İNFERTİL ERKEK FAKTÖRÜNÜN GÖRÜLDÜĞÜ TEK VE ÇİFT EMBRİYO TRANSFERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Özge KAPAR

1915 03 201

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Disiplinlerarası Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı

Tezli Yüksek Lisans Programı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Çağrı ÖNER

İstanbul

T.C. Maltepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Şubat, 2022

İNFERTİL ERKEK FAKTÖRÜNÜN GÖRÜLDÜĞÜ TEK VE ÇİFT EMBRİYO TRANSFERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Özge KAPAR

1915 03 201

Orcid: 0000-0002-0529-7515

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Disiplinlerarası Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı

Tezli Yüksek Lisans Programı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Çağrı ÖNER

İstanbul

T.C. Maltepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Şubat, 2022

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Bu belge, Yükseköğretim Kurulu tarafından 19.01.2021 tarihli *"Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge"* ile bildirilen 6689 Sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında gizlenmiştir.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYUM BEYANI

Bu belge, Yükseköğretim Kurulu tarafından 19.01.2021 tarihli *"Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge"* ile bildirilen 6689 Sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında gizlenmiştir.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisansım süresince bilgisini, tecrübesini her koşulda paylaşan, birikimleriyle ufuk açan saygıdeğer bilim insanı sayın Prof. Dr. Mehmet CINCIK'a,

Tezimin yazım sürecindeki her düşüşümde beni ayağa kaldırıp, yine de sesindeki coşkusu değişmeyen ve bu yüzden sabrına hayran kaldığım tez danışmanım sayın Dr. Öğr. Üyesi Çağrı ÖNER'e,

Beni bu bölüme girmem konusunda cesaretlendirip, teşvik eden ve bu anlamda desteğini hep hissettiren sayın Dr. Ümit ZETEROĞLU'na,

Lisansüstü eğitim ve tez dönemlerim süresince her soruma cevap olan, gerek bilimsel gerekse teknik anlamda hiçbir konuda yardımını benden eksik etmeyen, mesai arkadaşım, meslektaşım sevgili Emb. Mikail SAUTOĞLU'na,

Verilere ulaşmamda ve onlarla ilgili her sorumda üşenmeden yardımcı olan sayın Hale BAYRAM'a,

Hayatımın her döneminde olduğu gibi bu dönemde de yanımdaki varlıklarını hep hissettiğim, bitmez sevgileriyle beni destekleyen, motive eden ve bana inanan sevgili ailem ve ailemden olan canım arkadaşlarıma, sonsuz sevgi ve saygımla teşekkürlerimi sunarım.

Özge KAPAR

ÖZ

İNFERTİL ERKEK FAKTÖRÜNÜN GÖRÜLDÜĞÜ TEK VE ÇİFT EMBRİYO TRANSFERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Özge KAPAR
Yüksek Tezi
Klinik Embriyoloji
Tezli Yüksek Lisans
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Çağrı ÖNER
Maltepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, 2022

İnfertilite, cinsel olarak aktif bir çiftin bir yıl boyunca düzenli beraberliklerine rağmen kendiliğinden gebelik elde edememesi olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda erkek infertilitesi görülen 38 ve 38 yaş altı normoresponder eşlerine tek ya da çift embriyo transferiyle oluşan gebelik ve canlı doğum oranlarının meydana gelen kese sayıları açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca, erkek infertilitesi olan hastaların eşlerine transfer edilen embriyo sayılarının çoğul gebelik riskinin artış gösterip göstermediği, 38 ve 38 yaş altı kadınlarda iki blastosist transfer etmenin çoğul gebelik açısından risk oluşturup oluşturmadığı araştırılmıştır.

Çalışmamızda toplanan hasta verileri Antakya Mozaik Hastanesi Tüp Bebek Merkezi ve İstanbul Altunizade Acıbadem Hastanesi Tüp Bebek Merkezlerine başvuran hastalara aittir. Veriler toplandıktan sonra normal dağılımı araştırılıp uygun istatistiksel değerlendirmeler yapıldı.

Toplanan veriler göz önünde bulundurulduğunda deney ve kontrol gruplarındaki yaş dağılımı normal dağılım göstermekle beraber, gruplar arasında herhangi bir fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Oluşan kese sayısı ile verilen embriyo sayısı arasında gruplar arasında fark belirlendi ($P<0.001$). Aynı zamanda, erkek faktörü ile de verilen embriyo sayısı arasında fark belirlendi ($P<0.001$). Buna ek olarak, bu parametrelerin birbirleri ile korele olmadığı gözlendi ($P>0.05$).

Toplanılan veriler ışığında, erkek faktörün verilen embriyo ve buna bağlı olarak oluşacak olan kese sayıları üzerinde etkisi bulunmaktadır. Erkek hastanın azospermli, hafif ya da şiddetli OAT olmasının oluşacak kese sayısı ve uygulanan embriyo sayısı ile alakalı olduğu gözlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: İnfertilite; Tek Embriyo Transferi; Çift Embriyo transferi; Gebelik Oranı; Canlı doğum Oranı

ABSTRACT

RETROSPECTIVE COMPARISON OF SINGLE AND DOUBLE EMBRYO TRANSFER IN CASE OF INFERTILE MALE FACTOR OCCURRENCE

Özge KAPAR
Master Thesis
Department of Interdisciplinary Clinical Embryology
Clinical Embryology Programme
Thesis Advisor: Assist. Prof. Dr. Çağrı ÖNER
Maltepe University Graduate School, 2022

Infertility is defined as the inability of a sexually active couple to conceive spontaneously despite regular intercourse for one year. In our study, it was aimed to compare the pregnancy and live birth rates with single or double embryo transfer to normoresponder spouses under 38 and 38 years of age with male infertility in terms of the number of pouches. In addition, it was investigated whether the number of embryos transferred to the spouses of patients with male infertility increases the risk of multiple pregnancy, and whether transferring two blastocysts in women under 38 and 38 years of age poses a risk for multiple pregnancy.

The data which were collected from the patients who applied to Antakya Mozaik Hospital IVF Center and Istanbul Altunizade Acıbadem Hospital IVF Centers. After the data were collected, the normal distribution was investigated; Appropriate statistical evaluations were made.

According to the collected data, it was determined that although the age distribution in the experimental and control groups showed a normal distribution, there was no statistical significant difference between the groups ($P>0.05$). Statistically significant difference was determined between the number of pouche formation and the given embryo number ($P<0.001$). At the same time, a difference was determined between the male factor and the given embryo number ($P<0.001$). In addition, it was observed that these parameters were not correlated with each other statistically ($P>0.05$).

In the light of collected data, the male factor has an effect on the number of given embryo and pouches accordingly. It has been observed that whether the male patient has azoosperm, mild or severe OAT is related to the number of pouches and the embryo number.

Keywords: Infertility; Single Embryo transfer (SET); Double Embryo Transfer (DET); Pregnancy Rate; Live Birth Rate

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR vi
ÖZ ix
ABSTRACT x
TABLOLAR LİSTESİ xiii
ŞEKİLLER LİSTESİ xiv
KISALTMALAR xv
ÖZGEÇMİŞ xvi
BÖLÜM 1. GİRİŞ 1

1.1. Problem 1
1.2. Amaç 2
1.3. Önem 2
1.4. Varsayımlar 3
1.5. Sınırlıklar 3
1.6. Tanımlar 4
BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER 5

2.1. Erkek Üreme Sistemi 5
2.2. Spermatogenez: 5
2.3. Kadın Üreme Sistemi: 7
2.4. Oogenez: 8
2.5. İnfertilite: 9
2.6. Kadın İnfertilitesi 13
2.7. Kadın İnfertilitesinin Nedenleri 15

2.7.1. Tubal Faktör 15
2.7.2. Endometriozis 16
2.7.3. Polikistik Over Sendromu (PCOS) 16
2.7.4. Obezite 17
2.7.5. Prematüre Over Yetmezliği (POF) 18

2.8. Erkek İnfertilitesi 19
2.9. Erkek İnfertilitesinin Nedenleri 22

2.9.1. Azospermi 22
2.9.2. Klinefelter sendromu (KS) 24
2.9.3. Hipogonadotropik Hipogonadizm (HH) 24
2.9.4. Varikosel 25
2.9.5. Retrograd Ejakülasyon (RE) 25

2.10. Yaygın Olarak Yapılan Sperm Elde Etme Yöntemleri 26
2.11. Yardımla Üreme Teknikleri (ART) 27

2.11.1. Intra Uterin Inseminasyon (IUI) 27
2.11.2. Klasik Invitro Fertilizasyon (IVF) 28
2.11.3. Intrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) 29

BÖLÜM 3. YÖNTEM 32

3.1. Araştırma Modeli 32
3.2. Evren ve Örneklem 32
3.3. Veriler ve Toplanması 32
3.4. Verilerin Çözümlenmesi ve Yorumlanması 33
BÖLÜM 4. BULGULAR VE YORUMLAR 35
4.1. Bulgular 35
4.1.1. Yaş verilerinin Karşılaştırılması 35
4.1.2. Verilen Embriyo Sayısı ile Oluşan Kese Sayısının Karşılaştırılması 35
4.1.3. Verilen Embriyo Sayısı ile Erkek Faktör Tiplerinin Karşılaştırılması 36
4.2. Yorumlar 37
BÖLÜM 5. SONUÇ 40
5.1. Özet 40
5.2. Yargı 40
5.3. Öneriler 40
KAYNAKÇA 42

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. WHO - 2020 Kriterlerine Göre Belirlenen Semen Normal Değerleri. 22
Tablo 2. Sperm Elde Etme Yöntemleri 27
Tablo 3. Değerlendirmeye Alınan Hastaların Ham Verileri 33
Tablo 4. Çift ve Tek Embriyo Transferinde Hastalarda Gözlemlenen Erkek Faktörü Tiplerinin Örnek Sayısına Oranları 36

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Erkek Üreme Sistemi..... 6
Şekil 2. Normal Spermatogenezde Hücre Tipleri..... 7
Şekil 3. Spermatit'ten Spermatozoa'ya 8
Şekil 4. Kadın Üreme Sistemi. 9
Şekil 5. Primordial Germ Hücreleri'nden Graaf Folikülü'ne..... 9
Şekil 6. Hücre Bölünmesinde Telomerlerin Rolü 12
Şekil 7. Tubal Tıkanıklık..... 16
Şekil 8. Endometriozisin Uterusta Yerleşimi 17
Şekil 9. Gonadotropin Ovulasyon İndüksiyonunda Obez ve Obez olmayan ile Obezite ve Ovulasyon Oranı Arasındaki İlişki. 18
Şekil 10. Azospermi Hastalarının Değerlendirilme Algoritması..... 24
Şekil 11. Varikosel ile Sağlıklı Damarlanma Arasındaki Farklılık 25
Şekil 12. Edwards Tarafından Geliştirilen IVF Prensibi..... 29
Şekil 13. A. Mikromanipülatör **B.** Intrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu 29
Şekil 14. A. Erkek İnfertilitesi Olan ve Olmayan Taze Sikluslar Arasında ICSI Yönteminin Kullanımı **B.** Erkek faktörü Olmayan, Taze Sikluslar Arasında Endikasyon Türüne Göre ICSI Kullanımı.. 30
Şekil 15. Fertilize Olmuş Oosit Görüntüsü 30
Şekil 16. Embriyonun 2 Hücreli Halinden İmplantasyon İçin Hazır Hale Geldiği Hatching Blastosist Evresine Geçişi..... 31
Şekil 17. Kontrol ve Deney Gruplarının Yaşlarının Karşılaştırılması..... 35
Şekil 18. Çift ve Tek Embriyo Transferinde Hastalarda Gözlemlenen Kese Sayılarının Toplam Örnek Sayısına Oranları 36

KISALTMALAR

SET : Tek Embriyo Transferi

DET : Çift Embriyo Transferi

PCOS : Polikistik Over Sendromu

KOH : Kontrollü Over Hiperstimülasyonu

OPU : Oosit Pick Up

IVF : In Vitro Fertilizasyon

ICSI : Intra Stoplazmik Sperm Enjeksiyonu

TESA : Testiküler Sperm Aspirasyonu

TESE : Testiküler Sperm Ektraksiyonu

POF : Prematüre Over Yetmezliği

FSH : Folikül Uyarıcı Hormon

LH : Luteinleştirici Hormon

ÖZGEÇMİŞ

Özge KAPAR

Disiplinlerarası Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı

Kişisel Bilgiler

Doğum yeri ve yılı : HATAY - 1980

Cinsiyet : Kadın

Yabancı Dil : İngilizce

e-posta : euzghe@hotmail.com

Eğitim

Derece	*Yıl*	*Üniversite, Enstitü, Anabilim/Anasanat Dalı*
Y.Ls.	2022	Maltepe Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Disiplinlerarası Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı
Ls.	2005	Ege Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Biyoji Anabilim Dalı
Lise	1997	Antakya Kurtuluş Lisesi

İş/İstihdam

Yıl	*Görev*	
2014 - devam	Embriyolog	Özel Mozaik Hastanesi Tüp Bebek Merkezi
2007-2014	Embriyolog	Gaziantep Novafertil Tüp Bebek Merkezi
2007	Biyolog	Özel Hayat Tıp Polikliniği

BÖLÜM 1. GİRİŞ

1.1. Problem

Türkiye'de 2010 yılına kadar çoğunlukla 2-3. gün yapılan transferlerde çoklu embriyo transferleri yapılırken, 2010 yılında Resmi Gazete'de yayınlanan Üremeye Yardımcı Tedavi (ÜYTE) yönetmeliği sonrası hastalara deneme sayıları göz önünde bulundurularak tek veya iki embriyo transferi yapılmaya başlanmıştır. Ülkemizde yapılan embriyo transferleri, yürürlükte yer alan madde 18'in 8. paragrafının b bendinde "Merkezlerde ÜYTE uygulamasında birden fazla embriyo transfer edilmemesi esastır. Ancak, 35 yaşa kadar birinci ve ikinci uygulamada tek embriyo, üçüncü ve sonraki uygulamalarda iki embriyo, 35 yaş ve üzerinde tüm uygulamalarda en fazla iki embriyo transfer edilebilir." şeklinde açıklanmaktadır (Ş. Ayla, 2014). Yönetmelikle beraber, en iyi embriyoyu verme ve implantasyon başarısını arttırmak amacıyla embriyo transfer günü 5. gün embriyo skoru olan blastosist embriyosunu transfer etme yönüne doğru ilerlemiştir. Çünkü tek, sağlıklı bir bebeğin doğumu, insan destekli üreme yöntemlerinin istenen bir sonucudur (Gardner et al., 2004). Genel olarak transfer başarısını etkileyen birçok faktör olsa da, başarılı embriyo transferinin sonucu olan implantasyonun zamanı da oldukça önemlidir. Embriyo implantasyonu, hem embriyo hem de maternal endometriumu içeren karmaşık bir süreçtir ve bu olayın ilk aşamaları luteal fazda yaklaşık 4 ile 6 günlük bir aralıkta gerçekleşir (Lessey & Young, 2019). Blastosist transferi yapmak gebelik hızını istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırmaktadır (S.Gümüşlü, 2013). Bugüne kadar bildirilen maksimum implantasyon oranları blastosistlerin transferlerinden gelmektedir. (Fetal kalp atışı oranı %70) (Gardner et al., 2004). Çoklu embriyo transferleri sonrası çoğul gebelik riskiyle artan anne ölümleri, konjenital malformasyon, prematüre doğum gibi komplikasyonlar olmaktadır (Bonduelle et al., 2002). 2002 yılında Avrupa'da, European Society of Human Reproduction and Embriology (ESHRE)'nin yaptığı konsensus toplantısında ikiz gebelikler komplikasyon olarak değerlendirilmiştir (Land & Evers, 2003).

Kadınlar, 20 haftalık gebelikte 6-7 milyon ile zirveye ulaşan ve doğumda 1-2 milyona, ergenlikte 300.000-500.000'e, 37 yaşından sonra 25.000'e ve menopozda yaklaşık 1000'e gerileyen sınırlı sayıda oosit ile doğarlar (T. G. Baker, 1963; Fritz & Jindal, 2018). Bu yüzden kadın yaşı, üremeye yardımcı siklusların sonucunu etkileyen en önemli değişkendir (Templeton, Morris, & Parslow, 1996). Yardımla üreme

sikluslarında, siklus iptal oranlarının yüksek oluşu, düşük klinik gebelik ve implantasyon oranları, yüksek spontan abortus ve anöploidi oranlarının artışı ile azalmış canlı doğum oranları, yaşı ilerleyen kadınlardan alınan oositlerden elde edilen embriyolarla yapılan trnasferler ile ilişkilendirilmiştir (Fitzgerald, Zimon, & Jones, 1998; Krey, Liu, Zhang, & Grifo, 2001). Yumurtalık yaşlanması ile anöploidi oranlarının artması doğurganlıkta azalmaya neden olurken, çoğu epidemiyolojik çalışma, bu durumun 35 ile 37 yaş arasında önemli bir düşüşe sebep olduğunu ortaya koymuştur (Menken, Trussell, & Larsen, 1986).

Tek embriyo transferi ile elde edilen gebelik, çift embriyo transferi ile elde edilen gebeliğe göre üçte bir başarı oranına sahiptir (Roberts et al., 2010). Bu yüzden, yapılan embriyo transferlerinin verimliliğini arttırmak amacıyla bazı durumlarda tek embriyo transferi yerine çift embriyo transferleri de gerçekleştirilmektedir.

Yaş ayrıca bir erkeğin üreme yeteneğini de etkiler: Artan yaşla beraber, spermin kalitesinde, miktarında, hareketliliğinde ve morfolojisinde azalma görülür (Belloc et al., 2014). Örneğin varikosel, sperm sayısının azalması ve sperm hareketliliğinin bozulmasında yaygın bir nedendir (Pryor & Howards, 1987).

1.2. Amaç

Yapılması planlanan bu çalışmada, erkek infertilitesi görülen 38 ve 38 yaş altı normoresponder eşlerine tek ya da çift embriyo transferiyle oluşan gebelik ve canlı doğum oranlarının, meydana gelen kese sayıları açısından karşılaştırılması amaçlanmaktadır. Erkek infertilitesi olan hastaların eşlerine transfer edilen embriyo sayılarının çoğul gebelik riskinin artış gösterip göstermediği, 38 ve 38 yaş altı kadınlarda iki blastosist transfer etmenin çoğul gebelik açısından risk oluşturup oluşturmadığı araştırılacaktır.

1.3. Önem

Çoğul gebelik oranlarını azaltmak için tek embriyo transferine yönelen merkezlerde, tek embriyo transferinden en çok fayda görecek hastaları belirlemek için prognoz kriterleri belirlenmiştir. Seçim kriterleri sıklıkla kadın yaşına (üst sınır 35-38), transfer için uygun olan yüksek kalite embriyo sayısına ve geçmiş siklus öyküsüne bağlıdır. Seçilmemiş hastalarda iki embriyo transferiyle karşılaştırıldığında tek embriyo transferi yapılan olgularda ikiz gebelik oranı azalmakla beraber gebelik oranları da anlamlı olarak daha düşük bulunmaktadır (Kresowik, Sparks, & Van Voorhis, 2012; Ş. Ayla, 2014). Bu nedenle yapılması planlanan restrospektif tez çalışmamızda, erkek

infertilitesinin görüldüğü çiftlerde yönetmelik gereği uygulanan transfer işlemleriyle beraber, embriyo sayısı muhtemel gebelik durumunu da etkileyecektir.

1.4. Varsayımlar

Gebelik ve canlı doğum oranları iki embriyo transferinde tek embriyo transferine oranla daha yüksek bulunmuştur. (OR 2.08, 95% CI 1.24 ila 3.50; genel etki için test p=0.006). Canlı doğum oranları da iki embriyo transferinde tek embriyo transferine oranla önemli ölçüde daha yüksekti. (OR 1.90, %95 CI 1.12 ila 3.22, genel etki için test p=0.02) Tek embriyo transferi yapılan kadınlarda çoğul gebelik oranı anlamlı olarak daha düşüktü. (OR 9.97, %95 CI 2,61 ila 38.19; p= 0.0008) (Pandian, Bhattacharya, Ozturk, Serour, & Templeton, 2004). Bunun yanında, tek embriyo transferi uygulamaları, çoklu gebelikleri önlediği, maternal ve yenidoğan komplikayonları ve obstetrik harcamalar düşünüldüğünde tedavi maliyetlerini azalttığı için iyi prognozlu çiftler için teşvik edilmelidir (Monteleone, Peregrino, Baracat, & Serafini, 2018). İlk IVF/ICSI girişiminde 37 yaşından küçük kadınlarda, yüksek implantasyon potansiyeline sahip tek bir embriyonun elektif transferi, doğum oranını önemli ölçüde etkilemezken, ikiz gebelikleri önlemeye neden oldu (Giorgetti et al., 2006). Yine de tek ve iki embriyo transferlerinin gebelik oranlarını değiştirmediğini iddia eden yayınlar da mevcuttur. Toplanan oosit başına tek ve çift embriyo transferleri gebelik oranları sırasıyla %38.2 ve %33.1 olarak hesaplanmıştır (Ş. Ayla, 2014; Veleva, Karinen, Tomás, Tapanainen, & Martikainen, 2009).

Daha önce yapılan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, infertil erkek faktörü bulunan embriyo transferlerinde tek ve çift embriyo transferleri arasında önemli derecede farklılığın olup olmadığı retrosprektif olarak değerlendirilecektir.

1.5. Sınırlıklar

Erkek infertilitesi (AZO, OAT) olan çiftlerden, 38 ve 38 yaş altı normoresponder kadın hastalardan oluşmaktadır. Çalışmaya dondurularak saklanmış ve sonra yeniden çözülmüş embriyoların transfer edildiği hastalar (Thaw ET) da dahil edildi. Hastalara yardımcı üreme teknikleri ile olan tedavileri dışında ekstra bir maliyeti olmadı.

1.6. Tanımlar

Over: Kadın üreme organıdır.

Testis: Erken üreme organıdır.

Oosit: Kadınlarda mayoz bölünme sonucu oluşan 23 kromozomlu üreme hücresidir.

Sperm: Erkeklerde mayoz bölünme sonucu oluşan 23 kromozomlu üreme hücresidir.

Azospermi: Ejekulatta sperm bulunmaması halidir.

OAT (Oligo Astheno Terato): Sperm sayısının, hareketinin ve morfolojik kalitesinin düşük olması olarak ifade edilir.

ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection): Bir sperm hücresinin hareketi kısıtlanarak doğrudan yumurta hücresi içerisine enjekte edildiği yardımcı üreme tekniklerinde uygulanan prosedürdür.

Fertilizasyon: Yumurta ve sperm arasında gerçekleşen, birbirini takip eden birtakım kompleks etkileşimleri içeren oldukça karmaşık bir süreçtir.

Ovulasyon İndüksiyonu (OI): Yardımcı üreme tekniklerinde foliküllerin çeşitli ilaçlarla büyütülmesi işlemidir.

OPU (Oocyte Pick Up): Ovulasyon indüksiyonu ile büyütülmüş foliküllerin, transvajinal yolla toplanması işlemidir.

Blastosist: Embriyonun genellikle 5.günde ulaştığı, iç hücre kitlesi (ICM) ve etrafında trofoektoderm hücrelerinden oluştuğu, transfer öncesi aşamasıdır.

Embriyo Transferi (ET): Embriyonun uygun bir katater yardımıyla serviksten geçilerek uterusa yerleştirilmesidir.

İmplantasyon: Embriyonun uterusa gömülmesi olayıdır.

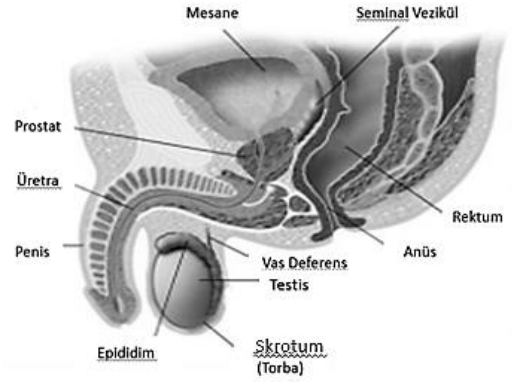
Thaw ET: Dondurulmuş embriyoların uygun solüsyonlarla çözülmesi protokolü sonrası embriyonun uygun kataterle ana rahmine transfer edilmesidir.

Normoresponder: Normal over rezervine (antral folikül sayısı 8-10) sahip olan hastaları ifade eder.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

2.1. Erkek Üreme Sistemi

Erkek üreme sistemi testisler, genital kanallar, yardımcı bezler ve penisten meydana gelmektedir (Şekil 1). Dış karın boşluğunda skrotum (torba) içerisinde yer alan testislerin görevi, hormon ve spermatozoon üretmektir. Bu üretim işlemi, testislerin fonksiyonel birimleri olarak kabul edilen küçük tübüler yapılar olan, testislerin seminifer tübüller içinde (ST), sertoli hücreleri ile yakın ilişkili olarak gerçekleşmektedir (Neto, Flanning, Goldstein 2021; O'Donnell, et.al., 2001).



Şekil 1. *Erkek üreme sistemi (https://slideplayer.biz.tr/slide/8711771/25/images/6/Erkek+Genital+Sistem+Kad%C4%B1n+Genital+Sistem.jpg).*

Her insan testisi yaklaşık 600-1200 ST içermekte (Turek, 2012) ve günde 275 milyona yakın spermatozoa üretebilmektedir (Amann, 2008). ST'lerde üretilmiş olan spermatozoayla beraber aksesuar bezlerde üretilen ve spermatozoa'nın hayatta kalmasını sağlayan salgılar buradaki düz kasların kasılmasıyla genital kanallardan (epididim, vas deferens, boşalma kanalı ve üretra) geçerek penis aracılığıyla dışarı atılmaktadır (Mawhinney, Mariotti 2013; Karakoç L, 2019)

2.2. Spermatogenez:

Spermatozoon'ların (çoğulu spermatozoa) spermatogonial hücrelerden farklılaşmasıdır ve mitotik hücre bölünmesi, mayoz ve spermiyogenez basamaklarını

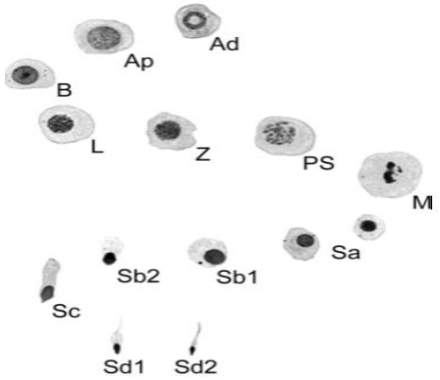
içeren karmaşık bir süreçtir (de Kretser, Loveland, Meinhardt, Simorangkir, & Wreford, 1998). Ayrıca spermatogenezin doğru bir şekilde tamamlanması için bu işlem sırasında birçok hücre içi ve hücreler arası etkileşimin de gerçekleşmesi gerekir (Kozik, Bradbury, & Zalensky, 1998). Spermatogenezin basamakları aşağıdaki gibidir (Waheeb & Hofmann, 2011; Yoshida, Sukeno, & Nabeshima, 2007):

1. Mitotik bölünmelerle spermatogonial çoğalma ve farklılaşma: Tip A öncül hücrelerinin yenilenmesini içermektedir. Koyu tip A spermatogonium hücreleri rezerv kök hücreleri temsil ederken, solgun tip A spermatogonium hücreleri ise kendini yenileyebilir hücreler olarak tanımlanmaktadır. Solgun tip A spermatogonium hücrelerinden oluşan B tip spermatogonium hücreleri son mitozu geçirdikten sonra preleptoten evresindeki primer spermatositlere dönüşecektir (Şekil 2).

2. Spermatositlerin mayozu: preleptoten evresindeki spermatositler DNA'larının senteziyle spermatid oluşturmak için 2 mayotik bölünme geçirmektedir.

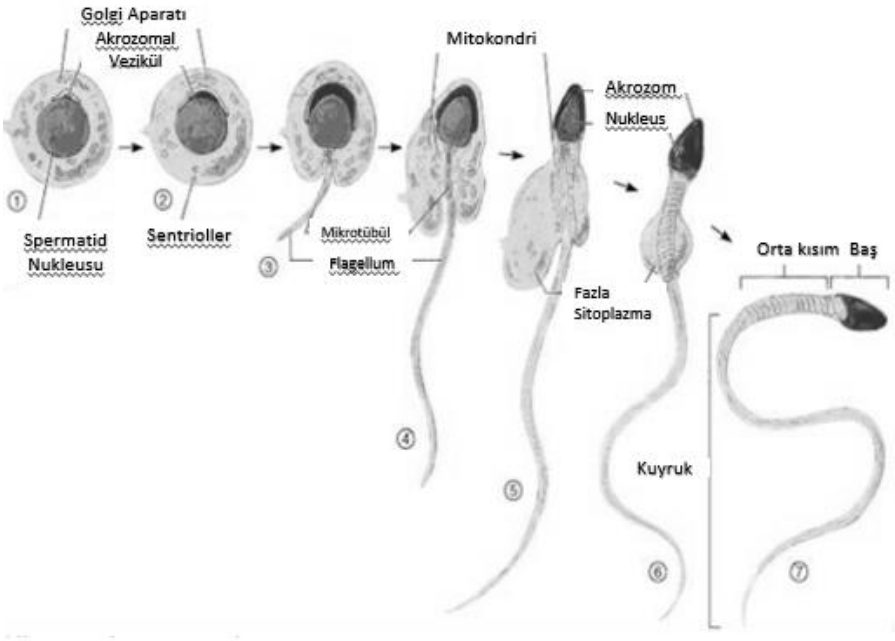
3. Spermiogenez: küresel bir spermatidin spermatozoon benzeri olgun bir spermatide dönüştürülmesi olayıdır.

4. Spermiasyon: olgun bir spermatidi sertoli hücresine bağlayan yapıların ve bağların kırılıp, spermatozoonun tübül lümenine salınması ve seminifer tübülden ayrılması olarak tanımlanmaktadır. Kanallar aracılığıyla epididime girene kadar rete testis olarak bilinen kanal sisteminde ilerleyen spermatozoon, epididimisten geçiş sırasında, döllenme yeteneğine sahip hareketli spermatozoon olmak için de bir dizi biyokimyasal değişikliğe uğramaktadır (Şekil 3).



Şekil 2. *Normal spermatogenezde hücre tipleri. Bu diyagramda seminifer epitel içindeki başlıca germ hücre tiplerinin sitolojik özellikleri gösterilmektedir.* ***Ad:*** *spermatogonium A koyu;* ***Ap:*** *spermatogonium A soluk;* ***B:*** *spermatogonium B;* ***L:*** *leptoten spermatosit;* ***Z:*** *zigoten spermatosit;* ***PS:*** *pakiten spermatosit;* ***M:*** *mayoz bölünme;* ***Sa-d****: spermatitler*

a-d (Clermont, 1963; McLachlan, Rajpert-De Meyts, Hoei-Hansen, de Kretser, & Skakkebaek, 2006)'den değiştirilerek alınmıştır.

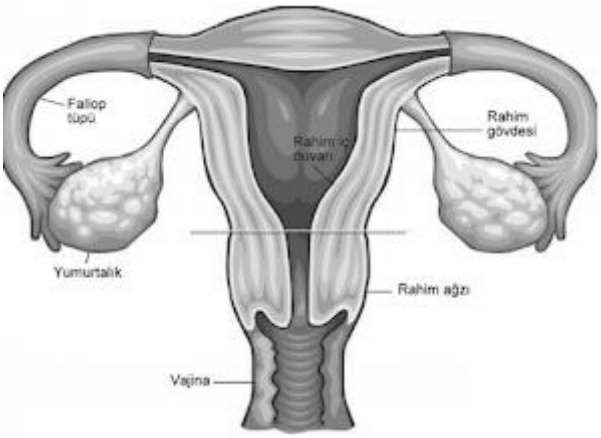


Şekil 3. *Spermatit'ten spermatozoa'ya (Yalçınkaya, 2019)'dan değiştirilerek alınmıştır.*

2.3. Kadın Üreme Sistemi:

Fertilizasyon için olgun sağlıklı bir oosidin salınması tüm üreme sürecinin merkezidir. Ovaryum içindeki oositleri geliştirecek, primordial foliküller mayotik olarak yetersiz olursa ve folikülden izole edilirlerse olgunlaşamamaktadır (Sen & Caiazza, 2013). Oosit maturasyonu, ilk mayotik bölünmenin yeniden başlatılması ve tamamlanması, daha sonra mayozun ikinci aşamasına ilerlemesi, fertilizasyon ve erken embriyo gelişimi için gerekli olan diğer moleküler olaylar olarak tanımlanmaktadır (Küpker, Diedrich, & Edwards, 1998).

Kadınlarda üreme sistemi, pelvik kaviteye yerleşmiş bir çift ovaryum, oosidin fertilize olacağı kanallar olan fallop tüpleri, zigotun yerleşip büyüdüğü yer olan uterus (rahim) ve vaginayı uterusa bağlayan serviksten (rahim ağzı) meydana gelmektedir (Şekil4).



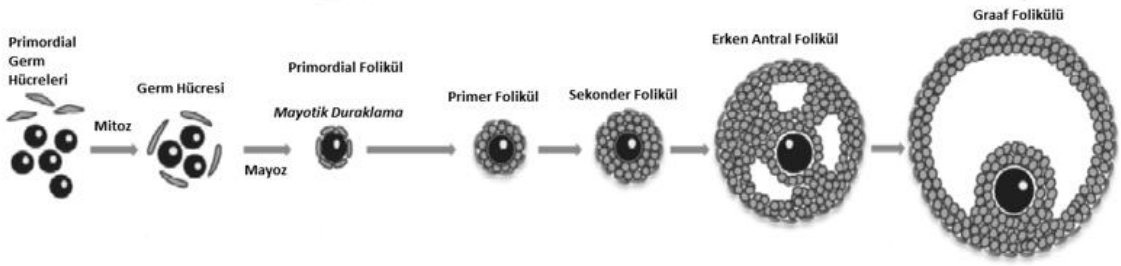
Şekil 4. *Kadın üreme sistemi (https://birgebebirebe.blogspot.com/2018/12/kadn-ureme-sistemi-anatomisi.html).*

2.4. Oogenez:

Oogenez, çok sayıda ovaryan içi ve ekstra-ovaryan faktörü tarafından düzenlenen karmaşık bir süreçtir (Sánchez & Smitz, 2012). Her oogonium, erken fetal dönem boyunca mitozla çoğalır; içinde primer oositleri bulunduran ve o dişiye 40'lı 50'li yaşam yıllarına kadar yetecek olan primordial foliküllleri içermektedir (Holesh, Bass & Lord, 2021). İnsanlarda, ovaryumlardaki germ hücrelerinin sayısı, over başına ~ 3,5 milyon germ hücresi ile henüz anne karnındaki 5 aylık fetüste zirvededir. Yenidoğan overinde oosit farklılaşması tamamlandığında germ hücre sayısı ~1 milyona düşmektedir (T. G. Baker, 1963). Doğuma kadar tüm primer oositler I. Mayoz bölünmenin profazını tamamlamış olur (Holesh, Bass, & Lord, 2021). Puberteyle beraber Luteinizan Hormon (LH) konsantrasyonlarındaki artış mayoz ve ovulasyonu yeniden başlattığında sekonder oosit Metafaz I'den Metafaz II'ye ilerlemektedir (Karakoç L, 2019; Park et al., 2004). Metafaz I, bir kutup cisimciğinin ekstrüzyonu ile tamamlanmaktadır. Olgun oositler, başarılı bir şekilde fertilize olabilecekleri tek aşama olan Metafaz II'de tekrar duraklamaktadır (Eppig, 1996; Feng et al., 2016) (Şekil 5). Bu aşamadan sonra;

a) Fertilizasyon olmazsa yaklaşık 24 saat içerisinde korpus luteum dejenere olurken, östrojen ve progesteron hızla azalmakta ve mestruasyon meydana gelmektedir.

b) Fertilizasyon meydana gelirse sekonder oosit II. Mayoz bölünmeyi tamamlayıp II. Kutup Cismi oluşturmaktadır. Bu oluşan yeni hücre zigot adını almaktadır.



Şekil 5. *Primordial Germ Hücreleri'nden Graaf Folikülü'ne (Sánchez & Smitz, 2012)'den değiştirilerek alınmıştır.*

2.5. İnfertilite:

İnfertilite cinsel olarak aktif bir çiftin bir (1) yıl boyunca düzenli beraberliklerine rağmen kendiliğinden gebelik elde edememesi olarak tanımlanmaktadır (Orouji Jokar, Fourman, Lee, Mentzinger, & Fazeli, 2017). İnfertilite değerlendirmesi genellikle 12 ay sonra başlarken, ancak kadın partner 35 yaşından büyükse değerlendirmeler daha erken de başlatılabilmektedir (Bates & Bowling, 2013; Jose-Miller, Boyden, & Frey, 2007; National Collaborating Centre for & Children's, 2013). İnfertilite için oligo-amenore, tubal ya da uterin faktör, endomeriozis veya erkekte inmemiş testis öyküsü gibi öngörülen bir risk faktörü olduğunda infertilite araştırmasına daha erken başlanabilmektedir (Uzunlar, 2019). Hiç gebe kalınamadığı (primer infertilite) durumlar gibi, canlı doğumla sonuçlansın yada sonuçlanmasın en az bir kere gebe kalındığı (seconder infertilite) durumlar da infertilite olarak değerlendirilmektedir (Waheed et al., 2019). Hatta sekonder infertilite, genellikle üreme yolu enfeksiyonları nedeniyle dünya çapında en yaygın kadın infertilitesi şekli olmaktadır (Vander Borght & Wyns, 2018).

İnfertilite genellikle bir bireyden çok çifti etkilediği için benzersiz bir durumdur (Cunningham, 2017). Yaşamı tehdit eden bir hastalık olmayan infertilitenin, görülme sıklığı toplumdan topluma değişse de, tüm dünyada yaklaşık 80 milyon insanı etkilediği düşünülmektedir (Burns, 2007; Cousineau & Domar, 2007). Türkiye'de ise infertilitenin evli çiftlerin %10-20'sini kapsadığı bildirilmektedir (Duran E. T., 2008).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tüm dünyada bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilen infertilite gelişmiş ülkelerden 8500 infertil çift üzerinde değerlendirilmiştir (Boivin, et. al., 2007). Bu çalışmanın sonucunda infertilite sebepleri olarak, kadın faktörü %37; erkek faktörü %8; ve hem kadın hem de erkek faktörü %35

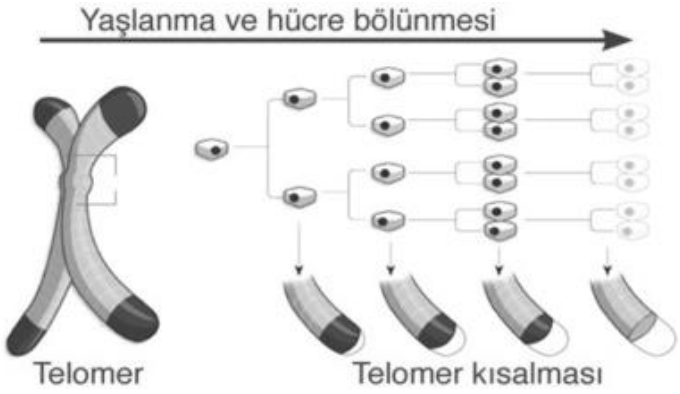
olarak bulunmuştur. Geri kalan orandaysa çiftlerin açıklanamayan infertiliteye sahip olduğu veya çalışma sırasında çiftlerin gebelik elde ettiği kabul edilmiştir (Cunningham, 2017; Knoppers & LeBris, 1991). Farklı bir çalışmada ise kadın kaynaklı oran %40-50, erkek kaynaklı oran %30-40 ve açıklanamayan durumlar oranı %20 olarak belirtilmiştir (Boivin, et. al., 2007). Bu bulgular uyumsuz olarak yorumlanabilir, ancak aslında infertilite testi üzerindeki anormallikler ile infertilitenin gerçek nedeni arasındaki belirsiz nedensel ilişkinin bir yansıması olmaktadır (Cunningham, 2017).

Her iki partnere de açık ve ayrıntılı bir şekilde açıklanması gereken tanısal yaklaşımda, çiftin cinsel geçmişi çok önemlidir. Cinsel ilişki sıklığı, cinsel ilişki zamanlaması ile sperm kalitesi üzerindeki zararlı etkileri nedeniyle önerilmeyen kayganlaştırıcı kullanımı değerlendirilmelidir. İnfertil bir çiftin cinsel ilişkiden uzak durması, döngünün ortasında sadece 'zamanlanmış' birliktelik yaşamaları sık gözlenebilinen bir durum olmakla beraber; uzun süreli yoksunluğun gebelik şansını artırdığına dair hiçbir kanıt bulunmamaktadır (Antunes et al., 2015). Ortalama 7-8 gün olarak belirlenen cinsel yoksunluk sadece oligozoospermi varsa makul bir şekilde önerilmektedir (Crosignani & Rubin, 2000). Düşük libido, androjen eksikliği, boşalma bozuklukları hakkındaki bilgi de oldukça önemli olmasının nedeni yumurtlama zamanına yakın meninin intravajinal birikimin doğurganlık için çok önemli olmasıdır (Barak & Baker, 2000). Bunlarla birlikte, yapılan çalışmalar infertilite tanısı konmuş partnerlerde tedavi sürecinin strese neden olduğu ve bu stresin cinsel işlev bozukluklarına da neden olabileceği gösterilmiştir (Bayar et al., 2014).

İnfertilitede her iki partneri de etkileyen ortak parametrelerden en önemlisi yaş faktörüdür. Geri dönüşü olmayan yaşlanma süreci, vücudun fizyolojik fonksiyonlarında ve adaptasyon yeteneğinde bir azalmaya işaret etmektedir. Bu durumdan zarar görecek sistemlerden biri de üreme sistemi olarak bilinmektedir (Vasilopoulos et al., 2019). Yaşlanma, üreme konusunda hem erkekleri hem de kadınları etkiler; ancak 35 yaşından sonra doğurganlıkta keskin bir düşüşe neden olduğu için kadınlar arasında infertilite daha erken bir dönemde başlamaktadır (Artini et al., 2018). Doğurganlıkta yaşa bağlı düşüş (anne yaşı etkisi), azalan gamet miktarı ve kalitesinin birleşik etkilerine bağlanmaktadır. Bununla birlikte, doğal olarak gebe kalmaya çalışan kadınlarla ilgili yakın tarihli bir çalışmada, folikül miktarındaki azalan belirteçlerin infertilite ile ilişkili olmadığını bulunmuştur (Steiner et al., 2017). Bu bulgular, doğurganlıktaki üreme yaşıyla ilişkili

düşüşün birincil faktörünün nicelik değil, gamet kalitesi olduğu vurgulamaktadır. Yaşla birlikte gamet kalitesinin düşmesine birincil katkıda bulunan, mayoz sırasında anöploidi veya yanlış kromozom ayrımıdır. Anöploidinin mayotik kökenleri çok sayıda, karmaşık ve birbiriyle ilişkili olmaktadır. Rekombinasyon alanlarındaki değişikliklerin yaşlanma ve anöploidi ile ilişkili olması bu durumun güzel bir örneğidir (Webster & Schuh, 2017). Gamet kalitesindeki yaşlanmaya bağlı düşüşe yapılan bu mayotik katkılar ek sitoplazmik değişikliklerden kaynaklanabilir veya birleşebilmektedir. Örneğin, mitokondriler morfolojiyi değiştirip, mitokondriyal DNA hasarını artırır ve yaşla birlikte fonksiyonunu azaltmaktadır (Duncan & Gerton, 2018; Nakagawa & FitzHarris, 2017).

Biyolojik yaşlanmanın belirleyicisi, telomer uzunluğu (TL) ve DNA metilasyon düzeyleridir (Pfeiffer & Lingner, 2013). Telomerler, kromozom uçlarında bulunan tek zincirli DNA dizileridir. Her hücre bölünmesinde telomerlerde yaklaşık 50 - 150 nükleotid kadar kısalma görülmektedir (Şekil 6) (Jørgensen, Fedder, Koelvraa, & Graakjaer, 2013). Dr. Leonard Hayflick tarafından 1961'de, özellikle fibroblastlar olmak üzere, birçok insan kültür hücresinin 40 - 60 kez bölünebildiği, bu sayıdan sonra bölünmeyi durdurdukları öne sürülmüştür (Hayflick & Moorhead, 1961). Bu sınır ortalama 50 bölünme olarak belirlenmiş ve Hayflick sınırı (Hayflick Limiti) olarak adlandırılmıştır. Hayflick sınırının sonuna doğru, hücre çoğalması yavaşlamaya başlar ve bir noktaya ulaşınca durur. Bu aşamada hücreler, hücrelerin dinlenme fazı olan ve hiçbir şekilde çoğalma mekanizmalarının belirlenmediği G0 fazına girmiş olup; bu durum geri dönüşümsüzdür (Güneş, 2018). Bu mekanizma yaşlanma ve yaşa bağlı kronik hastalıkların önde gelen nedenidir. 2009 yılında Blackburn, Greider ve Szostak'ın Nobel ödülüne layık görülen, telomer uzunluğunun hesaplanabilirliği keşfi, biyolojik yaşla beraber gonadal yaşın da hesaplanmasında ve doğurganlık yaşının tahmininde fikir verici olmuştur (Jones, Goodman, & Kobor, 2015; Vasilopoulos et al., 2019)



Şekil 6. *Hücre Bölünmesinde Telomerlerin Rolü (Hayflick Limiti). (https://www.anti-aging.com.tr/blog/yaslanmayi-kontrol-edebilir-miyiz.html).*

Erkeklerde kısalmış telomerler, germ hücrelerinin apoptozisine neden olurken, kadınlarda mayotik arrest ile sonuçlanmaktadır (Thilagavathi, Venkatesh, & Dada, 2013). Gebe kalma zamanında baba yaşının önemini ortaya koymaya odaklanan çalışmalarda, genç ve yaşlı erkekler arasında telomer uzunluğunda önemli bir değişiklik olmadığı bildirilmiş (Jørgensen et al., 2013) olup; spermatogoniumlardan spermatozoalara doğru erkek germ hücrelerinin gelişimi sırasında telomer uzunluğunun arttığı gözlenmiştir. Bu durumun telomeraz aktivitesi ekspresyonu ile spermatogenez arasında zıt korelasyon olduğunun üzerinde durulmaktadır (Achi, Ravindranath, & Dym, 2000; Antunes et al., 2015). Genetik faktörlere ek olarak, uyku düzeni, yeme alışkanlıkları, spor hayatı, stres, sigara kullanımı gibi yaşam tarzını ve kalitesini belirleyen durumlar da telomer uzunluğunu etkileyen ve kronik hastalıklara yakalanma riskini arttırabilecek önemli faktörler arasında yer almaktadır (Thilagavathi et al., 2013; Tsoukalas et al., 2019).

Günümüzde insanların biyolojik yaşını belirleyebilecek güvenilir moleküler yöntemler henüz bulunamadığından, DNA metilasyon profillerine dayanarak insanlar için yaşlanma oranları tahminleri geliştirilmiştir (Petkovich et al., 2017; Weidner et al., 2014). Memeli genomunda DNA metilasyonu, bir metil grubunun sitozinin C5 pozisyonuna transferini içeren epigenetik bir mekanizma olarak tanımlanır ve bu işlemlerin çoğunluğu guanin nükleotid veya CpG bölgelerinden önce gelen sitozinlerde meydana geldiği düşünülmektedir (Moore, Le, & Fan, 2013). Yenidoğan kanında, DNA metilasyon düzeyleri yaşam süresi boyunca diğer çoğu noktada gözlenenden daha düşüktür (Martino et al., 2013). İnsan gelişim sürecinde DNA metilasyon seviyelerinin hızla arttığı ve daha sonra hem beyinde hem de kanda yetişkinlikle beraber stabil olduğu

bildirilmektedir (Alisch et al., 2012; Lister et al., 2009). DNA metilasyonunun erkek üreme organı gelişimini, spermatogenezini ve cinsel davranışını etkilediği bildirilmiştir (Cisneros, 2004). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, sperm DNA metilasyonundaki derin değişikliklerin özellikle artan yaşla beraber doğurganlık üzerinde olumsuz etkileri vurgulanmıştır; etki sadece gametlerde kalmayıp, aynı zamanda embriyonik gelişim ve doğan yavrulardaki hastalıkları da etkilemektedir (Jenkins, Aston, Pflueger, Cairns, & Carrell, 2014). Oositlerde de, anne yaşı DNA metilasyonunda düzensizliği indüklemektedir (Hamatani et al., 2004; Menezo, Silvestris, Dale, & Elder, 2016).

2.6. Kadın İnfertilitesi

Kadın infertilitesinin nedenleri arasında servikal, uterinal, tubal, ovaryan ve endometriozis gibi peritoneal faktörler bulunmaktadır (Thurmond, 2003). Doğal gebeliği engelleyen faktörler arasında ovaryan başarısızlık, tubal tıkanıklık ya da uterusun olmaması gibi genetik nedenler ve genetik gelişim bozukluklarının yanında endokrin ve immünolojik nedenler, enfeksiyonlar, psişik faktörler, stres ve kilo sorunları sayılabilmektedir (Forti & Krausz, 1998). İnfertilite, önceki müdahaleler ve cerrahiden de kaynaklanabilmekte olup (Beke, 2019); bu durum gebelik kaybıyla birikte diğer obstetrik komplikasyonları da beraberinde getirmektedir (Abrao, Muzii, & Marana, 2013).

Bir kadının doğurganlık yaşı, hayatının büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Dismenore, endometriozis ve premenstrüel sendrom (PMS) gibi menstrüel bozukluklar kadınların yaşamları üzerinde ciddi etkilere sebep olabildiği için bu sorunları teşhis ve onları en uygun şekilde tedavi etmek gerekmektedir (Aguilar-Aguilar, 2021). Bu nedenle öncelikle hastadan anamnez alınır; infertilite süresi, varsa daha önce kullanılan kontrasepsiyon yöntemleri, seksüel öykü, koitus sıklığı, varsa önceki gebelik bilgileri, adet ve adet başlangıcından bu yana menstrual siklus düzeni ve karakteri, gonadal fonksiyonları etkileyen tiroid hastalıkları, daha önceden geçirilmiş cerrahi işlemler (pelvik, abdominal), sigara, alkol ya da sürekli kullanılan ilaçlar, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, androjenik deri değişiklikleri, endometriozis bulguları, dismenore ve disparoni varlığı, anormal PAP smear sonuçları, ailede erken menopoz, infertilite ve anomalili doğum öyküsü bilgileri kaydedilir (Uzunlar, 2019; Yumru A.E, 2011).

Dismenore, adet dönemi pelvik ağrısı olarak tanımlanır ve üreme çağındaki kadınların dörtte üçünü etkileyen jinekolojik bir bozukluktur (Smith et al., 2016). Dismenorenin çoğu endometriozis, uterin miyom, uterin anomalisi gibi hastalıklara dayanır (Obata & Hoshiai, 2001). PMS, menstrual siklusun luteal fazı sırasında ortaya çıkan ve menstruasyonun başlamasıyla hızla düzelen somatik, bilişsel, duygusal ve davranışsal bozukluklar olarak tanımlanmaktadır (Parker, 1994; Yılda A.A, 2018). En sık görülen semptomlar; duygu bozuklukları, huzursuzluk, ödem ve meme hassasiyetidir. Semptomlar intihara kadar götürücü ve başkalarına karşı şiddet hareketlerine sebep olacak kadar önemli olabilmektedir (F. C. Baker & Driver, 2007; Erbil N, 2011). Disparoni, ağrılı cinsel ilişki olarak tanımlanır. Pelvik taban kas ağrısı (vajinismus), interstisyel sistit, dış genital ağrısı (vulvodini) ve endometriozis gibi tibbi durumları içeren oldukça geniş bir spektruma sahiptir. Duygusal, ilişkisel ve davranışsal faktörler de bu hastalığa katkıda bulunmaktadır (Furukawa, Patton, Amato, Li, & Leclair, 2012). Doğru alınan anamnez ışığında fiziksel ve jinekolojik muayeneler sonrası uygulanacak tedavi tekniklerine geçilir.

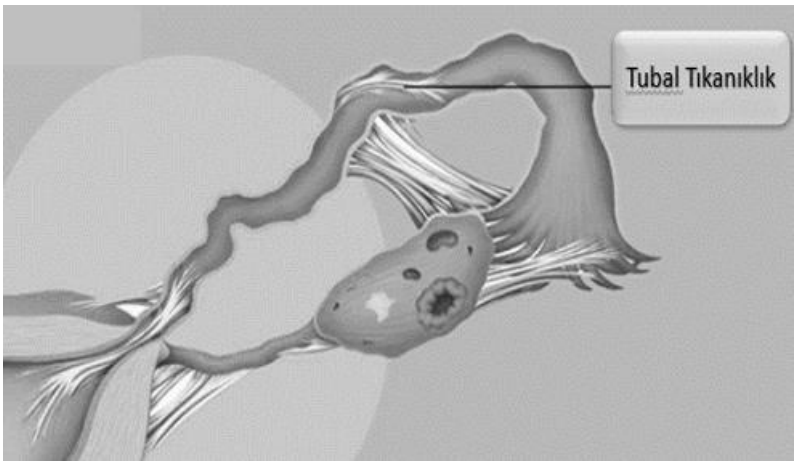
Fiziksel muayenede; ağırlık kontrolü ile vücut kitle indeksi (BMI) belirlenmelidir (normal BMI aralığı:18,5-25 kg/m2). Çünkü obezite kadın doğurganlık süresini olumsuz etkileyerek uzatmaktadır. (Best & Bhattacharya, 2015; Broughton & Moley, 2017). Sekonder seks karakterlerine bakılmalı (saç dağılımı, meme gelişimi, spontan ve manuel olarak indüklenen galaktore, dış cinsel organların muayenesi), androjen hakimiyeti olup olmadığı incelenmeli, tiroidde nodül ve hassasiyet sorgulanmalıdır (Yumru A.E, 2011). Kardiyovasküler, solunum ve gastrointestinal sistemler gebelik planlamadan önce dikkatlice incelenmektedir (Forti & Krausz, 1998).

Jinekolojik muayenede; spekulum muayenesi ve pelvik muayene ile anatomi mutlaka değerlendirilmelidir. Vagina ve serviks ayrıntılı bir şekilde araştırılmaktadır (Yumru A.E, 2011). Ultrasonografi (USG), abdominal ve transvaginal USG, endometrial, uterin ve adneksiyal patolojilerin ayırıcı tanısında yardımcı olmaktadır. Ayrıca ovulasyon ve folikül takibinde de sıklıkla kullanılmaktadır (Brännström et al., 1998).

2.7. Kadın İnfertilitesinin Nedenleri

2.7.1. Tubal Faktör

İnfertilitenin en sık nedenlerinden biri olan tubal ve periton patolojisi, kadınlar arasında bilinen infertilitenin %30-35'ini oluşturmaktadır (Miller, Weinberg, Canino, Klein, & Soules, 1999). Tubal infertilitenin en yaygın nedeni olan pelvik inflamatuar hastalık (PID), genellikle Chlamydia trachomatis enfeksiyonlarının bir sonucudur (Abrao et al., 2013; Choe et al., 2021). Tubal nedenlerden diğerleri arasında tıkanmış veya şişmiş fallop tüpleri, önceki cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (STI'ler), yırtılmış apandisit ya da karın ameliyatı öyküleri bulunmaktadır. Yapısal rahim ve/veya servikal anormallikler, döllenmiş yumurtanın rahim içine geçişini ve/veya implantasyonunu engelleyen fibroid adı verilen iyi huylu tümörlerin büyümesini içermektedir (Şekil 8) (Stahlman & Fan, 2019).



Şekil 7. *Tubal Tıkanıklık (https://motherababy.com/images/blocks.jpg)'den değiştirilerek alınmıştır.*

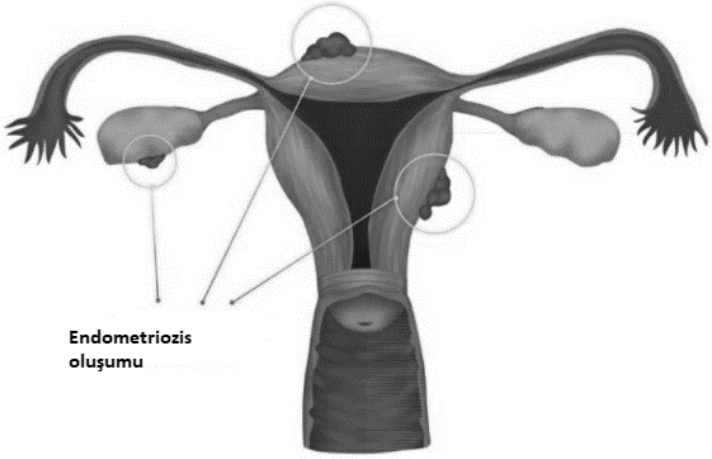
Tubal açıklığı değerlendirmek için histerisalpingografi (HSG) genellikle erken foliküler fazda yapılmaktadır. Hem yanlış negatif hem de yanlış pozitif sonuçlar bildirildiği için daha invaziv ve pahalı yöntem olan laparoskopi ile tubal açıklığın daha fazla araştırılması sağlanabilinmektedir. Laparoskopi, HSG'nin aksine, enflamatuar kökenli veya endometriozis nedeniyle peritubal yapışıklıkların tanımlanmasını kolaylaştırmaktadır (Forti & Krausz, 1998).

IVF uygulanan kadınlar arasında, tubal hastalığı olanların düşük yapma ve olumsuz perinatal sonuçlara sahip olması yani erken doğum ve düşük doğum ağırlığında

(LBW) bebek dünyaya getirmesi riskinin arttığı sonucuna varılmıştır (Kawwass et al., 2013).

2.7.2. Endometriozis

Üreme çağındaki kadınların yaklaşık % 10-15'i endometriozis tarafından etkilenir ve bu da genellikle kısırlığa yol açmaktadır (Máté, Bernstein, & Török, 2018). Endometriozis uterusun dışında endometriyal benzeri dokunun (bezler ve stroma) varlığı olarak tanımlanmaktadır (Şekil 7). Bu durum kronik inflamatuar reaksiyona neden olmak ile birlikte; skar dokusunu ve pelvik anatomisini bozabilecek yapışıklıkları da beraberinde getirmektedir. (Kennedy et al., 2005). Bu nedenle endometriozis birçok kadında doğurganlığı etkileyen bir hastalık şeklidir (Brosens, 1991).



Şekil 8. *Endometriozisin uterusta yerleşimi (https://fertile.com/endometriosis-and-infertility/)'den değiştirilerek alınmıştır.*

Yapılan bir çalışmada 100 infertil hastanın 21'inde endometriozis görülmekte olup; 11'inde hafif, 8'inde orta ve 2'sinde şiddetli olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubunun oluşturduğu 200 hastanın sadece 4'ünde görülmüş ve hafif olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışmaya göre endometriozis, infertil hastalar arasında daha sık görüldüğü ve daha sıklıkla da şiddetli olduğu savunulmaktadır (Strathy, Molgaard, Coulam, & Melton, 1982).

2.7.3. Polikistik Over Sendromu (PCOS)

Overlerden oosit salınmasını engelleyen bir endokrin sorun olan PCOS (Hart, 2008), üreme çağındaki infertil kadınların %5-10'unu etkilemektedir (Lebbi et.al., 2015).

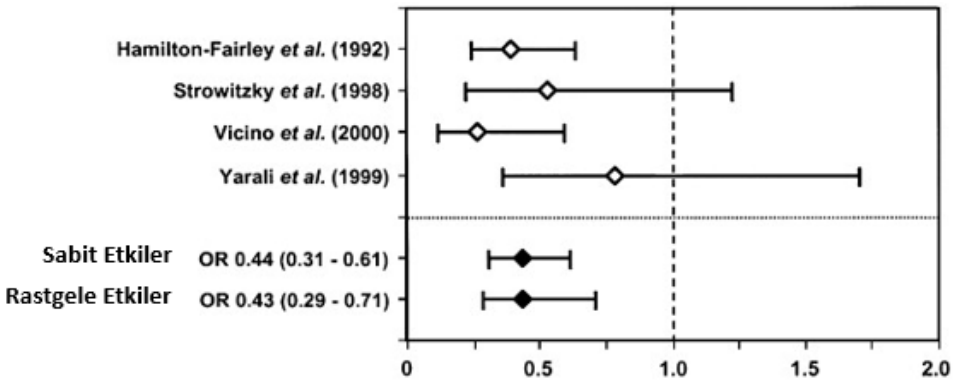
PCOS'li kadınlarda, üreme yetmezliği için risk faktörlerini belirlemeli ve tedavi başlamadan önce bu riskler düzeltmelidir ("Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome," 2008). PCOS'li kadınlarda çoklu folikül gelişimi olduğu için, gonadotropin tedavisinin kullanıldığı ovulasyon indüksiyon yöntemi uygulanmaktadır (Baird, 1987). Bu yöntemde amaç, sınırlı sayıda folikül oluşturmak için yeterli süre boyunca FSH'nin uygun bir eşik dozuyla folikül büyümesinin başlatılması ve sürdürülmesinin sağlanabilmesidir (Baird, 1987; Balen et al., 2006; "Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome," 2008).

PCOS tedavisinde ayrıca, klomifen sitrat (CC) (Imani, Eijkemans, te Velde, Habbema, & Fauser, 1998, 1999) ve laparoskopik over sondajı (LOD) (Gjønnaess, 1994) gibi tedaviler uygulanmaktadır. LOD'nin yaygın tekniği monopolar elektrokoter (diatermi) veya benzer sonuçlara sahip lazer kullanımıdır (Farquhar, Brown, & Marjoribanks, 2012; Lebbi et al., 2015).

2.7.4. Obezite

Obezitenin tayininde kullanılan Vücut Kitle İndeksi (BMI), vücut yağı tahmini sağlamak için bir kişinin ağırlığını ve boyunu kullanan istatistiksel bir indekstir (Weir & Jan, 2021). WHO kriterlerine göre BMI; 25- 29,9 kg/m^2'den büyük veya eşit olan hastalar fazla kilolu, 30 kg/m^2'den büyük veya eşit olan bireyler obez olarak değerlendirilmektedir (Kuczmarski & Flegal, 2000).

Aşırı kilolu ve obez kadınlarda hipotalamik-hipofiz-yumurtalık ekseninin düzensizliği nedeniyle yumurtlama disfonksiyonu görülme olasılığı yüksektir (Şekil 9). Obezitenin anovülasyon (Pasquali, Pelusi, Genghini, Cacciari, & Gambineri, 2003), gebelik kaybı (Frøen et al., 2001) ve geç gebelik komplikasyonları (preeklampsi, gestasyonel diyabet vb.) ile ilişkili olduğu da bilinmektedir (Boomsma et al., 2006). Obezitenin, mitotik iğ oluşumu ve mitokondriyal dinamikleri bozulmuş olan oosit ve preimplantasyon embriyosunu etkilediği de görülmektedir (Broughton & Moley, 2017).



Şekil 7. *Gonadotropin ovulasyon indüksiyonunda obez ve obez olmayan ile obezite ve ovulasyon oranı arasındaki ilişki (odds oranı ve %95 güven aralığı ile) (Mulders, Laven, Eijkemans, Hughes, & Fauser, 2003)'dan değiştirilerek. Alıntı yapılan çalışmalar: (Hamilton-Fairley, Kiddy, Watson, Paterson, & Franks, 1992; Strowitzki, Seehaus, Korell, & Hepp, 1998; Vicino et al., 2000; Yarali, Bukulmez, & Gurgan, 1999).*

Etnik kökene ve coğrafi bölgeye göre değişebilen obezitenin varlığının ve merkezcil dağılımının bilinmesi, ayrıca tüm kadınlarda folik asit takviyesi ve kilo verme ile sigara bırakma tavsiyesi zorunludur ("Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome," 2008).

2.7.5. Prematüre Over Yetmezliği (POF)

Amenore (adet görememe), hipergonadotropik hipogonadizm ve infertilite ile başvuran 40 yaşından küçük kadınlar için over fonksiyon kaybı olarak tanımlanmaktadır (Jankowska, 2017; Rossetti, Ferrari, Bonomi, & Persani, 2017; Yatsenko & Rajkovic, 2019). İnfertilite, oosit maturasyonunun durması ve haploid bir zigot üretememe veya sorunlu bir zona pellucida nedeniyle fertilizasyon başarısızlığından da kaynaklanabilir (Yatsenko & Rajkovic, 2019). Ayrıca infertilitenin ötesinde, hormon kusurları ciddi nörolojik, metabolik veya kardiyovasküler sonuçlara neden olabilir ve osteoporozun erken başlamasına da neden olabilmektedir (Beck-Peccoz & Persani, 2006).

POF, foliküler gelişimdeki anomalilere bağlı olarak sık görülen ve heterojen bir hastalıktır (20 yaş altındaki kadınlarda 1:10 000; 30 yaşın altında 1:1000; 35-40 yaş arası kadınlarda 1:100) (Franić-Ivanišević et al., 2016; Guerri et al., 2019). %74-90 oranında hastalarda nedeni bilinememektedir (Vujović et al., 2012). Genetik açıdan en belirgin nedeni, ikinci X kromozomunun tam ya da bir kısmının kaybı ile meydana gelen Turner Sendromu'dur. Turner Sendromu tipik olarak ilk adet döngüsü öncesinde klinik olarak

belirgin olan en şiddetli ve geri dönüşü olmayan POF ile sonuçlanmaktadır (Santoro, 2003).

40 yaşın altında (POF) ve 41 ila 44 yaşları arasında (erken menopoz-EM) meydana gelen gonadotropinlerin yükseldiği ikincil amenore, genel popülasyondaki kadınların % 1-2'sini ve % 5'ini etkiler (Vegetti et al., 2000). EM nedenleri arasında da genetik bozukluklar, immünolojik ve metabolik bozukluklar, sigara kullanımı ve kemoterapötik ilaçların kullanımı sayılabilir (Okeke, Anyaehie, & Ezenyeaku, 2013).

2.8. Erkek İnfertilitesi

Erkek infertilitesi, tüm infertil vakalarının % 30 ile % 40'ına katkıda bulunan bir faktör olmakla beraber infertilite vakalarının yaklaşık % 20'lik bir oranından tek başına sorumludur (Hull et al., 1985). Erkek ve kadın nedenleri sıklıkla bir arada var olduğundan, her iki partnerin de infertilite açısından araştırılması ve birlikte yönetilmesi önemlidir. Genel olarak erkek faktörü, tüm infertilite vakalarının yaklaşık % 50'sine önemli ölçüde katkıda bulunur (Leslie, Siref, Soon-Sutton, & Khan, 2021).

Erkek infertilitesi anatomik veya genetik anormallikler, sistemik veya nörolojik hastalıklar, enfeksiyonlar, travmalar, iyatrojenik yaralanmalar, gonadotoksinler ve sperm antikorlarının gelişiminden kaynaklanabileceği gibi (Katz, Teloken, & Shoshany, 2017); düşük sperm üretimi (oligospermi), zayıf sperm hareketliliği (astenospermi) veya anormal sperm morfolojisi (teratospermi)'nden de kaynaklanabilmektedir (Peter N. Schlegel & Girardi, 1997).

Bir erkeğin en az bir yıllık korunmasız ilişki içinde, doğurgan bir kadınla gebelik elde edememesi durumunda erkek hastanın da taranması esas olarak alınmaktadır (Leslie et al., 2021). Erkek partner için öykü, fizik muayene, endokrin değerlendirme ve semen analizi de önemlidir. Çeşitli yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin erkek doğurganlığı üzerinde olumsuz bir etkisi de olabilmektedir (Katz et al., 2017).

Erkek infertilitesi, çok çeşitli bozuklukları kapsayan çok yönlü bir sendromdur (Poongothai, Gopenath, & Manonayaki, 2009). Genellikle erkek partner fiziksel bir muayene olmadan, sadece ufuk açıcı parametrelere dayanarak doğurgan olarak kabul edilmektedir. Ancak bu davranış hem kesin tanı konmasında hem de olası spesifik infertilite tedavisinde gecikmeye yol açabilmektedir (Cocuzza, Alvarenga, & Pagani, 2013; Pastuszak, Sigalos, & Lipshultz, 2017). Penis anatomisi, virilizasyon derecesi,

testis ve epididimal özellikler (yani varlığı, boyutu), vas deferens varlığı, varikosel varlığı, dijital rektal muayenede anormallikler, önceki kasık, skrotal, pelvik veya abdominal cerrahinin varlığı fizik muayenenin temel hedefleri arasında yer almaktadır (Katz et al., 2017).

Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM) tarafından yapılan uygulama beyanları, tüm infertil çiftlerde erkek bireylerin ayrıntılı fiziksel muayenesini ve sperm analizlerinden oluşan ilk değerlendirmesini önermektedir. Örneğin; ASRM "İnfertil bir çiftte erkek partnerin en azından ilk tarama değerlendirmesi ve en az bir sperm örneğinin üreme öyküsü ve analizini içermelidir." kuralını koymaktadır ("Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion," 2015; Jungwirth et al., 2012).

Erkek doğurganlığının hem geri döndürülebilir hem de geri dönüşü olmayan koşullar da dahil olmak üzere çeşitli nedenleri vardır. Bunlar arasında (Leslie et al., 2021; Winters & Walsh, 2014);

- Endokrinolojik nedenler - konjenital GnRH hormon eksikliği (Kallmann sendromu),
- Konjenital ürogenital anormallikler - olmayan, işlevsiz veya tıkalı epididimis, vas deferens konjenital anormallikleri, inmemiş testisler, boşalma kanalı bozuklukları (kistler),
- Edinilmiş ürogenital anormallikler - vas deferens bilateral tıkanıklığı veya ligasyonu, varikosel, retrograd ejakülasyon
- Genetik nedenler – lartegener sendromu, kistik fibrozis, klinefelter sendromu
- İmmünolojik nedenler - lenfositik hipofizit, hemokromatoz, sarkoidoz, histiositoz, tüberküloz, mantar enfeksiyonları, hemoliz
- Ürogenital sistem enfeksiyonları - bilateral orşiektomi, frengi, tekrarlayan ürogenital enfeksiyonlar, prostatit, klamidya
- Cinsel işlev bozukluğu - erken boşalma, anejakülasyon, erektil disfonksiyon ve seyrek cinsel ilişki
- Maligniteler - sellar kitleler, hipofiz tümörleri, kraniyofarinjiomlar ve bu durumlara cerrahi veya radyasyon tedavisi, testis tümörleri veya aşırı androjenlere yol açan böbreküstü tümörleri
- İlaçlar veya uyuşturucular - kannabinoidler, opioidler, psikotrop ilaçlar, GnRH analogları, ekzojen testosteron veya androjenik steroid takviyesi vs,

- Çevresel toksinler - insektisitler, mantar ilaçları, pestisitler, sigara, aşırı alkol,
- İdiyopatik - meni parametrelerinin normal olduğu ancak açıklanamayan durumlar bulunmaktadır.

Erkek infertilitesi, gebeliğe yardımcı olabilecek tıbbi müdahalelere dayanarak da sınıflandırılabilir (Barak & Baker, 2000; Leslie et al., 2021). Genel olarak üç gruba ayırabiliriz. Bunlar;

1. Tedavi edilemeyen erkek infertilitesi % 12 oranında görülmektedir. Primer seminifer tübül yetmezlik, bilateral orşiektomi, sertoli cell only sendromu (germinal aplazi).
2. Tedavi edilebilir erkek infertilitesi ise % 18'dir. Obstrüktif azoospermi, boşalma kanalı ve prostat orta hattı kistleri, gonadotropin eksikliği, cinsel işlev bozuklukları, sperm otoimmünitesi, varikoseller ve geri dönüşümlü toksin etkileri,
3. Tedavisi üremeye yardımcı teknikleri ile mümkün olabilecek erkek infertilitesi ise % 70'dir. Oligozoospermi (sperm yoğunluğunun 15milyon/ml'den az olması), astenozoospermi (sperm hareketliliğinin %32'den az olması), teratozoospermi (morfolojinin %4'ün altında olması) ve fonksiyonel kusurları olan normospermik hastalarıdır.

Erkek hastanın değerlendirilmesinde semen analizi en önemli test olmakla birlikte, bir erkeğin fertilitesinin kesin belirtisi değildir. Anormal test sonuçları olan bireyler aslında gebelik elde edebilir ve tersine, referans aralığında sonuçları olan bireylerse gebelik getiremeyebilir (Cooper et al., 2010; Katz et al., 2017). Semen örneği alınırken hastanın en az 3 günlük cinsel perhizli olması istenmektedir. Alınacak semen örnekleri sayısı en az iki olmalı ve bu alınan örnekler de iki haftadan fazla arayla değerlendirilmelidir. Bu durumun nedeni sperm analizlerindeki yüksek değişkenlik derecelerinin önüne geçmek olarak gösterilmektedir (5., 2010; Lotti & Maggi, 2015; P. N. Schlegel, 2004).

2010 yılında WHO, infertil erkeğin tanısı için sperm analizi kılavuzlarını değiştirmişti (Cooper et al., 2010) ancak 2021 Şubat ayında bu parametrelere yeni güncellemeler yapıldı. Bu çalışmada 3500'den fazla kişiden gelen veriler analiz edilmiş ve şimdilerde referans değerleri 16 milyon spermden fazla, hareket durumu da %30 ve üzerinde progresif hareketliliğin yanısıra, toplam hareketlilik de %42 ve üzerine çekilmiştir (Campbell et al., 2021). Bahsi geçmeyen diğer parametreler 2010 yılı parametreleriye

aynı kalmıştır. Tablo 1'de belirtilen kabul edilebilir referans aralığı içindeki tüm sperm parametreleri için normospermi tanımı yapılmaktadır.

Tablo 1. WHO - 2020 kriterlerine göre belirlenen semen normal değerleri (Campbell et al., 2021)'den değiştirilerek alınmıştır.

Hacim	≥1,5mL
Ph	≥7,2
Sperm Konsantrasyonu	≥16milyon/mL
Toplam Sperm Sayısı	≥39milyon
Toplam Hareketlilik	≥42%
Progressif Hareketlilik	≥30%
Canlılık	≥58%
Normal Morfoloji	≥4%
Lökosit	<1,0 x 10^6/mL

2.9. Erkek İnfertilitesinin Nedenleri

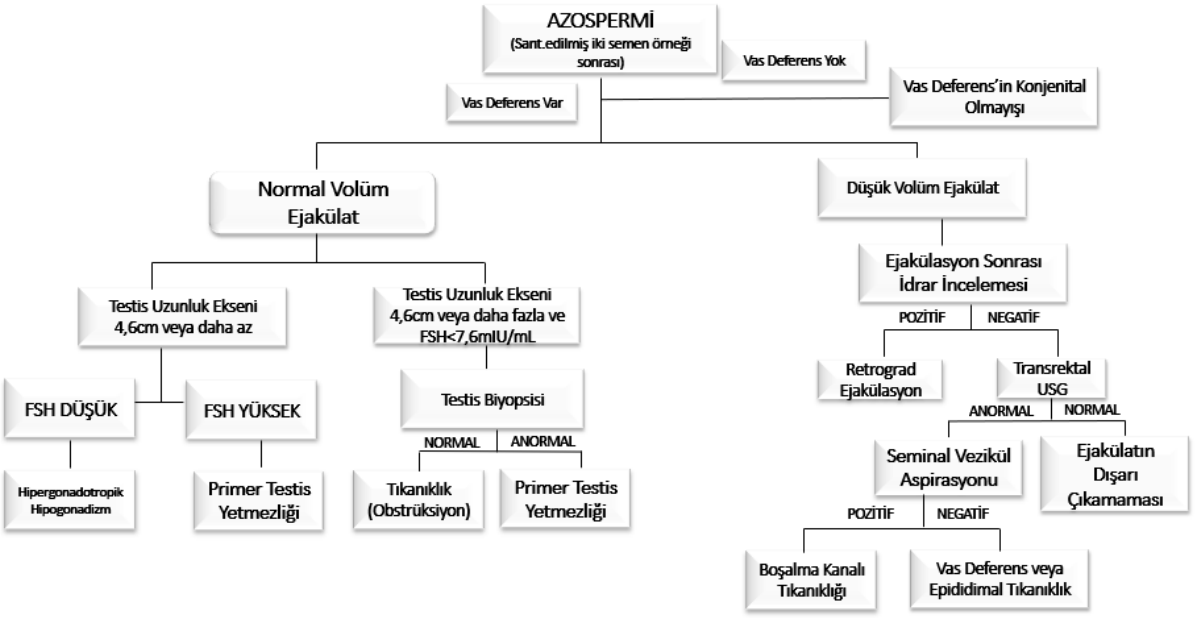
2.9.1. Azospermi

İnfertilite kliniğine başvuran erkek hastaların %10-15'inde görülür (Jarow, Espeland, & Lipshultz, 1989; Wosnitzer & Goldstein, 2014). Bu tanı, lam-lamel preparatı incelemesinde sperm görünmeyen ejakülatın, yüksek devirde santrifüj edilip incelenmesi sonrası konur (5., 2010). Azoospermili erkeğin değerlendirilmesinde en önemli parametreler semen analizi ve serum hormon seviyeleridir. Semen analizinde düşük pH (<7,2) veya fruktoz yokluğu varsa, sırasıyla transrektal ultrason (TRUS) ve fizik muayene ile boşalma kanalı tıkanıklığı veya konjenital vas deferens yokluğu düşünülmeli ve araştırılmalıdır. Azoospermili erkek için ek araştırmalar karyotip ve Y kromozomu mikrodelesyon testi gibi genetik testleri içerir (Flannigan, Bach, & Schlegel, 2017). Azospermi, her biri farklı nedenlere ve sonrasında tedavilere sahip Obstrüktif Azospermi (OA) ve Obstrüktif Olmayan Azospermi (NOA) olarak sınıflandırılır (Şekil 10) ("The management of obstructive azoospermia: a committee opinion," 2019).

Obstrüktif Azospermi (OA): Bu grup hastalar, azoospermili hastaların % 40'ını oluşturmaktadır. OA, vas deferens, epididimler ve boşalma kanalları arasındaki herhangi bir yerde (enfeksiyon, konjenital vs nedenden dolayı) dışarı açılan kanalların tıkanması

sonucu ortaya çıkmaktadır. Yine de bu duruma, normal ekzokrin ve endokrin fonksiyonun korunmasıyla beraber testislerde normal spermatogenez eşlik etmektedir ("The management of infertility due to obstructive azoospermia," 2008; Wosnitzer & Goldstein, 2014). Bu hastalar, öykü / fizik muayene, laboratuvar testleri, genetik (konjenital OA için Kistik Fibrozis Transmembran Regülatörü (CFTR) mutasyonu) ve görüntüleme çalışmalarının bir kombinasyonu ile teşhis edilmektedir (Wosnitzer & Goldstein, 2014). Kistik fibrozis (KF) otozomal resesif bir gen hastalığıdır. KF hastalarının %95'inde OA'ya neden olan, KF'nin erkek genital organları üzerindeki vas deferensin konjenital olarak bilateral yokluğudur (Jiang et al., 2017). OA tedavi seçenekleri arasında çiftin doğal olarak gebelik elde edebileceği tıkanıklığın cerrahi yol ile düzeltilmesi, spermin epididimden veya testislerden doğrudan alınarak, invitro fertilizasyon (IVF) yada intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yöntemlerinden birine başvurmak tercih edilmektedir ("The management of infertility due to obstructive azoospermia," 2008).

Obstrüktif Olmayan Azospermi (NOA): NOA, kısırlığın en şiddetli şeklidir (Tradewell & Masterson, 2021). Bu hastalar, testislerinde spermatogenez yetmezliği sebebiyle ejakülasyon sonrası preparatlarında sperm bulunamayan hasta grubudur (Peña, Kohn, & Herati, 2020). Tüm infertil hastaların %10'unu, azospermili hastaların da %60'ını oluşturan NOA, multifaktöryel bir bozukluktur (Jarow et al., 1989; Kumar, 2013; Nakamura et al., 2017). Yapılan hormon analizi, NOA'nın daha doğru değerlendirilmesi için en gerekli prosedürdür ve iki önemli işleve hizmet etmektedir. Ya testislerde gonadotropinler tarafından yetersiz uyarılmayla, hipogonadotropizme (düşük FSH) sahip erkeklerin belirlenmesi şeklinde olmaktadır ya da tıbbi tedavinin ve cerrahi olarak sperm elde etmenin başarısının tahmin edilebilir olmasıdır (Kumar, 2013). Bir çok araştırma testis biyopsisinin, başarılı bir cerrahi sonrası sperm bulma olasılığının tahmini için gerekli olacağını söylüyor olsa da, doktorun kararını verdiği cerrahi işlem öncesi, tanı biyopsisi yapmak pratik olmayabilmektedir. Bu durumun temel nedeni hastanın iki ameliyat geçirmesi anlamına gelmesidir. İki ameliyat yapılması da hasta için maliyetin artması ve daha önemlisi olası komplikasyonlar anlamına gelebilir (Abdel Raheem et al., 2013).



Şekil 8. *Azospermi hastalarının değerlendirilme algoritması (Mickle, Milunsky, Amos, & Oates, 1995)'den değiştirilerek alınmıştır.*

2.9.2. Klinefelter sendromu (KS)

Erkek infertilitesinin en sık görülen kromozomal anormalliği ve NOA ile şiddetli oligospermilerin en yaygın genetik sebeplerden birini temsil etmektedir (Lanfranco, Kamischke, Zitzmann, & Nieschlag, 2004). 47, XXY karyotipi ile tanımlanır (Kanakis & Nieschlag, 2018). KS, testis fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek fetal hayatta başlayarak, bebeklik döneminde devam eden ve ergenlik boyunca hızlanan germ hücrelerinin kaybı, seminifer tübüllerin fibrozisine ve bunların yanı sıra Leydig hücrelerinin hiperplazisine yol açarak, küçük sert testislerle (tipik olarak < 3 ml) ve azospermi ile karakterize hale gelmektedir. Bu durum da hipergonadotropik hipogonadotropizmi beraberinde getirmektedir (Aksglaede et al., 2006; Høst, Skakkebæk, Groth, & Bojesen, 2014).

Bir zamanlar tedavi edilemez olarak kabul edilen KS'li erkekler artık baba olabilmek için çeşitli tedavi seçeneklerine sahiptir. Cerrahi başarıyı optimize etmek için, erken tanı ile beraber hormonal manipülasyon ve sperm elde etme zamanlaması da dahil olmak üzere cerrahi tekniğin iyiliği kadar, androloji / embriyoloji laboratuvarları ekibinin deneyimi de oldukça önemlidir. (Fainberg, Hayden, & Schlegel, 2019).

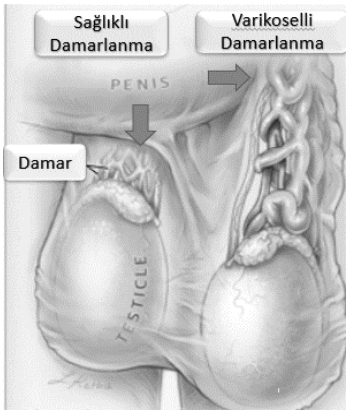
2.9.3. Hipogonadotropik Hipogonadizm (HH)

İnfertil erkeklerin yaklaşık % 1-2'sini etkileyen erkek kısırlığının nadir bir nedenidir. HH, hipotalamik veya hipofizer disfonksiyon, düşük/baskılanmış serum

gonadotropinleri ve klinik olarak testosteron eksikliği, oligospermi/azoospermi ve/veya azalmış testis hacmi olarak kendini gösteren testis fonksiyonu ile karakterizedir ("Management of nonobstructive azoospermia: a committee opinion," 2018).

2.9.4. Varikosel

Testislerin üzerindeki damarların genişlemesidir (Şekil 11). Varikosel erkeklerin % 20'sinde görülür ve genellikle ergenlik döneminde gelişip yaşla birlikte büyüyebilmektedir (Sasson & Kashanian, 2020) .Sperm kalitesi ve fonksiyonu üzerinde olumsuz etkiye sahiptir ve erkek kısırlığının düzeltilebilir en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir. Yine de varikoselli bazı erkekler müdahale etmeden bile çocuk sahibi olabilirler. (Jensen et al., 2017). Çoğunlukla sol testiste görülmesine rağmen, varikosel zaman zaman sağ testiste de olabilir (Barak & Baker, 2000).



Şekil 9. *Varikosel ile sağlıklı damarlanma arasındaki farklılık (Sasson & Kashanian, 2020)'dan değiştirilerek alınmıştır*.

Varikoselde en iyi tedavi yöntemi mikrocerrahidir (Sasson & Kashanian, 2020). Yapılan bazı retrospektif incelemeler, gebelik oranlarının varikosel ligasyonu ile iyileştiğini göstermiştir (Madgar, Weissenberg, Lunenfeld, Karasik, & Goldwasser, 1995). Ayrıca varikoselektomi uygulanan hastaların %32,9 'unda spontan gebelik sağlandığı, gözlem grubundaki hastaların ise sadece %13,9' unun spontan gebelik elde ettiği bildirilmiştir (OR 3.04, %95 CI 1.33–6.95) (Abdel-Meguid, Al-Sayyad, Tayib, & Farsi, 2011).

2.9.5. Retrograd Ejakülasyon (RE)

Ejakülasyon sırasında mesanenin sfinkter kasının kasılıp, boşalma refleksini oluşturacak kasın doğrudan veya ilaç kullanımına dayalı olarak zarar görmüş olması sebebiyle, ejakülatın mesaneye kaçması olarak tanımlanmaktadır (Gray, Zillioux,

Khourdaji, & Smith, 2018; Jensen, Joensen, Wiborg, Fojecki, & Fode, 2020). RE, nörolojik bir bozukluk, diabetes mellitus (Fedder, Kaspersen, Brandslund, & Højgaard, 2013) veya cerrahi prosedürlerle ilişkili komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır (Fedder, Carlsen, Jørgensen, & Jensen, 2021).

İnfertilite kliniğine başvuran hastanın, ejakülasyon sonrası verdiği ejakülat volümünün <1ml olması, hastanın RE olabileceğini düşündürür. Uygulanacak ICSI işlemi öncesi erkek hastaya, eşine uygulanacak yumurta toplama (OPU) işleminden 2 saat önce 500ml su içerisinde 7g çözülmüş bikarbonat çözeltisi içirilir. Hasta sperm verme işleminden hemen önce mesanesini boşaltır ve kendisine ayrılmış özel odada mastürbasyonla beraber boşalma hissi sonrası, verilmiş olan steril kaba idarını yapar. Sonrasında uygun santrifüj işlemleri ile androloji laboratuvarında spermler idrardan ayıklanır ve ICSI işlemine uygun hazır hae getirilir (Leiva, 2007).

2.10. Yaygın Olarak Yapılan Sperm Elde Etme Yöntemleri

Erkek hastanın mastürbasyon yoluyla çeşitli sebeplerden sperm veremediği durumlarda uygulanan yöntemlerdir. NOA'lı erkeklerde sperm doğrudan testislerdeki seminifer tübül içlerinden cerrahi olarak çıkarılır. Sperm bulma olasılığı bu erkekler için OA'lı erkeklere göre önemli ölçüde daha azdır, çünkü buradaki azoospermi spermatogenezin azalmasından kaynaklanmaktadır (Fedder et al., 2021). Sperm elde etmek için en yaygın yöntemler Tablo 2'de listelenmiştir (Bates & Bowling, 2013). Spermin alınma tekniğinin yada alındığı yerin (testis, epididim vs.) IVF/ICSI ile elde edilen gebelik oranları üzerinde önemli bir etkisi yoktur (Van Peperstraten, Proctor, Johnson, & Philipson, 2006). Canlı sperm elde edilebildiği sürece, ne tıkanıklık süresi (Nicopoullos, Gilling-Smith, Almeida, & Ramsay, 2004; Sukcharoen, Sithipravej, Promviengchai, Chinpilas, & Boonkasemsanti, 2000) ne de spermin hareketliliği IVF/ICSI ile elde edilen sonuçları etkilemez (Moghadam et al., 2005). Özelikle NOA'lı erkekler için altın değerinde cerrahi bir yöntem olan ve TESE'ye daha iyi bir alternatif olarak Schlegel ve Li tarafından 1999 yılında önerilen, mikroskop yardımıyla yapılan mikrodiseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu (mTESE) başarısı %70lere yakındır (P. N. Schlegel, 1999). MicroTESE, konvansiyonel TESE ile karşılaştırıldığında, daha az postoperatif komplikasyon ve testis fonksiyonu üzerinde olumsuz etkileri azalltmasıyla daha yüksek sperm alma oranına sahiptir (Dabaja & Schlegel, 2013).

Tablo 2. Sperm Elde Etme Yöntemleri

YÖNTEM	**KISALTMA**
Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu	MESA
Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu	PESA
Testiküler Sperm Aspirasyonu	TESA
Testiküler Sperm Ekstraksiyonu	TESE

2.11. Yardımla Üreme Teknikleri (ART)

Fertilizasyonun doğal yollarla gerçekleşemediği durumlarda, konunun uzmanı hekim tarafından hastaya uygulanacak uygun ovulasyon indüksiyonu ile laboratuvar ortamında gerçekleştirilen yöntemlerdir.

2.11.1. Intra Uterin Inseminasyon (IUI)

Servikal faktörler, orta derecede erkek faktörü, açıklanamayan infertilite, endometriozis ve hatta tubal faktör için seçilmiş hastalarda noninvaziv olup spontan gebeliğe en yakın ve etkili bir birinci basamak tedavi şekli olarak kabul edilmektedir (Karuppaswamy, Smedley, & Carter, 2009).

IUI tekniği zaman içerisinde, temelde aynı kalmış olsa da, stimülasyon protokolleri, gonadotropinler, sperm hazırlama teknikleri ve ultrason izleme konularındaki ilerlemeler sayesinde bu yöntem ile gebelik elde etmede umut verici başarı oranlarına neden olmaktadır. Bir IUI siklusunda dikkate alınması gereken sperm parametreleri arasında sperm işlem süresi, çalışılmış toplam motil (hareketli) sperm sayısı, işlemden sonra doğrusal hareketli sperm eldesi, sperm morfolojisi, IUI süresi ve 24 saat sperm sağkalım sayılabilmektedir (Yavas, 2004).

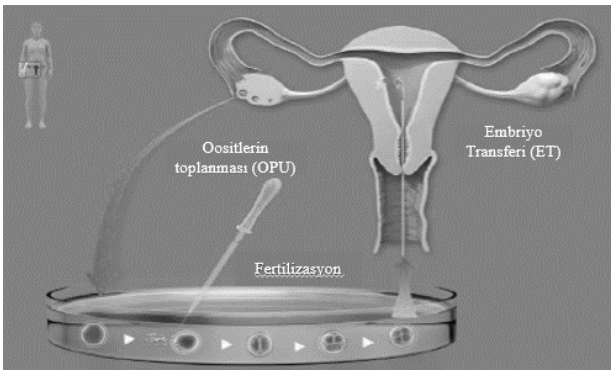
Bazı kadınlarda üreme sistemi tarafından salgılanan sperm hareketini etkileyen antikorların sperm geçişini bozabileceği ve fertilizasyonu engelleyebileceği görülmüştür. Bu yüzden antikora sahip kadınlarda IUI yöntemi efektif bir yöntem olamayacağı bildirilmiştir (Shibahara, 2009). Yine yaşla birlikte toplam antral folikül sayısının azaldığı (35 yaşından büyük ve antral folikül sayısı (AHB) 5'ten az olan) kadınlarda IUI uygulaması önerilmemektedir (Chang, 1998). Bu yüzden bu tür hastalara IVF/ICSI işlemi yapılması daha uygun bulunmuştur.

2.11.2. Klasik Invitro Fertilizasyon (IVF)

Başlangıçta doğal fertilizasyonun meydana geldiği yer olan tubaların onarılamaz hasarlarını atlamanın bir yolu olarak geliştirilen Invitro Fertilizasyon (IVF), günümüzde endometriozis, erkek faktörü, ve açıklanamayan infertilite de dahil olmak üzere çeşitli nedenlere bağlı infertilite tedavileri için yaygın olarak uygulanmaktadır (Choe et al., 2021). IVF büyüleyici, paradoksal bir alandır: çünkü sadece birincil veya sonradan edinilmiş infertilite sebepleriyle değil de artık günümüzde, önemli ölçüde, bebek doğurma planları geciken kadınlar için de umut oluşturmuştur (Ghoshal, 2018).

IVF yönteminde, overlerdeki oositler uygun gonadotropin dozlarıyla vücut içinde (in vivo) olgunlaştırılıp, planlanmış zamanda transvaginal yöntemle toplanmaktadır (OPU). Laboratuvar ortamına (invitro) alınan bu oositler ve onlarla eş zamanlı hazırlanmış spermler aynı kültür ortamına fertilize olmak üzere bırakılmaktadır. Rastgele fertilizasyonu beklenen oositlerden meydana gelen en iyi kalitedeki embriyonun, katater yardımıyla kadın uterusuna transferi sağlanmaktadır (ET) (Şekil 12) (Choe, 2021).

Jinekolog Patrick Steptoe ve Fizyolog Robert Edwards, IVF'den ilk canlı doğumu Temmuz 1978'de İngiltere'de bildirmiştir (Steptoe, 1978). Bu doğum, üreme tıbbında bir dönüm noktası niteliğinde olup daha sonra 2010 yılında Dr. Edwards'a Nobel Tıp Ödülü kazandırmıştır (Zhao, 2011). Özellikle erkek infertilitesinin şiddetli olduğu vakalarda IVF yöntemi yetersiz kalmış ve mikromanipülasyon (ICSI) yöntemleri geliştirilmiştir (Palermo, 1992).

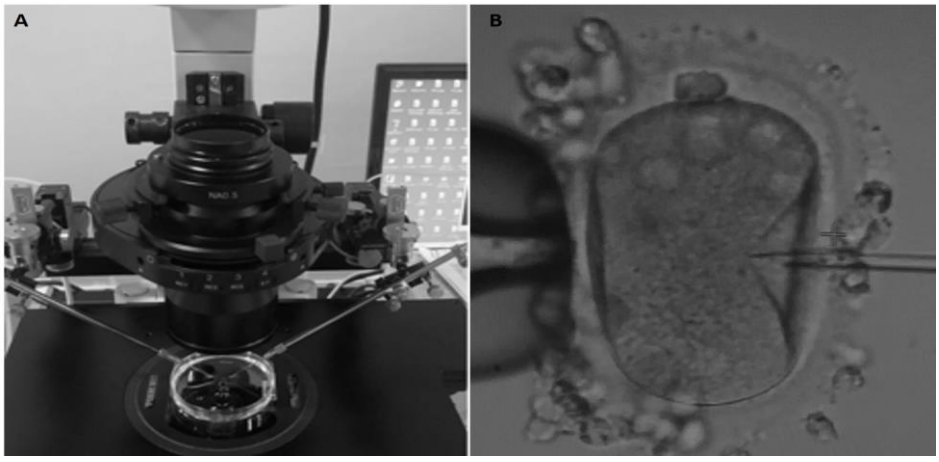


Şekil 10. *Edwards tarafından geliştirilen IVF prensibi (Özkarlıklı, 2018)'dan değiştirilerek alınmıştır*.

2.11.3. Intrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)

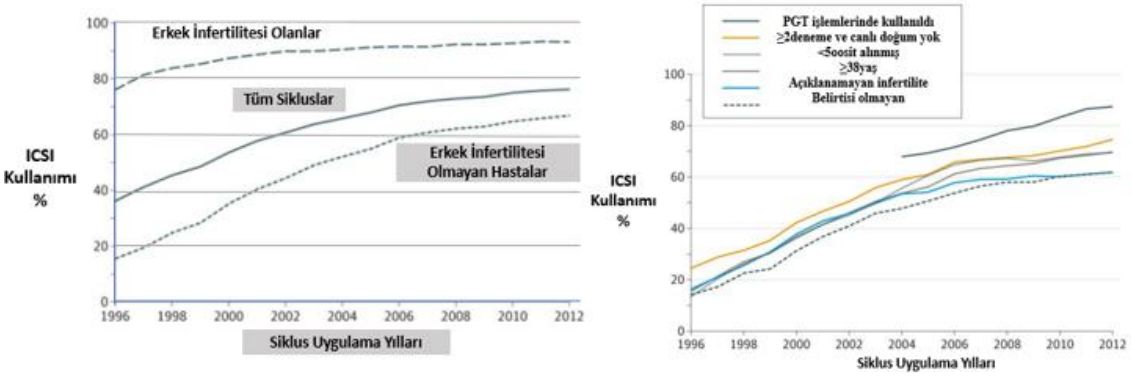
ICSI günümüzde en yaygın şekilde kullanılan yardımla üreme tekniğidir. ICSI yönteminin 1992 yılında dünyada uygulanabilir olmasıyla, erkek infertilitesi olan çiftlerin tedavisinde devrim yaratmış ve babalığı, özellikle NOA ve ölçülebilir sperm sayısına sahip olmayan erkeklerin büyük bir kısmında mümkün kılmıştır (Schlegel, 1997).

Tıpkı klasik IVF'de bahsedildiği gibi uygun doz gonadotropinlerle olgunlaştırılmış oositler, transvaginal yolla laboratuvar ortamında toplanmakta ve seminal sıvıların uzaklaştırıldığı spermlerle bir araya gelmek üzere hazır hale getirilmektedir. ICSI, tek bir spermatozonun oosit içine mikropipetler yardımıyla enjeksiyonu olarak tanımlanmaktadır (Şekil 13. A-B) (Andersen, 1996).



Şekil 11. A. *Mikromanipülatör* **B.** *Intrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)*

ICSI'nin, ciddi erkek faktörü durumlarında, fertilizasyonu daha garanti hale getirdiği gözlenmiş ve bu durumla beraber günümüzde bu yöntemin kullanım alanları genişlemiştir; yaygın olarak düşük oosit maturasyonuna sahip ve oositleri çeşitli sebeplerle dondurularak saklanmış veya ileri anne yaşı olan yada preimplantasyon genetik tanı testi (PGT) yapılması planlanan hastalar için kullanılmaktadır (Şekil 14. A-B) (Adamson, 2018).



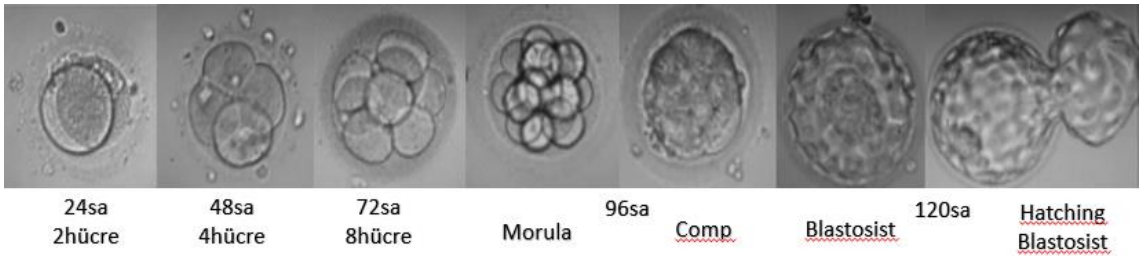
Şekil 12. A. *Erkek İnfertilitesi olan ve olmayan taze sikluslar arasında ICSI yönteminin kullanımı* **B.** *Erkek faktörü olmayan, taze sikluslar arasında endikasyon türüne göre ICSI kullanımı (Boulet, 2015).*

Yukarıdaki bir çok geçerli nedenle yapılması artık rutin olan ICSI işlemi sonrası 16–18. saat arasında ilk gözlenenler; biri kadından diğeri erkekten gelen pronukleuslardır. Fertilizasyon olarak tanımlanan bu mucizevi olay, spermin yumurta ile birleşmesi, pronükleusların füzyonu ve anne ile baba kromozomlarının birbirine kaynaşması ile ilgili koordineli moleküler olaylar dizisidir. Oluşan, insan yaşamının ilk formu bir diploid hücre olan zigottur (Şekil 15) (Georgadaki, 2016).



Şekil 13. *Fertilize olmuş oosit görüntüsü (zigot)*

Bir embriyo, uygun kültür ortamlarında yaklaşık 120 saatlik (5 gün) süreyi invitro koşullarda bir petri kabında geçirmektedir. Uterusa implantasyonun en uygun olduğu düşünülen bu süre sonunda embriyo uygun katater ile kadın uterusunun fundusuna yakın yere transfer edilmektedir (Şekil 16).



Şekil 14. *Embriyonun 2 hücreli halinden implantasyon için hazır hale geldiği hatching blastosist evresine geçişi (5.gün sonu).*

BÖLÜM 3. YÖNTEM

Tez çalışmamızda toplanılan hasta verileri İstanbul Altunizade Acıbadem Hastanesi Tüp Bebek Merkezi ve Antakya Mozaik Hastanesi Tüp Bebek Merkezlerine başvuran hastalara aittir (2021/25-06). Kontrol ve Deney gruplarındaki hasta seçimlerinde göz önünde bulundurulacak temel parametre erkek infertilite faktörünün olmasıdır. Erkek infertilitesi olan çiftlerde, normoresponder 38 ve 38 yaş altı eşlerine verilen tek ve iki embriyonun oluşan kese sayıları üzerindeki etkisi retrospektif olarak çalışıldı.

3.1. Araştırma Modeli

Klinik embriyoloji yüksek lisans programı öğrencisi olan Özge KAPAR'ın tez çalışması olarak yapılması planlanan bu çalışmada kullanılacak olan araştırma modeli prospektif çalışma olarak uygulandı. Araştırma amacına uygun bir şekilde, verilerin toplanması, çözümlenmesi ve düzenlenmesi şeklinde yapıldı.

3.2. Evren ve Örneklem

Bu çalışmada iki (2) araştırma grubumuz bulunmaktadır. İlki kontrol grubu olup; kontrol grubu erkek infertilitesi görülen olgularda 38 yaş ve altındaki hastalara çift embriyo transferi yapılan gruptur. Diğer araştırma grubu ise, erkek infertilitesi görülen olgularda 38 yaş ve altındaki hastalara tek embriyo transferi yapılan gruptur.

3.3. Veriler ve Toplanması

Erkek infertilitesi varlığı göz önünde bulundurularak İstanbul Altunizade Acıbadem Hastanesi Tüp Bebek Merkezi ve Antakya Mozaik Hastanesi Tüp Bebek Merkezlerine başvuran 38 ve 38 yaş altı taze ve/veya dondurulmuş sikluslarında bir ve iki embriyo transferi yapılan hastaların örnekleri değerlendirildi (2021/25-06). Erkek infertilitesi olan tek embriyo transferi yapılan hastalar deney grubu, erkek infertilitesi olan iki embriyo transferi yapılan hastalar ise kontrol grubu olarak değerlendirildi. Toplanan veriler hastaların yaşına, oluşan kese sayısına (1, 2 ya da 3 kese) ve hafif, şiddetli ya da azospermli erkek faktörü olarak değerlendirildi (Tablo 3).

Tablo 3. Değerlendirmeye alınan hastaların ham verileri

KONTROL GRUBU (Çift Embriyo Transferi Yapılan)				**DENEY GRUBU (Tek Embriyo Transferi Yapılan)**			
Hasta No	***Yaş***	***Kese Sayısı***	***Erkek Faktör***	***Hasta No***	***Yaş***	***Kese Sayısı***	***Erkek Faktör***
1	28	3	2	**1**	31	2	2
2	38	3	2	**2**	27	2	2
3	29	2	1	**3**	24	1	2
4	24	2	3	**4**	32	1	2
5	27	2	2	**5**	34	1	1
6	30	2	3	**6**	34	1	2
7	34	2	3	**7**	36	1	3
8	30	2	2	**8**	24	1	2
9	37	2	1	**9**	30	1	2
10	32	2	2	**10**	27	1	1
11	25	2	2	**11**	29	1	3
12	32	2	3	**12**	27	1	2
13	31	2	1	**13**	26	1	3
14	30	2	1	**14**	32	1	2
15	33	2	1	**15**	27	1	2
16	29	2	2	**16**	36	1	2
17	31	2	1	**17**	22	1	3
18	35	2	1	**18**	22	1	2
19	30	1	1	**19**	31	1	3
20	26	1	1	**20**	34	1	2
21	36	1	1	**21**	25	1	2
22	34	1	1	**22**	21	1	2
23	32	1	2	**23**	23	1	3
24	38	1	2	**24**	31	1	2
25	36	1	2	**25**	23	1	2
26	26	1	3	**26**	31	1	2
27	19	1	2	**27**	32	1	2
28	26	1	2	**28**	31	1	2
29	38	1	2	**29**	24	1	2
30	30	1	3	**30**	29	1	2
31	29	1	2	**31**	33	1	2
32	30	1	1	**32**	29	1	2
33	29	1	1	**33**	23	1	2
34	22	1	2	**34**	28	1	2
35	31	1	2	**35**	34	1	3

Erkek faktöründe 1 numara ile ifade edilen hastalar hafif erkek faktörlü; 2 numara ile ifade edilen hastalar şiddetli erkek faktörü; 3 numara ile ifade edilen hastalar ise azospermli hastalardır.

3.4. Verilerin Çözümlenmesi ve Yorumlanması

Sürekli değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov uygunluk testi kullanılarak sağlandı. Normal dağılan değişken grupları arasındaki karşılaştırmalar Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanılarak değerlendirildi. Çoklu karşılaştırmalarda

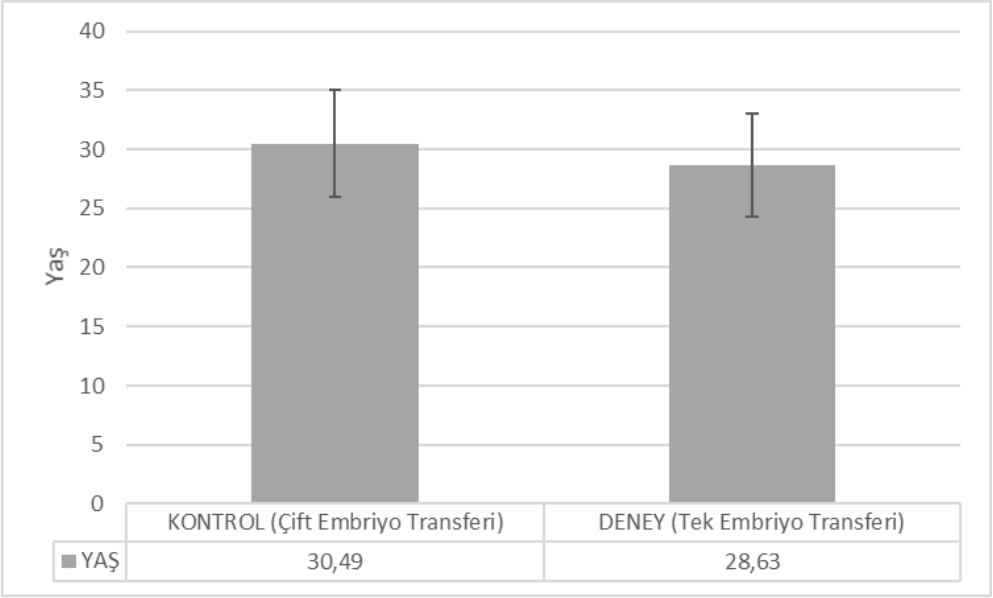
Chi-Kare Testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılım göstermeyen değişken grupları arasındaki karşılaştırmalar Kruskal-Wallis Testi kullanılarak değerlendirildi. Student t-Testi kullanılarak gen ifadelerinin çoklu karşılaştırmaları karşılaştırıldı. Tüm analizler IBM SPSS Statistics 21.0 yazılım paketi kullanılarak gerçekleştirildi. Böylece gruplar arasındaki anlamlılık düzeyleri $p<0.05$; 0.01 ve 0.001 ya da $p>0.05$ olarak belirlendi. Elde edilen veriler ortalama ± standart sapma (sd) olarak belirtildi. Şekillerde sadece ortalama değerler gösterilmiştir. Gruplararası korelasyon karşılaştırmaları ise Spearman Rho Testi kullanılarak değerlendirildi.

BÖLÜM 4. BULGULAR VE YORUMLAR

4.1. Bulgular

4.1.1. Yaş verilerinin Karşılaştırılması

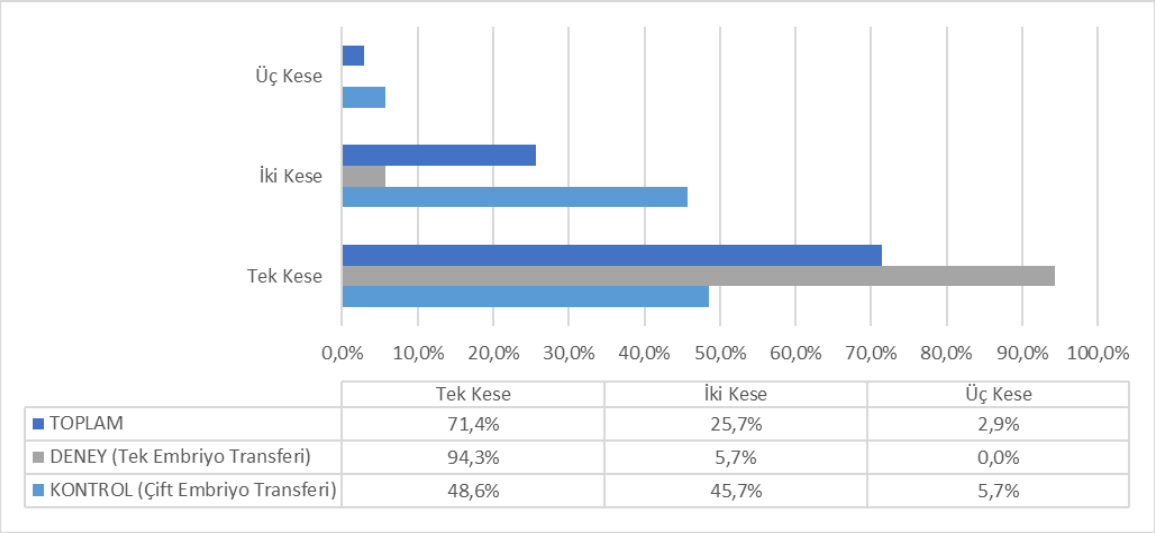
Kontrol grubunu oluşturan ve çift embriyo transferi yapılan bireylerin yaşı (30.49±4.527) ile tek embriyo transferi yapılan deney grubu hastaların yaşları (28.63±4.353) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Şekil 17; p=0.085).



Şekil 15. *Kontrol ve Deney gruplarının Yaşlarının Karşılaştırılması*

4.1.2. Verilen Embriyo Sayısı ile Oluşan Kese Sayısının Karşılaştırılması

Kontrol grubu ve deney grubuna çift ve tek embriyo verildikten sonra oluşan kese sayılarının karşılaştırıldığı veriler Şekil 18'te belirtilmiştir. Her iki grupta 35 hasta örneği olmak üzere 70 hasta verisi kullanılmıştır. Tek kese oluşan 50 hastanın 17 tanesi çift embriyo; 33 tanesi ise tek embriyo transferi yapılan hastalardan oluşmaktadır. Çift kese oluşan 18 hastanın 16 tanesi çift embriyo transferi yapılan hastalardan oluşurken 2 tanesi tek embriyo transferi yapılan hastalardandır. Üç kese oluşan 2 hastanın her ikisi de çift embriyo transferi yapılan hastalardır. Hasta verilerinden elde edilen tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi ($P<0.001$).



	Tek Kese	İki Kese	Üç Kese
TOPLAM	71,4%	25,7%	2,9%
DENEY (Tek Embriyo Transferi)	94,3%	5,7%	0,0%
KONTROL (Çift Embriyo Transferi)	48,6%	45,7%	5,7%

Şekil 16. *Çift ve Tek Embriyo Transferinde Hastalarda Gözlemlenen Kese Sayılarının Toplam Örnek Sayısına Oranları*

4.1.3. Verilen Embriyo Sayısı ile Erkek Faktör Tiplerinin Karşılaştırılması

Çift ve tek embriyo verilen gruplarda hafif, şiddetli ya da azospermli erkek faktörlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 4'te belirtildi. Tüm grular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi (P<0.001).

Tablo 4. Çift ve Tek Embriyo Transferinde Hastalarda Gözlemlenen Erkek Faktörü Tiplerinin Örnek Sayısına Oranları

		KONTROL GRUBU (Çift Embriyo Transferi)	DENEY GRUBU (Tek Embriyo Transferi)	TOPLAM
Hafif Erkek Faktörü	***Sayı***	13	2	15
	Yüzde	**%37,1**	**%5,7**	**%21,4**
Şiddetli Erkek Faktörü	***Sayı***	16	26	42
	Yüzde	**%45,7**	**%74,3**	**%60**
Azospermi	***Sayı***	6	7	13
	Yüzde	**%17,1**	**%20**	**%18,6**
TOPLAM	***Sayı***	35	35	70
	Yüzde	**%100**	**%100**	**%100**

Yapılan korelasyon çalışması sonucunda yaş, erkek faktörü ve oluşan kese sayıları arasında herhangi bir korelasyon belirlenmedi.

4.2. Yorumlar

Son yıllarda yapılan ART tedavilerinde hastalara transfer edilen embriyo sayılarının artması, ikiz ve çoğul gebeliklerin sebebi olarak görülmüş ve bu artışlar anne ve yenidoğanda oluşabilecek komplikasyonların da (erken doğum ve perinatal mortalite gibi) artmasının sebebi olmuştur (Pinborg, 2005; Tiitinen, 2019). Tek embriyo transferine geçişle çoğul gebelik risklerinin acilen azaltılması gerektiği düşünülmektedir (Adamson & Norman, 2020; Sugiyama, 2009). Bugün, tüm ülkeler için hedeflenen ikiz gebelik oranları % 10'dan da az bir sayıdır (Adamson & Norman, 2020). Birden fazla iyi kalite embriyosu olup tek bir embriyo transfer edilmiş (elektif tek embriyo transferi; eSET) hastalarla ikiden fazla iyi kalite embriyosu olup iki embriyo transfer edilmiş (elektif çift embriyo transferi; eDET) hastalar, gebelik oranları bakımında karşılaştırıldığında aralarında az bir fark olduğu gözlenmiştir. (%37.9'a karşı %40). Ancak bu iki grup ikiz görülme sıklığı bakımından değerlendirildiğinde %27.1'e karşı %0 olarak saptanmıştır. Bu strateji ikiz gebelik oranını etkilemediği gibi, değerlerin %27.1'lerden %14.9'lara düşmesini sağlamıştır (Dhont, 2001). Bir başka çalışmada, iki embriyo transferi yapılan (DET) hastalarda implantasyon oranlarının arttığı görülmüşken; tek embriyo transferi yapılan (SET) hastalarda ise bu durumun değişkenlik göstermediği saptanmıştır (Martin, 2016).

Türkiye'deki 2010 yönetmeliği uyarıca yapılan bir çalışmada ise hastalar yaşlarına göre 35 yaş altı ve 35 yaş üstü olarak gruplandırılmıştır. 35 yaş altı SET yapılmış hastaların gebelik oranları %22.2 iken DET yapılmış hastaların gebelik oranları %26.2 olarak hesaplanmıştır. 35 yaş üstündeki hastalarda ise sırasıyla %8.6 ve %31.7 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışma, çift embriyo transferine kıyasla tek embriyo transferinin gebelikle sonuçlanmama riskinin hem yaştan hem de transfer gününden bağımsız olarak görece daha yüksek olduğunu göstermektedir (Ayla Ş., 2014).

Çalışmamızda hastalar iki embriyo verilmiş (kontrol grubu, n=35) ve tek embriyo verilmiş (deney grubu, n=35) hastalar olarak iki gruptan oluşmaktadır. Öncelikle kadın hastaların yaşları, verilen embriyo sayılarına göre T-testi ile değerlendirilmiştir. Kontrol grubu hastaların yaş ortalaması 30.49 ve deney grubu hastaların yaş ortalaması ise 28.63 olarak hesaplanmıştır. Bu durumda yaş ile verilen embriyo sayılarının, kendi aralarında normal dağılım gösterdikleri bulunmuştur. Yani istatistiksel olarak bir fark görülmemiştir (P=0.085). Bir diğer parametre verilen embriyo sayısına göre erkek partnerin infertilite

durumu istatistiğidir. Bu hastalar da kendi içinde hafif erkek faktörlü, şiddetli erkek faktörlü ve azospermli olan erkek hastalar olarak üç gruba ayrılmıştır. Hafif erkek faktörlü kontrol grubu hasta sayısı 13 (%37.1), deney grubu hasta sayısı 2'dir (%5.7). Şiddetli erkek faktörü olan 16 hasta (%45.7) kontrol grubu, 26 hasta (%74.3) ise deney grubu hastalardır. Azospermli olan erkek hastaların 6'sı (%17.1) kontrol grubu, 7'si de (%20) deney grubu hastalardan oluşmaktadır. Bu hesaplamada, şiddetli erkek faktörlü ve Azospermli erkek hastaların eşlerine ağırlıklı olarak tek embriyo transferi yapıldığı görülmüştür. Hafif erkek faktörü olan hastaların eşlerine ise çoğunlukla çift embriyo transferi yapıldığı saptanmıştır. Chi-kare testi ile normal dağılım gösteren hafif erkek faktörlü ve iki embriyo verilen hastalar için $p<0.01$; şiddetli erkek faktörlü ve tek embriyo verilen hastalar için $p<0.05$ ile azospermli ve iki embriyo verilen hastalar için de $p<0.01$ değerleri anlamlıdır ancak anlamlılık dereceleri birbirlerinden farklıdır. Son olarak, kontrol ve deney gruplarında, oluşan kese sayıları bakımından inceleme yapılmış ve hastalarda tek kese, iki kese ve üç kese görüldüğü kaydedilmiştir. İki embriyo verilmiş kontrol grubu hastaların 17'sinde (%48.6) tek kese, 16'sında (%45.7) iki kese ve 2'sinde de (%5.7) 3 kese görülmüşken; tek embriyo verilen deney grubu kastalarının 33'ünde (%94.3) tek kese, 2'sinde (%5.7) iki kese görülmüştür. Tek embriyo verilip 3 kese görüldüğü durum olmamıştır. Her üç grup için hesaplanmış $p<0.001$ değeri, verilen embriyo sayılarıyla oluşan kese sayılarının bir getirisi olduğunu göstermiştir. Yani; tek embriyo verilen hastalarda çoğunlukla tek kese, iki embriyo verilen hastalarda ise çoğunlukla iki kese oluştuğu söylenebilmektedir.

Spearman testi ile kontrol ve deney grupları ayrı ayrı yaş, verilen embriyo ve kese sayıları bakımından kendi aralarında nonparametrik korelasyon ile değerlendirildiğinde, bu parametreler arasında herhangi bir korelasyon gözlenmemiştir.

Yu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, NOA'lı erkek hastaların testis spermi kullanımı sonrası fertilizasyon ve gebelik sonuçlarının olumsuz etkilendiği kaydedilmiştir (Yu, 2018). Yine bir çok çalışmada, erkek kaynaklı infertilitesi olan çift için normal yollardan çocuk sahibi olamayıp yardımla üreme teknikleri kullanılarak yapılan ICSI yöntemine başvurulduğu bilinmektedir. Erkek infertilitesi olan çiftler arasında, ICSI kullanımı 1996 ile 2012 yılları arasında %76.3'ten %93.3'e ($P <0.001$) yükselmiştir (Boulet, 2015). Bu durumun sebepleri fertilize olacak oosit sayısını ve oluşacak mevcut embriyo sayısını artırarak kümülatif gebelik oranlarını yükseltmektir

(Dang, 2019). 2008 - 2012 yılları arasında erkek faktörlü infertilitede ICSI kullanımı klasik IVF ile karşılaştırıldığında daha düşük çoklu doğum oranları görülmüştür. (% 30.9'a karşı% 34.2; düzeltilmiş göreceli risk [RR], 0.87; % 95 CI, 0.83-0.91) (Boulet, 2015). Bu çalışma göstermiştir ki, erkek partnerin azospermli ve şiddetli erkek faktörlü veya hafif erkek faktörlü olması verilen embriyo sayısının oluşturduğu kese sayılarını etkilememiştir. Yani transfer edilen embriyo sayısı çok büyük oranda aynı kese sayısını oluşturmuştur. Günümüze kadar yapılmış çalışmalarla korele sonuçlar elde ettiğimiz çalışmamızdaki bulgular ışığında, çiftlerde erkek faktörünün artışıyla her ne kadar elde edilecek embriyo sayısı / kalitesi etkilense de verilecek embriyo sayısı da bununla orantılı olarak kese sayısı oluşturacaktır. Bu durumun da anne gebeliğinin riske girmesi yada bebekte oluşabilecek komplikasyon ve erken doğum riskini göze alacak düzeyde olmadığı düşüncesindeyiz. İleride yapılacak olan çalışmalara iyi bir preliminer veri seti sağlayan bu çalışmanın, daha çok hasta sayısı ile yapılmasının, konunun kesinliği hakkında bilgi edinmemize yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

BÖLÜM 5. SONUÇ

5.1. Özet

İnfertilite, cinsel olarak aktif bir çiftin bir yıl boyunca düzenli beraberliklerine rağmen kendiliğinden gebelik elde edememesi olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda erkek infertilitesi görülen 38 ve 38 yaş altı normoresponder eşlerine tek ya da çift embriyo transferiyle oluşan gebelik ve canlı doğum oranlarının meydana gelen kese sayıları açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca, erkek infertilitesi olan hastaların eşlerine transfer edilen embriyo sayılarının çoğul gebelik riskinin artış gösterip göstermediği, 38 ve 38 yaş altı kadınlarda iki blastosist transfer etmenin çoğul gebelik açısından risk oluşturup oluşturmadığı araştırılmıştır.

Toplanan veriler göz önünde bulundurulduğunda deney ve kontrol gruplarındaki yaş dağılımı normal dağılım göstermekle beraber, gruplar arasında herhangi bir fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Oluşan kese sayısı ile verilen embriyo arasında gruplar bazında fark belirlendi ($P<0.001$). Aynı zamanda, erkek faktörü ile de verilen embriyo sayısı arasında fark belirlendi ($P<0.001$). Buna ek olarak, bu parametrelerin birbirleri ile korele olmadığı gözlendi ($P>0.05$).

5.2. Yargı

Hafif erkek faktörlü kontrol grubu hasta sayısı 13 (%37.1), deney grubu hasta sayısı 2'dir (%5.7). Şiddetli erkek faktörü olan 16 hasta (%45.7) kontrol grubu, 26 hasta (%74.3) ise deney grubu hastalardır. Azospermli olan erkek hastaların 6'sı (%17.1) kontrol grubu, 7'si de (%20) deney grubu hastalardan oluşmaktadır. Bu hesaplamada, şiddetli erkek faktörlü ve Azospermli erkek hastaların eşlerine ağırlıklı olarak tek embriyo transferi yapıldığı görülmüştür. Hafif erkek faktörü olan hastaların eşlerine ise çoğunlukla çift embriyo transferi yapıldığı saptanmıştır.

5.3. Öneriler

Bu çalışma göstermiştir ki, erkek partnerin azospermli ve şiddetli erkek faktörlü veya hafif erkek faktörlü olması verilen embriyo sayısının oluşturduğu kese sayılarını etkilememiştir. Yani transfer edilen embriyo sayısı çok büyük oranda aynı kese sayısını oluşturmuştur. Günümüze kadar yapılmış çalışmalarla korele sonuçlar elde ettiğimiz çalışmamızdaki bulgular ışığında, çiftlerde erkek faktörünün artışıyla her ne kadar elde edilecek embriyo sayısı / kalitesi etkilense de verilecek embriyo sayısı da bununla orantılı olarak kese sayısı oluşturacaktır. Bu durumun da anne gebeliğinin riske girmesi yada

bebekte oluşabilecek komplikasyon ve erken doğum riskini göze alacak düzeyde olmadığı düşüncesindeyiz. İleride yapılacak olan çalışmalara iyi bir preliminer veri seti sağlayan bu çalışmanın, daha çok hasta sayısı ile yapılmasının, konunun kesinliği hakkında bilgi edinmemize yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

5., C. D. B. D. S. Ö. İ. s. i. v. i. i. W. L. k.-. (2010). *Dünya Sağlık Örgütü: İnsan sperminin incelenmesi ve işlenmesi için WHO Laboratuvar kılavuzu* - 5. Cenevre.

Abdel-Meguid, T. A., Al-Sayyad, A., Tayib, A., & Farsi, H. M. (2011). *Does varicocele repair improve male infertility? An evidence-based perspective from a randomized, controlled trial. Eur Urol,* 59(3), 455-461. doi: 10.1016/j.eururo.2010.12.008.

Abdel Raheem, A., Garaffa, G., Rushwan, N., De Luca, F., Zacharakis, E., Abdel Raheem, T., Ralph, D. (2013). *Testicular histopathology as a predictor of a positive sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia*. *BJU Int,* 111(3), 492-499. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11203.x

Abrao, M. S., Muzii, L., & Marana, R. (2013). *Anatomical causes of female infertility and their management.* Int J Gynaecol Obstet, 123 Suppl 2, S18-24. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.09.008

Achi, M. V., Ravindranath, N., & Dym, M. (2000). *Telomere length in male germ cells is inversely correlated with telomerase activity*. Biol Reprod, 63(2), 591-598. doi: 10.1095/biolreprod63.2.591

Adamson G.D., de Mouzon J., Chambers G.M., Zegers-Hochschild F., Mansour R., Ishihara O., et al., (2018) I*nternational Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology*, 2011, Fertil Steril 2018 Vol. 110 Issue 6 Pages 1067-1080, Accession Number: 30396551 DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.039

Adamson, G. D., & Norman, R. J. (2020). *Why are multiple pregnancy rates and single embryo transfer rates so different globally, and what do we do about it*?. Fertility and sterility, 114(4), 680–689. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.003

Aguilar-Aguilar, E. (2021). *Menstrual disorders: what we know about dietary-nutritional therapy. Nutr Hosp,* 37(Spec No2), 52-56. doi: 10.20960/nh.03358

Aksglaede, L., Wikström, A. M., Rajpert-De Meyts, E., Dunkel, L., Skakkebaek, N. E., & Juul, A. (2006). *Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome*. Hum Reprod Update, 12(1), 39-48. doi: 10.1093/humupd/dmi039

Alisch, R. S., Barwick, B. G., Chopra, P., Myrick, L. K., Satten, G. A., Conneely, K. N., & Warren, S. T. (2012). *Age-associated DNA methylation in pediatric populations*. Genome Res, 22(4), 623-632. doi: 10.1101/gr.125187.111

Allahbadia G.N. (2017) *Intrauterine Insemination: Fundamentals Revisited*. J Obstet Gynaecol India 2017 Vol. 67 Issue 6 Pages 385-392 Accession Number: 29162950 PMCID: PMC5676579 DOI: 10.1007/s13224-017-1060-x

Allsopp, R. C., Vaziri, H., Patterson, C., Goldstein, S., Younglai, E. V., Futcher, A. B., . Harley, C. B. (1992). *Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts*. Proc Natl Acad Sci *U S A*, 89(21), 10114-10118. doi: 10.1073/pnas.89.21.10114

Amann, R. P. (2008). *The cycle of the seminiferous epithelium in humans: a need to revisit?* J Androl, 29(5), 469-487. doi:10.2164/jandrol.107.004655

Andersen A.G., Ziebe S. and Andersen A.N., (1996). *Micro-insemination with intracytoplasmic sperm injection,* Ugeskr Laeger 1996 Vol. 158 Issue 47 Pages 6747-51, Accession Number: 8992691

Antunes, D. M., Kalmbach, K. H., Wang, F., Dracxler, R. C., Seth-Smith, M. L., Kramer, Y., Keefe, D. L. (2015). *A single-cell assay for telomere DNA content shows increasing telomere length heterogeneity, as well as increasing mean telomere length in human spermatozoa with advancing age.* J Assist Reprod Genet, 32(11), 1685-1690. doi: 10.1007/s10815-015-0574-3

Artini P. G., Obino M. E., Vergine F., Sergiampietri C., Papini F., & Cela V. (2018). *Assisted reproductive technique in women of advanced fertility age.* Minerva Ginecol, 70(6), 738-749. doi: 10.23736/s0026-4784.18.04247-8

Ayla Ş., Tunalı G., Körkoca N., Sağlam B., Ural M., Sofuoğlu K., Uslu B., Kutlu T., Devranoğlu B., Büyükbayrak E.E., Şahin S. (2014). *Tek ve Şartlı İki Embriyo Transfer (Yönetmeliği) Sonrası Gebelik Oranları*. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 45, 156-159

Baird, D. T. (1987). A model for follicular selection and ovulation: *lessons from superovulation.* J Steroid Biochem, 27(1-3), 15-23. doi: 10.1016/0022-4731(87)90289-5

Baker, F. C., & Driver, H. S. (2007). *Circadian rhythms, sleep, and the menstrual cycle*. Sleep Med, 8(6), 613-622. doi: 10.1016/j.sleep.2006.09.011

Baker, T. G. (1963). *A Quantitative And Cytological Study Of Germ Cells In Human Ovaries*. Proc R Soc Lond B Biol Sci, 158, 417-433. doi: 10.1098/rspb.1963.0055

Balen, A. H., Platteau, P., Andersen, A. N., Devroey, P., Sørensen, P., Helmgaard, L., & Arce, J. C. (2006). *The influence of body weight on response to ovulation induction with gonadotrophins in 335 women with World Health Organization group II anovulatory infertility*. Bjog, 113(10), 1195-1202. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01034.x

Barak, S., & Baker, H. W. G. (2000). *Clinical Management of Male Infertility*. In K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. M. Hershman, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, M. Levy, E. A. McGee, R. McLachlan, J. E. Morley, M. New, J. Purnell, R. Sahay, F. Singer, M. A. Sperling, C. A. Stratakis, D. L. Trence & D. P. Wilson (Eds.), Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.

Bates, G. W., & Bowling, M. (2013). *Physiology of the female reproductive axis*. Periodontol 2000, 61(1), 89-102. doi: 10.1111/j.1600-0757.2011.00409.x

Bayar, U., Basaran, M., Atasoy, N., Kokturk, F., Arikan, II, Barut, A., Harma, M. (2014). *Sexual dysfunction in infertile couples: evaluation and treatment of infertility*. J Pak Med Assoc, 64(2), 138-145.

Beck-Peccoz, P., & Persani, L. (2006). *Premature ovarian failure*. Orphanet J Rare Dis, 1, 9. doi: 10.1186/1750-1172-1-9

Beke, A. (2019). *Genetic Causes of Female Infertility*. Exp Suppl, 111, 367-383. doi: 10.1007/978-3-030-25905-1_17

Belloc, S., Hazout, A., Zini, A., Merviel, P., Cabry, R., Chahine, H., Benkhalifa, M. (2014). *How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility*. Maturitas, 78(1), 22-29. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.02.011

Best, D., & Bhattacharya, S. (2015). *Obesity and fertility*. Horm Mol Biol Clin Investig, 24(1), 5-10. doi: 10.1515/hmbci-2015-0023

Boivin, J., Bunting, L., Collins, J. A., & Nygren, K. G. (2007). *International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility*

medical care. Human Reproduction, 22(6), 1506-1512. doi: 10.1093/humrep/dem046 %J Human Reproduction

Bonduelle, M., Liebaers, I., Deketelaere, V., Derde, M. P., Camus, M., Devroey, P., & Van Steirteghem, A. (2002). *Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI* (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). Hum Reprod, 17(3), 671-694. doi: 10.1093/humrep/17.3.671

Boomsma, C. M., Eijkemans, M. J., Hughes, E. G., Visser, G. H., Fauser, B. C., & Macklon, N. S. (2006). *A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome.* Hum Reprod Update, 12(6), 673-683. doi: 10.1093/humupd/dml036

Boulet S.L., Mehta A., Kissin D.M., Warner L., Kawwass J.W. and Jamieson D.J., (2015) *Trends in use of and reproductive outcomes associated with intracytoplasmic sperm injection*, Jama 2015 Vol. 313 Issue 3 Pages 255-63, Accession Number: 25602996 PMCID: PMC4343214 DOI: 10.1001/jama.2014.17985

Brännström, M., Zackrisson, U., Hagström, H. G., Josefsson, B., Hellberg, P., Granberg, S., Bourne, T. (1998). *Preovulatory changes of blood flow in different regions of the human follicle*. Fertil Steril, 69(3), 435-442. doi: 10.1016/s0015-0282(97)00544-x

Brosens, I. (1991). *Endometriosis related to infertility*. Curr Opin Obstet Gynecol, 3(2), 205-210.

Broughton, D. E., & Moley, K. H. (2017). *Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact*. Fertil Steril, 107(4), 840-847. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017

Burns L. H. (2007). *Psychiatric aspects of infertility and infertility treatments*. Psychiatr Clin North Am. 30(4), 689-716. ISSN: 0193-953x Doi: 10.1016/j.psc.2007.08.001

Campbell M. J., Lotti F., Baldi E., Schlatt S.,Festin M. P. R., Björndahl L., Toskin I. Barratt C.L. R. (2021) *Distribution of Semen Examination Results 2020 - a follow up of data collated for the WHO semen analysis manual 2010 (2021).* Article in Andrology · February 2021 DOI: 10.1111/andr.12983

Choe, J., Archer, J. S., & Shanks, A. L. (2021). *In Vitro Fertilization StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Cisneros, F. J. (2004). *DNA methylation and male infertility*. Front Biosci, 9, 1189-1200. doi: 10.2741/1332

Clermont, Y. (1963). *The cycle of the seminiferous epithelium in man*. Am J Anat, 112, 35-51. doi:10.1002/aja.1001120103

Cocuzza, M., Alvarenga, C., & Pagani, R. (2013). T*he epidemiology and etiology of azoospermia*. Clinics (Sao Paulo, Brazil), 68 Suppl 1(Suppl 1), 15-26. doi: 10.6061/clinics/2013(sup01)03

Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. (2008). Fertil Steril, 89(3), 505-522. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.09.041

Cooper, T. G., Noonan, E., von Eckardstein, S., Auger, J., Baker, H. W., Behre, H. M., . Vogelsong, K. M. (2010). *World Health Organization reference values for human semen characteristics.* Hum Reprod Update, 16(3), 231-245. doi: 10.1093/humupd/dmp048

Cousineau, T. M., Domar, A. D. (2007). *Psychological impact of infertility*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 21/2. 293-308. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.12.003

Crosignani, P. G., & Rubin, B. L. (2000). *Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group*. Hum Reprod, 15(3), 723-732. doi: 10.1093/humrep/15.3.723

Cunningham, J. (2017). *Infertility: A primer for primary care providers.* 30(9), 19-25. doi: 10.1097/01.JAA.0000522130.01619.b7

Dabaja, A. A., & Schlegel, P. N. (2013). *Microdissection testicular sperm extraction: an update*. Asian J Androl, 15(1), 35-39. doi: 10.1038/aja.2012.141

Dang, V. Q., Vuong, L. N., Ho, T. M., Ha, A. N., Nguyen, Q. N., Truong, B. T., Pham, Q. T., Wang, R., Norman, R. J., & Mol, B. W. (2019). T*he effectiveness of ICSI versus conventional IVF in couples with non-male factor infertility: study protocol for a randomised controlled trial.* Human reproduction open, 2019(2), hoz006. https://doi.org/10.1093/hropen/hoz006

Dhont, M., (2001). Single-embryo transfer. Semin Reprod Med. vol:19, ıssue 3, pages 251-8

Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. (2015). *Fertil Steril,* 103(6), e44-50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.019

Duncan, F. E., & Gerton, J. L. (2018). M*ammalian oogenesis and female reproductive aging.* Aging (Albany NY), 10(2), 162-163. doi: 10.18632/aging.101381

Eppig, J. J. (1996). *Coordination of nuclear and cytoplasmic oocyte maturation in eutherian mammals*. Reprod Fertil Dev, 8(4), 485-489. doi: 10.1071/rd9960485

Erbil N, Bölükbaşı N., Tolan S, Uysal F. (2011). Evli kadınlarda premenstrual sendrom görülme durumu ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi*, 8.

Fainberg, J., Hayden, R. P., & Schlegel, P. N. (2019). *Fertility management of Klinefelter syndrome*. Expert Rev Endocrinol Metab, 14(6), 369-380. doi: 10.1080/17446651.2019.1671821

Farquhar, C., Brown, J., & Marjoribanks, J. (2012). *Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome*. Cochrane Database Syst Rev(6), Cd001122. doi: 10.1002/14651858.CD001122.pub4

Fedder, J., Kaspersen, M. D., Brandslund, I., & Højgaard, A. (2013). *Retrograde ejaculation and sexual dysfunction in men with diabetes mellitus: a prospective*, controlled study. Andrology, 1(4), 602-606. doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00083.x

Fedder, J., Carlsen, E., Jørgensen, N., & Jensen, C. F. S. (2021). *Treatment of male infertility*. Ugeskr Laeger, 183(48).

Feng, R., Sang, Q., Kuang, Y., Sun, X., Yan, Z., Zhang, S., Wang, L. (2016). *Mutations in TUBB8 and Human Oocyte Meiotic Arrest*. N Engl J Med, 374(3), 223-232. doi: 10.1056/NEJMoa1510791

Fitzgerald, C., Zimon, A. E., & Jones, E. E. (1998). *Aging and reproductive potential in women*. Yale J Biol Med, 71(5), 367-381.

Flannigan, R., Bach, P. V., & Schlegel, P. N. (2017). *Microdissection testicular sperm extraction*. Transl Androl Urol, 6(4), 745-752. doi: 10.21037/tau.2017.07.07

Forti, G., & Krausz, C. (1998). *Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple. J Clin Endocrinol Metab*, 83(12), 4177-4188. doi: 10.1210/jcem.83.12.5296

Franić-Ivanišević, M., Franić, D., Ivović, M., Tančić-Gajić, M., Marina, L., Barac, M., & Vujović, S. (2016). *Genetic Etiology of Primary Premature Ovarian Insufficiency*. Acta Clin Croat, 55(4), 629-635. doi: 10.20471/acc.2016.55.04.14

Fritz, R., & Jindal, S. (2018). Reproductive aging and elective fertility preservation. *J Ovarian Res*, 11(1), 66. doi: 10.1186/s13048-018-0438-4

Frøen, J. F., Arnestad, M., Frey, K., Vege, A., Saugstad, O. D., & Stray-Pedersen, B. (2001). *Risk factors for sudden intrauterine unexplained death: epidemiologic characteristics of singleton cases in Oslo*, Norway, 1986-1995. *Am J Obstet Gynecol*, 184(4), 694-702. doi: 10.1067/mob.2001.110697

Furukawa, A. P., Patton, P. E., Amato, P., Li, H., & Leclair, C. M. (2012). *Dyspareunia and sexual dysfunction in women seeking fertility treatment.* Fertil Steril, 98(6), 1544-1548.e1542. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.08.011

Gardner, D. K., Surrey, E., Minjarez, D., Leitz, A., Stevens, J., & Schoolcraft, W. B. (2004). *Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial*. Fertil Steril, 81(3), 551-555. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.07.023

Georgadaki K., Khoury N., Spandidos D. A. and Zoumpourlis V., (2016). *The molecular basis of fertilization* (Review), Int J Mol Med 2016 Vol. 38 Issue 4 Pages 979-86, Accession Number: 27599669 PMCID: PMC5029953 DOI: 10.3892/ijmm.2016.2723

Giorgetti, C., Chabert-Orsini, V., Barry, B., Chinchole, J. M., Franquebalme, J. P., Hans, E., Roulier, R. (2006). *Elective single embryo transfer: a justified policy for selected patients.* Gynecol Obstet Fertil, 34(4), 317-322. doi: 10.1016/j.gyobfe.2006.02.009

Gjønnaess, H. (1994). *Ovarian electrocautery in the treatment of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Factors affecting the results.* Acta Obstet Gynecol Scand, 73(5), 407-412. doi: 10.3109/00016349409006253

Ghoshal, R., (2018). *Assisted reproductive technologies: Conundrums and challenges*. Indian J Med Ethics. 3/2. 95-98. doi: 10.20529/ijme.2018.030

Gray, M., Zillioux, J., Khourdaji, I., & Smith, R. P. (2018). *Contemporary management of ejaculatory dysfunction.* Transl Androl Urol, 7(4), 686-702. doi: 10.21037/tau.2018.06.20

Guerri, G., Maniscalchi, T., Barati, S., Gerli, S., Di Renzo, G. C., Della Morte, C., Bertelli, M. (2019). *Non-syndromic monogenic female infertility.* Acta Biomed, 90(10-s), 68-74. doi: 10.23750/abm.v90i10-S.8763

Gümüşlü S., Karabacak R. O., Bozkurt N., Öktem M., Karabay E., Karakaya C., Ercan D., Erdem A., Erdem M. (2013). Zorunlu tek/şartlı iki embriyo transfer yönetmeliği sonrası gebelik oranlarımız. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*, 2, 97-102.

Güneş, H. V. (2018). *Moleküler Hücre Biyolojisi* (5 ed.).

Hamatani, T., Falco, G., Carter, M. G., Akutsu, H., Stagg, C. A., Sharov, A. A., Ko, M. S. (2004). *Age-associated alteration of gene expression patterns in mouse oocytes*. Hum Mol Genet, 13(19), 2263-2278. doi: 10.1093/hmg/ddh241

Hamilton-Fairley, D., Kiddy, D., Watson, H., Paterson, C., & Franks, S. (1992). *Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin.* Br J Obstet Gynaecol, 99(2), 128-131. doi: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb14470.x

Hart, R. (2008). *PCOS and infertility*. Panminerva Med, 50(4), 305-314.

Hayflick, L., & Moorhead, P. S. (1961). *The serial cultivation of human diploid cell strains*. Experimental Cell Research, 25(3), 585-621. doi: https://doi.org/10.1016/0014-4827(61)90192-6

Holesh, J. E., Bass, A. N., & Lord, M. (2021). *Physiology, Ovulation StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Høst, C., Skakkebæk, A., Groth, K. A., & Bojesen, A. (2014). *The role of hypogonadism in Klinefelter syndrome.* Asian J Androl, 16(2), 185-191. doi: 10.4103/1008-682x.122201

https://www.anti-aging.com.tr/blog/yaslanmayi-kontrol-edebilir-miyiz.html

https://birgebebirebe.blogspot.com/2018/12/kadn-ureme-sistemi-anatomisi.html, #5

https://slideplayer.biz.tr/slide/8711771/25/images/6/Erkek+Genital+Sistem+Kad%C4%B1n+Genital+Sistem.jpg.

https://fertile.com/endometriosis-and-infertility/

Hull, M. G., Glazener, C. M., Kelly, N. J., Conway, D. I., Foster, P. A., Hinton, R. A., Desai, K. M. (1985). *Population study of causes, treatment, and outcome of infertility*. Br Med J (Clin Res Ed), 291(6510), 1693-1697. doi: 10.1136/bmj.291.6510.1693

Imani, B., Eijkemans, M. J., te Velde, E. R., Habbema, J. D., & Fauser, B. C. (1998). *Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility*. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(7), 2361-2365. doi: 10.1210/jcem.83.7.4919

Imani, B., Eijkemans, M. J., te Velde, E. R., Habbema, J. D., & Fauser, B. C. (1999). *Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility*. J Clin Endocrinol Metab, 84(5), 1617-1622. doi: 10.1210/jcem.84.5.5705

Jankowska, K. (2017). *Premature ovarian failure*. Prz Menopauzalny, 16(2), 51-56. doi: 10.5114/pm.2017.68592

Jarow, J. P., Espeland, M. A., & Lipshultz, L. I. (1989). *Evaluation of the azoospermic patient. J Urol,* 142(1), 62-65. doi: 10.1016/s0022-5347(17)38662-7

Jenkins, T. G., Aston, K. I., Pflueger, C., Cairns, B. R., & Carrell, D. T. (2014). *Age-associated sperm DNA methylation alterations: possible implications in offspring disease susceptibility*. PLoS Genet, 10(7), e1004458. doi: 10.1371/journal.pgen.1004458

Jensen, C. F. S., Østergren, P., Dupree, J. M., Ohl, D. A., Sønksen, J., & Fode, M. (2017). *Varicocele and male infertility*. Nat Rev Urol, 14(9), 523-533. doi: 10.1038/nrurol.2017.98

Jensen, C. F. S., Joensen, U. N., Wiborg, M. H., Fojecki, G., & Fode, M. (2020). *Ejaculatory dysfunction*. Ugeskr Laeger, 182(5).

Jiang, L., Jin, J., Wang, S., Zhang, F., Dai, Y., Shi, L., & Zhang, S. (2017). *CFTR gene mutations and polymorphism are associated with non-obstructive azoospermia: From case-control study*. Gene, 626, 282-289. doi: 10.1016/j.gene.2017.04.044

Jones, M. J., Goodman, S. J., & Kobor, M. S. (2015). *DNA methylation and healthy human aging*. Aging Cell, 14(6), 924-932. doi: 10.1111/acel.12349

Jørgensen, P. B., Fedder, J., Koelvraa, S., & Graakjaer, J. (2013). *Age-dependence of relative telomere length profiles during spermatogenesis in man. Maturitas*, 75(4), 380-385. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.05.001

Jose-Miller, A. B., Boyden, J. W., & Frey, K. A. (2007). *Infertility.* Am Fam Physician, 75(6), 849-856.

Jungwirth, A., Giwercman, A., Tournaye, H., Diemer, T., Kopa, Z., Dohle, G., & Krausz, C. (2012). *European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update.* Eur Urol, 62(2), 324-332. doi: 10.1016/j.eururo.2012.04.048

Junqueria LC, C. J., Kelley RO. (2009). *Basic Histology* (S. S. Aytekin Y, Trans.). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.

Kanakis, G. A., & Nieschlag, E. (2018). *Klinefelter syndrome: more than hypogonadism*. Metabolism, 86, 135-144. doi: 10.1016/j.metabol.2017.09.017

Karakoç L, F. N., Ünsal E, Enginsu E, Özkavukçu S, Ergin E. (2019). *Üremeye Yardımcı Tekniklerde Laboratuvar*. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri.

Karuppaswamy J., Smedley M. and Carter L., (2009) *Intra-uterine insemination: pregnancy rate in relation to number, size of pre-ovulatory follicles and day of insemination,* J Indian Med Assoc 2009 Vol. 107 Issue 3 Pages 141-3, 147, Accession Number: 19810378

Katz, D. J., Teloken, P., & Shoshany, O. (2017). *Male infertility - The other side of the equation*. Aust Fam Physician, 46(9), 641-646.

Kawwass, J. F., Crawford, S., Kissin, D. M., Session, D. R., Boulet, S., & Jamieson, D. J. (2013). *Tubal factor infertility and perinatal risk after assisted reproductive technology*. Obstet Gynecol, 121(6), 1263-1271. doi: 10.1097/AOG.0b013e31829006d9

Kennedy, S., Bergqvist, A., Chapron, C., D'Hooghe, T., Dunselman, G., Greb, R., . Saridogan, E. (2005). *ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis*. Hum Reprod, 20(10), 2698-2704. doi: 10.1093/humrep/dei135

Knoppers, B. M., & LeBris, S. (1991). *Recent advances in medically assisted conception: legal, ethical and social issues*. Am J Law Med, 17(4), 329-361.

Kozik, A., Bradbury, E. M., & Zalensky, A. (1998). *Increased telomere size in sperm cells of mammals with long terminal (TTAGGG)n arrays.* Mol Reprod Dev, 51(1), 98-104. doi: 10.1002/(sici)1098-2795(199809)51:1<98::Aid-mrd12>3.0.Co;2-q

Krausz, C. (2011). *Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 25(2), 271-285. doi: 10.1016/j.beem.2010.08.006

Kresowik, J. D., Sparks, A. E., & Van Voorhis, B. J. (2012). *Clinical factors associated with live birth after single embryo transfer*. Fertil Steril, 98(5), 1152-1156. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1141

de Kretser, D. M., Loveland, K. L., Meinhardt, A., Simorangkir, D., Wreford, N., (1998). *Spermatogenesis*, Human Reproductive, Vol: 13 Suppl 1, page: 1-8, ISSN: 0268-1161 (Print) 0268-1161, DOI: 10.1093/humrep/13.suppl_1.1

Krey, L., Liu, H., Zhang, J., & Grifo, J. (2001). *Fertility and maternal age strategies to improve pregnancy outcome.* Ann N Y Acad Sci, 943, 26-33. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03787.x

Kuczmarski, R. J., & Flegal, K. M. (2000). *Criteria for definition of overweight in transition: background and recommendations for the United States*. Am J Clin Nutr, 72(5), 1074-1081. doi: 10.1093/ajcn/72.5.1074

Kumar, R. (2013). *Medical management of non-obstructive azoospermia*. Clinics (Sao Paulo, Brazil), 68 Suppl 1(Suppl 1), 75-79. doi: 10.6061/clinics/2013(sup01)08

Küpker, W., Diedrich, K., & Edwards, R. G. (1998). *Principles of mammalian fertilization.* Hum Reprod, 13 Suppl 1, 20-32. doi: 10.1093/humrep/13.suppl_1.20

Land, J. A., & Evers, J. L. (2003). *Risks and complications in assisted reproduction techniques: Report of an ESHRE consensus meeting*. Hum Reprod, 18(2), 455-457. doi: 10.1093/humrep/deg081

Lanfranco, F., Kamischke, A., Zitzmann, M., & Nieschlag, E. (2004). *Klinefelter's syndrome*. Lancet, 364(9430), 273-283. doi: 10.1016/s0140-6736(04)16678-6

Lebbi, I., TemimeB., R. Fadhlaoui, A., & Feki, A. (2015). *Ovarian Drilling in PCOS: Is it Really Useful?* Front Surg, 2, 30. doi: 10.3389/fsurg.2015.00030

Leiva, R. (2007). *Retrograde ejaculation: simpler treatment*. Fertil Steril, 88(1), 212.e213-214. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.08.107

Leslie, S. W., Siref, L. E., Soon-Sutton, T. L., & Khan, M. A. B. (2021). *Male Infertility StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Lessey, B. A., & Young, S. L. (2019). *What exactly is endometrial receptivity?* Fertil Steril, 111(4), 611-617. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.009

Lister, R., Pelizzola, M., Dowen, R. H., Hawkins, R. D., Hon, G., Tonti-Filippini, J., Ecker, J. R. (2009). *Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences.* Nature, 462(7271), 315-322. doi: 10.1038/nature08514

Lotti, F., & Maggi, M. (2015). *Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health.* Hum Reprod Update, 21(1), 56-83. doi: 10.1093/humupd/dmu042

Madgar, I., Weissenberg, R., Lunenfeld, B., Karasik, A., & Goldwasser, B. (1995). *Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men*. Fertil Steril, 63(1), 120-124. doi: 10.1016/s0015-0282(16)57306-3

The management of infertility due to obstructive azoospermia. (2008). Fertil Steril, 90 (5 Suppl), S121-124. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.096

Management of nonobstructive azoospermia: a committee opinion. (2018). Fertil Steril, 110(7), 1239-1245. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.09.012

The management of obstructive azoospermia: a committee opinion. (2019). Fertil Steril, 111(5), 873-880. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.013

Martin, C., Chang, J., Boulet, S., Jamieson, D. J., & Kissin, D. (2016). *Factors predicting double embryo implantation following double embryo transfer in assisted reproductive technology: implications for elective single embryo transfer*. Journal of assisted reproduction and genetics, 33(10), 1343–1353. https://doi.org/10.1007/s10815-016-0770-9

Martino, D., Loke, Y. J., Gordon, L., Ollikainen, M., Cruickshank, M. N., Saffery, R., & Craig, J. M. (2013). *Longitudinal, genome-scale analysis of DNA methylation in twins from birth to 18 months of age reveals rapid epigenetic change in early life and pair-specific effects of discordance*. Genome Biol, 14(5), R42. doi: 10.1186/gb-2013-14-5-r42

Máté, G., Bernstein, L. R., & Török, A. L. (2018). *Endometriosis Is a Cause of Infertility. Does Reactive Oxygen Damage to Gametes and Embryos Play a Key Role in the Pathogenesis of Infertility Caused by Endometriosis?* Front Endocrin*ol* (Lausanne), 9, 725. doi: 10.3389/fendo.2018.00725

Mawhinney, M., & Mariotti, A. (2013). *Physiology, pathology and pharmacology of the male reproductive system*. Periodontol 2000, 61(1), 232-251. doi:10.1111/j.1600-0757.2011.00408.x

McLachlan, R. I., Rajpert-De Meyts, E., Hoei-Hansen, C. E., de Kretser, D. M., & Skakkebaek, N. E. (2006). *Histological evaluation of the human testis—approaches to optimizing the clinical value of the assessment: Mini Review*. Human Reproduction, 22(1), 2-16. doi:10.1093/humrep/del279 %J Human Reproduction

Menezo, Y. J., Silvestris, E., Dale, B., & Elder, K. (2016). *Oxidative stress and alterations in DNA methylation: two sides of the same coin in reproduction*. Reprod Biomed Online, 33(6), 668-683. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.09.006

Menken, J. A., Trussell, J., & Larsen, U. J. S. (1986). *Age and infertility.* 233 4771, 1389-1394.

Mickle, J., Milunsky, A., Amos, J. A., Oates, R. D. (1995). *Congenital unilateral absence of the vas deferens: a heterogeneous disorder with two distinct subpopulations based upon aetiology and mutational status of the cystic fibrosis gene.* Hum Reprod. Vol: 10. 1728-35, doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136164

Miller, J. H., Weinberg, R. K., Canino, N. L., Klein, N. A., & Soules, M. R. (1999). *The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age.* Am J Obstet Gynecol, 181(4), 952-957. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70331-5

Moghadam, K. K., Nett, R., Robins, J. C., Thomas, M. A., Awadalla, S. G., Scheiber, M. D., & Williams, D. B. (2005). *The motility of epididymal or testicular spermatozoa does not directly affect IVF/ICSI pregnancy outcomes.* J Androl, 26(5), 619-623. doi: 10.2164/jandrol.05018

Moore, L. D., Le T.,G. Fan. (2013). *DNA methylation and its basic function.* Neuropsychopharmacology. 38/1. 23-38. doi: 10.1038/npp.2012.112

Monteleone, P. A. A., Peregrino, P. F. M., Baracat, E. C., & Serafini, P. C. (2018). *Transfer of 2 Embryos Using a Double-Embryo Transfer Protocol Versus 2 Sequential Single-Embryo Transfers: The Impact on Multiple Pregnancy.* Reprod Sci, 25(10), 1501-1508. doi: 10.1177/1933719118756750

Mulders, A. G., Laven, J. S., Eijkemans, M. J., Hughes, E. G., & Fauser, B. C. (2003). *Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis.* Hum Reprod Update, 9(5), 429-449. doi: 10.1093/humupd/dmg035

Nakagawa, S., & FitzHarris, G. (2017). *Intrinsically Defective Microtubule Dynamics Contribute to Age-Related Chromosome Segregation Errors in Mouse Oocyte Meiosis-I.* Curr Biol, 27(7), 1040-1047. doi: 10.1016/j.cub.2017.02.025

Nakamura, S., Miyado, M., Saito, K., Katsumi, M., Nakamura, A., Kobori, Y., Fukami, M. (2017). *Next-generation sequencing for patients with non-obstructive azoospermia: implications for significant roles of monogenic/oligogenic mutations.* Andrology, 5(4), 824-831. doi: 10.1111/andr.12378

National Collaborating Centre for, W. s., & Children's, H. (2013). *National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists Copyright © 2013, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.

Neto, F. T. L., Flannigan, R., & Goldstein, M. (2021). R*egulation of Human Spermatogenesis.* Adv Exp Med Biol, 1288, 255-286. doi:10.1007/978-3-030-77779-1_13

Nicopoullos, J. D., Gilling-Smith, C., Almeida, P. A., & Ramsay, J. W. (2004). *Effect of time since vasectomy and maternal age on intracytoplasmic sperm injection success in men with obstructive azoospermia after vasectomy.* Fertil Steril, 82(2), 367-373. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.12.037

Obata, K., & Hoshiai, H. (2001). *Dysmenorrhea. Nihon Rinsho,* 59(9), 1762-1767.

O'Donnell, L., Robertson, K. M., Jones, M. E., & Simpson, E. R. (2001). *Estrogen and Spermatogenesis.* Endocrine Reviews, 22(3), 289-318. doi:10.1210/edrv.22.3.0431 %J Endocrine Reviews

Okeke, T., Anyaehie, U., & Ezenyeaku, C. (2013). *Premature menopause*. Ann Med Health Sci Res, 3(1), 90-95. doi: 10.4103/2141-9248.109458

Orouji Jokar, T., Fourman, L. T., Lee, H., Mentzinger, K., & Fazeli, P. K. (2017). H*igher TSH Levels Within the Normal Range Are Associated With Unexplained Infertility*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 103(2), 632-639. doi: 10.1210/jc.2017-*02120 %J The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*

Özkarlıklı Z. E., (2018), *Oosit Aktivasyonu İçin Kalsiyum İonofor Kullanılan 30-40 Yaş Aralığındaki Hastaların Fertilizasyon ve Embriyo Kalitelerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması,* Master, Maltepe, İstanbul

Palermo G., Joris H., Devroey P. and Van Steirteghem A.C., (1992). P*regnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte,* Lancet 1992 Vol. 340 Issue 8810 Pages 17-8, Accession Number: 1351601 DOI: 10.1016/0140-6736(92)92425-f

Pandian, Z., Bhattacharya, S., Ozturk, O., Serour, G. I., & Templeton, A. (2004). *Number of embryos for transfer following in-vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection.* Cochrane Database Syst Rev(4), Cd003416. doi: 10.1002/14651858.CD003416.pub2

Park, J. Y., Su, Y. Q., Ariga, M., Law, E., Jin, S. L., & Conti, M. (2004). *EGF-like growth factors as mediators of LH action in the ovulatory follicle.* Science, 303(5658), 682-684. doi: 10.1126/science.1092463

Parker, P. D. (1994). *Premenstrual syndrome*. Am Fam Physician, 50(6), 1309-1317, 1323-1304.

Pasquali, R., Pelusi, C., Genghini, S., Cacciari, M., & Gambineri, A. (2003). O*besity and reproductive disorders in women.* Hum Reprod Update, 9(4), 359-372. doi: 10.1093/humupd/dmg024

Pastuszak, A. W., Sigalos, J. T., & Lipshultz, L. I. (2017). *The Role of the Urologist in the Era of In Vitro Fertilization-Intracytoplasmic Sperm Injection*. Urology, 103, 19-26. doi: 10.1016/j.urology.2016.12.025

Peña, V. N., Kohn, T. P., & Herati, A. S. (2020). *Genetic mutations contributing to non-obstructive azoospermia*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 34(6), 101479. doi: 10.1016/j.beem.2020.101479

Petkovich, D. A., Podolskiy, D. I., Lobanov, A. V., Lee, S. G., Miller, R. A., & Gladyshev, V. N. (2017). *Using DNA Methylation Profiling to Evaluate Biological Age and Longevity Interventions*. Cell Metab, 25(4), 954-960.e956. doi: 10.1016/j.cmet.2017.03.016

Pfeiffer, V., & Lingner, J. (2013). R*eplication of telomeres and the regulation of telomerase*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 5(5), a010405. doi: 10.1101/cshperspect.a010405

Pinborg,A. (2005). *IVF/ICSI twin pregnancies: risks and prevention*. Human reproduction update, 11(6), 575-593.

Poongothai, J., Gopenath, T. S., & Manonayaki, S. (2009). *Genetics of human male infertility*. Singapore Med J, 50(4), 336-347.

Pryor, J. L., & Howards, S. S. (1987). *Varicocele*. Urol Clin North Am, 14(3), 499-513.

Roberts, S., McGowan, L., Hirst, W., Brison, D., Vail, A., & Lieberman, B. (2010). *Towards single embryo transfer? Modelling clinical outcomes of potential treatment choices using multiple data sources: predictive models and patient perspectives.* Health Technol Assess, 14(38), 1-237. doi: 10.3310/hta14380

Rossetti, R., Ferrari, I., Bonomi, M., & Persani, L. (2017*). Genetics of primary ovarian insufficiency.* Clin Genet, 91(2), 183-198. doi: 10.1111/cge.12921

Sánchez, F., & Smitz, J. (2012). *Molecular control of oogenesis*. Biochim Biophys Acta, 1822(12), 1896-1912. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.05.013

Santoro, N. (2003). *Mechanisms of premature ovarian failure*. *A*nn Endocrinol (Paris), 64(2), 87-92.

Sasson, D. C., & Kashanian, J. A. (2020). *Varicoceles*. Jama, 323(21), 2210. doi: 10.1001/jama.2020.0397

Schlegel, P. N., & Girardi, S. K. (1997). In Vitro Fertilization for Male Factor Infertility. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 82(3), 709-716. doi: 10.1210/jcem.82.3.3785 %J *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*

Schlegel P.N., Palermo G.D., Goldstein M., Menendez S., Zaninovic N., Veeck L.L., et al., (1997) Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia, *Urology* 1997 Vol. 49 Issue 3 Pages 435-40, Accession Number: 9123710 DOI: 10.1016/s0090-4295(97)00032-0

Schlegel, P. N. (1999). Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod*, 14(1), 131-135. doi: 10.1093/humrep/14.1.131

Schlegel, P. N. (2004). Causes of azoospermia and their management. *Reprod Fertil Dev*, 16(5), 561-572. doi: 10.10371/rd03087

Sen, A., & Caiazza, F. (2013). Oocyte maturation: a story of arrest and release. *Front Biosci (Schol Ed)*, 5, 451-477. doi: 10.2741/s383

Shibahara H., Koriyama J., Shiraishi Y., Hirano Y., Suzuki M. and Koyama K., (2009) *Diagnosis and treatment of immunologically infertile women with sperm-immobilizing antibodies in their sera*, J Reprod Immunol 2009 Vol. 83 Issue 1-2 Pages 139-44 Accession Number: 19896208 DOI: 10.1016/j.jri.2009.07.014

Smith, C. A., Armour, M., Zhu, X., Li, X., Lu, Z. Y., & Song, J. (2016). *Acupuncture for dysmenorrhoea*. Cochrane Database Syst Rev, 4(4), Cd007854. doi: 10.1002/14651858.CD007854.pub3

Stahlman, S., & Fan, M. (2019). *Female infertility, active component service women*, U.S. Armed Forces, 2013-2018. Msmr, 26(6), 20-27.

Steiner, A. Z., Pritchard, D., Stanczyk, F. Z., Kesner, J. S., Meadows, J. W., Herring, A. H., & Baird, D. D. (2017). *Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age*. Jama, 318(14), 1367-1376. doi: 10.1001/jama.2017.14588

Steptoe P.C. and Edwards R.G., Birth after the reimplantation of a human embryo, Lancet 1978 Vol. 2 Issue 8085 Pages 366, Accession Number: 79723 DOI: 10.1016/s0140-6736(78)92957-4

Strathy, J. H., Molgaard, C. A., Coulam, C. B., & Melton, L. J., 3rd. (1982). *Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women.* Fertil Steril, 38(6), 667-672. doi: 10.1016/s0015-0282(16)46691-4

Strowitzki, T., Seehaus, D., Korell, M., & Hepp, H. (1998). *Low-dose FSH stimulation in polycystic ovary syndrome: comparison of 3 FSH-preparations. Exp Clin Endocrinol Diabetes,* 106(5), 435-439. doi: 10.1055/s-0029-1212012

Sugiyama, R., Nakagawa, K., Nishi, Y., Sugiyama, R., Ezaki, K., & Inoue, M. (2008). *The dilemma faced by patients who undergo single embryo transfer*. Reproductive medicine and biology, 8(1), 33–37. https://doi.org/10.1007/s12522-008-0006-5

Sukcharoen, N., Sithipravej, T., Promviengchai, S., Chinpilas, V., & Boonkasemsanti, W. (2000). *No differences in outcome of surgical sperm retrieval with intracytoplasmic sperm injection at different intervals after vasectomy*. Fertil Steril, 74(1), 174-175. doi: 10.1016/s0015-0282(00)00579-3

Templeton, A., Morris, J. K., & Parslow, W. (1996). *Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment.* Lancet, 348(9039), 1402-1406. doi: 10.1016/s0140-6736(96)05291-9

Thilagavathi, J., Venkatesh, S., & Dada, R. (2013). *Telomere length in reproduction*. Andrologia, 45(5), 289-304. doi: 10.1111/and.12008

Thurmond, A. S. (2003). *Imaging of female infertility*. Radiol Clin North Am, 41(4), 757-767, vi. doi: 10.1016/s0033-8389(03)00064-2

Tiitinen A. (2019). *Single embryo transfer: Why and how to identify the embryo with the best developmental potential. Best practice & research*. Clinical endocrinology & metabolism, 33(1), 77–88. https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.04.001

Tradewell, M. B., & Masterson, T. A. (2021). *Nonobstructive azoospermia: a spectrum, not a single disease*. Fertil Steril, 115(2), 315. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.130

Tsoukalas, D., Fragkiadaki, P., Docea, A. O., Alegakis, A. K., Sarandi, E., Vakonaki, E., Calina, D. (2019). *Association of nutraceutical supplements with longer telomere length*. Int J Mol Med, 44(1), 218-226. doi: 10.3892/ijmm.2019.4191

Turek, P. J. C.-W. U. (2012). *Male reproductive physiology*. 1, 591-615.

Uzunlar, Ö. (2019). *Her yönüyle infertil çiftin değerlendirilmesi, Invitro fertilizasyon değerlendirmesi,* 11.

Van Peperstraten, A., Proctor, M. L., Johnson, N. P., & Philipson, G. (2006). *Techniques for surgical retrieval of sperm prior to ICSI for azoospermia.* Cochrane Database Syst Rev (3), Cd002807. doi: 10.1002/14651858.CD002807.pub2

Vander Borght, M., & Wyns, C. (2018). *Fertility and infertility: Definition and epidemiology*. Clin Biochem, 62, 2-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012

Vasilopoulos, E., Fragkiadaki, P., Kalliora, C., Fragou, D., Docea, A. O., Vakonaki, E., . Tsatsakis, A. (2019). *The association of female and male infertility with telomere length* (Review). Int J Mol Med, 44(2), 375-389. doi: 10.3892/ijmm.2019.4225

Vegetti, W., Marozzi, A., Manfredini, E., Testa, G., Alagna, F., Nicolosi, A., Crosignani, P. G. (2000). *Premature ovarian failure*. Mol Cell Endocrinol, 161(1-2), 53-57. doi: 10.1016/s0303-7207(99)00224-5

Veleva, Z., Karinen, P., Tomás, C., Tapanainen, J. S., & Martikainen, H. (2009). *Elective single embryo transfer with cryopreservation improves the outcome and diminishes the costs of IVF/ICSI*. Hum Reprod, 24(7), 1632-1639. doi: 10.1093/humrep/dep042

Vicino, M., Loverro, G., Bettocchi, S., Simonetti, S., Mei, L., & Selvaggi, L. (2000). *Predictive value of serum androstenedione basal levels on the choice of gonadotropin or laparoscopic ovarian electrocautery as ovulation induction in clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome.* Gynecol Endocrinol, 14(1), 42-49. doi: 10.3109/09513590009167659

Vujović, S., Ivović, M., Tancić-Gajić, M., Marina, L., Barać, M., Arizanović, Z., Micić, D. (2012). *Premature ovarian failure.* Srp Arh Celok Lek, 140(11-12), 806-811.

Waheeb, R., & Hofmann, M. C. (2011). *Human spermatogonial stem cells: a possible origin for spermatocytic seminoma*. Int J Androl, 34(4 Pt 2), e296-305; discussion e305. doi:10.1111/j.1365-2605.2011.01199.x

Waheed, K. B., Albassam, M. A., AlShamrani, A.-A. G., Aloumi, S. A., Amin, M. S., Rashid, L., Ahmad, S.-F. B. (2019). *Hysterosalpingographic findings in primary and secondary infertility patients.* Saudi Med J, 40(10), 1067-1071. doi: 10.15537/smj.2019.10.24538

Webster, A., & Schuh, M. (2017). *Mechanisms of Aneuploidy in Human Eggs*. Trends Cell Biol, 27(1), 55-68. doi: 10.1016/j.tcb.2016.09.002

Weidner, C. I., Lin, Q., Koch, C. M., Eisele, L., Beier, F., Ziegler, P., Wagner, W. (2014). *Aging of blood can be tracked by DNA methylation changes at just three CpG sites*. Genome Biol, 15(2), R24. doi: 10.1186/gb-2014-15-2-r24

Weir, C. B., & Jan, A. (2021). *BMI Classification Percentile And Cut Off Points StatPearls. Treasure Island (FL):* StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.

Winters, B. R., & Walsh, T. J. (2014). *The epidemiology of male infertility.* Urol Clin North Am, 41(1), 195-204. doi: 10.1016/j.ucl.2013.08.006

Wosnitzer, M. S., & Goldstein, M. (2014). *Obstructive azoospermia*. Urol Clin North Am, 41(1), 83-95. doi: 10.1016/j.ucl.2013.08.013

Yalçınkaya, S. (2019). Comparasion Of Pregnancy Rates Between Cryptozoospermic / Severe Oligospermic and Normospermic Men in ICSI Cysles. (Master), Maltepe, Istanbul.

Yarali, H., Bukulmez, O., & Gurgan, T. (1999). *Urinary follicle-stimulating hormone (FSH) versus recombinant FSH in clomiphene citrate-resistant, normogonadotropic,chronic anovulation: a prospective randomized study*. Fertil Steril, 72(2), 276-281. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00209-5

Yatsenko, S. A., & Rajkovic, A. (2019). *Genetics of human female infertility*†. Biol Reprod, 101(3), 549-566. doi: 10.1093/biolre/ioz084

Yavas Y. and Selub M.R., (2004) *Intrauterine insemination (IUI) pregnancy outcome is enhanced by shorter intervals from semen collection to sperm wash, from sperm wash to IUI time, and from semen collection to IUI time*, Fertil Steril 2004 Vol. 82 Issue 6 Pages 1638-47 Accession Number: 15589871 DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.04.061

Yılda A. A, Ataman, H., Dişsiz M, Sevimli S. (2018). *Premenstrual Syndrome, Physical Activity and Quality of Life in Young Women*. 4. doi: 10.5222/jaren.2018.075

Yoshida, S., Sukeno, M., & Nabeshima, Y. (2007). *A vasculature-associated niche for undifferentiated spermatogonia in the mouse testis*. Science, 317(5845), 1722-1726. doi:10.1126/science.1144885

Yu, Y., Xi, Q., Pan, Y., Jiang, Y., Zhang, H., Li, L., & Liu, R. (2018). *Pregnancy and Neonatal Outcomes in Azoospermic Men After Intracytoplasmic Sperm Injection Using Testicular Sperm and Donor Sperm. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research,* 24, 6968–6974. https://doi.org/10.12659/MSM.912613

Yumru A.E, Özdeş B. (2011). *İnfertil Çifte Yaklaşım ve İn Vitro Fertilizasyon'a Doğru Hasta Seçimi*. JAREM, 57-60.

Zhao Y., Brezina P., Hsu C.C., Garcia J., Brinsden P.R. and Wallach E. (2011). In vitro fertilization: four decades of reflections and promises, *Biochim Biophys Acta 2011* Vol. 1810 Issue 9 Pages 843-52, Accession Number: 21605628 DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.05.001