAR

1. Borges E, Jr., Setti AS, Braga DP, Figueira RC, Iaconelli A, Jr. Total motile sperm count has a superior predictive value over the WHO 2010 cut-off values for the outcomes of intracytoplasmic sperm injection cycles. *Andrology*. 2016;4(5):880-6.
2. Zheng J, Lu Y, Qu X, Wang P, Zhao L, Gao M, et al. Decreased sperm motility retarded ICSI fertilization rate in severe oligozoospermia but good-quality embryo transfer had achieved the prospective clinical outcomes. *PloS one*. 2016;11(9):e0163524.
3. Hershko-Klement A, Rovner E, Yekutieli D, Ghetler Y, Gonen O, Cohen I, et al. Embryo quality and implantation rates are not influenced by total motile count values in an ICSI programme: a novel point of view. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2012;3(3):205-12.
4. van Weert J-M, Repping S, Van Voorhis BJ, Van Der Veen F, Bossuyt PM, Mol BW. Performance of the postwash total motile sperm count as a predictor of pregnancy at the time of intrauterine insemination: a meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2004;82(3):612-20.
5. Badawy A, Elnashar A, Eltotongy M. Effect of sperm morphology and number on success of intrauterine insemination. *Fertility and sterility*. 2009;91(3):777-81.
6. Nikbakht R, Saharkhiz N. The influence of sperm morphology, total motile sperm count of semen and the number of motile sperm inseminated in sperm samples on the success of intrauterine insemination. *International journal of fertility & sterility*. 2011;5(3):168.
7. Rhemrev JP, Lens JW, McDonnell J, Schoemaker J, Vermeiden JP. The postwash total progressively motile sperm cell count is a reliable predictor of total fertilization failure during in vitro fertilization treatment. *Fertility and sterility*. 2001;76(5):884-91.
8. Madbouly K, Isa A, Habous M, Almannie R, Abu-Rafea B, Binsaleh S. Postwash total motile sperm count: should it be included as a standard male infertility work up. *Can J Urol*. 2017;24(3):8847-52.
9. Morin S, Juneau C, Neal S, Scott R, Hotaling J. Total motile sperm count is negatively correlated with fertilization rate but not blastulation, euploidy, or implantation in ICSI cycles. *Fertility and Sterility*. 2017;108(3):e127.
10. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. 2017;108(3):393-406.
11. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;113(3):533-5.
12. Datta J, Palmer MJ, Tanton C, Gibson LJ, Jones KG, Macdowall W, et al. Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men. *Hum Reprod*. 2016;31(9):2108-18.
13. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod*. 1991;6(6):811-6.

14. Excellence NIfC. Fertility problems: assessment and treatment. Clinical Guideline (CG156). 2013.
15. Medicine PCotASfR. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2021;116(5):1255-65.
16. Brosens I, Gordts S, Valkenburg M, Puttemans P, Campo R, Gordts S. Investigation of the infertile couple: when is the appropriate time to explore female infertility? *Hum Reprod*. 2004;19(8):1689-92.
17. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod*. 2003;18(9):1959-66.
18. Yu HY, Vrees R, Frishman GN. Female Infertility. In: Falcone T, Hurd WW, editors. *Clinical Reproductive Medicine and Surgery: A Practical Guide*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 227-41.
19. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2-10.
20. Taylor HS, Pal L, Sell E. *Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility*: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
21. Münster K, Schmidt L, Helm P. Length and variation in the menstrual cycle—a cross-sectional study from a Danish county. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1992;99(5):422-9.
22. Luciano AA, Peluso J, Koch EI, Maier D, Kuslis S, Davison E. Temporal relationship and reliability of the clinical, hormonal, and ultrasonographic indices of ovulation in infertile women. *Obstetrics and gynecology*. 1990;75(3 Pt 1):412-6.
23. Guermandi E, Vegetti W, Bianchi MM, Uglietti A, Ragni G, Crosignani P. Reliability of ovulation tests in infertile women. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;97(1):92-6.
24. McGovern PG, Myers ER, Silva S, Coutifaris C, Carson SA, Legro RS, et al. Absence of secretory endometrium after false-positive home urine luteinizing hormone testing. *Fertility and sterility*. 2004;82(5):1273-7.
25. Coutifaris C, Myers ER, Guzick DS, Diamond MP, Carson SA, Legro RS, et al. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertility and sterility*. 2004;82(5):1264-72.
26. Kazer RR. Endometrial biopsy should be abandoned as a routine component of the infertility evaluation. *Fertility and sterility*. 2004;82(5):1297-8.
27. Wathen N, Perry L, Lilford R, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288(6410):7-9.
28. Filicori M, Butler JP, Crowley WF. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *The Journal of clinical investigation*. 1984;73(6):1638-47.

29. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertility and sterility*. 1994;62(1):54-62.
30. Hull MG, Savage PE, Bromham DR, Ismail AA, Morris AF. The value of a single serum progesterone measurement in the midluteal phase as a criterion of a potentially fertile cycle ("ovulation") derived from treated and untreated conception cycles. *Fertil Steril*. 1982;37(3):355-60.
31. Gardner DK, Weissman A, Howles C, Shoham Z. *Textbook of Assisted Reproductive Techniques* Volume 2: Clinical Pers. CRC Press: Boca Raton, FL, USA; 2018.
32. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Human reproduction update*. 2014;20(3):370-85.
33. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Human reproduction update*. 2013;19(1):26-36.
34. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, et al. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2020;114(6):1151-7.
35. Sills ES, Alper MM, Walsh AP. Ovarian reserve screening in infertility: practical applications and theoretical directions for research. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2009;146(1):30-6.
36. Broekmans F, Kwee J, Hendriks D, Mol B, Lambalk C. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human reproduction update*. 2006;12(6):685-718.
37. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Elevated levels of basal estradiol-17 β predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 1998;69(6):1010-4.
38. Van den Berg M, Van Dulmen-den Broeder E, Overbeek A, Twisk J, Schats R, Van Leeuwen F, et al. Comparison of ovarian function markers in users of hormonal contraceptives during the hormone-free interval and subsequent natural early follicular phases. *Human Reproduction*. 2010;25(6):1520-7.
39. Broekmans FJ, de Ziegler D, Howles CM, Gougeon A, Trew G, Olivennes F. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertility and sterility*. 2010;94(3):1044-51.
40. Tur-Kaspa I, Gal M, Hartman M, Hartman J, Hartman A. A prospective evaluation of uterine abnormalities by saline infusion sonohysterography in 1,009 women with infertility or abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril*. 2006;86(6):1731-5.
41. Bonnamy L, Marret H, Perrotin F, Body G, Berger C, Lansac J. Sonohysterography: a prospective survey of results and complications in 81 patients. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2002;102(1):42-7.

42. Grimbizis GF, Tsolakidis D, Mikos T, Anagnostou E, Asimakopoulos E, Stamatopoulos P, et al. A prospective comparison of transvaginal ultrasound, saline infusion sonohysterography, and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of endometrial pathology. *Fertility and sterility*. 2010;94(7):2720-5.
43. Roma Dalfó A, Úbeda B, Úbeda A, Monzón M, Rotger R, Ramos R, et al. Diagnostic value of hysterosalpingography in the detection of intrauterine abnormalities: a comparison with hysteroscopy. *American Journal of Roentgenology*. 2004;183(5):1405-9.
44. Gaglione R, Valentini A, Pistilli E, Nuzzi N. A comparison of hysteroscopy and hysterosalpingography. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1996;52(2):151-3.
45. Bingol B, Gunenc MZ, Gedikbasi A, Guner H, Tasdemir S, Tiras B. Comparison of diagnostic accuracy of saline infusion sonohysterography, transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011;284(1):111-7.
46. Soares SR, dos Reis MMBB, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertility and sterility*. 2000;73(2):406-11.
47. Makris N, Kalmantis K, Skartados N, Papadimitriou A, Mantzaris G, Antsaklis A. Three-dimensional hysterosonography versus hysteroscopy for the detection of intracavitary uterine abnormalities. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2007;97(1):6-9.
48. Abou-Salem N, Elmazny A, El-Sherbiny W. Value of 3-dimensional sonohysterography for detection of intrauterine lesions in women with abnormal uterine bleeding. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2010;17(2):200-4.
49. Medicine PCotASfR. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2021;115(5):1143-50.
50. Luciano DE, Exacoustos C, Luciano AA. Contrast ultrasonography for tubal patency. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2014;21(6):994-8.
51. Maheux-Lacroix S, Boutin A, Moore L, Bergeron M-E, Bujold E, Laberge P, et al. Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis. *Human Reproduction*. 2014;29(5):953-63.
52. Saunders RD, Shwayder JM, Nakajima ST. Current methods of tubal patency assessment. *Fertility and sterility*. 2011;95(7):2171-9.
53. World Health O. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed ed. Geneva: World Health Organization; 2010.
54. Gargiulo AR. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology: Physiology, pathophysiology, and clinical management: Elsevier Health Sciences; 2017.
55. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(19):1388-93.
56. Boitrelle F, Shah R, Saleh R, Henkel R, Kandil H, Chung E, et al. The sixth edition of the WHO manual for human semen analysis: a critical review and SWOT analysis. *Life*. 2021;11(12):1368.

57. Organization WH. Recent advances in medically assisted conception: report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 2 to 6 April 1990]: World Health Organization; 1992.
58. Smith S, Pfeifer SM, Collins JA. Diagnosis and management of female infertility. *Jama*. 2003;290(13):1767-70.
59. Baker T. Radiosensitivity of mammalian oocytes with particular reference to the human female. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1971;110(5):746-61.
60. Faddy MJ, Gosden RG. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. *Hum Reprod*. 1995;10(4):770-5.
61. Westhoff C, Murphy P, Heller D. Predictors of ovarian follicle number. *Fertil Steril*. 2000;74(4):624-8.
62. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev*. 2009;30(5):465-93.
63. Blundell R. Causes of Infertility. *International Journal of Molecular Medicine and Advance Sciences*. 2007;3:63-5.
64. Westroem L. Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1980;138(7):880-92.
65. Patton DL, Askienazy-Elbhar M, Henry-Suchet J, Campbell LA, Cappuccio A, Tannous W, et al. Detection of Chlamydia trachomatis in fallopian tube tissue in women with postinfectious tubal infertility. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994;171(1):95-101.
66. Ng EH, Ajonuma LC, Lau EY, Yeung WS, Ho PC. Adverse effects of hydrosalpinx fluid on sperm motility and survival. *Hum Reprod*. 2000;15(4):772-7.
67. Daftary GS, Kayisli U, Seli E, Bukulmez O, Arici A, Taylor HS. Salpingectomy increases peri-implantation endometrial HOXA10 expression in women with hydrosalpinx. *Fertil Steril*. 2007;87(2):367-72.
68. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li T-C. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Human reproduction update*. 2008;14(5):415-29.
69. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reproductive biomedicine online*. 2014;29(6):665-83.
70. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BWJ, D'Hooghe TM. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(2).
71. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril*. 2017;108(3):416-25.
72. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(3):Cd009590.

73. Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L, Guanciali-Franchi P, Tiboni GM. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod.* 2005;20(2):437-42.
74. Basaran Y, Ünal U, Bolu Ş, Sağkan R, Cakar M, Taşlıpınar A, et al. Analysis of KAL1, FGFR1, GPR54, and NELF copy number variations by multiplex ligation dependent probe amplification in male patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2013;43:726-32.
75. Layman LC, Cohen DP, Jin M, Xie J, Li Z, Reindollar RH, et al. Mutations in gonadotropin-releasing hormone receptor gene cause hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Genet.* 1998;18(1):14-5.
76. Aittomäki K, Lucena JL, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell.* 1995;82(6):959-68.
77. Phillip M, Arbelle JE, Segev Y, Parvari R. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *N Engl J Med.* 1998;338(24):1729-32.
78. Toledo SP, Brunner HG, Kraaij R, Post M, Dahia PL, Hayashida CY, et al. An inactivating mutation of the luteinizing hormone receptor causes amenorrhea in a 46,XX female. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(11):3850-4.
79. Schwartz CE, Dean J, Howard-Peebles PN, Bugge M, Mikkelsen M, Tommerup N, et al. Obstetrical and gynecological complications in fragile X carriers: a multicenter study. *Am J Med Genet.* 1994;51(4):400-2.
80. Achermann JC, Meeks JJ, Jameson JL. Phenotypic spectrum of mutations in DAX-1 and SF-1. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;185(1-2):17-25.
81. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature.* 1998;392(6674):398-401.
82. Feng R, Sang Q, Kuang Y, Sun X, Yan Z, Zhang S, et al. Mutations in TUBB8 and Human Oocyte Meiotic Arrest. *N Engl J Med.* 2016;374(3):223-32.
83. Ray A, Shah A, Gudi A, Homburg R. Unexplained infertility: an update and review of practice. *Reproductive BioMedicine Online.* 2012;24(6):591-602.
84. Blacker CM, Ginsburg KA, Leach RE, Randolph J, Moghissi KS. Unexplained infertility: evaluation of the luteal phase; results of the National Center for Infertility Research at Michigan. *Fertil Steril.* 1997;67(3):437-42.
85. Leach RE, Moghissi KS, Randolph JF, Reame NE, Blacker CM, Ginsburg KA, et al. Intensive hormone monitoring in women with unexplained infertility: evidence for subtle abnormalities suggestive of diminished ovarian reserve. *Fertil Steril.* 1997;68(3):413-20.
86. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11:66.
87. Dancet EA, D'Hooghe TM, van der Veen F, Bossuyt P, Sermeus W, Mol BW, et al. "Patient-centered fertility treatment": what is required? *Fertil Steril.* 2014;101(4):924-6.

88. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet*. 1976;1(7965):880-2.
89. Fauser BC. Towards the global coverage of a unified registry of IVF outcomes. *Reprod Biomed Online*. 2019;38(2):133-7.
90. Huang JYJ, Rosenwaks Z. In vitro fertilisation treatment and factors affecting success. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2012;26(6):777-88.
91. Hacker K, Naimi O, Cofie A, Desantis C, Hannon-Hall L, Jewett A, et al. 2019 Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic and National Summary Report. 2022.
92. Donnez J, Casanas-Roux F. Prognostic factors of fimbrial microsurgery. *Fertility and Sterility*. 1986;46(2):200-4.
93. Dlugi AM, Reddy S, Saleh WA, Mersol-Barg MS, Jacobsen G. Pregnancy rates after operative endoscopic treatment of total (neosalpingostomy) or near total (salpingostomy) distal tubal occlusion**Presented in part at the Conjoint Meeting of The American Fertility Society and the Canadian Fertility and Andrology Society, Montreal, Quebec, Canada, October 11 to 14, 1993. *Fertility and Sterility*. 1994;62(5):913-20.
94. Taylor RC, Berkowitz J, McComb PF. Role of laparoscopic salpingostomy in the treatment of hydrosalpinx. *Fertility and Sterility*. 2001;75(3):594-600.
95. Dubuisson JB, Bouquet de Jolinière J, Aubriot FX, Daraï E, Foulot H, Mandelbrot L. Terminal tuboplasties by laparoscopy: 65 consecutive cases. *Fertil Steril*. 1990;54(3):401-3.
96. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2014 Assisted Reproductive Technology National Summary Report. 2016.
97. Barmat LI, Rauch E, Spandorfer S, Kowalik A, Sills ES, Schattman G, et al. The effect of hydrosalpinges on IVF-ET outcome. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 1999;16(7):350-4.
98. Cohen MA, Lindheim SR, Sauer MV. Hydrosalpinges adversely affect implantation in donor oocyte cycles. *Human Reproduction*. 1999;14(4):1087-9.
99. De Wit W, Gowrising C, Kuik D, Lens J, Schats R. Only hydrosalpinges visible on ultrasound are associated with reduced implantation and pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1998;13(6):1696-701.
100. Melo P, Georgiou EX, Johnson N, van Voorst SF, Strandell A, Mol BWJ, et al. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(10).
101. Schenken RS, Asch RH, Williams RF, Hodgen GD. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions, and spontaneous abortions. *Fertility and sterility*. 1984;41(1):122-30.
102. Vercellini P, Viganò P, Frattaruolo MP, Borghi A, Somigliana E. Bowel surgery as a fertility-enhancing procedure in patients with colorectal endometriosis: methodological, pathogenic and ethical issues. *Human Reproduction*. 2018;33(7):1205-11.

103. Hobo R, Nakagawa K, Usui C, Sugiyama R, Ino N, Motoyama H, et al. The Endometriosis Fertility Index Is Useful for Predicting the Ability to Conceive without Assisted Reproductive Technology Treatment after Laparoscopic Surgery, Regardless of Endometriosis. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2018;83(5):493-8.
104. Tomassetti C, Geysenbergh B, Meuleman C, Timmerman D, Fieuws S, D'Hooghe T. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) staging system for predicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery. *Human Reproduction*. 2013;28(5):1280-8.
105. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, Zúñiga V, Gilés J, Arici A, et al. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case–control study. *Fertility and Sterility*. 2004;81(5):1194-7.
106. Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Human Reproduction*. 2009;24(3):496-501.
107. van Santbrink EJP, Hop WC, Fauser BCJM. Classification of normogonadotropic infertility: polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 1997;67(3):452-8.
108. Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, Habbema JDF, Fauser BC. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). *Human Reproduction*. 2003;18(11):2357-62.
109. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG. Diagnosis and management of unexplained infertility: an update. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2003;267(4):177-88.
110. Brandes M, Hamilton C, van der Steen J, De Bruin J, Bots R, Nelen W, et al. Unexplained infertility: overall ongoing pregnancy rate and mode of conception. *Human Reproduction*. 2011;26(2):360-8.
111. Goldman MB, Thornton KL, Ryley D, Alper MM, Fung JL, Hornstein MD, et al. A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the Forty and Over Treatment Trial (FORT-T). *Fertil Steril*. 2014;101(6):1574-81.e1-2.
112. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Amin Y, Ramzy AM, Sattar MA, et al. Management of long-standing unexplained infertility: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(2):371-5.
113. Cohlen BJ, Vandekerckhove P, Te Velde E, Habbema JD, Te Velde E. Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1999(2).
114. Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril*. 2010;93(1):79-88.
115. Van Voorhis BJ, Barnett M, Sparks AE, Syrop CH, Rosenthal G, Dawson J. Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2001;75(4):661-8.

116. Miller DC, Hollenbeck BK, Smith GD, Randolph JF, Christman GM, Smith YR, et al. Processed total motile sperm count correlates with pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Urology*. 2002;60(3):497-501.
117. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992;340(8810):17-8.
118. Van Steirteghem AC, Liu J, Joris H, Nagy Z, Janssenswillen C, Tournaye H, et al. Higher success rate by intracytoplasmic sperm injection than by subzonal insemination. Report of a second series of 300 consecutive treatment cycles. *Hum Reprod*. 1993;8(7):1055-60.
119. Boulet SL, Mehta A, Kissin DM, Warner L, Kawwass JF, Jamieson DJ. Trends in use of and reproductive outcomes associated with intracytoplasmic sperm injection. *Jama*. 2015;313(3):255-63.
120. INGALE KV, HAJARE AL, NAIK SU. An Overview on the Protocols used in the Management of Infertility. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*. 2019;13(2).
121. Shrestha D, La X, Feng HL. Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review. *Ann Transl Med*. 2015;3(10):137.
122. Howie R, Kay V. Controlled ovarian stimulation for in-vitro fertilization. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2018;79(4):194-9.
123. van Loenen AC, Huirne JA, Schats R, Hompes PG, Lambalk CB, editors. GnRH agonists, antagonists, and assisted conception. *Seminars in reproductive medicine*; 2002: Copyright© 2002 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
124. Stimulation EGoO, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Human reproduction open*. 2020;2020(2):hoaa009.
125. Spandorfer S, Navarro J, Kump LM, Liu HC, Davis OK, Rosenwaks Z. "Co-Flare" stimulation in the poor responder patient: predictive value of the flare response. *J Assist Reprod Genet*. 2001;18(12):629-33.
126. Griesinger G, Venetis CA, Marx T, Diedrich K, Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. Oral contraceptive pill pretreatment in ovarian stimulation with GnRH antagonists for IVF: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2008;90(4):1055-63.
127. Jayaprakasan K, Hopkisson J, Campbell B, Johnson I, Thornton J, Raine-Fenning N. A randomised controlled trial of 300 versus 225 IU recombinant FSH for ovarian stimulation in predicted normal responders by antral follicle count. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2010;117(7):853-62.
128. Gallos ID, Eapen A, Price MJ, Sunkara SK, Macklon NS, Bhattacharya S, et al. Controlled ovarian stimulation protocols for assisted reproduction: a network meta-analysis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2017(3).
129. Mascarenhas M, Balen AH. The high responder: a review of pathophysiology and outcomes during IVF treatment. *Human Fertility*. 2017;20(3):155-67.
130. Kligman I, Rosenwaks Z. Differentiating clinical profiles: predicting good responders, poor responders, and hyperresponders. *Fertility and sterility*. 2001;76(6):1185-90.

131. Badawy A, Wageah A, El Gharib M, Osman EE. Prediction and diagnosis of poor ovarian response: the dilemma. *J Reprod Infertil*. 2011;12(4):241-8.
132. Loutradis D, Drakakis P, Milingos S, Stefanidis K, Michalas S. Alternative approaches in the management of poor response in controlled ovarian hyperstimulation (COH). *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;997(1):112-9.
133. Schoolcraft W, Schlenker T, Gee M, Stevens J, Wagley L. Improved controlled ovarian hyperstimulation in poor responder in vitro fertilization patients with a microdose follicle-stimulating hormone flare, growth hormone protocol. *Fertil Steril*. 1997;67(1):93-7.
134. Feldberg D, Farhi J, Ashkenazi J, Dicker D, Shalev J, Ben-Rafael Z. Minidose gonadotropin-releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril*. 1994;62(2):343-6.
135. Karande V, Morris R, Rinehart J, Miller C, Rao R, Gleicher N. Limited success using the "flare" protocol in poor responders in cycles with low basal follicle-stimulating hormone levels during in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1997;67(5):900-3.
136. Faber BM, Mayer J, Cox B, Jones D, Toner JP, Oehninger S, et al. Cessation of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy Combined with High-Dose Gonadotropin Stimulation Yields Favorable Pregnancy Results in Low Responders 11Reprints will not be available. *Fertility and Sterility*. 1998;69(5):826-30.
137. Broer SL, Dölleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17(1):46-54.
138. Aflatoonian A, Oskouian H, Ahmadi S, Oskouian L. Prediction of high ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation: anti-Müllerian hormone versus small antral follicle count (2–6 mm). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2009;26(6):319-25.
139. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Themmen A, de Jong F, Lambalk C. Evaluation of anti-Müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2008;90(3):737-43.
140. Grisendi V, Mastellari E, La Marca A. Ovarian Reserve Markers to Identify Poor Responders in the Context of Poseidon Classification. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:281.
141. van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PM, Repping S, van der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):577-89.
142. Roest J, Mous H, Zeilmaker G, Verhoeff A. The incidence of major clinical complications in a Dutch transport IVF programme. *Human Reproduction Update*. 1996;2(4):345-53.
143. Paulson RJ, Sauer MV, Francis MM, Macaso TM, Lobo RA. A prospective controlled evaluation of TEST-yolk buffer in the preparation of sperm for human in vitro fertilization in suspected cases of male infertility. *Fertil Steril*. 1992;58(3):551-5.
144. Molloy D, Harrison K, Breen T, Hennessey J. The predictive value of idiopathic failure to fertilize on the first in vitro fertilization attempt. *Fertil Steril*. 1991;56(2):285-9.

145. Assisted reproductive technology in the United States: 2001 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril*. 2007;87(6):1253-66.
146. Nagy Z, Liu J, Cecile J, Silber S, Devroey P, Van Steirteghem A. Using ejaculated, fresh, and frozen-thawed epididymal and testicular spermatozoa gives rise to comparable results after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 1995;63(4):808-15.
147. Liu J, Wang XL, Zhang X, Shen CY, Zhang Z. Live births resulting from OPN-derived embryos in conventional IVF cycles. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(3):373-8.
148. Luke B, Brown MB, Stern JE, Jindal SK, Racowsky C, Ball GD. Using the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome System morphological measures to predict live birth after assisted reproductive technology. *Fertility and Sterility*. 2014;102(5):1338-44.
149. Zaninovic N, Irani M, Meseguer M. Assessment of embryo morphology and developmental dynamics by time-lapse microscopy: is there a relation to implantation and ploidy? *Fertil Steril*. 2017;108(5):722-9.
150. Enginsu ME, Pieters MHEC, Dumoulin JCM, Evers JLH, Geraedts JPM. Male factor as determinant of in-vitro fertilization outcome. *Human Reproduction*. 1992;7(8):1136-40.
151. Thanki KH, Gagliardi CL, Schmidt CL. Poor in vitro fertilization outcome with semen yielding low sperm density "swim-ups" is not because of altered sperm motion parameters**Presented at the 46th Annual Meeting of The American Fertility Society, Washington, D.C., October 13 to 18, 1990. *Fertility and Sterility*. 1992;58(4):770-5.
152. Parinaud J, Mieusset R, Vieitez G, Labal B, Richoille G. Influence of sperm parameters on embryo quality. *Fertil Steril*. 1993;60(5):888-92.
153. Jones GM, Trounson AO, Lolatgis N, Wood C. Factors affecting the success of human blastocyst development and pregnancy following in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. 1998;70(6):1022-9.
154. Küpker W, al-Hasani S, Schulze W, Kühnel W, Schill T, Felberbaum R, et al. Morphology in intracytoplasmic sperm injection: preliminary results. *J Assist Reprod Genet*. 1995;12(9):620-6.
155. Shen S, Khabani A, Klein N, Battaglia D. Statistical analysis of factors affecting fertilization rates and clinical outcome associated with intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2003;79(2):355-60.
156. Miller JE, Smith TT. The effect of intracytoplasmic sperm injection and semen parameters on blastocyst development in vitro. *Hum Reprod*. 2001;16(5):918-24.
157. Chatzimeletiou K, Rutherford AJ, Griffin DK, Handyside AH. Is the sperm centrosome to blame for the complex polyploid chromosome patterns observed in cleavage stage embryos from an OAT patient? *Zygote*. 2007;15(1):81-90.
158. Collodel G, Capitani S, Baccetti B, Pammolli A, Moretti E. Sperm aneuploidies and low progressive motility. *Hum Reprod*. 2007;22(7):1893-8.
159. Tesarik J. Paternal effects on cell division in the human preimplantation embryo. *Reprod Biomed Online*. 2005;10(3):370-5.

160. Foresta C, Zorzi M, Rossato M, Varotto A. Sperm nuclear instability and staining with aniline blue: abnormal persistence of histones in spermatozoa in infertile men. *Int J Androl.* 1992;15(4):330-7.
161. Sakkas D, Urner F, Bizzaro D, Manicardi G, Bianchi PG, Shoukir Y, et al. Sperm nuclear DNA damage and altered chromatin structure: effect on fertilization and embryo development. *Hum Reprod.* 1998;13 Suppl 4:11-9.



ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Halit Övgehan Aydoğan

Medeni durumu: Evli

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

- 1999-2007 Ankara İbni Sina İlköğretim Okulu
- 2007-2011 Ankara Atatürk Anadolu Lisesi
- 2011-2017 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
- 2019-2022 Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H

III- Mesleki Deneyimi

S.B.Ü Etlik Zübeyde Hanım E.A.H Kadın Hastalıkları ve Doğum

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi

IV- Bilimsel İlgi Alanları

Üreme Sağlığı ve İnfertilite

V- Bilimsel Etkinlikleri

“Endometriozis, Pelvik Ağrı ve İnfertilite Toplantısı”, 22 Aralık 2019,

Ankara/Türkiye

“TC Sağlık Bakanlığı Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlığı Kursu”, 23-25 Aralık

2019, Ankara/Türkiye

“3. Minimal İnvaziv Jinekolojik Cerrahi Kongresi”, 19-22 Şubat 2020,

İstanbul/Türkiye

“3. Minimal İnvaziv Jinekolojik Cerrahi Kongresi Temel Laparoskopi Kursu”, 19-22

Şubat 2020, İstanbul/Türkiye

“3. Jinekoloji ve Obstetrikte Tartışmalı Konular Kongresi”, 23-26 Eylül 2021, Online

Kongre

“TJOD Ankara İnsidental Saptanan Jinekolojik Kanserlere Yaklaşım Servikal Kanser Taraması ve HPV Kursu”, 13 Şubat 2022, Ankara/Türkiye

“Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH Laparoskopi Histeroskopi Eğitim Toplantısı”, 19 Mart 2022, Ankara/Türkiye

“4. Jinekoloji ve Obstetrikte Tartışmalı Konular Kongresi”, 22-25 Eylül 2022, Muğla/Türkiye

VI- Sertifikalar

“Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası”, Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı 23 Mayıs 2022-03 Haziran 2022, Ankara/Türkiye

VII-Sunumlar

Vajinitten TOA’ya Güncel Yaklaşımlar Ve Tedaviler, 28 Eylül 2021, S.B.Ü Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum E.A.H, Ankara/Türkiye

Paraservikal Anestezi, 9 Aralık 2021, S.B.Ü Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum E.A.H, Ankara/Türkiye

Konservatif Laparoskopik Cerrahi Sonrası Beklenmeyen Over Malignitesi: İki Olgu Sunumu, Tersiye Merkez Deneyimleri, TJOD Ankara Şubesi Pazar Toplantısı, 13 Şubat 2022, Ankara/Türkiye

EKLER

EK-1 HASTA FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ (SUAM)
TIPTA UZMANLIK EĞİTİM KURULU BAŞKANLIĞI



**ERKEK FAKTÖR ENDİKASYONU İLE IVF PROGRAMINA KABUL
EDİLEN VE İCİSİ UYGULANAN HASTALARDA, TOTAL MOTİL SPERM
SAYISININ FERTİLİZASYON ORANLARI, EMBRİYO KALİTESİ VE
GEBELİK ORANLARI ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

BARKOD:

YAPIŞTIRINIZ

HASTANIN ADI SOYADI:
TELEFON NUMARASI:
EĞİTİM DURUMU:
YAŞ:
G/P/A/Y:
EK HASTALIK:
KULLANILAN İLAÇ:

• İNFERTİLİTE SÜRESİ	
• BAZAL FSH	
• BAZAL AMH	
• BMI	
• KULLANILAN PROTOKOL,	
• TOPLAM OOSİT SAYISI	
• İNSEMİNE EDİLEN VE FERTİLİZE OLAN OOSİT SAYISI	
• TRANSFER EDİLEN VE TRANSFER EDİLEBİLİR EMBRİYO SAYISI	
• TMSS	
• D2 EMBRİYO FORMASYONU	
• D3 EMBRİYO FORMASYONU	
• D5 BLASTULASYON	

EK-2 ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Karar Tarihi: 06.04.2022

Karar No: 2022/43

06.04.2022 tarihinde Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'u Prof. Dr. İnci KAHYAOĞLU başkanlığında Türkiye ilaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun sağladığı link (birlikte.titck.gov.tr) vasıtasıyla isteyenlerin online katılımı ile toplantı yeter sayısı sağlanarak toplandı.

Toplantıda Sorumlu Araştırmacı Prof. Dr. Serdar DİLBAZ ve Tez Öğrencisi Asistan Dr. Halit Övgehan AYDOĞAN tarafından başvurusu yapılan **“Erkek Faktör Endikasyonu İle IVF Programına Kabul Edilen Ve ICSI Uygulanan Hastalarda, Total Motil Sperm Sayısının Fertilizasyon Oranları, Embriyo Kalitesi Ve Gebelik Oranları Üzerine Olan Etkisinin Araştırılması”** klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, **retrospektif olarak** planlandığı belirlenen **tez çalışmasının** başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve söz konusunu klinik araştırma başvuru dosyasının kabulüne oy birliği ile karar verilmiştir.