

ESRA GÜZEL

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ İSTANBUL-2017

**T.C.
BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS

**İNFERTİL HASTALARDAKİ TEDAVİ SÜREÇLERİNİN
EMBRİYO PARAMETRELERİ VE İN VİTRO
FERTİLİZASYON (IVF) SONUÇLARI ÜZERİNE
ETKİLERİ**

ESRA GÜZEL

**DANIŞMAN
PROF. DR. TÜLAY İREZ**

**HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
KLİNİK EMBRİYOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2017



**İNFERTİL HASTALARDAKİ TEDAVİ SÜREÇLERİNİN EMBRİYO
PARAMETRELERİ VE İN VİTRO FERTİLİZASYON (IVF) SONUÇLARI
ÜZERİNE ETKİLERİ**

EFFECTS OF TREATMENT PROCESSES IN INFERTILE PATIENTS ON
EMBRYO PARAMETERS AND IN VITRO FERTILIZATION (IVF) RESULTS

ESRA GÜZEL

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. TÜLAY İREZ

İSTANBUL

2017

TEZ ONAYI

Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Embriyoloji Anabilim Dalında Esra GÜZEL tarafından hazırlanan “İnfertil Hastalardaki Tedavi Süreçlerinin Embriyo Parametreleri ve İn Vitro Fertilizasyon (IVF) Sonuçları Üzerine Etkisi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05.12.2017

(Jüri Üyesinin Ünvanı, Adı, Soyadı ve Kurumu):

İmza

Jüri Üyesi; Prof. Dr. Tülay İREZ Biruni Üniversitesi, Sağlık
(Danışman) Bilimleri Fakültesi, Klinik Embriyoloji Bölümü



Jüri Üyesi; Prof. Dr. Nezir HEKİM Biruni Üniversitesi,
Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi,
Biyomedikal Mühendisliği Bölümü



Jüri Üyesi; Doç. Dr. Meriç KARACAN Yeni Yüzyıl
Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kadın
Doğum Bölümü



Tez hakkında alınan jüri kararı, Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.



Doç. Dr. Leman Şenturan
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

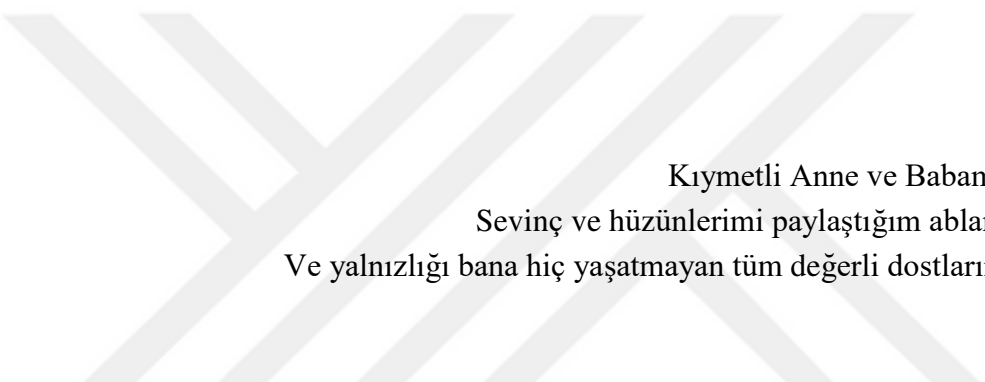
BEYAN

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

Esra GÜZEL



İTHAF



Kıymetli Anne ve Babam'a,
Sevinç ve hüzünlerimi paylaştığım ablama,
Ve yalnızlığı bana hiç yaşatmayan tüm değerli dostlarıma...

TEŞEKKÜR

Tez danışmanlığımı üstlenen, bilgi birikimini bizlerle paylaşan ve desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Tülay İrez'e,

Akademik çalışmalarımızı beraber yürüttüğümüz sevgili dostum Göksun Demirel'e ve dönem arkadaşlarıma,

Her daim desteklerini ve dualarını esirgemeyen aileme, yeğenlerim Zehra, Yahya ve Reyhan'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İV
BEYAN.....	V
İTHAF.....	VI
TEŞEKKÜR.....	VII
İÇİNDEKİLER	VIII
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	XI
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XII
ÖZET	XIII
ABSTRACT.....	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Fertilizasyon.....	3
2.2. İnfertilite	5
2.2.1. Erkek İnfertilitesi	7
2.2.2. Kadın İnfertilitesi	9
2.2.3. Açıklanamayan İnfertilite	11
2.3. Yardımcı Üreme Teknikleri.....	12
2.3.1. İn Vitro Fertilizasyon	12
2.3.2. IVF Uygulamaları	12
2.3.2.1. Yumurtaların Uyarılması	13
2.3.2.2. Tedaviye Yönelik Kullanılan İlaçlar	14
2.3.2.3. Yumurta Toplama İşlemi	15
2.3.2.4. Tohumlama ve dölleme.....	15
2.3.2.5. Embriyo Kültürü	15
2.3.2.6. Embriyo Transferi	15
2.3.3. Başarısız IVF Nedenleri.....	16
2.4. Hormonlar	17
2.4.1. Tiroid Hormonu	17
2.4.2. Folikül Stimüle Edici Hormon.....	17

2.4.3. Human Chorionic Gonadotropin.....	18
2.4.4. Estradiol	18
2.4.5. Luteinize edici hormon	18
2.5. Oosit ve embriyo değeriendirilmesi	18
2.6. Transfer edilecek embriyonun değeriendirilmesi	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Olguların Seçimi	22
3.2. İstatistiksel Analiz.....	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	35
KAYNAKLAR	36
ETİK KURUL KARARI	42
EKLER.....	43
ÖZGEÇMİŞ	44

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Sağlıklı sperm parametreleri.....	8
Tablo 2. Transfer edilecek embriyoların değerlendirilmesi.....	20
Tablo 3. Embriyo değerlendirme planı	21
Tablo 4. IVF hastalarına ait demografik ve hormonal veriler	24
Tablo 5. Gebelik oranına etki eden parametreler.....	27
Tablo 6. Gebelik oranını etkileyen endikasyonlar ve oranları.....	28
Tablo 7. Erkek infertilitesine bağlı nedenler ve gebeliğe ilişkin sonuçları	29
Tablo 8. Gebelikte kullanılan ilaçlar ve gebelikteki başarı oranları	30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Fertilizasyonun oluşum aşamaları	4
Şekil 2. Dünya çapında primer infertilitenin kadınlarda görülme oranı	1
Şekil 3. Erkek infertilitesine bağlı nedenler.....	7
Şekil 4. Kadın infertilitesine bağlı nedenler	10
Şekil 5. İn Vitro Fertilizasyon ve ICSI Aşamaları.....	16
Şekil 6. Günlere göre oluşan hücre sayısı.....	20
Şekil 7. Hastalarda görülen primer ve sekonder infertilitenin dağılımı.....	25
Şekil 8. Hastalara ait infertilite endikasyonları ve görülme oranları	25
Şekil 9. Tedavi sonrası hastalarda görülen sonuçlar ve gebelik durumuna göre dağılımlar	26

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AFS	: Antral Follikül Sayısı
AMH	: Anti-mülleryan Hormon
CC	: Klomifen Sitrat
E2	: Östradiol
ET	: Embriyo Transferi
FSH	: Folliküler Stimülan Hormon
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
hCG	: İnsan Koryonik Gonadotropin
hMG	: Human Menopozal Gonadotropin
ICSI	: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
LH	: Luteinizan Hormon
MI	: Metafaz 1
MII	: Metafaz 2
OHSS	: Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu
PCOS	: Prematür Overyan Sendromu
PN2	: 2 Pronükleuslu Fertilize Oosit
POF	: Prematür Overyan Yetmezlik
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri
ZP	: Zonna Pellicuda

ÖZET

Güzel E. (2017). İnfertil hastalardaki tedavi süreçlerinin embriyo parametreleri ve in vitro fertilizasyon (IVF) sonuçları üzerine etkileri.

İn vitro fertilizasyon (IVF) tedavisi, günümüzde infertilite tedavisinde en fazla kullanılan yardımcı üreme tekniklerindendir. Yardımcı üreme teknikleri ile yapılan her embriyo transferi için canlı doğum oranının yaklaşık %30 olduğu bilinmektedir. Çalışmamız kapsamında infertilite tanısı konan 455 çiftin endikasyonları ve gebelik oranları incelenmiştir. Çalışmaya alınan çiftlerin endikasyonları sıklık dereceleri sırasıyla incelendiğinde; erkek faktörü, açıklanamayan infertilite ve kadın faktörlerinin oluşturduğu tespit edildi. Yapılan çalışmada %20 oranında gebelik varlığı görülen grup ile %63,7 oranında gebelik görülmeyen grup, in vitro fertilizasyon parametreleri olan hormonal değerler, oosit sayısı, döllenmiş oosit sayısı ve embriyo kalitesi, fertilizasyon oranları açısından incelendi ve elde edilen bulgular arasındaki ilişki istatistiksel olarak analiz edildi. Veriler; sayı, yüzde, ortalama ve t-testi, ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Embriyo kalitesi değerlendirilirken blastomerlerin eşit büyüklükte olup olmadığı, yuvarlak ve şeffaf sitoplazma içerenler ve fragmentasyon içermeyen embriyo parametreleri göz önünde bulundurularak derecelendirme sistemine göre sınıflandırıldı. Fragmentasyon oranı %20 olan embriyolar grade I, blastomer farklılıkları artan ve fragmentasyon %20 den büyük ve %50 aralığında olan embriyolar grade II, blastomer sayısı, şekil ve büyüklükleri birbirinden farklı olanlar grade III, fragmentasyon oranı %50'den fazla ve blastomer sitoplazmaları koyu, heterojen görünümlü embriyolar ise grade IV olarak seçildi. İn vitro fertilizasyon hastalarından kontrollü overyan hiperstimulasyon sonucu elde edilen foliküller oosit pick up işlemi ile toplanarak oositin etrafındaki granuloza hücreleri ayrıldı. Sonuçlarımız, gebelikte ilişkilendirilen hormon değerlerinin gebe kalan kadınlarla gebelik oluşmayan kadınlar arasında istatistiksel olarak değerlendirildi. Verilen ilaç protokolu ile fertilizasyon arasında analizler yapıldı. Oosit kalitesi iyileştikçe fertilizasyon oranında artma izlendi. Yapılan retrospektif çalışmanın ilaç protokollerinin uygulamaları ve in vitro fertilizasyon parametreleri açısından incelenerek, IVF uygulamalarında yol gösterici etkilerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler : Yardımcı Üreme Teknikleri, İn Vitro Fertilizasyon, Embriyo Parametreleri, Klinik Gebelik Oranı, Canlı Doğum Oranı

Danışman : Prof. Dr. Tülay İrez, Biruni Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji ABD

ABSTRACT

Güzel E. (2017). Effects of treatment processes in infertile patients on embryo parameters and in vitro fertilization (IVF) results.

In vitro fertilization (IVF) therapy is the most commonly used assisted reproductive techniques in infertility treatment. The success of live birth rate with assisted reproductive techniques are known about 30% for each embryo transfer. In our study, the indications and pregnancy rates of 455 couples diagnosed with infertility were examined. The indications of the couples included in the study were male factor, unexplained infertility and female factors, respectively. In the study, 20% of pregnancy group and 63.7% of non-pregnancy group were evaluated according to their hormonal values with in vitro fertilization parameters, oocyte number, number of fertilized oocytes and embryo quality, fertilization rates and the correlation between the findings was statistically analyzed. Acquired data were analyzed by number, percentage, mean and t-test by chi-square test. When embryo quality was assessed, blastomeres were graded according to a grading system, with equal size, round and clear cytoplasm, and embryos free of fragmentation. When embryo quality was assessed blastomeres were classified according to equal size, round and clear cytoplasm and embryos free of fragmentation. Embryos with a fragmentation rate of 20% were grade I, embryos with increased blastomeric differences were grade II and 20% larger and 50% range embryos with fragmentation grade III, different blastomer number, shape and size, fragmentation rate was more than 50% and blastomer cytoplasm were dark and heterogeneous embryos were selected as grade IV. Follicles obtained from in vitro fertilization patients after controlled ovarian hyperstimulation were collected by oocyte pick-up to separate the granulosa cells around the oocyte. Our results were statistically evaluated between pregnant women and non-pregnant women with hormone values associated with pregnancy. Analyses were compared between the given protocol and fertilization. Our study shows that improves oocyte quality, leading to a higher fertilization rate. The retrospective study was carried out in terms of the applications of the drug protocols and the in vitro fertilization parameters to determine the beneficial effects of IVF treatment procedure.

KeyWords: Assisted Reproduction Techniques, In Vitro Fertilization, Embryo Parameters, Clinical Pregnancy Rate, Live Birth Rate

Advisor: Prof. Dr. Tülay İrez, Biruni University, Institute of Health Sciences, Department of Histology and Embryology

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, çiftlerin bir yıl süre ile korunmaksızın düzenli cinsel ilişkide bulunmasına rağmen gebe kalamamasıdır (1). İnfertilite'nin sıklığı ve nedenleri toplumdan topluma değişiklik gösterir. Genel olarak infertilite prevalansında artış görülmemesine rağmen infertilite tedavisine son yıllarda talep anlamlı derecede artmıştır (2). İnfertilite'nin en sık nedenleri arasında kadın faktörlerinden; ovulatuvar bozukluk, tubal-peritoneal ve uterin patolojisi, erkek faktörleri ve nedeni açıklanamayan infertilite yer alır. Her birinin görülme sıklığı yaşla birlikte değişkenlik gösterir. Genç kadınlarda ovulasyon bozuklukları daha sık olup, tubal ve peritoneal patolojilere genç ve yaşlılarda eşit sıklıkta rastlanmaktadır. Erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite yaşlı çiftlerde daha sık görülmektedir (3).

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT), infertilite sorununu çözmeye yönelik geliştirilen birçok tekniği içerir. Hastanın yaşı, infertilitenin endikasyonları, süresi gibi birçok parametre göz önüne alınarak çift için çözüm olabilecek en uygun uygulamanın ve en avantajlı tekniğin belirlenerek hastaya uygulanmasında yarar vardır. Bu uygulamalarda gelişen laboratuvar koşulları ve uygulamaların deneyimli ekipler tarafından yapılması yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen yüksek gebelik oranlarını canlı doğum ile sonuçlanan gebelikleri olumlu yönde etkilemektedir (4).

Günümüz koşullarında toplumda gebe kalma yaşının ilerlemesine bağlı olarak yardımcı üreme tekniklerine başvuran hastalarda özellikle düşük over rezervli ve ileri yaş hastaların sıklığı artmaktadır. Bu yöntemlerde, taze embriyo kullanıldığında ve 35 yaşın altındaki kadın bireylerde uygulandığında canlı doğum oranlarını % 70-80'lere çıkardığı bildirilmiştir (5).

YÜT'de en yaygın olarak kullanılan yöntem IVF ve ICSI' dir. Tedavilerin maliyeti, yan etkileri, hasta açısından zorlukları göz önüne alındığında tedaviye başlamadan önce çiftlerin birçok faktör açısından değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Örneğin ovaryen yanıtın değerlendirilmesi için pek çok over rezerv testi kullanılmaktadır. Over rezervi; overin fonksiyonel kapasitesini, oositlerin sayısı ve kalitesini ifade etmektedir. Günümüzde kullanılan over rezerv belirteçleri; yaş, bazal follikül stimule edici hormon (FSH) ve östradiol (E2) seviyeleri, Anti-mülleryan hormon (AMH), inhibin B, USG ile Antral Follikül Sayısı (AFS) tespitini içermektedir. IVF hastalarından

toplanan oosit sayısı tedavi başarısını belirleyen en önemli faktördür (6). Over rezervi gonadotropinlerle uyarılabilecek folikülleri ifade eder. IVF tedavilerinde, zayıf ovaryen yanıtın nedeni olarak kötü over rezervi ve diğer risk faktörlerin varlığı yer alır (7).

Bu bilgilerden yola çıkarak retrospektif olarak yürütülen çalışmamızda amaç in vitro fertilizasyon tedavisi alan çiftlerin IVF tedavisi kapsamında incelenen parametreleri ve muayene bulgularının infertilite tedavisi sonrası elde edilen oosit kalitesi, embriyo kalitesi ve gebelik üzerinde etkilerini değerlendirerek aralarındaki değişimleri araştırmaktır.

Çalışmamız, ülkemizde infertil çiftlerin endikasyonlarının sıklığı ile ilgili verilerin eldesi ve hastaların değerlendirilmesiyle çiftlerin tedavi süreçlerinin embriyo parametreleri ve in vitro fertilizasyon sonuçları üzerine etkilerine dair verilerin tespitinde edilecektir. Bu sayede, infertil çiftlerin IVF tedavisinde en uygun protokolün belirlenmesi için yol gösterici verilerin elde edilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fertilizasyon

Fertilizasyon, tek spermin yumurtaya girmesiyle sperm DNA'sının yumurta merkezine bırakılması sonucu ortaya çıkan ve iki DNA grubunun tek hücreli bir embriyo oluşumunu sağladığı olay olarak tanımlanır. Fertilizasyon süreci, bir spermin yumurta ile kaynaşmasından oluşur (8). Fertilizasyon genel olarak üç aşamada incelenir.

1. Sperm hazırlığı: Sperm olgunlaşmasının evresi, aktivasyon (sperm kapasitasyonu) olarak bilinir. Bu aşama, kadın genital yolunda gerçekleşir ve akrozom reaksiyonu için bir hazırlık adımı olarak hareket eder. Aktivasyon, morfolojik değişiklikler içermez ve güçlü, doğrusal hareket etmeyen spermlerin hiperaktivasyonu ile birlikte görülür. Bu süreçte proteolitik enzimler önemli bir rol oynar (9).

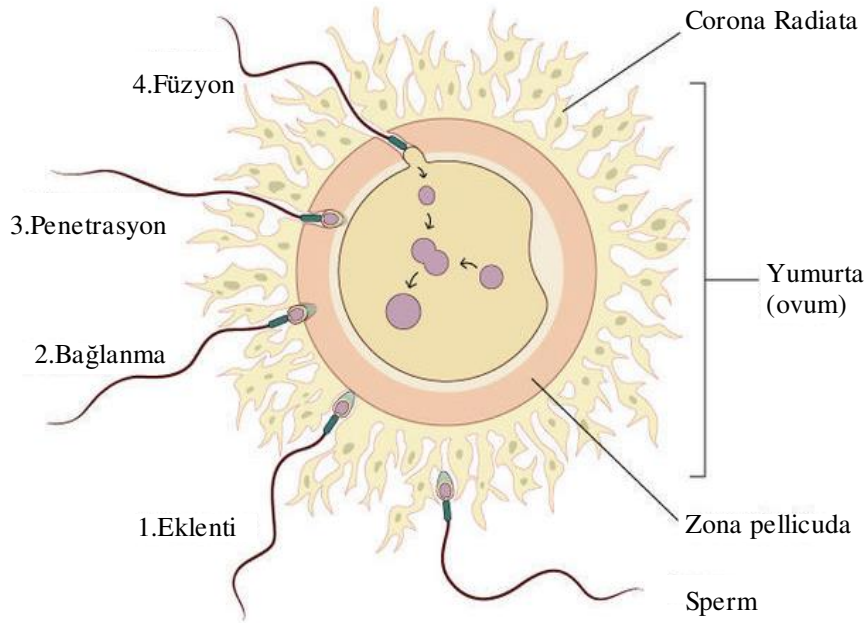
2. Sperm-yumurta bağlanması ve füzyon: Oositin plazma zarı, mikrovillüs içermeyen bir bölge ve mikrovillüs bakımından zengin bir bölge olmak üzere iki bölgeden oluşur. Sperm ve oosit füzyonu, mikrovillüs bakımından zengin bölgede gerçekleşir (10). Sperm ve oosit arasındaki etkileşimin öncesinde sperm ve zonna pellicudanın (ZP) bağlanmasıyla akrosomal egzozitoz görülür. Sperm, oosit ve hücre-hücre adezyonuna bağlanır, bu da iki gametin zar füzyonuna neden olur (11). Akrozom tepkimesine maruz kalan spermin iç akrosomal membranı oosit membranı ile temas eder. Oosit membranıyla spermin baş kısmı arasında füzyon olur (12).

3. Kortikal reaksiyon: Oositte mayozun yeniden başlatılması ve zigotun aktivasyonu gerçekleşir. Sperm oositle birleştiğinde kuyruk atılımı durur. Sperm ve oosit membranının birleşmesi, aktin ve mikrovillüs uzamasının polimerizasyonuna neden olur. Sperm, yumurta mikrovillüslerinin uzatılması ve füzyonuyla oosit içine çekilir. Sonuç olarak, sperm çekirdeği ve diğer organeller oosit sitoplazmasına dahil edilir. Aktin filamentleri, spermlerin oosit içine çekilmesinde rol oynar. Sitoplazma şişer ve fertilizasyon konisine benzeyen colliculus (~ 7 mikron uzunluğunda ve 2 mikron genişliğinde) oluşur.

Ovulasyonla yumurta yoluna atılan oosit korona radiata hücreleri ile sarılıdır. Oosit yumurta yolunda 24-48 saat yaşar, döllenme olmadığı durumlarda dejenere olur. Başka bir deyişle; fertilizasyonun gerçekleşmesi için yumurtalıktan salınan yumurta

hücresi tüplerin ucunda bulunan fimbriaların tüyümsü yapıları tarafından tutularak tüp içerisine alınır. Yumurta hücresinin döllenme ve rahim içine yol alması başlamış olur. Spermilerin ise kümülüs hücreleri arasında ileri hareket etmesiyle zona pellusidaya bağlanarak penetre olurlar ve spermle oosit zarlarının birleşerek spermin oosit sitoplâzması içine girmesi sağlanır. Bu reaksiyonların devamında oosit başka bir spermin girmemesini engellemek için kortikal reaksiyon ve zona reaksiyonu olur.

Vajina içerisine dökülen spermeler rahim içine doğru yol alır. Yumurta ve sperm hücrelerinin tüp içerisinde birleşmesi (döllenme) sonrası tek hücreli zigot oluşur. Rahim içerisinde bölünerek ilerleyen zigot, rahime yapışarak yerleşir ve bölünmeler neticesinde fetusu oluşturur(8).



Şekil 1. Fertilizasyonun oluşum aşamaları

<https://www.sciencelearn.org.nz/images/1226-fertilisation>(13) sitesinden değiştirilerek alınmıştır.

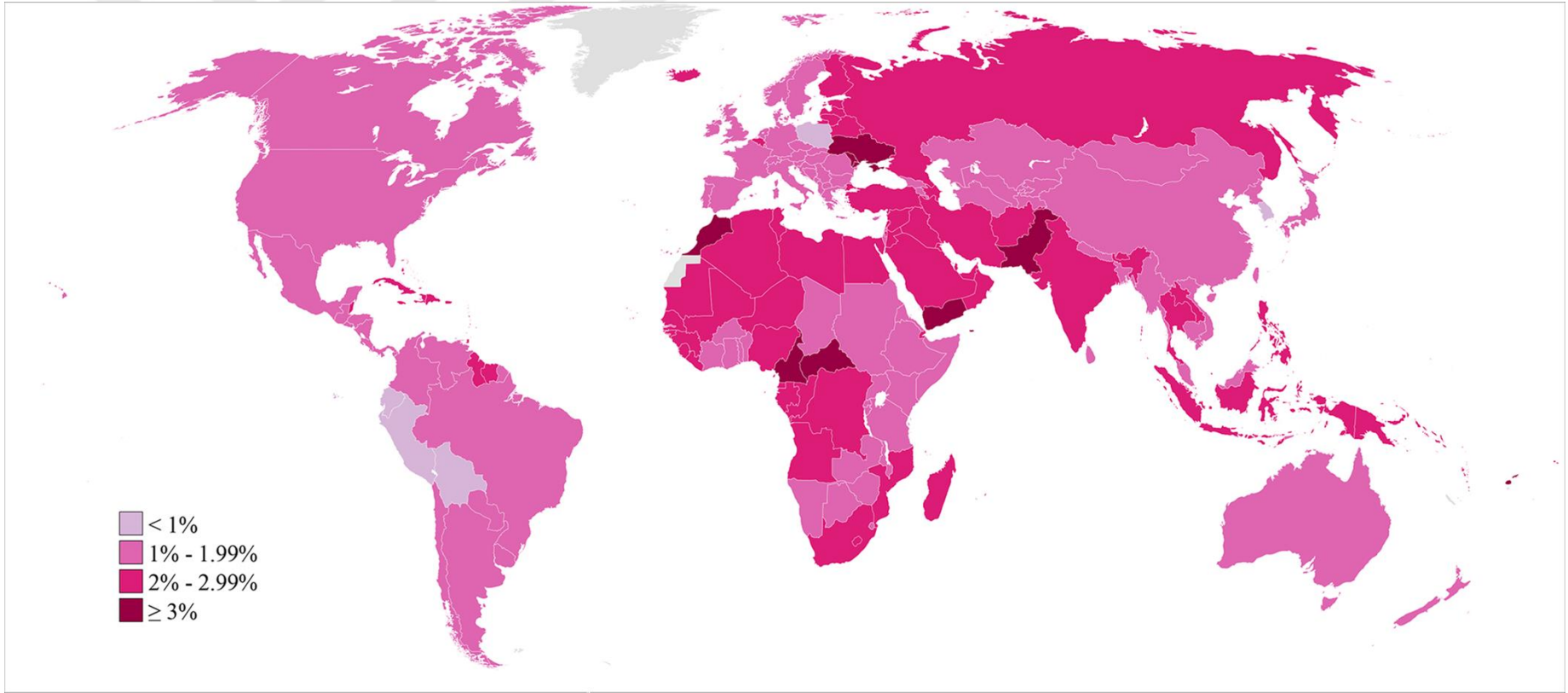
2.2. İnfertilite

İnfertilite, bir yıl boyunca çiftlerin korunmaksızın düzenli cinsel ilişkide bulunmasına rağmen gebeliğin oluşmaması durumudur. Primer infertilite, kadınlarda canlı bir doğumun bulunmaması olarak tanımlanırken, canlı doğumla sonuçlanan yada sonuçlanmayan en az bir kez gebelik oluşan vakalar ise sekonder infertilite olarak adlandırılır (14).

Çevresel ve genetik faktörler, bulaşıcı hastalıklar hatta beslenme kaynaklı nedenler gibi birçok faktör infertiliteye katkıda bulunabilir (15). Bu faktörler kadınları, erkekleri ya da her ikisini de etkileyebilir, bu da gebeliğin oluşmasını ya da çocuğun yaşamla bağdaşmasını engelleyebilmektedir.

İnfertilitenin sıklığı bireyler ve toplumlar arasında farklılık gösterir. Üreme çağındaki çiftlerin %10-15'inde infertiliteye rastlanır. İnfertilitenin %30-40'ı erkek kaynaklı oluşurken %40-50'si kadın kaynaklıdır. %10-15'ini ise açıklanamayan infertilite oluşturmaktadır (3).

2010 yılında yapılan araştırmalar, 20-44 yaşları arasında çocuk sahibi olmak isteyen kadınların % 1,9'unun birincil infertilite, % 10,5'inin ise sekonder infertiliteye sahip olduğunu göstermektedir. 1990 ve 2010 yılları arasında infertilite düzeylerinin yaklaşık olarak benzerlik gösterdiği; primer infertilitede % 0,1 düzeyinde hafif bir azalmanın olduğu ve genel olarak sekonder düzeyde ise % 0,4 oranında az bir artış olduğu gösterilmiştir. Birkaç istisna dışında, ülkeler arasında ikincil infertilite değişiminin birincil infertiliteye benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir. İnfertilite prevalansının Güney Asya, Afrika (Sahra altı), Kuzey Afrika / Orta Doğu ve Orta / Doğu Avrupa ve Orta Asya'da yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmiştir. Bununla birlikte, nüfus artışı nedeniyle infertiliteden etkilenen çiftlerin mutlak sayısının 1990'da 42.0 milyon iken 2010'da 48.5 milyona yükseldiği rapor edilmiştir (2, 16). İnfertilite prevalansı kadın partnere göre endekslenmiştir; 20-44 yaşlarındaki kadınlar arasındaki yaşa bağlı infertilite prevalansı Şekil 2'de gösterilmiştir.

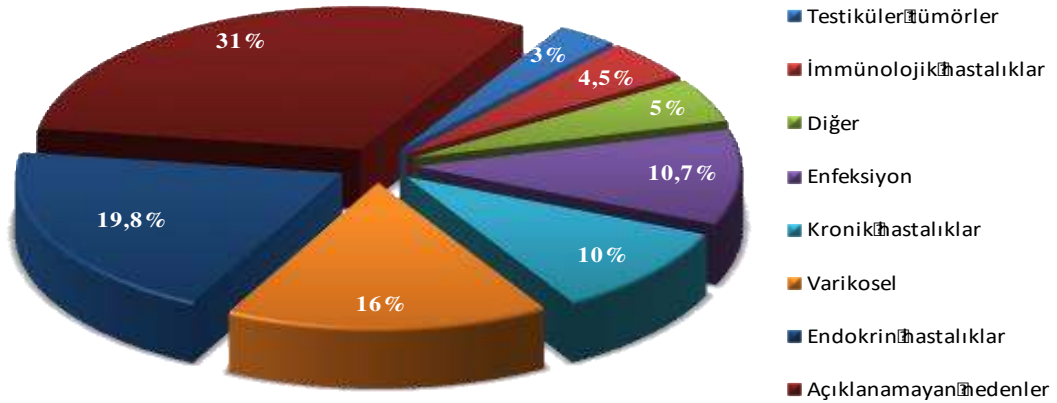


Şekil 2. Dünya çapında primer infertilitenin kadınlarda görülme oranı

Mascarenhas M. (2)'den alınmıştır.

2.2.1. Erkek İnfertilitesi

Erkek infertilitesine bağlı nedenler arasında varikosel, sperm kanallarındaki tıkanıklıklar, hormonal bozukluklar, anatomik problemler, genetik nedenler, kronik hastalıklar, enfeksiyonlar, bazı ilaçlar, çevresel ve kimyasal etkenler infertiliteye yol açabilmektedir (17). (Resim 3)



Şekil 3. Erkek infertilitesine bağlı nedenler

Hastalardan; infertilite öyküsü, çocukluk çağı hastalıkları, geçirilen operasyonlar, kullanılan ilaçlar, aile öyküsü, toksinlere maruziyet ve enfeksiyon gibi ayrıntılı anamnez alınır ve hastaların fizik muayene yapılır. Erkeğe bağlı infertilite değerlendirilirken, hastaların tıbbi öyküsü, üreme öyküsü ve fiziksel muayenesinin ardından gerekli durumlarda hastalardan ek testler istenir. Semen analizi, tanı ve tedavinin belirlenmesinde temel etmenlerden sayılır, bu nedenle başlangıç testi olarak kabul edilmektedir (18). Sağlıklı sperm parametrelerine ait veriler Tablo 1’de verilmiştir (19). İnfertilite değerlendirilmesi için yapılan semen analizinin bazı parametrelerinde zaman içinde farklılıklar görülebildiğinden en az 15 gün ara ile iki kez ölçüm yapılması önerilmektedir. Bu testi, hormonal değerlendirme, postejakulatuar idrar analizi, ultrasonografi, serolojik ve mikrobiyolojik testler ve genetik analizlerin izlediği bildirilmiştir (20).

Tablo 1. Sağlıklı sperm parametreleri

Parametre	Alt Referans limiti
Semen Hacmi (ml)	≥ 1.5 (1.4–1.7)
Total Sperm Sayısı (10 ⁶ /ejakülat)	≥ 39 (33–46)
Sperm Konsantrasyonu (10 ⁶ /ml)	≥ 15 (12–16)
Toplam motilite (PR + NP, %)	≥ 40 (38–42)
Progresif Motilite (PR, %)	≥ 32 (31–34)
Canlılık (canlı spermatozoa, %)	≥ 58 (55–63)
Sperm morphology (normal formlar, %)	≥ 4 (3.0–4.0)
Peroxidaz-pozitif lökositler (10 ⁶ /ml)	< 1.0
Ph	≥ 7.2
MAR testi (bağlı bulunan motil spermatozoa, %)	< 50
Immunobead testi (bağlı bulunan motil spermatozoa %)	< 50
Seminal çinko (mol/ ejakülat)	≥ 2.4
Seminal fruktoz (mol/ ejakülat)	≥ 13
Seminal nötral glukozidaz (mU/ejakülat)	≥ 20

PR:progresif motilite; NP:non-progresif motilite

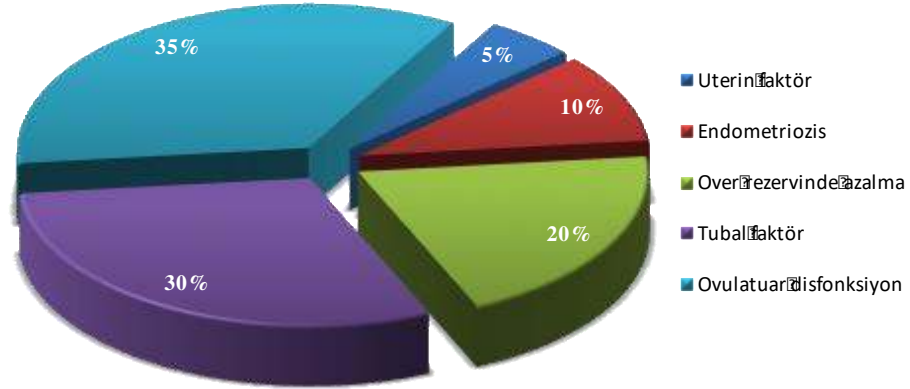
Referans değerlerindedişında semen kalitesini ifade eden endikasyonların aralık ve tanımları şu şekildedir (21):

- 1. Normozoospermi:** Referans değerler arasında bulunan normal ejakülat olarak tanımlanır.
- 2. Oligozoospermi:** Sperm sayısının 20 milyon/ml'den az olması durumudur.
- 3. Astenoospermi:** İleriye doğru hareketli sperm oranının % 50'den az olduğu vakalardır.
- 4. Teratoospermi:** Normal morfolojideki sperm oranının % 30'dan az olduğu vakalardır.
- 5. Astenooligoospermia:** Hareketli spermilerin az olduğu ve sayısının 20 milyon/ml'den az olmasıdır.
- 6. Azoospermi:** Ejakülatta hiç spermatozoa bulunmaması durumudur.
- 7. Aspermia:** Hiç ejakülatın bulunmadığı vakalardır.
- 8. Lökospermi:** Ejakulatta lökosit sayısının 1 milyondan fazla olmasıdır.

2.2.2. Kadın İnfertilitesi

Kadın infertilitesinin tanısında ovulasyonun değerlendirilmesi, rahim içi görüntüleme teknikleri, hormon testleri, yumurtalık rezerv testleri, genetik testler, ultrason, serolojik ve mikrobiyolojik testler uygulanan tetkiklerdendir (22).

Kadın infertilitesinin en yaygın nedenleri arasında yumurtlamayla ilgili sorunlar, fallop tüpleri veya rahimde hasar, serviks ile ilgili sorunlar, rahim kaynaklı problemler ve karın zarını ilgilendiren sorunlar yer almaktadır (23). (Şekil 4)



Şekil 4. Kadın infertilitesine bağlı nedenler

Kadınlarda en sık görülen infertilite nedenleri arasında bulunan yumurtlama ile ilgili problemler kadın infertilitesinin %5-25'ini oluşturur. Normal koşullarda, her ay yumurtalıklardaki olgunlaşmamış yumurtalardan bir tanesi gelişerek çatlar ve yumurtlama (ovulasyon) meydana gelir. Anovulasyon, yumurtlamanın olmamasıdır ve infertilitenin en önemli nedenini oluşturur. Bir diğer neden kadınların ileri yaşına bağlı olarak görülen over rezervinin azalmasıdır (22, 24). Over rezerve, oositlerin sayısı ve kalitesi hakkında bilgi verir ve overin fonksiyonel kapasitesinin gözlemlenmesine olanak sağlar. Yardımcı üreme tekniklerine başvuran hastalarda uygun tedavi şeklinin belirlenmesi ve elde edilecek başarının tahmini için over rezervi bilgilendirici özellik gösterir. Bunun yanı sıra yumurtalıklarda gelişen kistler, enfeksiyonlar, kanserler, geçirilmiş operasyonlar veya endometrioma yumurtalık fonksiyonlarını bozarak infertiliteye neden olabilmektedir (25).

İnfertiliteye ait nedenlerin % 35'inden fallop tüplerindeki problemler sorumludur. Sperm, rahim ağzı ve rahimden geçerek tüplerden yumurtaya ulaşmasını sağlayan fallop tüplerinin açıklığı fertilizasyon için önem arz etmektedir (26). Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, tüberküloz, endometriozis veya karın ameliyatlarına bağlı yapışıklıkların tüplere zarar verdiği bildirilmiştir. Endometriozis'in (rahim çizgi

dokusu), genellikle pelviste geliştiği gözlenmiştir ve yumurtalıklara zarar vererek doğurganlığı etkileyebilmektedir. Fazladan doku büyümesi, fallop tüplerini bloke edebilen ve bir yumurta ile sperm birleşmesini önleyen yara izine neden olabilmektedir. Endometriozis aynı zamanda uterusun astarını etkileyerek döllenmiş yumurtanın implantasyonunu bozabilir (26).

Bir diğer sorunlar arasında serviksin (rahim ağzı) durumu nadiren tek başına önemli bir neden oluşturur. Rahim ağzındaki salgıya ait yapısal bozukluklar, spermelerin hareketlerini bozan veya spermeleri öldüren antikorlar salgılanabilmektedir (27).

2.2.3. Açıklanamayan İnfertilite

İnfertil çiftlerde yapılan tüm testlerin normal bulunmasına rağmen, bilinen tüm araştırmalar neticesinde kısırlığı oluşturan nedenlerin keşfedilememesi açıklanamayan infertilite olarak adlandırılır (28).

Bazı faktörlerin varlığında infertilite riskinin arttığı gösterilmiştir. İleri yaştaki kadınların yumurta kalitesi ve miktarı yaş ilerledikçe azalmaya başlar. Folikül kaybının hızlanması daha az ve daha kalitesiz yumurta ile sonuçlanır. Bu durum gebeliği zorlaştırarak düşük yapma riskini artırır (29).

Sigara/alkol kullanımının serviks ve fallop tüplerine zarar verdiği, düşük ve ektopik hamilelik riskini artırdığı bilinmektedir. Ayrıca, yumurtalıkların erken yaşlanmasına ve erken tükenmesinden dolayı olmaktadır (30). Erkeklerde sigara kullanımının ise semen kalitesini düşürerek infertiliteye neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (31).

Aşırı kilo veya önemli derecede düşük kilo normal ovulasyonu etkileyebilmektedir. Sağlıklı bir vücut kitle indeksinin (VKİ), ovülasyon sıklığını ve gebelik olasılığını arttırdığı düşünülmektedir (32).

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, fallop tüplerine zarar vererek doğurganlık sorunlarına neden olabilen sebeplerin riskini artırır (33). Ayrıca, açıklanamayan infertiliteye sahip bazı kadınlarda folat yolağı genlerinde polimorfizmlerin doğurganlık komplikasyonlarına sebep olabileceği düşünülmektedir (34). Bunun yanı sıra bazı çalışmalarda spermdeki epigenetik modifikasyonların da kısmen sorumlu olabileceğini düşünülmektedir (35, 36).

2.3. Yardımcı Üreme Teknikleri

Yardımla üreme teknikleri arasında klasik in vitro fertilizasyon (IVF), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), gamet intrafallopiyan transfer (GIFT), zigot intrafallopiyan transfer (ZIFT), intrauterin inseminasyon (IUI), parsiyel zona diseksiyonu (PZD), subzonal inseminasyon (SUZI), peritoneal oosit ve sperm transferi (POST), tubal embriyo transferi (TET) yer alır. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan teknikler arasında IVF ve ICSI bulunmaktadır (37, 38).

2.3.1. İn Vitro Fertilizasyon

İlk insan IVF çalışması, ejaküle sperm ve foliküller kullanılarak 1944 ve 1948'de gerçekleştirilmiştir (39). IVF embriyo transferine (IVF-ET) yönelik projeler hayvan modellerindeki başarı sonrası 1960'lı yıllarda başlanmıştır (40). Düşük ve heterotopik gebeliğin engellerinin çözümünün ardından, 1978'de Birleşik Krallıkta yaşayan 36 yaşındaki tubal infertilite tanılı kadında IVF-ET yapılarak, ilk Louise Brown adında IVF-ET bebeği dünyaya geldi (41).

İn vitro fertilizasyon uygulamaları ve ovülasyon indüksiyonu, folikülogenez ve luteal faz olaylarını anlamada yeni bakış açıları getirmiştir. Bu yeni bilgiler, oositin, fertilizasyonun ve embriyo klivajının doğrudan izlenmesi kadar periferik kan belirteçleri, ultrason değerlendirmesi, foliküler sıvı içerikleri ve hücre kültürü teknikleri kullanılarak siklusların detaylı bir şekilde değerlendirilebilmesini sağlamıştır (42). Başta batı toplumlarında olmak üzere, birçok başarılı IVF uygulamaları mevcuttur ve dünya çapında şu ana kadar 5 milyondan fazla IVF çocuğun doğumu bildirilmiştir. Gelişmiş ülkelerde yirmi çocuktan biri, IVF yöntemi ile doğmaktadır (43).

2.3.2. IVF Uygulamaları

IVF ile birden fazla embriyo transfer edilerek gebelik hızının arttığı tespit edilmesi ile, multifoleküler gelişimin elde edilebileceği kontrollü ovaryen hiperstimülasyon önem kazanmıştır. Bu sayede overlerden çok sayıda ve iyi kalitede oosit elde edilmektedir. En sık kullanılan ajanlar arasında klomifen sitrat, human menopozal gonadotropin (hMG), saf yada rekombinant FSH bulunmaktadır (44).

IVF ovulasyon indüksiyonunun amacı, bu tekniği düşük maliyetli, yan etki insidansı ve hata oranı az olansiklusun sağlanmasıyla gebelik oranlarını arttırmaktır

(45). Hastanın yaşı, over rezervi, önceden uygulanan stimülasyonlara cevabı göz önünde bulundurularak uygun tedavi şekli planlanmalıdır.

IVF tedavisi genellikle GnRH (Gonadotropin-releasing hormone) kullanımıyla başlar. Yumurtalıkların yanıtı serum östradiol düzeylerinin ölçümüyle, foliküllerin sayı ve boyutları ise ultrason ile gözlenir. 18 milimetreye eşit yada daha büyük çapta iki yada daha fazla folikül varlığında lüteinizan hormon (LH) düzeyinin pre-ovulasyonda artırılmasına yönelik insan koryonik gonadotropin (hCG) uygulanır. Transvajinal oosit toplama işlemi hCG uygulamasından 36 saat sonra yapılır ve oositler yaklaşık 50-300 bin sperm ile karıştırılarak veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonuyla dölleme işlemi gerçekleştirilir. Döllenmenin başarılı olması durumunda embriyolar uterin transferi öncesinde iki ila beş gün arasında kültüre edilir. Embriyoların bir kısmı yada tamamı uterin boşluğuna transfer edilir ve nakilden 18 gün sonra kan gebeliği (β -hCG) testi yapılır. Serum β -hCG testinin pozitif çıkması sonucunda anne adayı β -hCG seviyelerindeki gidişatı izlemek için ek testler gerçekleştirilir. Fetal bir kalp atışının gözlenmesi ve hamileliğin klinik bulgularının varlığını tespit etmek için ultrasonografide gözlem yapılır. Tespit edilen hamilelikte gebeliğin canlı, düşük, ölü, ektopik, molar gebelik olup olmadığını saptamak için çiftlerin takibi yapılır. Bu yöntemin başarısı, en az bir canlı doğumla sonuçlandığında başarılı sayılmaktadır (46).

2.3.2.1. Yumurtaların Uyarılması

Kadının yumurta üretimi, doğurganlık ilaçlarıyla artırılır. Over hiperstimülasyon için kullanılan ilaçlar öncelikli olarak gonadotropin preparatlarını içerir. Alternatif olarak oral anti-estrogenler, aromataz inhibitörleri veya insülin duyarlılaştırıcı maddeler tek başına veya eksojen gonadotropinler ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Buna ek olarak, GnRH agonisti veya antagonisti, endojen geribildirim sistemlerini bloke eden, hCG veya GnRH agonist nihai oosit olgunlaştırmasının tetiklenmesi için enjekte edilir ve oral kontraseptifler veya estrogenler, IVF uygulamasını kolaylaştırmak için ön tedavi olarak uygulanır (47). Bu ilaçlardan agonist kullanıldıysa uzun protokol, antagonist kullanıldıysa kısa protokolden bahsedilir. Agonist ilaçlar yumurtaların çatlama süresini uzatırken, antagonist ilaçlar ise bu süreyi kısaltmak amacıyla uygulanır (48). Sonrasında yumurtalıkların ultrason ile takibiyapılır ve kan testleriyle hormon seviyeleri kontrol edilir (47).

2.3.2.2. Tedaviye Yönelik Kullanılan İlaçlar

Gonadotropinler: Gonadotropinler, sialik asit içeriğinin fazla olduğu glikoprotein yapısında hormonlardır. Saflaştırılmış üriner ve rekombinant olarak sınıflandırılan üriner gonadotropinlerin yarı ömrü, hipofizer LH veya FSH'ya göre uzundur. Gonadotropinler, klomifene dirençli anovulasyon ve açıklanamayan infertilite olgularında kullanılır (49).

Klomifen Sitrat (CC): Hipotalamus ve hipofizde hücre içi östrojen reseptörleri ile etkileşime girerek östrojenden daha uzun süre östrojen reseptörüne bağlı kalarak östrojenin bağlanmasını önler. CC kullanımında anovulatuvar infertilite, luteal faz defekti, açıklanamayan infertilite endikasyonları yer alır bunun yanı sıra, over kisti, malignite şüphesi varlığında da kullanılmaktadır. Gonodotropin ile tedaviye oranla multifoliküler gelişim daha azdır (50).

Human Menapozal Gonadotropin (HMG, Menotropin): Postmenopozal kadınların idrarından elde edilen, kasiçi enjeksiyon yolu ile hipofizden salgılanan FSH ve LH içeren yumurtlamayı stimüle edici ilaçtır. Hipofiz bezi hiç çalışmayan hastalarda uygulanarak bir siklusta birden fazla yumurtanın gelişmesi amacıyla uygulanır (51).

Rekombinant FSH (r-FSH): Rekombinant gonadotropinler ile daha az üriner protein içeren, modifikasyona uğrayan ve biyolojik aktivitelerinin kişiden kişiye daha az değişkenlik gösteren FSH sentezi ve glikolize olmuş biyoaktif dimerik FSH salgısının sağlanması amaçlanmıştır (52).

Rekombinant LH (r-LH): Hipogonadotropik hipogonadizimli bireylerde, ovulasyon indüksiyonu amacıyla cilt altına uygulanarak kullanılmaktadır (53).

Human Koryonik Gonadotropin (HCG): İdrardan elde edilen HCG, LH ile aynı fonksiyona sahip glikoprotein yapıda HCG, ovulasyonu tetikleyen bir hormondur (51).

Rekombinant Human Koryonik Gonadotropin (r-HCG): Rekombinant teknolojisi kullanılarak diğer gonadotropinler ile benzer şekilde elde edilir (51).

GnRH Agonistleri: Gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) beyinde üretilen ve yumurtalık fonksiyonlarını uyaran bir hormondur (54). GnRH'ın etki süresini arttırmak amacıyla yarılanma ömrü uzatılan agonist özellik gösteren analogları sentezlenmiştir. GnRH agonisti, GnRH hormonun folikül gelişimini veya yumurtlamayı uyarmayan

sentetik formudur. Kişinin kendi hormon yapımı baskılandığı için yumurtalık stimülasyonunun düzenlenmesinin kolaylaştığı, gelişen oositlerin kalitesinde iyileşme olduğu görülmüştür. GnRH agonisti kullanan bireylerin, kullanmayanlara göre daha fazla olgun yumurta ürettikleri ve siklus iptalinin daha az olduğu tespit edilmiştir (55). Agonist tedavisinin ovarian kist gelişimi, östrojen azalmasına bağlı gelişen semptomların oluşumu ve normalden daha uzun stimülasyon süresi gibi yan etkileri bildirilmiştir (56). GnRH agonistleri arasında leuprolide, buserelin, goserelin, histrelin, nafarelin ve triptorelin bulunmaktadır (57).

2.3.2.3. Yumurta Toplama İşlemi

Küçük bir poliklinik ameliyatı, ince bir iğne ve folliküler aspirasyon deneni cihaz kullanarak rahimden yumurtalar toplanır. Bazı durumlarda yumurtaları çıkarmak için pelvik bir laparoskopi kullanılmaktadır (44, 58).

2.3.2.4. Tohumlama ve dölleme

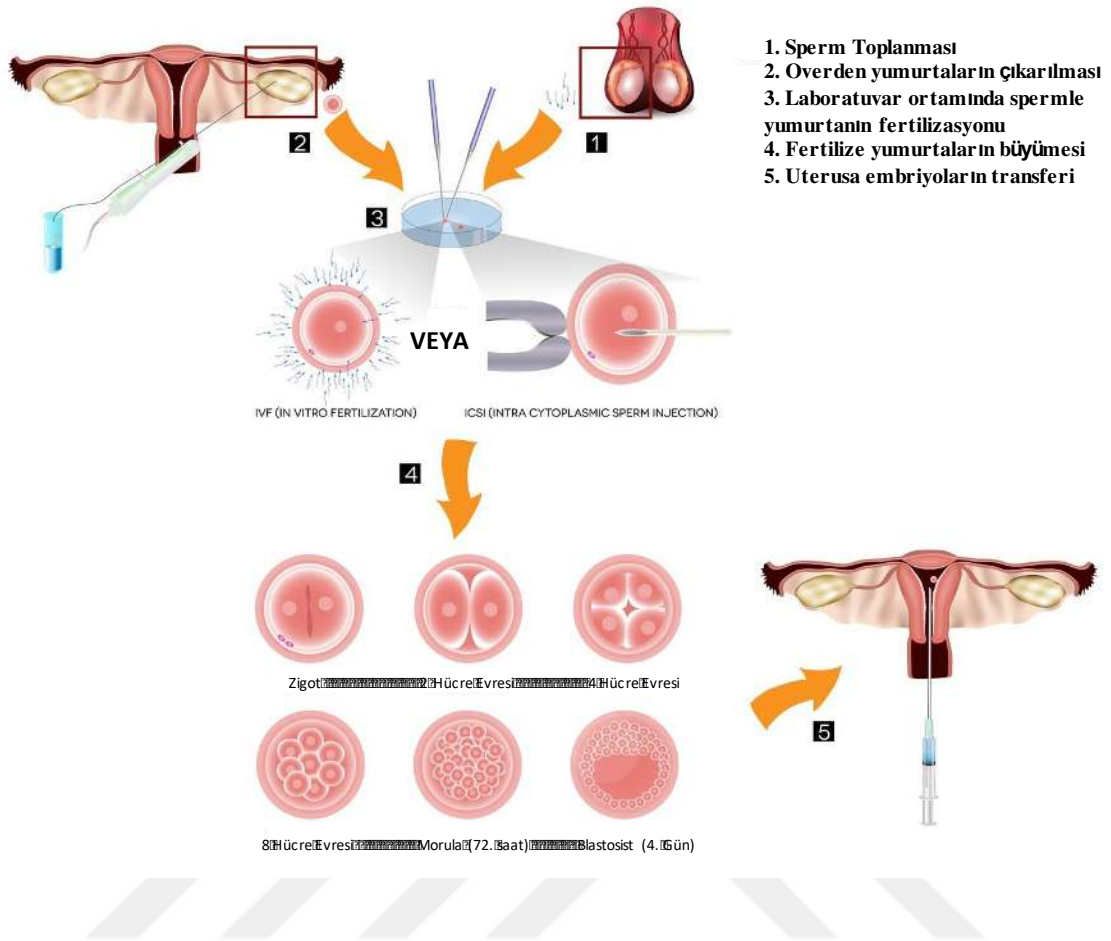
Spermin, en iyi kalite yumurtaları içeren, özel kontrollü bir ortamda yumurtaları döllemesi sağlanır. Bazı durumlarda, dölleme oranını arttırmak ve denemek için, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) prosedürüyle bir yumurta içine doğrudan tekli sperm enjeksiyonu yapılabilmektedir (44, 58).

2.3.2.5. Embriyo Kültürü

Döllenmiş yumurta bölünür ve laboratuvar ortamında sürekli kontrol edilen bir embriyo haline gelir. Kalıtsal bozukluk riski yüksek ise, implantasyon öncesi genetik teşhis (pre-implantasyon genetik tanı-PGD), her bir embriyonun hücrelerinin taranmasına dayalı olarak yapılmaktadır. Testin sonuçları doğrultusunda uygun embriyoların implantasyon için kullanılmasına yardımcı olmaktadır (44, 58).

2.3.2.6. Embriyo Transferi

Embriyolar, yumurtanın alınması ve döllemenmesinden yaklaşık 3-5 gün sonra kadının rahmine yerleştirilir. İmplantasyon, hasta serviksten yerleştirilen ince bir tüp (kateter) kullanılarak yapılır. Bazı koşullara bağlı olarak bir veya daha fazla embriyo rahim içine yerleştirilebilir. Başlangıçta aktarılamayan embriyolar daha sonraki bir tarihte implantasyon için dondurulabilmektedir (46).



Şekil 5. İn Vitro Fertilizasyon ve ICSI Aşamaları

<https://iswaryafertility.com> (59) sitesinden değiştirilerek alınmıştır.

2.3.3. Başarısız IVF Nedenleri

IVF uygulamalarının birden fazla noktasında oluşabilecek başarısızlıklar, canlı doğumun gerçekleşmemesinde etkindir. Başarısız IVF nedenleri arasında; en sıklıkla başarısız implantasyona rastlanmakta olup, hCG düzeyinde artış görülen fakat fetus kesesinin oluşumuna ulaşamayan erken fetus kayıpları ve spontan düşükler yer almaktadır. Böyle durumlarda gebeliğin doğal sonlandırılması yada bireyin tercihinine bağlı olarak tedavinin bırakılması yada başka bir IVF denemesi tercih edilebilmektedir (60).

2.4. Hormonlar

2.4.1. Tiroid Hormonu

Tiroid hormonları neredeyse her hücrede etkinlik gösterir, metabolizmayı hızlandırır, protein sentezinde ve nöronal olgunlaşmada rol oynar. Hücrelerde enerji veren mekanizmaları etkileyerek karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarını düzenler. Aynı zamanda birçok sistemde ve üreme sistemlerinde de fizyolojik görev alırlar. Vücuttaki hücrelerin düzgün gelişimi ve başkalaşımı açısından gereklidirler. Hücrelerin enerji verici bileşikleri kullanım mekanizmaları üzerinde etki göstererek protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmalarını düzenlerler. Bunun yanı sıra, kardiyovasküler sistem ve üreme sisteminde birçok fizyolojik etki gösterirler (61). Tiroid stimülan hormon (TSH), ön hipofiz bezinden salgılanarak tiroid bezinin büyümesi ve düzenlenmesinde rol oynar. TSH'nin referans aralığı, 0.3-4.5 mIU/L olarak belirlenmiştir. Yaş, etnik köken, iyodin alımı gibi faktörlerin testin duyarlılığını ve özgüllüğünü etkileyen nedenlerden olduğu düşünülmektedir (62).

2.4.2. Folikül Stimüle Edici Hormon

Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH), ön hipofiz bezi tarafından üretilerek kadınlarda; adet döngüsünün ilk yarısı boyunca yumurta üretimini ve östradiol hormonunu uyarır (63). Erkeklerde ise FSH, sperm üretimini indükler. FSH testi genellikle cinsel gelişme, menstrüasyon ve doğurganlık sorunlarının teşhisine yardımcı olmak için yapılır. FSH testi, menopoz, polikistik over sendromu olan kadınlar, yumurtalık kistleri, düzensiz vajinal kanama veya infertilite, çok genç yaşlarda cinsel gelişim başlatan çocuklar, infertiliteye maruz kalan erkekler, testisi olmayan veya az gelişen testisleri olan bireylerin teşhisinde veya değerlendirilmesine yardımcı olmak için kullanılır (64).

Anormal FSH sonuçlarıyla ilişkili olabilecek bozukluklar arasında; Hipopituitarizm, Klinefelter Sendromu, Polikistik Over Hastalığı, Turner Sendromu, yumurtalık başarısızlığı (yumurtalık hipo fonksiyonu), yumurtalık veya adrenal kanserler, erken dönem ergenlik ve anoreksi bulunmaktadır (65). FSH hormonu için normal aralıkların kadınlarda premenapozal dönemde; Foliküler: 3.9-8.8 IU/L, Orta siklus: 4.5-22.5 IU/L, Luteal: 1.8-5.1 IU/L, Postmenapozal: 16.7-113.6 IU/L olduğu, erkeklerde ise bu aralıkların 1.0-18.0 IU/L değiştiği bildirilmiştir (66).

2.4.3. Human Chorionic Gonadotropin

Human Chorionic Gonadotropin (HCG) Hamilelik testi, bu hormonun kanda veya idrarda tespit edilmesi ile kesinlik kazanır. HCG hormonunun alfa ve beta olmak üzere iki adet alt ünitesi bulunmaktadır. Hamilelik testlerinde kanda ölçümü yapılan beta ünitesi olduğu için, kanda gebelik testlerine ‘Beta-Hcg Testi’ adı verilir (67). 5 mIU / mL’den düşük bir hCG düzeyi gebelik için negatif kabul edilirken gebelik için 25 mIU / mL’nin üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edilir. Gebeliğin rahme yerleşmesinden sonra HCG hormonu anne kanında giderek artmaya devam eder ve 10. gebelik haftasında en yüksek değere, yaklaşık olarak 100.000 mIU/ml’ye ulaşır. Hamileliğin yarılanmasıyla, HCG değerinin 20.000 mIU/ml değerine kadar düşüş gösterdiği bildirilmiştir (68).

2.4.4. Estradiol

Estradiol (E2), vücutta bulunan en önemli östrojen formudur. Genellikle yumurtalıklarda, adrenal kortekste ve plasentadan hamilelik sırasında serbest bırakılan estradiol, rahim, fallop tüpleri ve vajinanın büyümesinden sorumludur. Göğüs gelişimini ve dış cinsel organların büyümesini teşvik eder. Aynı zamanda kadınlarda vücut yağ dağılımında rol oynar. E2 seviyesinin premenopozal dönemdeki E2 aralıklarının 15-350 pg / mL olması, postmenopozal dönem için ise <10 pg / mL seviyeleri beklenen değerler olarak kabul edilir. E2 seviyelerinin menstrüel siklus boyunca geniş ölçüde değişiklik gösterebileceği göz önünde bulundurularak değerlendirilir (69).

2.4.5. Luteinize edici hormon

Luteinize edici hormon (LH) hipofiz bezinde üretilir ve orta devirde kadınlarda LH’nin artması yumurtlamaya neden olur. Normal bir LH değeri kadın için 5-25 IU / L arasındadır. Normalden yüksek LH seviyeleri; Anorchia, Hidrogonadizm, Klinefelter sendromu, menopoz, yumurtalık başarısızlığı (over hipo fonksiyonu), POCS (Polikistik Over hastalığı), erken ergenlik, Turner Sendromu gibi bazı hastalıkların işaretçisi olabilmektedir (70).

2.5. Oosit ve embriyo değerlendirilmesi

Kontrollü ovaryen hiperstimülasyon sonrasında çok sayıda oosit (yumurta) gelişir. Oositlerin kalitesi, dölleme oranı ve embriyo gelişiminde çok önemli prognostik faktör

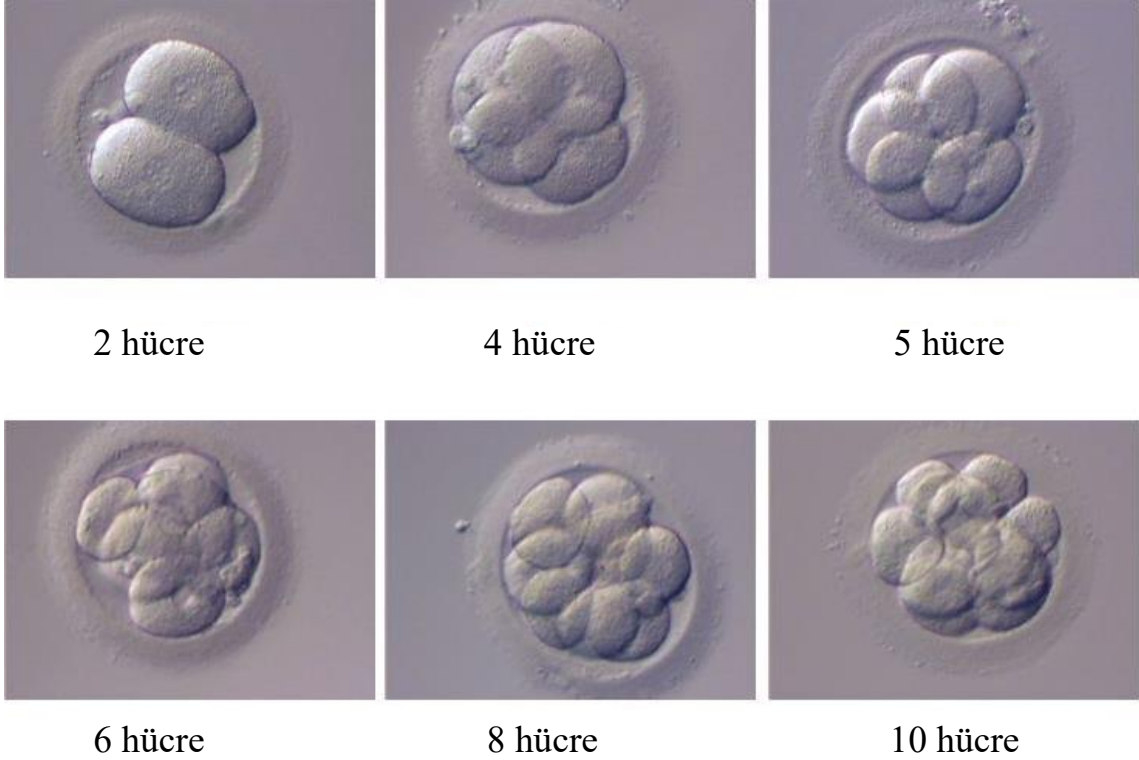
olmaktadır. Oositlerin morfolojileri, etrafındaki kümülüs hücrelerinin oosit çevresinden uzaklaştırılmasıyla Hoffman modülasyon kontrast mikroskopunda 100-200 büyütme ile değerlendirilebilir hale gelir (71).

Oosit morfolojisi, dış görünüşe ait özelliklerin belirlenmesine yönelik gözleme dayanır. Normalden farklı görünümdeki oositlerden gelişen embriyolar daha düşük kalitede olup farklı morfolojik özelliklerine bağlı olarak, gelişen embriyonun transferi sonucunda da gebelik şansının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Yumurtanın matürasyonu kutup cisimciği (polar body) ve genetik materyalin bir kısmını içeren küçük bir hücrenin oosit ile zona pellicuda (dış koruyucu zar) arasında gözlenmesi ile tespit edilmektedir. Bunun yanı sıra, olgunlaşmış yumurtalarda çekirdek ayrılmasının tamamlanması normal fertilizasyonun göstergesi olup kaliteli embriyo gelişimi için önem arz eder. Oositlerin matürasyon ve morfolojik değerlendirilmelerinde genelde sadece metafaz II'ye ulaşan oositler işleme dahil edilir (72).

2.6. Transfer edilecek embriyonun değerlendirilmesi

Embriyonun kalitesi döllenme sonrası morfolojik durumlara göre değerlendirilir ve hamileliğin gerçekleşme ihtimalini önemli ölçüde belirleyen faktörlerdendir. Embriyoların derecelendirilmesi; blastomer sayısı, bölünme hızı, blastomerlerin sitoplazmik şekli ve büyüklüğü, fragmentasyon varlığı ve oranı dikkate alınarak gerçekleştirilir. Kaliteli embriyonun hücre boyutları benzerdir ve canlı olmayan hücre artıkları olarak adlandırılan fragmentasyonları içermemesi beklenir. Fragmentasyonun artması durumunda, embriyonun kalitesi (grade) ve hamilelik şansı azalır. Blastomer sayısının 2'nin katları şeklinde artması normal embriyo gelişiminin işaretçisi olarak kabul edilmektedir. Grade I embriyolar 2. günde 4, 3. günde 8 blastomerlidir, blastomerler eşit büyüklükte, yuvarlak ve şeffaf sitoplazma içerir, fragmentasyon içermezler. Grade II embriyolarda blastomer sayısı bir miktar farklı olabilir, fragmentasyon oranı ise %20'dir. Grade III embriyolarda blastomer farklılıkları artmıştır ve fragmentasyon %20'den büyük ve %50 aralığındadır. Grade IV embriyolarda blastomer sayı, şekil ve büyüklükleri birbirinden farklı, fragmentasyon oranı %50'den fazla ve blastomer sitoplazmaları koyu, heterojen görünümde (73). Genellikle, yumurtaların alınmasından 48 saat sonrasına kadar embriyoların kalite değerlendirmesi yapılmaz. Bazı IVF laboratuvarlarında, yumurtadan çıktıktan sonraki ilk günde zigotlar dikkatle değerlendirilir. Aynı zamanda embriyoların 48 saat (2. gün) en

az 2 hücre ve tercihen 3 veya 4 hücre içermesi, 72 saat (3. gün) embriyolar için ise en az 6 hücre ve tercihen 8 hücre gözlemlenmesi beklenir (74). (Şekil 6)



Şekil 6. Günlere göre oluşan hücre sayısı

Grade 1 ve 2 olan embriyolar, blastosist aşamasının gelişimi için en yüksek potansiyele sahip olurlar. Grade 3 embriyo görünümü, zayıf gelişim yerine asenkronize hücre bölünmesi olarak tanımlanırsa iyi kalitede olabilmektedir. 3. gün embriyo hücre sayısının, embriyonun evresine bağlı olarak daha iyi olduğunun bir göstergesi olabileceğini sağlayan veriler mevcuttur. Bu nedenle, 8 hücrelik bir 3. sınıf embriyo 3. günde 4 hücreli 2. sınıf embriyoya kıyasla daha iyi bir potansiyele sahiptir (75).

Tablo 2. Transfer edilecek embriyoların değerlendirilmesi

Grade 1	Hücreler eşit büyüklüktedir; fragmantasyon görülmez
Grade 2	Hücreler eşit boyuttadır; sadece küçük fragmantasyon
Grade 3	Hücreler eşit olmayan büyüklüktedir ; fragmantasyon yok/orta düzey
Grade 4	Hücreler eşit veya eşit olmayan boyuttadır; fragmantasyon orta ile ağır

Tek sayıda blastomer içeren ve blastomerlerden biri diğerlerinden büyük olan embriyolarda, blastomerin henüz bölünmediği veya mitotik aktivitesinin yetersiz olduğu düşünülür. Asenkronize embriyo olarak tanımlanan, tek sayıda blastomer içeren embriyoların gelecekte duraksayabileceği dikkate alınarak transfer edilmelidir. Gardner tarafından hazırlanan blastokist skorlaması blastokistlerin genişleme durumuna, iç hücre kitlesi ile trofoektoderm hücrelerinin bütünlüğüne dayanır. Kompakt iç hücre kitlesi, yapışık hücrelerden oluşmuş trofoektoderm epiteli, genişlemiş blastosöl iyi embriyo kalitesi ile ilişkilidir. Ayrıca blastokist değerlendirilirken morfolojik özelliklerin yanı sıra, blastokistin bu duruma dönüşme süresi kritik faktördür. En iyi blastokistler 5. güne kadar gelişmiş olanlardır. Embriyo transferi genellikle fertilizasyonun 2. ve 3. günlerinde yapılır. Embriyo kültürlerinde kullanılan medyumların gelişimi ile transfer 5. ve 6. günlerde de gerçekleştirilebilir. Literatürde transfer günlerini karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur ve çoğu merkezde blastokist transferi tercih edilmektedir (76).

İlk gün değerlendirmesinde çekirdek pozisyonu ve hacmi, çekirdekçik sayısı, şekil ve dağılımı, kutup cisimciğinin yerleşimi **2. ve 3. gün bölünme evresi değerlendirmesi**; erken bölünme, bölünme ivmesi, blastomer hacmi, fragmentasyon derecesi, blastomer multinükleasyonu (çekirdeklerin birden fazla olması), sitoplazmik görüntü, perivitellin alan (sitoplazma dışı alan) ve zona pellusida (dış kabuk) özellikleri **5. ve 6. gün blastosist evresi değerlendirmesi**, blastosel (orta boşluk) boyutu, iç hücre kitlesi, dış hücre kitlesi (trofoektoderm) göz önünde bulundurularak transfer işlemleri gerçekleştirilir (76). İnseminasyondan itibaren embriyo değerlendirme planı Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Embriyo değerlendirme planı

Grade	İç hücre kitlesi skoru	Trofoektoderm skoru
A	Sıkı paketlemiş, çok sayıda hücre	Çok hücreden oluşan sıkı yapışık epitel
B	Gevşek gruplar halinde birkaç hücre	Birkaç hücreden oluşan gevşek epitel
C	Çok az sayıda hücre	Çok az sayıda büyük hücreler

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi

Özel Alman Hastanesi Tüp Bebek Merkezi'nden, 2012-2014 yılları arasında uygulama yapılan tüp bebek hastalarının verileri kullanılmıştır. Tedavi için başvuran 455 infertil çift çalışmaya dahil edildi. Hormon ölçümleri, IVF uygulamaları tüp bebek merkezinde gerçekleştirildi. Hastalardan elde edilen bilgilerin, çalışmaya dahil edileceğine dair bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; Hastalardan; mevcut sistemik ve endokrin hastalıkları olmayan, herhangi ek ilaç kullanmamaları, bilateral over varlığı mevcut, müllerian anomalisi olmayan, primer veya sekonder infertilite görülen, IVF ile tedavi endikasyonuna sahip olan 20-40 yaş arası bireyler çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; Klinik olarak anlamlı sistemik veya endokrin hastalığın olması, daha önce üçten fazla başarısız YÜT uygulamaları, önceki IVF uygulamalarında ciddi over hiperstimülasyonu sendromu hikayesi, uterus cerrahi öyküsü, endometriyal kavitenin değerlendirilmesi sonucu polip, submukoz myom gibi gibi yer kaplayan lezyon tespit edilmesi ve donmuş embriyo kullanılan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

Çiftlerin IVF uygulaması için endikasyonları değerlendirildi. Bu doğrultuda çiftlerin dosyalarından kadın yaşı, erkek yaşı, infertilite süresi, infertilite şekli, vücut kütlesi ve boyu, sigara kullanımı ile ilgili bilgiler tarandı. Bunun yanı sıra infertilite etyolojisini araştırmaya yönelik yapılan kadınlara ait fizik muayene, jinekolojik muayene, evlilik süresi, infertilite tipi, PCOS, endometriozis ve endometrioma varlığı, geçirmiş olduğu operasyonlar, endikasyonu olan hastalara uygulanan tedavi bilgileri, toplam siklus sayısı her siklusta toplanan oosit sayısı ve transfer edilen embriyo sayısı ve gebelik sonuçlarını içeren bilgiler incelendi.

Erkeğin varikosel operasyonu öyküsü, geçirdiği operasyonlar ve kronik hastalıkları sorgulandı. Spermiogram tetkiki ve takiben üroloji konsültasyonu istendi. Spermiogram sonucu spermlerin analizi standardize edilen parametreler doğrultusunda değerlendirilerek sınıflandırıldı.

Yapılan tetkikler neticesinde infertilite nedeni saptanamayan çiftler ise açıklanamayan infertilite grubuna dahil edildi ve sonuçları değerlendirildi.

Hastaların AMH (Anti-Müllerian Hormon), FSH, HCG enjeksiyon günü E2 değerleri ve AFS (Antral Follikül Sayısı) değerleri incelendi. AMH ve FSH değerleri menstrüel sikluslarının 3. günü kan örneklerinden elde edildi.

Hastaların bir kısmında GnRH agonist uzun, GnRH agonist kısa ve GnRH antagonist tedavileri uygulandı. Tedavide üriner gonadotropin veya rekombinant gonadotropin üriner+ rekombinant gonadotropin kullanıldı.

Oosit toplama işleminden sonra oositler, kalitelerini değerlendirmek amacıyla inverted mikroskobunda incelendiler. Polar cisimciği olan ve ooplazması düzgün olan oositler MII oosit, polar cisimciği olmayan ve ooplazması düzgün olan oositler MI olarak tanımlanır ve polar cisimciği atıklarında işleme dahil edildiler.

Embriyo kalitesi değerlendirilirken embriyonik skrolama sistemi kullanıldı. Hastanın yaşı, daha önceki deneme sayısı, embriyoların kalitesi göz önünde bulundurularak en iyi embriyo/embriyolar fertilizasyonun 3-5 günlerinde transfer edildi.

IVF yöntemi ile ovum fertilizasyonu sağlanan ve sağlıklı embriyolarla transfer yapılmış hastalarda klinik etkisinin karşılaştırması gerçekleştirildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Vücut Kütle İndeksi(VKİ) $[Vücut\ ağırlığı\ (kg) / boy\ (m^2)]$ formülü ile hesaplandı. Araştırmanın istatistiksel analizinde SPSS 21 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t-test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U test kullanıldı. $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

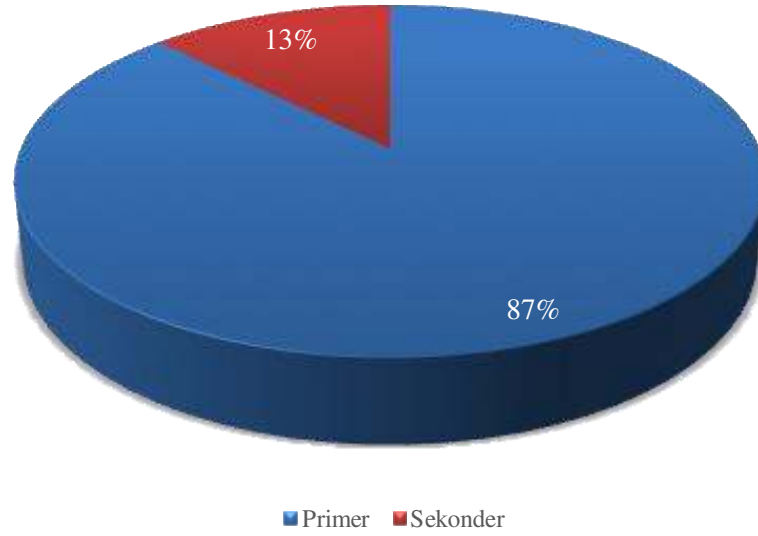
4. BULGULAR

Çalışmamıza 2012-2014 yılları arasında Özel Alman Hastanesi Tüp Bebek Merkez'inden 455 infertilite tanısı alan çiftler dahil edildi. Gruplar arasında korelasyonun sağlanması için çalışmaya dahil edilme sınırlamaları ve kriterleri belirlendi ve uygulandı. IVF hastalarına ilişkin bazı demografik ve hormonal özelliklerine ait minimum, maksimum ve ortalama değerler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. IVF hastalarına ait demografik ve hormonal veriler

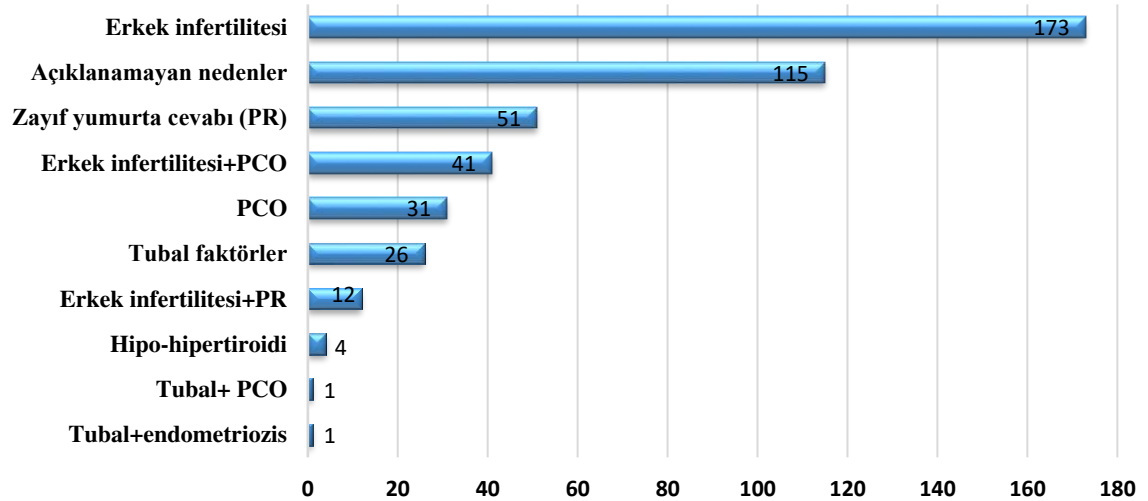
	Minimum Değer	Maksimum Değer	Ortalama
Kadın yaşı (455)	22	50	32,35±5,5
Erkek yaşı (455)	24	59	35,67±5,76
VKİ	16,3	46	25,5±4,43
İnfertilite Süresi (ay)	12	264	85,92
AMH (ng/mL)	0,2	16,7	2,99
İnhibin B (ng/mL)	5	364	74,99
LH (mIU/mL)	0,52	39,63	4,48
Prolaktin (ng/mL)	1,78	84,75	18,22
TSH (mIU/mL)	0,04	12,89	1,83
FSH (mIU/mL)	0,1	28,3	6,82
AFS (ng/mL)	1	32	8,1

Çalışmaya dahil edilen hastaların % 87'sini primer infertilite oluştururken, bireylerin % 13'ünün sekonder infertiliteye sahip olduğu tespit edildi. IVF hastalarından alınan bilgiler doğrultusunda primer ve sekonder infertilite oranları Şekil 7'de verilmiştir.



Şekil 7. Hastalarda görülen primer ve sekonder infertilitenin dağılımı

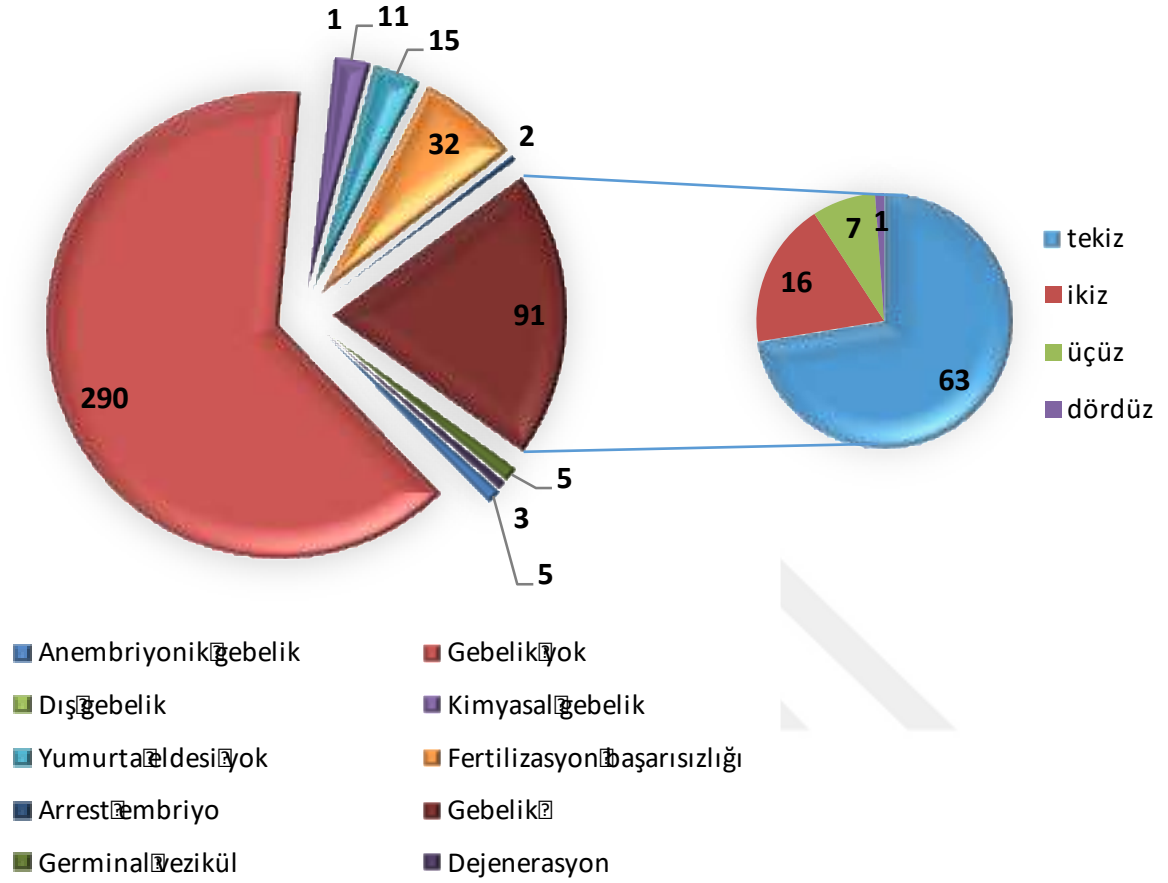
Çalışmaya dahil edilen çiftlerde görülen endikasyonlar ve görülme sıklığı değerlendirildiğinde; çiftlerde en çok erkek infertilitesine rastlandığı en az ise kadına bağlı nedenlerin varlığı tespit edildi. (Şekil 8)



Şekil 8. Hastalara ait infertilite endikasyonları ve görülme oranları

PR: Poor responder (hiperstimulasyon protokolüne yetersiz cevap veren olgular)

Katılımcılara uygulanan tedavi süreçleri kapsamında kullandıkları ilaç protokolleri değerlendirilerek elde edilen gebelik oranları ve diğer endikasyon rakamları Şekil 9’da verildiği gibidir.



Şekil 9. Tedavi sonrası hastalarda görülen sonuçlar ve gebelik durumuna göre dağılımlar

Transfer edilen embriyolar kalitesine göre derecelendirilerek hormonal parametreler demografik ve muayene parametreleri ile karşılaştırıldı. Sonuçlar doğrultusunda gebelik görülen ve gebelik oluşmayan gruplar arasında kadın yaşı ($p=0,003$), AMH ($p=0,007$), FSH ($p=0,0009$), AFS ($p=0,003$) anlamlı fark olduğu tespit edildi. Toplam oosit sayısının fertilizasyon oluşumuna pozitif oranda belirgin etki ettiği gözlemlendi ($p=0,0007$). Transfer edilen embriyo sayısının gebelik oluşumuna etkisi gözlenirken, embriyo gradeleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Elde edilen bulgular Tablo 5’te verildiği gibidir.

Tablo 5. Gebelik oranınaetki eden parametreler

	Gebelik var (n=91)	Gebelik yok (n=364)	p değeri
Kadın yaşı	30,86	32,72	0,003
Menarş yaşı	11,2	10,56	0,55
VKİ	25,86	25,4	0,9
AMH (ng/mL)	3,83	2,8	0,007
LH (mIU/mL)	4,09	4,58	0,27
TSH (mIU/mL)	1,82	1,84	0,90
FSH (mIU/mL)	5,75	7,09	0,0009
AFS (ng/mL)	13,04	7,71	0,003
HCG folikül sayısı	15,65	15,5	0,99
Stimülasyon gün sayısı	9,35	9,39	0,91
Toplam oosit sayısı	9,64	7,56	0,0007
MI+MII	2,74	1,82	0,13
PN2	4,92	3,49	0,002
Grade 1 embriyo sayısı	2,7	2,42	0,24
Grade 2 embriyo sayısı	2,25	2	0,16
Grade 3 embriyo sayısı	1,82	1,69	0,51
Transfer edilen embriyo sayısı	2,6	2,21	0,001
Grade 1 transfer embriyo sayısı	1,79	1,75	0,77
Grade 2 transfer embriyo sayısı	1,56	1,53	0,77
Grade 3 transfer embriyo sayısı	1,15	1,34	0,49

Gebelik oluşumuna etki ettiği saptanan endikasyonların bireylerde görülme oranları Tablo 6’da verilmiştir. Sonuçlar doğrultusunda sigara kullanan ve PCOS tanılı bireylerde gebelik oranlarının düşük olduğu sonucuna varıldı.

Tablo 6. Gebelik oranını etkileyen endikasyonlar ve oranları

	Gebelik var	Gebelik yok
Hirşutizm	1	3
Oligomenore	5	7
Amenore	4	4
PCOS	30	76
Sigara kullanımı	35	112

Erkek infertilitesinin nedenlerinden olan sperm morfolojisi, hareketliliği, konsantrasyonu ve varikozel varlığının gebelik oranlarına etkisi Tablo 7’de ki gibidir. Sonuçlar doğrultusunda varikozelin gebelik oluşumunda anlamlı bir etkiye sahip olduğu tespit edilirken, diğer parametrelerde belirgin bir farklılık bulunamadı.

Tablo 7. Erkek infertilitesine bağlı nedenler ve gebeliğe ilişkin sonuçları

	Gebelik var	Gebelik yok
Varikozel	19	69
Sperm konsantrasyonu	51,71	50,72
Toplam motilite	21,2	24,66
Toplam hareketsiz	76,86	74,28
Sperm morfolojisi	3,01	3,1

IVF tedavisi kapsamında çalışmaya dahil edilen bireylerin kullandıkları ilaçlar ve tedavi protokollerinin gebelik oluşumuna etkileri Tablo 8’de gösterilmiştir. Antagonist tedavisi kapsamında kullanılan cetrotide’in %24,5 oranında gebelik oluşumuna katkı sağladığı bulundu. Agonist tedavilerden uzun süreli GnRH tedavisinin daha çok hastaya uygulanmasıyla gebelik başarısının yüksek oranda elde edildiği sonucuna varıldı.

Tablo 8. Gebelikte kullanılan ilaçlar ve gebelikteki başarı oranları

		Kullanıcı sayısı	Gebelik oranı
Tedavi Antagonist	orgalutran	63	%22,2
	cetrotide	106	%24,5
Tedavi Agonist	luc kısa	75	%10,6
	luc uzun	211	%19,4
	dec kısa	1	0
	dec uzun	2	0
	dec gūnaşırı	2	%50
ilaç tipi	üriner	162	%17,9
	rekombinant	272	%21,3
	Üriner +Rekombinant	22	%18,1
tedavi	menagon	84	%16,6
	merional	68	%17,6
	gonalf	197	%21,3
	puregon	68	%22
	gonalf +men	3	0
	gonalf+merional	15	%13,3
	puregon+menogon	4	%25
	puregon+merional	1	0
	fostimon	9	%55,5
	fostimon+merional	8	0
	gonaf+fostimon	1	0

5. TARTIŞMA

İn vitro fertilizasyon, günümüzde yaygın olarak uygulanan bir yöntem olup endikasyonları çok geniş bir spektrumu oluşturmaktadır. İnfertiliteye neden olan kadın ve erkeklerde ortak görülen faktörler arasında ileri yaş, sigara/alkol kullanımı, yanlış beslenme alışkanlığı, kimyasal/radyasyonlara maruziyet ve genetik nedenlerin yer aldığı bilinmektedir (77-80).

Dünya sağlık organizasyonunun (WHO) verileri incelendiğinde infertiliteye neden olan hastaların yaklaşık 1/3 nedeni kadın kaynaklı, 1/3 nedeni erkek kaynaklı, 1/3 nedeni ise her iki çift kökenli olduğu rapor edilmiştir. Türkiye’de 11 milyon evli çiftin, 1.1 milyonunun infertil olduğu bildirilmiştir (81). Verilerimiz doğrultusunda erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite oranlarının, kadın infertilitesi oranlarına göre daha yüksek olduğu bulundu (82).

Batı toplumlarında çocuğa sahip olma isteğinin ertelenmesinin artışı nedeniyle kadının üreme çağı da ilerlemektedir. İnfertilite oranları, çoğunlukla doğum yaşındaki artış nedeniyle 1980'lerden beri % 4 oranında artış göstermiştir (83). Çalışmaya dahil edilen kadınlarda ileri anne yaşının gebelik eldesindeki verimliliği düşürdüğünü gözlemlendi.

Primer infertilite prevalansının, ileri yaştaki kadınlara göre 20-24 yaş arasındaki kadınlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Dünya çapında 20-44 yaş arası kadınlarda yapılan araştırmalar sonucunda % 1,9’unun primer, % 10,5 oranında ise sekonder infertilite olduğu bildirilmiştir (2). Çocuk isteyen kadınlar arasındaki primer infertilite oranları en az Latin Amerika ve Karayipler’de 2010’da % 1,6 olup sıklıkla Güney Asya, Kuzey Afrika ve Orta Doğu ülkelerinde % 2,9’a kadar artış göstermektedir. Sekonder infertilitenin ise Orta ve Doğu Avrupa ve Orta Asyada ortalama % 16,3 oranında sıklıkla görüldüğü, Orta doğu ve kuzey afrikada ise % 6,7 ile en az rastlanan bölgeler olduğu raporlanmıştır (2). Türkiye’de primer infertilitenin ileri yaştaki kadınlar arasında % 4 olduğu, 45-49 yaş arası kadınların % 7’sinin çocuk sahibi olamadığı bildirilmiştir (81). Çalışmaya dahil olan bireylerin % 87’sinin primer infertilite, % 13’ünün ise sekonder infertiliteyi oluşturduğu tespit edildi.

Bir kızın menarş yaş ortalamasının 12-13 olduğu (ABD'de 12,5 yıl, Kanada'da 12,72, İngiltere'de 12,9) bildirilmiştir (84). Çalışmaya dahil olup gebelik görülen grupta menarş yaşının 11,2, gebelik olmayan grupta ise 10,56 olduğu ve anlamlı bir değışim olmadığı bulundu. Ülkemizde batı ülkelerine göre menarş yaşının daha erken başladığı bilimektedir.

Sigara içen bireyler, sigara içmeyenlere göre % 60 daha çok infertilite görülme ihtimali taşırlar. Yapılan bir araştırma sonucunda sigara kulllanan bireylerin, IVF başarı şansını % 34 oranında düşürdüğü ve IVF gebeliklerinin hatalı gidişatının riskini % 30 oranında arttırdığı bildirilmiştir (77, 85). IVF uygulaması gerçekleştirilen çiftlerden sigara kulllanan 35 bireyde gebelik görülürken, 112 bireyde gebelik oluşmadığı gözlemlendi. İnfertilite ile ilişkilendirilen bir diğere neden olan obezitenin, doğurganlık tedavisi olasılığını azalttığını ve gebeliklerde daha fazla komplikasyona yol açabileceğini bu nedenle de yüksek maliyetli tedavilere neden olacağı sonucuna varıldı (86). Çalışmamıza dahil olan çiftlerden sigara kullananlarda, kullananmayan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az gebelik oluştuğı gözlemlendi.

Tüp bebek tedavilerinde genellikle uzun protokol uygulanırken, kısa protokol daha nadir tercih edilmektedir. Uzun protokol; tedaviye normal düzeyde cevap verebilecek ve yeterli düzeyde yumurta rezervine sahip kadınlarda uygulanır. Kısa protokol; ileri yaşta olan, yumurtalık rezervi az, birden çok başarısız tüp bebek tedavisi hikayesi olan kadınlarda uygulanmaktadır. Uzun protokolde kadının yumurtalıklarının kapasitesi, doğal işleyiş süreci göz önünde bulundurulurken, kısa protokolde tedavi zamanı istenildiği şekilde planlanabilmektedir. Uzun protokolün işleyişi kısa protokole göre daha az miktarda ve daha kısa süre ilaç kullanımını içerir, bu nedenle hastanın daha az yan etkiyle karşılaştığı bilinmektedir. Kısa protokolün ilaç sayısı ve ilaçların kullanım süresi daha fazladır dolayısıyla hasta bu durumdan negatif etkilenir. Kısa protokolde gözlemlenen yan etkilerden bir diğeri de baskılayıcı iğnelerin aşırı etki göstermesi sonucu folikül (yumurta kesesi) kistlerinin oluşma riskidir. Kısa protokol, verilen ilaçlara yumurtalıkların fazla tepki verme riski olan ya da yumurtalıkların aşırı uyarılması gereken durumlarda kullanımı için uygundur (87).

İlaç tiplerinden olan rekombinant, üriner yada rekombinant+üriner etkili gonadotropinler mevcuttur. IVF hastalarında yapılan çalışmada rekombinant gonadotropin kullanan bireylerdeki gebelik oranlarının üriner gonadotropin kullanan

gruba göre anlamlı oranda yüksek olduğu bildirilmiştir (88). Retrospektif çalışmamıza katılan bireyler arasında da rekombinant gonadotropinlerin gebelik oranlarındaki pozitif etkisi gözlemlendi.

Günümüzde geliştirilen embriyo geliştirme ve embriyoloji laboratuvarlarında transfer seçimi için geliştirilen teknolojilerinin birçoğunun yararı tartışma konusudur. Blastosistler yüksek hayatta kalma oranları ile dondurulabilir ve daha sonra bir eritme döngüsüne aktarılabilir. Kriyoprezervasyon teknolojisi ile aynı oositten elde edilen ve dondurulmuş transferlerden oluşan canlı doğum oranı taze olarak aktarılan embriyo sayısı ile karşılaştırılabilir düzeydedir (43). Dondurulup çözülmüş embriyoların implantasyonu, uyarılan etki altındaki bir endometriyuma transfer edilen embriyolardan daha sağlıklı olabildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Dondurulmuş embriyo transfer döngülerinin daha güvenli ve daha sağlıklı doğumlar ve ektopik gebelik sayısı daha az olduğu öne sürülmüştür (89).

Embriyo tansferinin (ET) ne zaman yapılacağı embriyolog ve doktor tarafından embriyoların durumu gözden geçirilerek ve hastanın durumugöz önünde bulundurularak yapılır. Embriyonun 3. gün blastokiste transferinin başarısını gösteren birçok yayın bulunmaktadır (90). Bazı çalışmalar ise uterus ortamının, ovulasyon sonrası embriyo gelişimini desteklemek için 3. günün ideal olmadığını savunmaktadır (91). Genel olarak yapılan çalışmalarda, 5. ET gerçekleştirilen bireylerde gebelik şansının önemli derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda transfer başarısına düşük yanıt verenlerin ağırlıklı olarak 3 günde gerçekleştirildiği bulunmuştur. Bununla birlikte, bu sonuçlara katkıda bulunan diğer nedenler, kasılmaların muhtemelen implantasyon başarısızlıklarında bir artışa neden olabileceğidir. Progesteronun, rahim rahatlatıcı etkilerine bağlı olarak uterus kasılmalarının 2 ya da 3. güne kıyasla 5. gün ET'ler için daha az gözlemlendiği gösterilmiştir (92).

IVF gebeliklerde oluşan çoklu gebeliklerde morbidite ve mortalite oranlarının varlığı bildirilmiştir. Genellikle IVF sonrası doğanlarda kusurlu doğum insidansı düşük olmakla beraber hafif metabolik işlevsel bozuklukların uzun vadede etkileri görülebilmektedir. Aynı zamanda IVF ve ICSI yöntemlerinin genetik kökenli imprinted bozukluklarından Beckwith-Wiedemann syndrom ile ilişkili olduğu ve IVF veya ICSI'nin bu hastalıklara neden olabileceği bildirilmiştir (93). Bunun yanı sıra oosit aneuploidisi ile foliküler sıvı protein düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada anormal

oositlerin bulunduğu folikül sıvılarında FSH düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı AMH düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı gösterilmiştir (94).

Çalışmamızda ayrıca hormon düzeylerinin IVF hastalarında gebelik sonuçları üzerinde etkisi araştırıldı. Literatürde gösterilen bir kohort çalışması sonucunda yüksek TSH ($\geq 2,5$ mU /l) düzeyinin klinik gebelik sonuçlarını etkilemediği sonucuna varılmıştır (95). Bir diğer 816 infertil hastanın dahil edildiği çalışmada TSH değerinin $< 2,5$ ile $> 2,5$ mIU /ml olduğu grupların klinik gebelik sonuçları karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (96).

AMH'nın düşük (< 1.66 ng/ml) ve yüksek (> 4.52 ng/ml) olduğu durumlarda elde edilen oositin kötü kalitede olabileceği, AMH ve AFS değerlerinin uyum gösterdiği olgularda ise elde edilen oosit ve canlı doğum oranı açısından bu değerlerin belirteç olabileceği gösterilmiştir (97). Sonuçlarımız doğrultusunda gebelikle sonuçlanan bireylerin AMH ve AFS değerlerinin gebelik oluşmayan gruba göre anlamlı şekilde artış gösterdiği saptandı.

Over cevabı azaldıkça FSH'nin kan düzeyinde artış gösterdiği, FSH değerinin 10'un üzerinde olan bireylerde ovülasyon indüksiyonu ve YÜT uygulamalarında overin verdiği cevabın azaldığı bildirilmiştir (98). IVF başarısındaki kötü prognozun yaştan bağımsız olarak FSH düzeylerindeki artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Yaşa bağlı oosit kalitesinin, FSH'nin oosit sayısı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (99). Çalışmamız kapsamında gebelik elde edilen bireylerin FSH değerlerinin gebelik oluşmayan gruba göre anlamlı azalış gösterdiği tespit edildi. Sonuçlarımız FSH'nin gebelik oluşumunda belirteç olabileceği düşüncesini doğrular niteliktedir.

3.gün inhibin-B değerleri over rezervi açısından değerlendirildiğinde, inhibin-B' nin 45 pg/ml altındaki değerlerde gonadotropinlere cevabının daha kötü olduğu, elde edilen oosit sayısının ise daha az ve gebelik oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (100).

Erkek infertilitesine neden olan endikasyonlardan kabul edilen varikosel yada pampiniform venöz pleksusun genişlemesinin erkeklerin % 15'ini etkilemekte ve varikosel gözlenen erkeklerin birçoğunun doğurganlık sorunları gözlenmektedir. Bununla birlikte, erişkinlerde varikoselin doğurganlık potansiyelini olumsuz yönde etkileyebileceği ile ilgili önde gelen teorileri ve nihayetinde varikoselin testosteron üretimine etkisinin olumsuz yönde etkilediğine yönelik çalışmalar mevcuttur (101). Erkek bireylerdeki varikosel tanısının infertilitenin oluşumunda etkin faktörlerden olduğu yapılan çalışmamızda gösterilmiştir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Elde ettiğimiz veriler, çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonuna göre bulunmuştur. Sonuçlarımız doğrultusunda erkek faktörü oranlarının, açıklanamayan infertilite ve kadın faktörü oranlarına göre daha yüksek olduğu bulundu. İleri anne yaşının gebelik oluşumunu olumsuz yönde etkileyen bir faktör olduğu sonucuna varıldı.

Araştırmamızın sonunda; tedavi sonrası gebelikle sonuçlanan kadınların, gebelik oluşmayan kadınların değerleriyle karşılaştırıldığında AMH, AFS, FSH düzeyleri ve elde edilen oosit ve transfer edilen embriyo sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Diğer parametrelerin oosit kalitesi ve embriyo kalitesi ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı tespit edildi.

İnfertilite tedavisinde kullanılan farklı ilaçlar ve farklı protokoller mevcuttur. Kullanılan farklı ilaçların türleri ve süreçlerinin parametreler üzerindeki etkileri gözlemlendi. Çalışmadan elde edilen veriler doğrultusunda, bir sonraki aşamada ilave parametrelerin benzer ve farklı protokollerdeki etkileri karşılaştırılabilir.

Gebelik sonucu değerlendirilirken erkek faktörlerinden olan varikosel tanılı bireylerde gebelik oluşumu üzerindeki olumsuz etkileri gösterilmiştir.

Bu çalışmanın sonucunda elde edilen verilerin, daha fazla örneğin dahil edilerek yapılacağı daha kapsamlı çalışmalara zemin oluşturacağına inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Brugo-Olmedo S, Chillik C, Kopelman S. Definition and causes of infertility. *Reprod Biomed Online*. 2001;2(1):41-53.
2. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med*. 2012;9(12):e1001356.
3. Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London (UK)2004.
4. Harlev A, Walfisch A, Oran E, Har-Vardi I, Friger M, Lunenfeld E, et al. The effect of fertility treatment on adverse perinatal outcomes in women aged at least 40 years. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017.
5. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, Kesner JS, Meadows JW, Herring AH, et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA*. 2017;318(14):1367-76.
6. Balachandren N, Davies M. Fertility, ovarian reserve and cancer. *Maturitas*. 2017;105:64-8.
7. Soriano D, Adler I, Bouaziz J, Zolti M, Eisenberg VH, Goldenberg M, et al. Fertility outcome of laparoscopic treatment in patients with severe endometriosis and repeated in vitro fertilization failures. *Fertil Steril*. 2016;106(5):1264-9.
8. Georgadaki K, Khoury N, Spandidos DA, Zoumpourlis V. The molecular basis of fertilization (Review). *Int J Mol Med*. 2016;38(4):979-86.
9. Talbot P, Franklin LE. Surface modification of guinea pig sperm during in vitro capacitation: an assessment using lectin-induced agglutination of living sperm. *J Exp Zool*. 1978;203(1):1-14.
10. Johnson MH, Eager D, Muggleton-Harris A, Grave HM. Mosaicism in organisation concanavalin A receptors on surface membrane of mouse egg. *Nature*. 1975;257(5524):321-2.
11. Evans JP. The molecular basis of sperm-oocyte membrane interactions during mammalian fertilization. *Hum Reprod Update*. 2002;8(4):297-311.
12. Huang TT, Jr., Yanagimachi R. Inner acrosomal membrane of mammalian spermatozoa: its properties and possible functions in fertilization. *Am J Anat*. 1985;174(3):249-68.
13. <https://www.sciencelearn.org.nz/images/1226-fertilisation>. [
14. <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>.
15. Cates W, Farley TM, Rowe PJ. Worldwide patterns of infertility: is Africa different? *Lancet*. 1985;2(8455):596-8.
16. United Nations DoEaSA, Population Division World Fertility Patterns 2015.
17. Rowe PJ CF, Hargreave TB, Mahmoud AM. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge. 2000.
18. Hwang K, Walters RC, Lipshultz LI. Contemporary concepts in the evaluation and management of male infertility. *Nat Rev Urol*. 2011;8(2):86-94.
19. semen WlmftEapoh. 2010(FIFTH EDITION).
20. Lotti F, Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Hum Reprod Update*. 2015;21(1):56-83.

21. Barak S, Baker HWG. Clinical Management of Male Infertility. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA)2000.
22. Smith S, Pfeifer SM, Collins JA. Diagnosis and management of female infertility. JAMA. 2003;290(13):1767-70.
23. Siladitya Bhattacharya NJ, Hammed Akanji Tijani, Roger James Hart, Shilpi Pandey, and Ahmed Fathy, Gibreel. Female infertility. Clinical Evidence. october 2009.
24. Healy DL, Trounson AO, Andersen AN. Female infertility: causes and treatment. Lancet. 1994;343(8912):1539-44.
25. George K, Kamath MS. Fertility and age. J Hum Reprod Sci. 2010;3(3):121-3.
26. Briceag I, Costache A, Purcarea VL, Cergan R, Dumitru M, Briceag I, et al. Fallopian tubes--literature review of anatomy and etiology in female infertility. J Med Life. 2015;8(2):129-31.
27. Steinkeler JA, Woodfield CA, Lazarus E, Hillstrom MM. Female infertility: a systematic approach to radiologic imaging and diagnosis. Radiographics. 2009;29(5):1353-70.
28. Gunn DD, Bates GW. Evidence-based approach to unexplained infertility: a systematic review. Fertil Steril. 2016;105(6):1566-74 e1.
29. Somigliana E, Paffoni A, Busnelli A, Filippi F, Pagliardini L, Vigano P, et al. Age-related infertility and unexplained infertility: an intricate clinical dilemma. Hum Reprod. 2016;31(7):1390-6.
30. Camlin NJ, McLaughlin EA, Holt JE. Through the smoke: use of in vivo and in vitro cigarette smoking models to elucidate its effect on female fertility. Toxicol Appl Pharmacol. 2014;281(3):266-75.
31. Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. Eur Urol. 2016;70(4):635-45.
32. Balen AH, Dresner M, Scott EM, Drife JO. Should obese women with polycystic ovary syndrome receive treatment for infertility? BMJ. 2006;332(7539):434-5.
33. Erles K, Rohde V, Thaele M, Roth S, Edler L, Schlehofer JR. DNA of adeno-associated virus (AAV) in testicular tissue and in abnormal semen samples. Hum Reprod. 2001;16(11):2333-7.
34. Altmae S, Stavreus-Evers A, Ruiz JR, Laanpere M, Syvanen T, Yngve A, et al. Variations in folate pathway genes are associated with unexplained female infertility. Fertil Steril. 2010;94(1):130-7.
35. Dada R, Kumar M, Jesudasan R, Fernandez JL, Gosalvez J, Agarwal A. Epigenetics and its role in male infertility. J Assist Reprod Genet. 2012;29(3):213-23.
36. Aston KI, Uren PJ, Jenkins TG, Horsager A, Cairns BR, Smith AD, et al. Aberrant sperm DNA methylation predicts male fertility status and embryo quality. Fertil Steril. 2015;104(6):1388-97 e1-5.
37. McKnight K, McKenzie LJ. Evaluation of Infertility, Ovulation Induction and Assisted Reproduction. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA)2000.
38. Kamel RM. Assisted reproductive technology after the birth of louise brown. J Reprod Infertil. 2013;14(3):96-109.
39. Menkin MF, Rock J. In vitro fertilization and cleavage of human ovarian eggs. Am J Obstet Gynecol. 1948;55(3):440-52.

40. Edwards RG, Donahue RP, Baramki TA, Jones HW, Jr. Preliminary attempts to fertilize human oocytes matured in vitro. *Am J Obstet Gynecol.* 1966;96(2):192-200.
41. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet.* 1978;2(8085):366.
42. DeCherney AH, Tarlatzis BC, Laufer N. Follicular development: lessons learned from human in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;153(8):911-23.
43. Fauser BC, Serour GI. Introduction: optimal in vitro fertilization in 2020: the global perspective. *Fertil Steril.* 2013;100(2):297-8.
44. Wang J, Sauer MV. In vitro fertilization (IVF): a review of 3 decades of clinical innovation and technological advancement. *Ther Clin Risk Manag.* 2006;2(4):355-64.
45. Templeton A. IVF Treatment and Single Embryo Transfer. *Facts Views Vis Obgyn.* 2014;6(1):5-6.
46. Maity A, Williams PL, Ryan L, Missmer SA, Coull BA, Hauser R. Analysis of in vitro fertilization data with multiple outcomes using discrete time-to-event analysis. *Stat Med.* 2014;33(10):1738-49.
47. Loutradis D, Drakakis P, Vomvolaki E, Antsaklis A. Different ovarian stimulation protocols for women with diminished ovarian reserve. *J Assist Reprod Genet.* 2007;24(12):597-611.
48. Lai Q, Zhang H, Zhu G, Li Y, Jin L, He L, et al. Comparison of the GnRH agonist and antagonist protocol on the same patients in assisted reproduction during controlled ovarian stimulation cycles. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(9):1903-10.
49. Jia XC, Kalmijn J, Hsueh AJ. Growth hormone enhances follicle-stimulating hormone-induced differentiation of cultured rat granulosa cells. *Endocrinology.* 1986;118(4):1401-9.
50. Gadalla MA, Huang S, Wang R, Norman RJ, Abdullah SA, El Saman AM, et al. The effect of clomiphene citrate on endometrial thickness, ovulation, pregnancy and live birth in anovulatory women: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017.
51. Teoh PJ, Maheshwari A. Low-cost in vitro fertilization: current insights. *Int J Womens Health.* 2014;6:817-27.
52. Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. *Fertil Steril.* 2006;85(2):277-84.
53. Farhat R, Al-zidjali F, Alzahrani AS. Outcome of gonadotropin therapy for male infertility due to hypogonadotrophic hypogonadism. *Pituitary.* 2010;13(2):105-10.
54. Limonta P, Moretti RM, Montagnani Marelli M, Motta M. The biology of gonadotropin hormone-releasing hormone: role in the control of tumor growth and progression in humans. *Front Neuroendocrinol.* 2003;24(4):279-95.
55. Daya S. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD001299.
56. Kumar P, Sharma A. Gonadotropin-releasing hormone analogs: Understanding advantages and limitations. *J Hum Reprod Sci.* 2014;7(3):170-4.
57. Magon N. Gonadotropin releasing hormone agonists: Expanding vistas. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(4):261-7.
58. Chanda A. The miracle of IVF. *J Adv Pharm Technol Res.* 2010;1(3):365.
59. <https://iswaryafertility.com/fertility-treatments/best-ivf-chennai-coimbatore-madurai2/>. [
60. Timeva T, Shterev A, Kyurkchiev S. Recurrent implantation failure: the role of the endometrium. *J Reprod Infertil.* 2014;15(4):173-83.

61. Murray Robert K. RVW, Garnner D.K., Mayes P.A. . Harper's Illustrated Biochemistry. 2003(26th edition).
62. Oh JY, Sung YA, Lee HJ. Elevated thyroid stimulating hormone levels are associated with metabolic syndrome in euthyroid young women. *Korean J Intern Med.* 2013;28(2):180-6.
63. Kuo SW, Ke FC, Chang GD, Lee MT, Hwang JJ. Potential role of follicle-stimulating hormone (FSH) and transforming growth factor (TGFbeta1) in the regulation of ovarian angiogenesis. *J Cell Physiol.* 2011;226(6):1608-19.
64. <https://www.webmd.com/women/follicle-stimulating-hormone> - 1.
65. erythematosis Phasl. *Arthritis & Rheumatism.* (52 (12): 3701–3712. doi:10.1002/art.21436).
66. <https://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/8670>.
67. Stenman UH, Alfthan H, Ranta T, Vartiainen E, Jalkanen J, Seppala M. Serum levels of human chorionic gonadotropin in nonpregnant women and men are modulated by gonadotropin-releasing hormone and sex steroids. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(4):730-6.
68. RL. B. Female infertility. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), *Reproductive endocrinology.* Pennsylvania:Elsevier Inc. 2004:pp 633-68.
69. Elmlinger MW KW, Ranke MB. Reference ranges for serum concentrations of lutropin (LH), follitropin (FSH), estradiol (E2), prolactin, progesterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), cortisol and ferritin in neonates, children and young adults. *Clin Chem Lab Me.* 2002(40(11):1151-1160).
70. Raju GA, Chavan R, Deenadayal M, Gunasheela D, Gutgutia R, Haripriya G, et al. Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone synergy: A review of role in controlled ovarian hyper-stimulation. *J Hum Reprod Sci.* 2013;6(4):227-34.
71. Wang SX. The past, present, and future of embryo selection in in vitro fertilization: *Frontiers in Reproduction Conference.* *Yale J Biol Med.* 2011;84(4):487-90.
72. Ajduk A, Zernicka-Goetz M. Advances in embryo selection methods. *F1000 Biol Rep.* 2012;4:11.
73. Baczowski T, Kurzawa R, Glabowski W. Methods of embryo scoring in in vitro fertilization. *Reprod Biol.* 2004;4(1):5-22.
74. Advanced Fertility Center of Chicago. IVF embryo quality and day 3 embryos grading after in vitro fertilization cseg. (2 Feb 2014):www.advancedfertility.com/embryoquality.htm.
75. Balaban B, Urman B, Sertac A, Alatas C, Aksoy S, Mercan R. Blastocyst quality affects the success of blastocyst-stage embryo transfer. *Fertil Steril.* 2000;74(2):282-7.
76. Nasiri N, Eftekhari-Yazdi P. An overview of the available methods for morphological scoring of pre-implantation embryos in in vitro fertilization. *Cell J.* 2015;16(4):392-405.
77. Zenzes MT. Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. *Hum Reprod Update.* 2000;6(2):122-31.
78. Mark-Kappeler CJ, Hoyer PB, Devine PJ. Xenobiotic effects on ovarian preantral follicles. *Biol Reprod.* 2011;85(5):871-83.
79. Nili HA, Mozdarani H, Pellestor F. Impact of DNA damage on the frequency of sperm chromosomal aneuploidy in normal and subfertile men. *Iran Biomed J.* 2011;15(4):122-9.

80. Liu KE, Case A. No. 346-Advanced Reproductive Age and Fertility. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(8):685-95.
81. Enstitüsü HÜNE. "2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması". 2014; www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA_ana_rapor.pdf.
82. WHO BWHO. Mother or nothing: the agony of infertility. 88: 881–882.; 2010.
83. Maheshwari A. *Human Reproduction*. 2008;pp. 538–42.
84. Apter D. Serum steroids and pituitary hormones in female puberty: a partly longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1980;12(2):107-20.
85. Practice Committee of American Society for Reproductive M. Smoking and infertility. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl):S254-9.
86. Craig JR, Jenkins TG, Carrell DT, Hotaling JM. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. *Fertil Steril*. 2017;107(4):848-59.
87. Depalo R, Jayakrishan K, Garruti G, Totaro I, Panzarino M, Giorgino F, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:26.
88. Zeke J, Kanyo K, Zeke H, Cseh A, Vasarhelyi B, Szilagyi A, et al. Pregnancy rates with recombinant versus urinary human chorionic gonadotropin in in vitro fertilization: an observational study. *ScientificWorldJournal*. 2011;11:1781-7.
89. Grifo J, Kofinas J, Schoolcraft WB. The practice of in vitro fertilization according to the published literature. *Fertil Steril*. 2014;102(3):658-9.
90. Scholtes MC, Zeilmaker GH. A prospective, randomized study of embryo transfer results after 3 or 5 days of embryo culture in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1996;65(6):1245-8.
91. Adler A, Lee HL, McCulloh DH, Ampeloquio E, Clarke-Williams M, Wertz BH, et al. Blastocyst culture selects for euploid embryos: comparison of blastomere and trophectoderm biopsies. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(4):485-91.
92. Biervliet FP, Lesny P, Maguiness SD, Killick SR. Ultrasound-guided embryo transfer maximizes the IVF results on day 3 and day 4 embryo transfer but has no impact on day 5. *Hum Reprod*. 2002;17(4):1131; author reply 2.
93. Vermeiden JP, Bernardus RE. Are imprinting disorders more prevalent after human in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection? *Fertil Steril*. 2013;99(3):642-51.
94. Hossein G, Arabzadeh S, Hossein-Rashidi B, Hosseini MA. Relations between steroids and AMH: impact of basal and intrafollicular steroids to AMH ratios on oocyte yield and maturation rate in women with or without polycystic ovary undergoing in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(6):413-7.
95. Reh A, Grifo J, Danoff A. What is a normal thyroid-stimulating hormone (TSH) level? Effects of stricter TSH thresholds on pregnancy outcomes after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010;94(7):2920-2.
96. Aghahosseini M, Asgharifard H, Aleyasin A, Tehrani Banihashemi A. Effects of Thyroid Stimulating Hormone (TSH) level on clinical pregnancy rate via In Vitro Fertilization (IVF) procedure. *Med J Islam Repub Iran*. 2014;28:46.
97. Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G. Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod*. 2006;21(8):2022-6.
98. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2002;77(2):328-36.

99. Creus M, Penarrubia J, Fabregues F, Vidal E, Carmona F, Casamitjana R, et al. Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. *Hum Reprod.* 2000;15(11):2341-6.
100. Roudebush WE, Kivens WJ, Mattke JM. Biomarkers of Ovarian Reserve. *Biomark Insights.* 2008;3:259-68.
101. Clavijo RI, Carrasquillo R, Ramasamy R. Varicoceles: prevalence and pathogenesis in adult men. *Fertil Steril.* 2017;108(3):364-9.



ETİK KURUL KARARI

Biruni Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu

26.04.2017

Sayın: Esra Güzel

Biruni Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu yapılan inceleme sonucunda “**İnfertil hastalardaki tedavi süreçlerinin embriyo parametreleri ve in vitro fertilizasyon (IVF) sonuçları üzerine etkileri**” isimli araştırmanızın kurulumuzun **26/04/2017** tarihli toplantısında etik yönden uygun olduğuna karar verilmiştir.

Etik Kurul Başkanı
Prof.Dr.Tülay İrez



EKLER
İNTİHAL RAPORU



**İNFERTİL HASTALARDAKİ TEDAVİ SÜREÇLERİNİN EMBRİYO
PARAMETRELERİ VE İN VİTRO FERTİLİZASYON (IVF) SONUÇLARI
ÜZERİNE ETKİLERİ**

ORJİNALLİK RAPORU

%3

BENZERLİK ENDEKSİ

%3

İNTERNET
KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%2

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Esra	Soyadı	Güzel
Doğ.Yeri		Doğ.Tar.	
Uyruğu		TC Kim No	
Email	esrgzl@gmail.com	Tel	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans		
Lise		

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

