



**İN VİTRO FERTİLİZASYON BAŞARISINDA
BAZI HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN
ROLÜ**

Ayşe Nur YILDIRIM

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Osman Nuri KELEŞ

Yüksek Lisans Tezi -2019

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İN VİTRO FERTİLİZASYON BAŞARISINDA BAZI HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN ROLÜ

Ayşe Nur YILDIRIM

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Osman Nuri KELEŞ

ERZURUM

2019

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İN VİTRO FERTİLİZASYON BAŞARISINDA BAZI
HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN ROLÜ**

Ayşe Nur YILDIRIM

Tez Savunma Tarihi : 01.02.2019

Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Osman Nuri KELEŞ (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Jale SELLİ (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Üyesi Serkan ÖRTÜCÜ (Erzurum Teknik
Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Duygu ARIKAN

Enstitü Müdürü

Yüksek Lisans Tezi
ERZURUM – 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	X
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İnfertilite	3
2.2 İnfertilite Nedenleri.....	3
2.2.1. Kadın İnfertilitesi ve Nedenleri	5
2.2.2. Erkek İnfertilitesi ve Nedenleri.....	6
2.2.3. Erkek İnfertilitesi Değerlendirilmesi	8
2.2.4. Açıklanamayan İnfertilite	11
2.3. Yardımcı Üreme Teknikleri.....	12
2.4. IVF Başarısını Etkileyen Faktörler	13
2.5. Embriyo Kalitesinin Değerlendirilmesi ve Embriyo Transferi.....	14
2.6. Gametler ve Gametogenezis	15
2.6.1. Oogenezis ve Folikülogenez	15
2.6.2. Spermatogenezis	17
3. MATERYAL VE METOT.....	19
3.1. Etik Kurul Onayı.....	19
3.2. Çalışma Grubu	19
3.3. Oosit Toplama İşlemi (OPU).....	19

3.4. Spermiyogram.....	21
3.5. ICSI (Intrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu).....	22
3.6. Embriyo Değerlendirmesi.....	22
Şekil 3.5. Birinci gün döllenmemiş embriyo	24
3.7. Embriyo Transferi.....	25
3.8. Hematolojik Testler	25
3.9. İstatistiksel Analizler	26
4. BULGULAR.....	27
4.1.Demografik Bulgular	27
4.2. Hematolojik Veriler ile IVF Parametreleri Arasındaki Korelasyon Analiz Bulguları	28
4.3. Hematolojik Veriler ile IVF Parametreleri Arasındaki Regresyon Analiz Bulguları	31
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
KAYNAKLAR	43
EKLER	55
EK-1: ÖZGEÇMİŞ	55
EK-2: ENSTİTÜ YÖNETİM KURULU KARARLARI.....	56
EK-3: ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL ONAY FORMU	57

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince ilgi, sabır ve anlayış ile hiçbir zaman yardımını esirgemeyen, destek ve emek veren, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen kıymetli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Osman Nuri KELEŞ'e şükran ve minnetlerimi sunarım.

Tez çalışmamın her aşamasında tecrübe ve bilgilerini benimle paylaşan, her zaman desteğini hissettiğim Sayın Dr. Öğr. Üyesi Nurhan AKARAS'a çok teşekkür ederim. Tezimin düzenlenmesi aşamasında bana yardımda bulunan Arş. Gör. Erdem TOKTAY ve Arş. Gör. Tuğba Bal TAŞTAN'a desteklerinden ve gösterdikleri güzel arkadaşlıktan ötürü ayrıca teşekkür ederim.

Sevgilerini, maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen, fedakarlıklarla beni yetiştiren annem ve babama, tezimin hazırlanması süresinde bana gösterdiği sabır ve destekten dolayı sevgili eşime sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Ayşe Nur YILDIRIM

ÖZET

İn Vitro Fertilizasyon Başarısında Bazı Hematolojik

Parametrelerin Rolü

Amaç: Bu çalışmada infertilite tanısı konmuş hastaların IVF uygulamalarında hematolojik parametrelerin fertilizasyon başarısı, embriyo kalitesi ve gebelik oranları üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Ünitesi'ne IVF tedavisi için başvuran hastalardan 22-46 yaş arası toplam 50 çift çalışmaya dahil edildi. Erkek hastalara spermiyogram analizi uygulandı. Çiftlerin fertilize oosit sayısı, transplante ve iyi embriyo kalitesi, klinik gebelik oranları değerleri ölçüldü ve sonrasında hematolojik parametreler ile arasında ilişki olup olmadığı incelendi.

Bulgular: Erkek hastanın PDW değerleri fertilizasyon oranları ile negatif korelasyon ($r_p = -0.341^*$; $p = 0.015$) ve MCV değerleri ile transplante edilebilir embriyo kalitesi arasında negatif ilişki olduğunu tespit edildi ($r_p = -0.320^*$; $p = 0.024$). Kadın hastanın HGB değerleri ile fertilizasyon oranları arasında negatif korelasyon bulunurken ($r_p = -0.332^*$; $p = 0.019$), RDW değerleri ile fertilizasyon oranları arasında pozitif korelasyon vardı ($r_p = 0.359^*$; $p = 0.010$). Ek olarak, PDW değerleri ile iyi embriyo (regresyon katsayısı: $-19,808$, $p = 0.007$) ve transplante edilebilir embriyo kalitesi oranları (regresyon katsayısı: -16.855 , $p = 0.033$) arasında anlamlı korelasyon bulundu.

Sonuç: Özellikle kadın PDW değerlerindeki değişimlerin embriyo kalitesini önemli bir şekilde etkilediğinden dolayı artan gebelik başarısızlığı ve gebelikte anormal embriyo ve fetüs gelişimi ile sonuçlanabilir.

Anahtar Kelimeler: IVF, Embriyo Kalitesi, Klinik Gebelik, Hematolojik Parametreler.

ABSTRACT

Role of Some Hematological Parameters in In Vitro Fertilization Success

Aim: The study aim is to determine the effects of hematological parameters on fertilization success, embryo quality and pregnancy rates in IVF treatments.

Materials and Methods: A total of 50 pairs of patients aged between 22-46 years who were admitted to Ataturk University Research Hospital for IVF treatment were included in the study. Spermogram analysis was performed in male patients. The number of fertilized oocytes, embryo quality, clinic pregnancy rates were determined and compared with hematological parameters.

Results: The male patient's PDW values were negatively correlated with the fertilization rates ($r_p = -0.341^*$; $p=0.015$). A negative relationship between the transplantable embryo rates and MCV was observed ($r_p = -0.320^*$; $p=0.024$). While the female patient's HGB values were negatively correlated with the fertilization rates ($r_p = -0.332^*$; $p=0.019$), RDW values were positively correlated with the fertilization rates ($r_p = 0.359^*$; $p=0.010$). In addition, significant correlations were found between PDW values and good embryo (regression coefficient: -19,808, $p=0.007$) and transplantable embryo qualities (regression coefficient: -16,855, $p=0.033$).

Conclusion: In particular, changes in female PDW values significantly affect embryo quality, may result pregnancy failure and abnormal embryo and fetus development during pregnancy.

Key Words: IVF, Embryo Quality, Clinical Pregnancy, Hematological Parameters.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BA	: Bazofil
Beta-HCG	: İnsan koryonik gonodotropin (Human chorionic gonadotropin)
DNA	: Deoksi ribonükleik asit
EO	: Eozinofil
GIFT	: Gamet intrafallopian transfer
GV	: Germinal vezikül
HGB	: Hemoglobin
HSG	: Histerosalpingografi
ICSI	: Intrasisitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IVF	: In Vitro Fertilizasyon
IUI	: İntra uterin inseminasyon
LY	: Lenfosit
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi (Mean Corpuscular Volume)
MCH	: Eritrositlerdeki hemoglobin miktarı (Mean Corpuscular Hemoglobin)
ml	: Mililitre
MII	: Metafaz II
MESA	: Mikroskopik epididimal sperm aspirasyonu

MPW	: Trombositlerin ortalama hacmi (Mean Platelet Volume)
MO	: Monosit
NE	: Nötrofil
OPU	: Oosit toplama işlemi (Oocyte pick-up)
OI	: Ovulasyon indüksiyonu
PAF	: Trombosit aktive edici faktör
PF4	: Platelet faktör 4
PLT	: Platelet, Trombosit sayısı
PDW	: Trombosit dağılım genişliği (Platelet Distribution Width)
PESA	: Perkütan epididimal sperm aspirasyonu
RBC	: Eritrosit sayısı (Red Blood Cell)
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği (Red Cell Distribution Width)
SUZI	: Subzonal sperm enjeksiyonu
TESE	: Testiküler sperm ekstraksiyonu
TESA	: Testiküler sperm aspirasyonu
USG	: Ultrasonografi
ÜYTE	: Üremeye yardımcı tedavi

WHO : Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)

WBC : Lökosit Sayısı (White Blood Cell)

YÜT : Yardımlı Üreme Teknikleri

ZIFT : Zigot intrafallopian transfer



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 3.1. Oosit toplama işleminin yapıldığı steril kabin	20
Şekil 3.2. İnkübatör	20
Şekil 3.3. Semen örneğinin incelendiği Makler Chamber.....	21
Şekil 3.4. Birinci gün döllenmiş embriyo.....	23
Şekil 3.5. Birinci gün döllenmemiş embriyo.....	24
Şekil 3.6. Üçüncü gün iyi kalite embriyo	24
Şekil 3.7. Üçüncü gün düşük kaliteli embriyo.....	25



TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. İnfertilite nedenleri	4
Tablo 2.2. WHO'nun semen analizi için referans aralıkları	9
Tablo 4.1. IVF tedavisine giren 50 çiftin demografik verileri. Değerler ^(a) , ortalama + standart sapma ve ^(b) , medyan (aralık) tır.	27
Tablo 4.2. IVF tedavisine giren erkek hastaların hematolojik parametrelerinin fertilizasyon oranı, transplante edilebilir embriyo oranı, iyi embriyo kalitesi oranı ve klinik gebelik oranı ile korelasyon analiz sonuçları.	29
Tablo 4.3. IVF tedavisine giren kadın hastaların hematolojik parametrelerinin fertilizasyon oranı, transplante edilebilir embriyo oranı, iyi embriyo kalitesi oranı ve klinik gebelik oranı ile korelasyon analiz sonuçları.	31
Tablo 4.4. IVF tedavisine giren erkek hastaların hematolojik parametreler ile fertilizasyon oranı regresyon ilişkisinin anlamlı olduğu model değerleri.	32
Tablo 4.5. IVF tedavisine giren erkek hastaların hematolojik parametreler ile transplante edilebilir embriyo oranı regresyon ilişkisinin anlamlı olduğu model değerleri.	33
Tablo 4.6. IVF tedavisine giren kadın hastaların hematolojik parametreler ile fertilizasyon oranı regresyon ilişkisinin anlamlı olduğu model değerleri.	33
Tablo 4.7. IVF tedavisine giren kadın hastaların hematolojik parametreler ile transplante edilebilir embriyo oranı regresyon ilişkisinin anlamlı olduğu model değerleri.	34
Tablo 4.8. IVF tedavisine giren kadın hastaların hematolojik parametreler ile iyi embriyo kalitesi oranı regresyon ilişkisinin anlamlı olduğu model değerleri.	35

1.GİRİŞ

İnfertilite çok eski tarihlerden beri çok önemli bir sağlık sorunu olmuş ve çözümü için de çok çeşitli tedavi yöntemlerine başvurulmuştur.¹ İnfertilite, üreme çağındaki çiftlerde gebeliği önleyici hiçbir yöntem kullanmamalarına ve en az bir yıl düzenli cinsel ilişki olmasına rağmen gebeliğin gerçekleşmemesi olarak tanımlanmaktadır.² Bu infertil olma durumu kişilerin yaşamlarını tehdit eden bir hastalık olarak nitelendirilmese de yaşam alanlarında fiziksel, sosyal, duygusal anlamda etkiler yaratarak yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyebilmektedir. İnfertilite günümüz şartlarında toplumdan topluma farklılık gösterse bile çok sık görülebilen bireye, aileye ve topluma etki eden bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Son zamanlarda infertilitenin tanı ve tedavisinde çok önemli gelişmeler olmuş, çocuk sahibi olması imkansız olarak görülen birçok çift yeni yöntemler sayesinde çocuk sahibi olabilmektedir. Ancak doğru tanının konması, detaylı bir incelemenin yapılması ve doğru tedavi yöntemlerinin uygulanması başarının en önemli unsurlarıdır. Tüm bu gelişmelere rağmen infertilite doğurganlık çağındaki çiftlerin yaklaşık %15'ini etkilemektedir.¹ Bu oranın büyük bir kısmı YÜT (yardımcı üreme teknikleri) veya IVF (in vitro fertilizasyon) tedavisine başvurmaktadır.³ IVF tedavisi gören çiftlerde infertilite sorunu erkeğe bağlı, kadına bağlı ya da açıklanamayan nedenlerden dolayı olabilmektedir.⁴

Gebeliği önleyici bir yöntem kullanılmamasına rağmen en az bir yıldır gebelik oluşmamışsa infertiliteyi araştırmaya yönelik çalışmaların yapılması; kadın ve erkekte değerlendirmeye aynı zamanda başlanması gerekmektedir. Ancak kadının yaşı 35'in üzerindeyse, pelvik enfeksiyon yada endometriozis durumu varsa, adet düzensizliği varsa, aile öyküsünde erken menapoz durumu varsa, erkekte bilinen yada tahmin

edilen semen kalitesinin kötü olması durumu mevcutsa hiç beklemeden bir an evvel incelemeye başlanmalıdır.¹

İnfertilitenin tanı ve tedavisi için gereken en önemli şey değerlendirmenin çok iyi bir şekilde yapılmasıdır. Fertilite açısından gereken bütün etkenlerin incelenmesi için, kadın ve erkek ayrı ayrı ele alındıktan sonra eşlerin birlikte de değerlendirilmesi gerekmektedir. Anamnez detaylı bir şekilde alınıp, fiziki inceleme gerçekleştirildikten sonra gerekli olan laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. Anamnez alınırken; bireyin yaşı, kilo değişiklikleri, infertilite süresi, geçirilen hastalıklar, geçirilmiş olan operasyonlar, kullanılan ilaçlar, beslenme alışkanlıkları gibi kriterler sorgulanmaktadır. Fiziki incelemede jinekolojik muayene ve ultrasonografi tetkikleri yapılmaktadır. Laboratuvar incelemelerinde ise hematolojik testler, hormonal testler, serolojik testler, endometrial biyopsi gibi tahliller yapılmaktadır.

Hematoloji tahlilleri, pek çok hastalığın teşhis edilmesinde, hastanın ve hastalığın genel durumu hakkında bilimsel veriler toplayabilmek için istenilen ve hekime tıbbi dilde bilgiler veren güvenilir testlerdir. Bu testler hemogram, sedimentasyon ve koagulasyon testleri gibi farklı testlerden oluşmaktadırlar. Kan sayımı (hemogram); kan hücrelerinin nitelik ve nicelik açısından değerlendirilmesidir. Bu çalışmada WBC, NE, LY, MO, EO, BA, RBC, HGB, MCV, MCH, RDW, PLT, PDW gibi parametrelerin analizleri gerçekleştirildi.

Bu çalışmamız Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Tüp Bebek Merkezi'ne çocuk isteği nedeniyle başvuran ve tedavi gören 50 çiftin fertilizasyon, gebelik transplante ve iyi embriyo kalitesi oranlarında bazı hematolojik parametrelerin rolünü ortaya koymak için gerçekleştirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

İnfertilite, bir yıl boyunca korunmasız birliktelik olmasına rağmen gebeliğin sağlanamamasıdır.² Eğer daha önce hiç gebelik meydana gelmemişse primer infertilite, fakat daha önce canlı doğumla sonuçlansın yada sonuçlanmasın, en az bir gebelik yaşanmış ardından tekrar gebelik elde edilememişse sekonder infertilite olarak adlandırılır.⁵ Menstrüal döngüde gebe kalabilme ihtimaline fekundabilite, canlı doğumun gerçekleşme ihtimaline ise fekundite adı verilmektedir.⁶

Günümüzde modern toplumlarda aşırı nüfus artışı durumuna karşı aile planlaması çalışmaları yapıldığı gibi infertil çiftlerin bebek sahibi olabilmeleri için de çalışmalar yürütülmektedir. İnfertilitenin sebepleri bazı toplumlarda benzerlik gösterebildiği gibi infertilitenin görülme sıklığı toplumların kültürel ve sosyal yapı farklılıklarından dolayı değişiklik gösterebilmektedir.

2.2 İnfertilite Nedenleri

Üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık %15'i bir yıl korunmasız cinsel ilişkiye rağmen çocuk sahibi olamamaktadırlar.⁷ Son yıllarda bu oranın daha da arttığı bilinmektedir. İnfertilitenin görülme sıklığı ve sebepleri erkekler ve kadınlarda farklılık gösterdiği gibi toplumdan topluma da değişkenlikler gösterir. İnfertil çiftlerin değerlendirilmesinde infertilite sadece erkek veya sadece kadın kaynaklı olabileceği gibi çiftin her ikisi kaynaklı da olabilir. Bazı çiftlerde ise infertilite kaynağı açıklanamayan etkenlere bağlı olabilir.¹ İnfertilite nedenlerinin görülme oranı tablo 2.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. İnfertilite nedenleri

İnfertilite Nedenleri	Görülme Oranı
Erkek Faktörü	%20-30
Kadın Faktörü	%20-35
Erkek ve Kadın Faktörü Birlikte	%25
Açıklanamayan İnfertilite	%10

İnfertilitenin en sık görülen nedenleri; kadına bağlı faktörlerden ovulatuvar bozukluk, tubal, uterin ve servikal patoloji, endokrin faktörler, erkeğe bağlı faktörler ve nedeni açıklanamayan infertilite durumlarıdır. Her birinin görülme sıklığı yaşa bağlı olarak da değişebilmektedir. Tubal ve servikal patoloji genç ve yaşlı kadınlarda eşit sıklıkla görülmesine rağmen ovulasyon bozuklukları genç kadınlarda daha sık görülmektedir.⁸ Erkeğe bağlı infertilite ve açıklanamayan infertilite durumları yaşlı çiftlerde daha çok görülmektedir.⁹

Fertilite oranlarının kadın ve erkeklerin her ikisi için de en yüksek olduğu zaman 24-25 yaşlarıdır. Kadınlarda 30 yaşından itibaren fertilite hızı düşerken, erkeklerde 40 yaşından itibaren düşer fakat erkeklerin üreme yetenekleri daha ileri yaşlara kadar devam edebilmektedir.

İnfertilitenin tanısını koymak, sebebini belirlemek, tedavi yöntemlerine karar vermek ve tedavilerini takip edebilmek için hormonal testler, hematolojik testler, serolojik testler (HbsAg, Anti- HCV, Anti-HIV), biyokimyasal testler ve ayrıca erkekler için semen analizi gibi yöntemler uygulanmaktadır.

2.2.1. Kadın İnfertilitesi ve Nedenleri

Fertilite kadınlarda 20-25 yaşlarında en yüksek seviyededir, 35 yaşından sonra kaliteli oosit yapımı azalır, 40 yaşından sonra en az seviyededir.¹⁰ Kadınlarda yaşın ilerlemesi ile birlikte elde edilen oosit sayısı, embriyo sayısı ve embriyonun implantasyon oranı azalır ve fragmente embriyo oranı artar. Sonuç olarak da fertilite oranı azalmaktadır. Ancak kadınlarda fertiliteyi olumsuz etkileyen bu ileri yaş faktörü dışında farklı nedenlerde bulunmaktadır.

Kadın infertilite nedenleri:⁵

- 1-Ovulatuvar bozukluk
- 2-Endometriozis
- 3-Pelvik adezyonlar
- 4-Tubal tıkanıklık
- 5-Diğer tubal patolojiler
- 6-Hiperprolaktinemi
- 7-Uterus dışında gebelik
- 8-Abdominal cerrahi
- 9-İntrauterin alet komplikasyonları
- 10-Fibroidler
- 11-Kadında eşinin spermine karşı alerjik reaksiyon oluşması
- 12-Over yetersizliği
- 13-Uzun dönem doğum kontrol ilacı kullanmanın etkileri
- 14-Hipotiroidizm ya da hormonal dengesizlikler
- 15-Yaş (35 yaşından sonra fertilite kapasitesi azalmaktadır)
- 16-Tekrarlayan düşükler

17-Anormal uterus şekli

İnfertil bir çifti değerlendirirken kadın faktörünün değerlendirilmesi tanı ve tedavi için önemli bir unsurdur. İnfertilitenin sebebi ne olursa olsun, gebelik kadının anatomi ve fizyolojisi ile yakından ilişkilidir. İnfertilite nedeniyle kliniğe başvuran hastaların tıbbi geçmişleri ve mevcut olan şikayetlerinin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Kilo değişiklikleri, beslenme alışkanlıkları, stres, sistemik hastalıklar (tiroid, diabet vb.), tedaviler ve ilaç kullanımı detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır. Fizik muayene ve temel laboratuvar değerlendirilmesinin yapılması hekime tanı koymada yardımcı olacak ve hastanın gebe kalma ihtimaline katkıda bulunacaktır.¹¹

2.2.2. Erkek İnfertilitesi ve Nedenleri

Fertilite erkeklerde 20-30 yaşlarında en yüksek seviyededir, 40 yaşından sonra azalır ve ileri yaşlara kadar azalarak devam eder.¹² Erkek infertilitesine yol açan nedenlerin bir kısmı sonradan oluştuğu halde, bir kısmı genetik kökenlidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından hazırlanan ‘infertil çiftlerin standardize edilmiş araştırma ve tanısı’ ile ilgili el kitabında erkek faktörüne ait nedenler şu şekilde verilmektedir:¹³

- 1- Seksüel / Ejakulatuar disfonksiyon
- 2- İmmünolojik nedenler
- 3- Neden belirlenememiş grup
- 4- İzole seminal plazma anormallikleri
- 5- İntrojenik nedenler
- 6- Sistemik nedenler
- 7- Konjenital anomaliler

- 8- Akkiz testiküler hasar
- 9- Varikosel
- 10- Aksesuar bezlerin enfeksiyonu
- 11- Endokrin nedenler
- 12- İdiopatik oligozoospermi
- 13- İdiopatik astenozoospermi
- 14- İdiopatik teratozoospermi
- 15- Obstruktif kriptozoospermi
- 16- Obstruktif azoospermi
- 17- İdiopatik azoospermi

Erkek infertilitesini tanıda kullanılan ilk ve en önemli basamak semen analizi yöntemidir. İnfertil erkeklerin tümünde değerlendirme yapılırken bu yöntem kullanılmalıdır.¹⁴ Semen analizi yöntemi hem ejakülatın makroskopik incelenmesi (görünüm, koku, ph, likefikasyon, volüm) hem de spermin mikroskopik incelenmesi (konsantrasyon, motilite, morfoloji) aşamalarını içerir. Semen analizi yapılırken WHO'nun kriterlerine göre değerlendirme yapılmaktadır.

Her ne kadar klasik semen analizi erkek infertilitesini değerlendirmede kullanılan temel testlerden biri olsada değerlendirilen parametreler fertil ve infertil erkekleri kesin bir şekilde ayırmada yetersiz kalabilmektedir.¹⁵ Erkek hasta değerlendirilirken, hastanın öyküsü de ayrıntılı bir şekilde alınmalıdır. Hastanın yaşı, çocukluk çağı hastalıkları ve gelişim öyküsü, enfeksiyonlar, geçirilmiş operasyonlar, sistemik hastalıklar, kullanılan ilaçlar, cinsel yaşam öyküsü ve infertilite öyküsü alınmalıdır.¹⁶

Hastaların semen anormallikleri az olanlarında intrauterin inseminasyon (IUI) yöntemiyle, bu yöntem ile başarıya ulaşılmazsa veya semen anormallikleri çok fazla olanlarda ise ICSI uygulamaları ile başarılı sonuç elde edilebilmektedir.¹⁷

2.2.3. Erkek İnfertilitesi Değerlendirilmesi

2.2.3.1. Klasik Semen Analizi

Erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde ve infertilite sebeplerinin gösterilmesinde en temel yöntem semen analizidir. Semen analizi yapılırken en önemli kısım mikroskopik incelemedir ve mikroskopik inceleme yapılırken WHO'nun kriterleri dikkate alınır. Mikroskopik incelemede spermin motilitesi, sayısı, morfolojisi değerlendirilirken; makroskopik incelenmesinde ise pH'ı, görünümü, likefikasyonu, volümü değerlendirilir.¹⁸ Semen parametrelerinin kalitesi azaldıkça gebelik şansı da istatistiksel olarak azalır. Doğru şekilde yapılmış bir semen analizi, erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde önemli bir araçtır.

2.2.3.2. Sperm Örneğinin Alınması

Erkek infertilitesini değerlendirmek için yapılacak olan ilk işlem 4-6 haftalık ara ile en az 2 defa semen analizinin yapılmasıdır. Semen örneğinin alınmasında cinsel perhiz önemlidir, en az 48 saatlik cinsel perhiz sonrası semen örneği alınmalı ve en geç bir saat içinde değerlendirme yapılmalıdır.¹⁹

2.2.3.3. Semen Örneğinin Değerlendirilmesi

Klasik semen analizinde değerlendirme yapılırken bakılan parametreler semenin viskozitesi, volümü ve pH, sperm konsantrasyonu, morfolojisi ve motilitesidir. Semen örneklerinin alınmasında ve değerlendirilmesinde WHO'nun kriterleri dikkate alınmaktadır.¹³

Tablo 2.2. WHO'nun semen analizi için referans aralıkları

Parametreler	Referans Değerleri
Viskozite	< 2 cm
Likefaksiyon süresi	< 60 dk
Volüm	> 1,5 ml.
PH	7,2 – 8,0
Sperm sayısı	> 15 milyon spermatozoa/ml.
Total sperm sayısı	> 40 milyon spermatozoa
Total motilite	% 40(a+b)
Hızlı ileri hareket	% 25(a)
Progresif Hareketli Sperm Sayısı	> 3 milyon spermatozoa
Progresif Hareketli Sperm Yüzdesi	> %30 Normal (WHO)
Morfoloji	> %30
	> %14 Normal (Kruger)
Vitalite	> %58
MAR Testi	< %50 partikülle kaplı sperm
Immunobead Testi	< %50 partikülle kaplı sperm
Beyaz Küre	< 1 milyon /ml

Spermin kalitesi IVF ve ICSI teknikleri ile kaliteli embriyo üretimindeki başarıyı büyük oranda etkilemektedir.²⁰

2.2.3.4. Spermin Temel Özellikleri

Konsantrasyon:

Laboratuvarlarda sperm sayımı için 1978 yılında Makler tarafından özel olarak tasarlanmış Makler sperm sayım aletleri kullanılmaktadır. Makler sayım aleti ile güvenilir bir değerlendirme için ideal olan 100 karedeki spermleri saymaktır. Tek karedeki ortalama sperm sayısı temel alınıp sayım milyon/ml olarak ifade edilir.²¹ Sperm konsantrasyonunun normal değeri 15 milyon/ml olarak kabul edilmektedir.

Motilite (Hareketlilik):

Sperm motilitesi mikroskopik olarak değerlendirilir. Motiliteyi değerlendirebilmek amacıyla faz kontrast mikroskobu kullanılarak en az 200 sperm sayılır ve değerlendirme yapılır.²¹ Sperm motilitesi değerlendirilirken total sayıya göre hareketlilik oranına ve ileri hızlı hareketlilerin oranına bakılmaktadır. WHO kılavuzuna göre sperm hareketliliği değerlendirilmesi ve sınıflandırılması hızlı doğrusal progresif hareket, yavaş doğrusal progresif hareket, progresif olmayan hareket ve hareketsiz olarak değerlendirilebilmektedir.²² Normal sperm konsantrasyonunun %50'den fazlası motil ve bu değerin %25'i progresif olmalıdır.

- a) Hızlı doğrusal progresif hareket
- b) Yavaş doğrusal ya da doğrusal olmayan hareket
- c) Progresif olmayan hareket
- d) Hareketsiz

Morfoloji:

Temel sperm parametrelerinden olan spermatozoa morfolojisinin bilinmesi kaliteli spermatozoa seçiminde en önemli kriterdir.²³ Günümüze kadar sperm morfolojisini değerlendirmek amacıyla birçok yöntem uygulanmıştır. Semen morfolojik değerlendirmesi yapılırken Kruger strict kriterleri ve WHO kriterlerine dikkat edilmektedir. WHO'ya göre spermelerin en az %30'unun normal morfolojiye sahip olması yeterli iken; Kruger strict kriterlerine göreyse spermelerin tümünün normal morfolojik özelliklere sahip olması gerekmektedir, en küçük bir anomalide bile o sperm anormal olarak değerlendirilmektedir. Morfolojik olarak düzgün yapıya sahip olan bir spermde baş, boyun, orta kısım ve kuyruk bölümleri bulunmaktadır.^{5,18}

2.2.4. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite sebebi net olarak bilinmemektedir. İnfertilite nedenlerinin araştırılmasında tüm standart kriterlerin (semen analizi, ovulasyon, uterin kavite, bilateral tubal açıklık) normal değerlerde çıkması sonucu açıklanamayan infertilite tanısı konulur.²⁴

İnfertilite sorunu yaşayan çiftlerin yaklaşık %10-15'inde açıklanamayan infertilite görülür.²⁵ Düzeltilecek bir patolojinin saptanamaması nedeniyle açıklanamayan infertilite grubu hastalarının tedavisi için ampirik değerlendirme yapılabilir. Bu hastalar için intrauterin inseminasyon (IUI), ovulasyon indüksiyonu (OI), yardımcı üreme teknikleri (YÜT); in vitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) önerilen tedavi yöntemleridir.²⁶ Bu yöntemler açıklanamayan infertilite vakalarında gebe kalma oranlarını arttırmaktadır.

2.3. Yardımcı Üreme Teknikleri

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT), erkek ve dişi gametlerin birbiri ile döllenmesini kolaylaştıran in vitro yöntemlerdir. YÜT gebelikleri sonucu doğan çocuklar dünyada ve ülkemizde önemli bir sayıya ulaşmıştır.²⁷

YÜT çiftlerin infertilite sorununu çözmek için geliştirilen birçok tekniği içerir. IUI (Intrauterin Insemination), IVF (In Vitro Fertilization), ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection), GIFT (Gamet intrafallopian transfer), ZIFT (Zigot intrafallopian transfer), SUZI(Subzonal sperm enjeksiyonu) bu tekniklerdendir. Günümüzde en sık kullanılan yardımcı üreme teknikleri IVF ve ICSI'dir.²⁸

IVF yöntemi ovulasyon indüksiyonunun ardından oositlerin alınıp, laboratuvar ortamında fertilizasyonu gerçekleştirilerek oluşan embriyonun uterusu yerleştirilmesi işlemlerinden oluşan en kontrollü yöntemdir.⁹ IVF tekniğinin sağladığı avantaj fertilizasyonun gözlenme imkanını sağlaması, sperm hareketini geliştirmeyi ve spermin oosite penetrasyonu uygulamaları imkanını sağlamasıdır. IVF yöntemi kadın faktörlü ya da açıklanamayan infertilite tanısı hastaların tedavisinde çığır açmış olsada, ICSI yöntemi ile erkek faktöre bağlı infertilite tanısı konan çiftlerde başarılı gebelik oranları elde edilmiştir.¹⁶

ICSI yöntemi bir spermatozoonun mikromanipülasyonla oosit stoplazmasına enjeksiyonu olarak tanımlanmaktadır.²⁹ ICSI için kullanılan spermin kalitesi in vitro embriyo üretiminin başarı oranını arttırmaktadır. Kullanılacak olan spermier doğrudan ejakulattan elde edilebildiği gibi tıbbi operasyonla epididimisten (MESA, PESA) veya testisten (TESE) elde edilebilmektedir.

IUI yöntemi alınan sperm hücrelerini seminal sıvıdan ayırarak stimüle edip küçük bir katater yardımı ile uterusun içine enjeksiyonu işlemidir. Bu yöntemin bir

diğer adı ‘aşılama’ yöntemidir.^{9,30} IUI yöntemi sperm sayısının düşük olması, sperm motilitesinin zayıf olması veya penetrasyonunun düşük olması gibi durumlarda spermin fertilizasyonun gerçekleşeceği alana ulaşmasını sağlar. Genellikle infertilitenin erkek faktörlü olduğu durumlarda fertilizasyon şansını arttırmak için IUI yöntemi kullanılmaktadır.

GIFT yöntemi toplanan sperm ve yumurtaların birlikte tuba uterinadaki ampuller kısmına transferi işlemidir. ZIFT yönteminde ise zigot tuba uterina bölgesine yerleştirilir. SUZI yönteminde spermier doğrudan perivitellin aralığa konulur.

Bütün bu tedavi yöntemlerine başlamadan önce hem kadın hem de erkek detaylı bir şekilde incelemeden geçmelidir.

2.4. IVF Başarısını Etkileyen Faktörler

IVF, toplanan oositlerin fertilize edilip oluşan embriyonun uterusu yerleştirilmesi işlemlerinden oluşan bir tekniktir. IVF’de başarıyı sağlama oranı %10-%25 arasındadır. Başarıyı etkileyen pek çok etken bulunmaktadır. IVF tekniklerindeki başarıya etki eden önemli faktörlerden olan yaş özellikle 35’ten itibaren arttıkça negatif yönde etki eden bir parametredir. Özellikle kadınlarda yaşın ilerlemesi ile folikül sayısında azalma, oosit sayısında azalma ve kalitesinin düşmesi, embriyo implantasyonunun zayıflaması gibi IVF başarısını olumsuz etkileyen faktörleri meydana getirmektedir.^{31,32}

Oosit toplarken kullanılan protokoller, bazal serum FSH, bazal serum estradiol (E₂), bazal serum inhibin-B düzeyi, bazal serum anti-mülleryan hormon (AMH), hCG günü progesteron ve estradiol düzeyi, bazal over hacmi, oosit kalitesi, embriyo kültür yöntemleri, transferi gerçekleştirilen embriyo sayısı, erken veya geç embriyo transferi ve embriyoların kalitesi IVF başarısını etkileyen faktörlerdir.³³ Endometrial kalınlık

ve uterin kavitede görülen lezyonlar (endometriyal polip, intrauterin adhezyon yada submüköz myom) implantasyonu olumsuz etkileyebilir.³⁴

Erkek hastaların IVF başarısını etkileyen önemli faktörlerinden biri sperm hareketliliğidir.³⁵ Bazı çalışmalar gebeliğin başarısının spermin normal morfolojiye sahip olmasına bağlı olabileceğini göstermiştir.³⁶

Başarı oranları çeşitli basamaklarda değerlendirilebilir. Embriyo transferinin gebeliğe oranı bu değerlendirmelerdendir.³⁷

Yardımcı üreme tekniklerindeki başarı sadece hasta etkenlerine bağlı değildir. Bu teknikleri uygulamada görev yapan hekimler, uzmanlar, hemşireler, biyologlar, teknisyenler ve yardımcı personellerin de teknikleri uygulamada bilgi ve yeteneğinin etkisi vardır.³⁸

2.5. Embriyo Kalitesinin Değerlendirilmesi ve Embriyo Transferi

İmplantasyon ve gebelik oranları ile transfer edilen embriyo kalitesi arasında çok sıkı bir ilişki olduğundan transfer edilecek olan embriyonun seçimi son derece önemlidir. Yapılan çalışmalar sonucunda IVF başarısızlıklarının altında yatan nedenin embriyo kalitesinin düşük olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.³⁹ IVF laboratuvarlarında bir embriyo gelişiminin değerlendirilmesi ancak zigot ve bölünmelerin belirli aralıklarla izlenmesiyle mümkün olabilmektedir. Gelişen embriyonun sayısı ve kalitesi toplanan yumurtanın sayısı ve kalitesi, hastanın yaşı, laboratuvarın teknik donanımı gibi pek çok faktöre bağlı olabilmektedir. Embriyonun kalitesi embriyoyu oluşturan blastomerlerin sayısı ve boyutu, embriyo fragmentasyonu gibi özelliklere göre değerlendirilir. İyi kaliteli embriyolarda blastomerler simetrik ve fragmentasyon azdır.

Fragmantasyon içeren embriyoların transferiyle düşük implantasyon ve gebelik oranları elde edilmektedir.⁴⁰ Embriyo kalitesinin ICSI başarısını etkilemesinin nedeni, iyi kalitedeki embriyoların implantasyon ve gebelik şanslarının yüksek olmasındandır.

Embriyo transferi yaygın olarak 4-10 hücreli morula safhasında yapılmaktadır. Yani bu da oosit elde edilmesinden sonraki 48-80 saate denk gelmektedir. Transfer edilmeyen embriyolar dondurulabilmektedir.⁴¹

2.6. Gametler ve Gametogenezis

Gamet adı verilen üreme hücrelerinin primordial germ hücrelerinden gelişip oluşma sürecine gametogenezis denir. Oosit (kadın gameti) ve sperm (erkek gameti) özelleşmiş üreme hücreleridir. Kadın gametlerinin olgunlaşma sürecine oogenezis, erkek gametlerinin olgunlaşma sürecine spermatogenezis adı verilir.⁴²

2.6.1. Oogenezis ve Folikülogenez

Dişi primitif germ hücrelerinin gelişim ve olgunlaşma aşamalarından sonra olgun oositlere dönüşmesiyle gerçekleşen süreç oogenezis olarak tanımlanmaktadır. Bu hücrelerin olgunlaşma süreci doğumdan önce fetal dönemlerde başlamaktadır ve puberte sonrasında tamamlanmaktadır. Gebeliğin 6-8. haftalarında germ hücreleri hızlı mitoz bölünmeler geçirerek artmaya başlarlar. Böylece 16-20. haftalarda oogoniumların sayısı 5-7 milyona ulaşır. Bu dönemden itibaren atreziye uğrayarak sayıları giderek düşmeye başlar. Diğer oogoniumlar yani atreziye uğramayan kısım mayoz bölünmeye girer ve profaz 1 evresinde oositlere dönüşerek puberteye kadar bu şekilde beklerler. Bu evredeki oositler artık primer oosit olarak isimlendirilir.⁴³

Gamet oluşumunda overlerin en önemli fonksiyonlarından biri folikülogenez olarak adlandırılan ovaryan foliküler gelişim sürecidir, diğeri ise steroid hormonların

yapımı ve salınımını sağlamasıdır.⁴⁴ Bu iki önemli süreç de birçok basamaktan geçerek gerçekleşmektedir. Mayozun profaz 1 safhasında bekleyen oositler ve yassı folikül hücreleri primordiyal folikülleri oluşturur. Böylece yenidoğan overlerinde yaklaşık 1-2 milyon primordiyal folikül varken, bu sayı puberteye girince 400 bine kadar düşer.⁴⁵ Bir kadının her iki overindeki toplam folikül sayısı onun over rezervi olarak kabul edilmektedir.⁴⁶

Puberte dönemi ile birlikte yassı folikül hücrelerinin önce tek katlı kübik hücrelere daha sonrada çok katlı kübik hücrelere dönüşmesi ile primer folikül oluşur. Daha sonra oositler glikoprotein salgılayarak koruyucu bir kılıf olan zona pellusidayı (ZP) oluştururlar. Kübik granüloza hücreleri çok tabakalı hücrelere dönüşür ve bu hücreler arasında boşluklar meydana gelir. Boşluklar birleşerek antrum adı verilen hilal şeklinde tek bir boşluğu oluşturur. Bu durumda folikül artık sekonder folikül yada antral folikül olarak isimlendirilir.⁴⁷ Sekonder foliküllerin etrafındaki stromal hücreler teka adı verilen hücreleri oluşturur ve teka hücreleri teka eksterna ile teka interna olarak iki tabakayı oluşturur. Hilal şeklindeki antrum giderek genişler ve oosit ve oositi çevreleyen granüloza hücrelerini bir kenara iterek küulus ooforusu meydana getirir. Bu folikülü graafian veya preovulatuvar folikül olarak isimlendirilir.⁴⁵

Puberte döneminden itibaren her siklusta FSH salgılanmasıyla birçok primordiyal folikül olgunlaşmaya başlar, buna rağmen sadece bir folikül seçilir ve ovulasyon aşamasına kadar gelişir. Ovulasyonun öncesinde preovulatuvar folikül içinde bulunan primer oosit ilk mayoz bölünmesini tamamlar. Bunun sonucunda birbirine eşit olmayan sekonder oosit ve birinci kutup cisimciği olarak adlandırılan iki kardeş hücre oluşur. Birinci kutup cisimciği zona pellusida ile oosit arasında yer alır, küçük ve işlevsiz olan bu hücre daha sonra dejenere olur. Ovulasyonun ardından

sekonder oosit ikinci mayoz bölünmeye başlar ve metafaz evresine kadar ilerler. Sperm hücresi sekonder oositin içine girerse ikinci mayoz tamamlanır ve oluşan ikinci kutup cisimciği atılır.^{42,43,45,48-50}

2.6.2. Spermatogenezis

Spermatogoniumun gelişerek olgun sperm hücrelerini oluşturduğu sürece spermatogenez denilir. Fetal dönemde primordiyal germ hücreleri testisin primitif seks kordonlarında bulunurlar ve sonra pubertede bunlar spermatogoniuma farklılanırlar. Bu hücreler seminifer tübüllerdeki hücrelerin mitoz bölünme geçirmesi sonucunda oluşurlar.^{51,52} Primitif seks kordonları içinde bulunan primordial germ hücrelerinin puberte döneminde primitif seks kordonlarının seminifer tübüllerde spermatogoniumlara dönüşümü ile spermatogenezis sürecine giriş başlar ve yaşam boyunca da devam eder.^{53,54} Spermatogoniumlar birinci mayoz bölünmeye girerek primer spermatositleri oluştururlar ve bu evre 22 gün sürer. Birinci mayoz bölünmeyi tamamlayan primer spermatositler iki haploid ve 2N yapıda sekonder spermatositi meydana getirirler. Sekonder spermatositler ikinci mayoz bölünmeye girerek iki haploid kromozomlu ve N yapıda spermatidleri oluştururlar. Spermatogenez bu aşamaya kadar olan değişim sürecini kapsar. Bir primer spermatositin iki mayoz bölünme geçirmesi sonucunda dört tane haploid kromozomlu spermatid oluşur. Bütün bu basamakların gerçekleşmesi toplam 64-74 gün sürer.⁵⁵

Spermatidin farklılaşarak spermatozoayı oluşturmaya spermiogenezis denilir. Spermiogenezis olayı golgi, kep, akrozom ve olgunlaşma dönemi olmak üzere dört aşamada tamamlanır ve oluşan hücreye spermatozoa adı verilir. Sperm hücreleri hareket yeteneklerini epididimiste kazanırlar. Epididimisten spermlerin geçişi 2-12 gün sürer, ardından rete testis sıvısı ile birlikte duktus deferense gelirler. Daha sonra

duktus ejakulatoryus, membranöz üretra ve penil üretra aracılığıyla vücut dışına atılırlar.^{42,56,57}



3. MATERİYAL VE METOT

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Merkezi'ne 2014 yılında IVF tedavisi için başvuran 22-46 yaş arası 50 çift incelendi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan gerekli izin alındı (24.07.2014/8). Hastalarla ön görüşme yapılarak çalışma ile ilgili bilgi verildi.

3.2. Çalışma Grubu

Çalışmaya dahil edilen hastalardan ayrıntılı bir anamnez alındı. Hastanın yaşı, geçirdiği hastalıklar, ilaç kullanımı, geçirilmiş ameliyatlar ve infertilite öyküleri sorgulandı. Tedaviye başlanmadan bayan hastalardan menstruasyonun 3. günü, erkek hastalardan da spermiyogram testi öncesinde tam kan sayımı, serolojik testler, kan grubu gibi tetkikler yapıldı.

3.3. Oosit Toplama İşlemi (OPU)

Oosit toplama işlemi jinekolog doktor tarafından anestezi altında gerçekleştirildi. OPU iğnesi (Gynetics; Belçika) yardımıyla foliküller aspire edildi ve aspire edilen folikül sıvıları 14 ml'lik tüplere (Falcon, BD Fransa) aktarıldı. Tüplerdeki aspirasyonla alınan folikül sıvısı petri kabına (Falco; ABD) dökülerek oositler stereo mikroskop (SZ 61 Olympus, Japonya) altında seçilip alındı (Şekil 3.1.). Oositler Brackett ve Zuelke'nin belirttiği şekilde seçildi.⁵⁸ Seçilen oositlerin üzerine Hyalüronidaz enzimi (Hyase-10X, Vitrolife, Kolorado, ABD) eklendi ve 135-175 mm'lik pipet yardımıyla oositlerin etrafındaki kümülüs hücrelerinden ayırma işlemi yapıldı.



Şekil 3.1. Oosit toplama işleminin yapıldığı steril kabin

Kümüflüslerden temizlenmiş olan oositler kültür sıvısının içine konulup inkübatöre kaldırıldı (Şekil 3.2.) ve ICSI zamanına kadar bekletildi.⁵⁹ Metafaz II aşamasındaki oositler ICSI işlemine tabi tutuldu.



Şekil 3.2. İnkübatör

3.4. Spermiyogram

Erkek hastalardan 3-5 günlük cinsel perhiz sonrası semen örneği istendi. Örnek alındıktan sonra 30 dakika kadar semen örneğinin likefiye olması beklendi. Örnekler semen volümü, viskozitesi ve pH açısından incelendikten sonra morfolojik değerlendirme yapıldı. Değerlendirme sırasında hava kabarcığının olmamasına dikkat edildi. Pipetlenerek karıştırılan semen örneği Makler Chamber (Şekil 3.3.) üzerine konulup ışık mikroskopunda 20X büyütmede incelendi ve spermilerin sayı ve morfoloji değerlendirmesi yapıldı. Değerlendirme WHO'nun kriterlerine göre yapıldı. Sperm morfolojisi Kruger'in kriterlerine göre değerlendirildi.⁶⁰



Şekil 3.3. Semen örneğinin incelendiği Makler Chamber

Sperm motilitesi WHO kriterlerine uygun olarak 1 (hiç hareket yok) ile 4 (iyi ileri hareketli) arasında değerlendirildi:

+4 Hızlı ileri progresif hareket

+3 Yavaş doğrusal olmayan hareket

+2 Yerinde hareketli

+1 Hareketsiz anormal

Semen örneği ICSI işlemi için hazırlandı ve inkübatörde 37°C’de 30 dakika bekletildi.

3.5. ICSI (Intrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu)

Mikroenjeksiyon işlemi öncesinde oositler polar cisimciğin varlığı (MII), yokluğu (MI) ve germinal vezikül (GV) varlığı bakımından değerlendirildiler. Mikroenjeksiyon işleminde matür (MII) oositler kullanıldı.

Olgunlaşmış oositlerin (MII) sitoplazmaları içerisine spermatozoon verilerek in vitro olarak fertilize edildi. Spermatozoonlar kuyrukları kırıldıktan sonra, kuyruk tarafından pipetin içine alınıp oositin vitellüsüne pipetle girildi ve spermatozoon bırakıldı.

3.6. Embriyo Değerlendirmesi

ICSI işleminden yaklaşık 17-18 saat sonra pronükleus yani fertilizasyon olup olmadığına bakıldı (Şekil 3.4. ve 3.5.). Döllenmenin gerçekleşip gerçekleşmemesi durumuna göre oositler iki gruba ayrıldı. Fertilize olan oositlerden 24 saat sonra bölünmeye başlayanlar klivaj (bölünme, yarıklanma) olanlar, 24 saat sonra bölünmeye başlamayanlar klivaj olmayanlar olarak tanımlandı.⁵⁹ Daha sonra embriyolar ikinci ve üçüncü günlerde ışık mikroskopunda incelenerek bölünme ve fragmante durumlarına göre değerlendirme yapıldı (Şekil 3.6. ve 3.7.). Değerlendirmede puanlama (skorlama) yapılırken blastomerlerin yapısı, simetri, hücre sayısı, klivaj durumu ve sitoplazmadaki fragmantasyon oranı gibi morfolojik özellikler göz önüne alınan parametrelerdir.⁶¹ Bu değerlendirmelerin yapılmasının nedeni mümkün olduğunca en

iyi embriyoyu seçmek ve gebelik başarısını arttırmaktır. Değerlendirme yapılırken Baczkowski'nin skorum sistemi göz önüne alınarak gerçekleştirildi. Puanlama sisteminin kriterleri:

- İlk sembol embriyodaki blastomer (hücre) sayısını ifade eder.
- İkinci sembol harf (A,a) ile gösterilir ve blastomerin büyüklüğünü gösterir.
- Üçüncü sembol fragmentasyon derecesini belirtir.

Fragmentasyon miktarı değerlendirirken aşağıdaki skorum kullanıldı:

- Fragmentasyon yoksa; 1
- %20'den az fragmentasyon; 2
- %20-50 arası fragmentasyon; 3
- %50'den fazla fragmentasyon; 4

Embriyolar bu kriterlere göre değerlendirildiği zaman üçüncü gün en iyi kalitedeki embriyo 8A1 olarak değerlendirilendir.



Şekil 3.4. Birinci gün döllenmiş embriyo



Şekil 3.5. Birinci gün döllenmemiş embriyo



Şekil 3.6. Üçüncü gün iyi kalite embriyo



Şekil 3.7. Üçüncü gün düşük kaliteli embriyo

3.7. Embriyo Transferi

Değerlendirme tamamlandıktan sonra yani ICSI işleminden yaklaşık olarak 48-72 saat sonra embriyo transferi jinekolog tarafından USG eşliğinde yapıldı.

Embriyonun implantasyonun gerçekleşip gerçekleşmediğine embriyo transferinden 10-12 gün sonra kanda β -hCG değeri ölçülerek bakıldı.⁶²

3.8. Hematolojik Testler

Kan tetkiklerini yapabilmek için tam kan, serum ve plazma örnekleri kullanılmaktadır.⁶³ Laboratuvar parametrelerinden tam kan sayımı bakıldı. Tam kan sayımında elde edilen parametrelerden WBC (Beyaz Kan Hücresi, Lökosit Sayısı), NE (Nötrofil), LY (Lenfosit), MO (Monosit), EO (Eozinofil), BA (Bazofil), RBC (Kırmızı

kan hücresi, Eritrosit sayısı), HGB (Hemoglobin), MCV (Ortalama eritrosit hacmi), MCH (Eritrositlerdeki hemoglobin miktarı), RDW (Eritrosit dağılım genişliği), PLT (Platelet, Trombosit sayısı) ve PDW (Trombosit dağılım genişliği) değerlerine hastane biyokimya laboratuvar kayıtlarından ulaşıldı.

Embriyo transferi gerçekleştirilmiş olan hastaların β -hCG değeri embriyo transferinden 10-12 gün sonra bakıldı. Referans aralığının içinde veya üstünde olan değerler pozitif olarak, altında olan değerler ise negatif olarak değerlendirildi.

3.9. İstatistiksel Analizler

Veriler Windows SPSS 20 paket programı kullanılarak analiz edildi. Fertilizasyon oranı tüm döllenmiş oosit yüzdesi olarak hesaplanmıştır. Embriyo toplam skoru olarak embriyo kalitesi; her embriyo için blastomerlerin sayısı ile embriyo sınıf (A = 3, B = 2, C = 1) çarpılmasıyla, yalnızca 3. gün embriyolar (n = 60) olarak hesaplanmıştır.

Pearson korelasyon katsayısı IVF sonucu (fertilizasyon oranı, transplante ve iyi embriyo kalitesi oranı) ile hematolojik parametreler arasındaki ilişkiyi analiz etmek için kullanıldı. Point biserial korelasyon katsayısı klinik gebelik oranı ile hematolojik parametreler arasındaki ilişkiyi analiz etmek için kullanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çoklu doğrusal regresyon analizi (stepwise modeli) hematolojik parametreler ve IVF sonucu (fertilizasyon oranı, transplante ve iyi embriyo kalitesi oranı) arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için kullanılmıştır. Lojistik regresyon analizi hematolojik parametreler ile gebelik oranı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

IVF tedavisine giren hasta çiftlere ait demografik veriler Tablo 4.1.'de gösterildi. Veriler ortalama + standart sapma veya medyan (aralık) olarak rapor edildi.

Tablo 4.1. IVF tedavisine giren 50 çiftin demografik verileri. Değerler (^a), ortalama + standart sapma ve (^b), medyan (aralık) tır.

PARAMETRELER	
Bayan Verileri	
Bayan yaşı (yıl) ^a	30,7±5,2
Alınan oosit (n) ^a	9,2±4,6
M2 Oosit (n) ^a	7,6±3,9
Döllenlen Oosit (2PN) (n) ^a	5,4±3,4
Erkek Verileri	
Erkek yaşı (yıl) ^a	33,2±6,0
Semen Hacim (ml) ^a	3,3±1,2
Sperm Konsantrasyon (10 ⁶ /ml) ^b	22 (0,01-90)
Progresif Motilite (%) ^a	44,9±20,3
Fertilizasyon ve Laboratuvar Parametreleri	
Fertilizasyon Oranı (%) ^a	72,7±23,4
Transplante Edilebilir Embriyo Oranı (%) ^a	67,5±28,7
İyi Embriyo Oranı (%) ^a	34,1±27,0

4.2. Hematolojik Veriler ile IVF Parametreleri Arasındaki Korelasyon

Analiz Bulguları

IVF tedavisi alan erkek hastalarda hematolojik veriler ile IVF parametreleri arasındaki korelasyon katsayıları ve P değerleri Tablo 4.2.'de gösterildi. İstatistiksel analizlere göre, IVF tedavisi alan erkek hastalarda fertilizasyon oranı ile PDW ($r_p = -0.341^*$, $p=0.015$) değerleri arasında negatif korelasyon saptanırken, diğer hematolojik parametreler arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Aynı zamanda erkek hastalarda transplante edilebilir embriyo oranı ile MCV değeri arasında negatif korelasyon saptanırken ($r_p = -0.320^*$, $p=0.024$), diğer hematolojik parametreler arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). İyi embriyo kalitesi oranı ile hematolojik parametreler arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Klinik gebelik oranı ile erkek hematolojik parametreler arasında hiçbir korelasyon gözlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.2. IVF tedavisine giren erkek hastaların hematolojik parametrelerinin fertilizasyon oranı, transplante edilebilir embriyo oranı, iyi embriyo kalitesi oranı ve klinik gebelik oranı ile korelasyon analiz sonuçları.

Bağımsız Değişken	Fertilizasyon Oranı	Transplante Edilebilir Embriyo Oranı	İyi Embriyo Kalitesi Oranı	Klinik Gebelik Oranı
WBC (10³/μL)	r _p = 0,127 p = 0,378	r _p = -0,079 p = 0,798	r _p = 0,010 p = 0,945	r _{pb} = -0,167 p = 0,246
NE# (10³/μL)	r _p = 0,110 p = 0,448	r _p = -0,118 p = 0,415	r _p = -0,066 p = 0,651	r _{pb} = -0,130 p = 0,368
LY# (10³/μL)	r _p = 0,100 p = 0,491	r _p = 0,128 p = 0,374	r _p = 0,171 p = 0,236	r _{pb} = -0,162 p = 0,261
MO# (10³/μL)	r _p = 0,054 p = 0,710	r _p = -0,047 p = 0,747	r _p = -0,042 p = 0,773	r _{pb} = -0,146 p = 0,311
EO#	r _p = -0,045 p = 0,757	r _p = 0,158 p = 0,273	r _p = 0,093 p = 0,519	r _{pb} = 0,144 p = 0,320
BA# (10³/μL)	r _p = -0,094 p = 0,518	r _p = -0,192 p = 0,182	r _p = -0,251 p = 0,079	r _{pb} = -0,094 p = 0,518
RBC (10⁶/μL)	r _p = -0,010 p = 0,947	r _p = 0,075 p = 0,602	r _p = -0,010 p = 0,944	r _{pb} = 0,011 p = 0,938
HGB (g/dL)	r _p = 0,020 p = 0,889	r _p = -0,060 p = 0,678	r _p = -0,001 p = 0,995	r _{pb} = -0,093 p = 0,522
MCV (fL)	r _p = 0,027 p = 0,852	r _p = -0,320* p = 0,024	r _p = -0,113 p = 0,434	r _{pb} = -0,219 p = 0,126
MCH (pg)	r _p = 0,030 p = 0,835	r _p = -0,209 p = 0,146	r _p = -0,040 p = 0,783	r _{pb} = -0,170 p = 0,237
RDW (%)	r _p = -0,176 p = 0,222	r _p = -0,161 p = 0,265	r _p = -0,222 p = 0,122	r _{pb} = -0,102 p = 0,480
PLT (10³/μL)	r _p = 0,081 p = 0,576	r _p = -0,028 p = 0,847	r _p = -0,095 p = 0,511	r _{pb} = -0,192 p = 0,181
PDW (%)	r _p = -0,341* p = 0,015	r _p = -0,012 p = 0,933	r _p = -0,006 p = 0,967	r _{pb} = 0,115 p = 0,425

IVF tedavisi alan kadın hastalarda hematolojik veriler ile IVF parametreleri arasındaki korelasyon katsayıları ve P değerleri Tablo 4.3.' de gösterildi. İstatistiksel analizlere göre, IVF tedavisi alan kadın hastalarda fertilizasyon oranı, HGB (r_p = -0.332*, p=0.019) değeri arasında negatif korelasyon ve RDW (r_p = 0.359*, p=0.010) değeri arasında pozitif korelasyon saptanırken, diğer hematolojik parametreler arasında korelasyon saptanmadı (p>0.05).

Aynı zamanda kadın hastalarda iyi embriyo kalitesi oranı ile PDW değeri arasında negatif korelasyon ($r_p = -0.377^{**}$, $p = 0.007$), ve transplante edilebilir embriyo oranı ile PDW değeri arasında negatif korelasyon ($r_p = -0.305^*$, $p = 0.031$) saptanırken, diğer hematolojik parametreler arasında korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$).

Klinik gebelik oranı ile kadın hematolojik parametreler arasında hiçbir korelasyon gözlenmedi ($p > 0.05$).

Fertilizasyon oranı ile iyi embriyo kalitesi oranı ($r_p = -0.028$, $p = 0.846$) ve transplante edilebilir embriyo oranı ($r_p = 0.113$, $p = 0.437$) arasında korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$). Klinik gebelik oranı ile iyi embriyo kalitesi oranı ($r_{pb} = 0.373^{**}$, $p = 0.008$) ve transplante edilebilir embriyo oranı ($r_{pb} = 0.292^*$, $p = 0.039$) ile pozitif korelasyon saptanırken, fertilizasyon oranı ile korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 4.3. IVF tedavisine giren kadın hastaların hematolojik parametrelerinin fertilizasyon oranı, transplante edilebilir embriyo oranı, iyi embriyo kalitesi oranı ve klinik gebelik oranı ile korelasyon analiz sonuçları.

Bağımsız Değişken	Fertilization Oranı	Transplante Edilebilir Embriyo Oranı	İyi Embriyo Kalitesi Oranı	Klinik Gebelik Oranı
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	$r_p = -0,179$ $p = 0,214$	$r_p = 0,134$ $p = 0,354$	$r_p = 0,254$ $p = 0,075$	$r_{pb} = -0,249$ $p = 0,081$
NE# ($10^3/\mu\text{L}$)	$r_p = -0,146$ $p = 0,317$	$r_p = 0,150$ $p = 0,305$	$r_p = 0,259$ $p = 0,072$	$r_{pb} = -0,205$ $p = 0,157$
LY# ($10^3/\mu\text{L}$)	$r_p = 0,108$ $p = 0,454$	$r_p = 0,053$ $p = 0,716$	$r_p = -0,110$ $p = 0,447$	$r_{pb} = -0,191$ $p = 0,183$
MO# ($10^3/\mu\text{L}$)	$r_p = -0,222$ $p = 0,125$	$r_p = 0,076$ $p = 0,601$	$r_p = 0,193$ $p = 0,185$	$r_{pb} = -0,156$ $p = 0,285$
EO#	$r_p = -0,201$ $p = 0,166$	$r_p = -0,177$ $p = 0,224$	$r_p = -0,125$ $p = 0,391$	$r_{pb} = -0,213$ $p = 0,143$
BA# ($10^3/\mu\text{L}$)	$r_p = 0,078$ $p = 0,594$	$r_p = 0,030$ $p = 0,838$	$r_p = 0,182$ $p = 0,212$	$r_{pb} = -0,013$ $p = 0,927$
RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	$r_p = -0,190$ $p = 0,186$	$r_p = -0,083$ $p = 0,569$	$r_p = 0,016$ $p = 0,911$	$r_{pb} = -0,028$ $p = 0,846$
HGB (g/dL)	$r_p = -0,332^*$ $p = 0,019$	$r_p = -0,154$ $p = 0,285$	$r_p = 0,067$ $p = 0,645$	$r_{pb} = -0,079$ $p = 0,584$
MCV (fL)	$r_p = -0,213$ $p = 0,138$	$r_p = -0,073$ $p = 0,613$	$r_p = 0,099$ $p = 0,494$	$r_{pb} = -0,138$ $p = 0,341$
MCH (pg)	$r_p = -0,182$ $p = 0,206$	$r_p = -0,095$ $p = 0,512$	$r_p = 0,064$ $p = 0,657$	$r_{pb} = -0,035$ $p = 0,808$
RDW (%)	$r_p = 0,359^*$ $p = 0,010$	$r_p = -0,012$ $p = 0,932$	$r_p = -0,126$ $p = 0,385$	$r_{pb} = 0,081$ $p = 0,578$
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	$r_p = 0,093$ $p = 0,519$	$r_p = -0,031$ $p = 0,833$	$r_p = -0,125$ $p = 0,386$	$r_{pb} = 0,132$ $p = 0,361$
PDW (%)	$r_p = -0,063$ $p = 0,662$	$r_p = -0,305^*$ $p = 0,031$	$r_p = -0,337^{**}$ $p = 0,007$	$r_{pb} = 0,016$ $p = 0,915$

4.3. Hematolojik Veriler ile IVF Parametreleri Arasındaki Regresyon

Analiz Bulguları

IVF tedavisi alan erkek ve kadın hastalarda hematolojik veriler ile fertilizasyon oranı, transplante edilebilir embriyo oranı ve iyi embriyo kalitesi oranı arasındaki ilişkiyi test etmek için çoklu regresyon analizi stepwise modeli kullanıldı (Tablo 4.4.).

Erkeklerde hematolojik parametrelerle fertilizasyon oranı açısından yapılan istatistiksel analizde, fertilizasyon oranı ile sadece PDW değeri anlamlı negatif bir ilişki doğururken (regresyon katsayısı: -13,024, $p=0,015$; Tablo 4.4.), diğer hematolojik verilerle anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p>0,05$). Bu ilişki için doğrusal regresyon formülü: Fertilizasyon Oranı = $289,607 - 13,024 \cdot \text{PDW}$ şeklinde olup, düzeltilmiş r kare değerinden elde edilen tahmin gücü %9,8'dir.

Tablo 4.4. IVF tedavisine giren erkek hastaların hematolojik parametreler ile fertilizasyon oranı regresyon ilişkisinin anlamlı olduğu model değerleri.

Bağımsız Değişken	Regresyon Katsayısı	Regresyon Katsayısının 95% Güven Aralığı		t Değeri	P Değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır		
Sabit	289,607	115,977	463,236	3,354	0,002
PDW	-13,024	-23,450	-2,598	-2,512	0,015

Erkeklerde hematolojik parametrelerle transplante edilebilir embriyo oranı açısından yapılan istatistiksel analizde, transplante edilebilir embriyo oranı ile sadece MCV değeri anlamlı negatif bir ilişki doğururken (regresyon katsayısı: -1,920, $p=0,024$; Tablo 4.5.), diğer hematolojik verilerle anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p>0,05$). Bu ilişki için doğrusal regresyon formülü: Transplante edilebilir embriyo oranı = $237,695 - 1,920 \cdot \text{MCV}$ şeklinde olup, düzeltilmiş r kare değerinden elde edilen tahmin gücü %8,3'dir.

İyi embriyo kalitesi oranı ile erkeklerde tüm hematolojik veriler arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.5. IVF tedavisine giren erkek hastaların hematolojik parametreler ile transplante edilebilir embriyo oranı regresyon ilişkisinin anlamlı olduğu model değerleri.

Bağımsız Değişken	Regresyon Katsayısı	Regresyon Katsayısının 95% Güven Aralığı		t Değeri	P Değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır		
Sabit	237,695	90,773	384,657	3,252	0,002
MCV	-1,920	-3,573	-0,268	-2,336	0,024

Kadınlarda hematolojik parametrelerle fertilizasyon oranı açısından yapılan istatistiksel analizde, fertilizasyon oranı ile sadece RDW değeri anlamlı pozitif doğrusal bir ilişki doğururken (regresyon katsayısı: 4,860, $p=0.012$; Tablo 4.6.), diğer hematolojik verilerle anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p>0.05$). Bu ilişki için doğrusal regresyon formülü: Fertilizasyon Oranı = $3,915+4,860*RDW$ şeklinde olup, düzeltilmiş r kare değerinden elde edilen tahmin gücü %10,9'dir.

Tablo 4.6. IVF tedavisine giren kadın hastaların hematolojik parametreler ile fertilizasyon oranı regresyon ilişkisinin anlamlı olduğu model değerleri.

Bağımsız Değişken	Regresyon Katsayısı	Regresyon Katsayısının 95% Güven Aralığı		t Değeri	P Değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır		
Sabit	3,915	-49,360	57,190	0,148	0,883
RDW	4,860	1,124	8,597	2,617	0,012

Kadınlarda hematolojik parametrelerle transplante edilebilir embriyo oranı ilişkisi açısından yapılan istatistiksel analizde, transplante edilebilir embriyo oranı ile sadece PDW değeri anlamlı negatif doğrusal bir ilişki doğururken (regresyon katsayısı: -16,855, $p= 0.033$; Tablo 4.7.), diğer hematolojik verilerle anlamlı bir ilişki

gözlenmedi ($p>0.05$). Bu ilişki için doğrusal regresyon formülü: Transplante edilebilir embriyo oranı = $346,971 - 16,855 \cdot PDW$ şeklinde olup, düzeltilmiş r kare değerinden elde edilen tahmin gücü %7,3'dir.

Tablo 4.7. IVF tedavisine giren kadın hastaların hematolojik parametreler ile transplante edilebilir embriyo oranı regresyon ilişkisinin anlamlı olduğu model değerleri.

Bağımsız Değişken	Regresyon Katsayısı	Regresyon Katsayısının 95% Güven Aralığı		t Değeri	P Değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır		
Sabit	346,971	90,057	603,885	2,717	0,009
PDW	-16,855	-32,328	-1,382	-2,191	0,033

Kadınlarda hematolojik parametrelerle iyi embriyo kalitesi oranı ilişkisi açısından yapılan istatistiksel analizde, iyi embriyo kalitesi oranı ile sadece PDW değeri anlamlı negatif doğrusal bir ilişki doğururken (regresyon katsayısı: -19,808, $p=0.007$; Tablo 4.8.), diğer hematolojik verilerle anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p>0.05$). Bu ilişki için doğrusal regresyon formülü: İyi embriyo kalitesi oranı = $362,858 - 19,808 \cdot PDW$ şeklinde olup, düzeltilmiş r kare değerinden elde edilen tahmin gücü %12,5'dir.

Tablo 4.8. IVF tedavisine giren kadın hastaların hematolojik parametreler ile iyi embriyo kalitesi oranı regresyon ilişkisinin anlamlı olduğu model değerleri.

Bağımsız Değişken	Regresyon Katsayısı	Regresyon Katsayısının 95% Güven Aralığı		t Değeri	P Değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır		
Sabit	362,858	126,898	598,819	3,094	0,003
PDW	-19,808	-34,019	-5,597	-2,804	0,007

IVF tedavisi alan erkek ve kadın hastalarda gebelik oranı ile hematolojik veriler, arasındaki ilişkiyi test etmek için iki sonuçlu lojistik regresyon analizi (enter modeli) kullanıldı. Hematolojik parametreler ile klinik gebelik oranları arasında iki sonuçlu lojistik regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi (erkek için $p=0.168$, kadın için $p=0.625$).

5. TARTIŞMA

İnfertilite hiçbir kontraseptif yöntem kullanılmamasına rağmen, düzenli koitusa karşın bir yıla yakın süreç içerisinde gebeliğin gerçekleşmemesi durumudur. Tıbbi müdahalenin tedavi edebileceği de dahil olmak üzere birçok infertilite nedeni vardır.⁶⁴ İnfertilite nedenleri birçok ülkede benzerlik göstermesine rağmen infertilite sıklığı toplumların sosyal yapı ve kültürel farklılıklarına bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Gelişmiş ülkelerde çiftlerin yaklaşık %8-10'unda, gelişmekte olan ülkelerde ise %15-20'sinde infertilite görülmektedir.⁶⁵ İnfertilite vakalarının % 20-30'u erkek infertilitesine bağlı,% 20-35'i kadın infertilitesine bağlı ve % 25'i her iki bölümdeki kombine problemlerden kaynaklandığı ve % 10-20' sinde hiçbir sebep bulunmamıştır.^{66,67} Kadın infertilitesinin en yaygın nedenleri arasında ovülasyon ile ilgili problemler, rahim hasarları, fallop tüpleri ve serviks ile ilgili sorunlar, immunolojik ve endokrin faktörler ve genetik nedenler sayılabilir.⁶⁸ Erkek infertilitesi çoğunlukla düşük sperm üretimi, anormal sperm fonksiyonunu veya spermin dışarı atılmasını engelleyen tıkanıklıklardan kaynaklanır ve semen kalitesi ve miktarı erkek fertilitésinin bir ölçüsü olarak kullanılır.⁶⁹

Hamileliği teşvik etmek için farmakolojik ve teknolojik manipülasyonun kullanıldığı bir prosedür olan IVF, infertilite tedavisinde diğer yardımcı üreme yöntemleri başarısız olduğunda kullanılan önemli bir tedavi yöntemi olup, anne adayının yumurtalıklarından oositlerini toplamak ve laboratuvar ortamında babadan temin edilen sperm ile dölleyerek zigot ve blastosist oluşumunu sağladıktan sonra anne rahmine blastosit olarak yerleştirilmesi işlemidir.⁷⁰ Bu işlemde verim, başarılı intrasitoplazmik sperm injeksiyonu, kaliteli embriyo seçiliminin yüksek bir gebelik

oranı veya sağlıklı bir bebek ile sonuçlanmasıyla başarılı bir şekilde çalışarak sağlanır.⁷¹

IVF başarı oranları ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte dünya genelinde yeni teknolojilerle başarı oranları artmaktadır. Ülkemizde IVF uygulamalarının başarı oranları %37-49 civarındadır.⁷² Anne adayının yaşı, kilosu, hormonal durumu, oosit kalitesi, ovaryen rezerv kalitesi, gebeliğe uygun endometrium yapısı ve sağlık durumu ve baba adayının sperm kalitesi gibi etkenler IVF başarısını etkiler. Tedavi süreci sonrası sağlıklı gebelikler elde etmede bu parametrelere ek olarak kaliteli embriyolar elde etmenin önemi bilinmektedir.⁷⁴ Biz çalışmamızda hastalarımızın normal kan değerleri aralığına sahip popülasyonundaki hematolojik kan parametrelerin seviyeleri ile IVF çıktıları olan fertilizasyon oranı, embriyo kalitesi ve gebelik kalitesi arasında ilişki olup olmadığını araştırdık.

Mevcut çalışmada, kadınlarda ölçülen RDW' nin pozitif yönde bir fertilizasyon sonucunu ve kadın HGB ve erkek PDW' nin değerleri negatif yönde bir fertilizasyon sonucunu öngördüğünü bulduk. Erkeklerde PDW ile fertilizasyon oranı arasındaki ilişkiyi ortaya koyan doğrusal regresyon formülü tahmin gücünü % 9,8 yani sadece PDW değeri ile fertilizasyon oranını yaklaşık onda bir kuvvetle tahmin edilebileceğini ve kadınlarda RDW ile fertilizasyon oranı arasındaki ilişkiyi ortaya koyan doğrusal regresyon formülü tahmin gücünü % 10,9 olarak tespit ettik. Bu değerler fertilizasyon oranlarını önemli ölçüde etkilerken transplante edilebilir ve iyi embriyo kalitesini etkilememiştir. Bu durum fertilizasyon oranlarının embriyo kalitesi ile ilişkisi olmadığı şeklinde izah edilebilir. Korelasyon analizlerine göre fertilizasyon oranları ile embriyo kalitesi arasında bir ilişki olmadığı sonucu bu durumu desteklemektedir. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, Yoeli ve ark.⁷⁴ 177 hasta üzerinde yaptıkları

çalışmada intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile elde edilen artan fertilizasyon oranlarının embriyo kalitesini etkilemediğini tespit etmişler. Bu sonuçlar embriyo kalitesi üzerine fertilizasyon sürecinin değil, hücresel diğer mekanizmaların önemli olduğunu düşündürmektedir.

Trombositler vasküler problemlerde artan aktiviteye sahiptirler ve pıhtılaşma, enflamasyon, tromboz ve ateroskleroz ilgili mediyatörlerin birçoğu trombositler tarafından eksprese edililer. Trombosit (PLT) ve trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) ve trombosit yüzdesi (PCT) gibi trombosit indeksleri trombosit aktivitesini yansıtan çeşitli parametrelerdir. Mahdavi-Zafarghandi ve ark.⁷⁵ yaptıkları çalışmada 50 varikoselli hastada yüksek PDW düzeyleri ile yaygın erkek infertilite sebebi olan varikozel arasında ilişki olduğunu gösterdiler. Bu çalışmadaki bulgular, erkek PDW değerleri ile fertilizasyon oranları arasında bulduğumuz ters orantıyı desteklemektedir.

Ovaryum ile RDW ilişkili literatürde sınırlı çalışma vardır. Polikistik over sendromlu kadınlarda yapılan bir çalışmada yüksek RDW düzeyleri tespit edilmiştir. RDW standart tam kan sayımının bir parçası olarak kullanılır ve alyuvar hacminin çeşitliliğinin bir ölçüsüdür.⁷⁶ Genellikle kırmızı kan hücreleri çapı yaklaşık 6-9 mikrondur. Bununla birlikte, bazı bozukluklar hücre büyüklüğünde önemli bir değişikliğe neden olur.⁷⁷ Demir eksikliği anemisi, Folat ve vitamin B12 eksikliği anemisinde genellikle yüksek RDW düzeyleri bulunur.⁷⁸ Yapılan çalışmalarda oositlerin folat 2 reseptörüne ve oositleri destekleyen folikül hücrelerin folat 1 ve 2 reseptörlerine sahip olduğu yani yüksek RDW seviyeleri ile ters orantılı ilişkisi olan folatın oositleri ve folikül hücrelerini etkilediği tespit edilmiştir.⁷⁹ Bu etki,

çalışmamızda tespit ettiğimiz kadınlarda ki RDW seviyeleri ile fertilizasyon oranı arasındaki doğru orantıyı açıklayabilir.

Mevcut çalışmada, iyi embriyo kalitesinin ve transplante edilebilir embriyo kalitesinin olumlu olarak gebeliği etkilediğini bulunduk. Literatürdeki prospektif ve retrospektif birçok çalışma bu bulgumuzu desteklemektedir.^{80,81} Her iki cinsiyete ait hematolojik parametreler ile klinik gebelik oranları arasında bir ilişki tespit edilemedi. Fakat bazı hematolojik verilerin iyi embriyo kalitesini ve transplante edilebilir embriyo kalitesini etkilediğini tespit ettik. Erkek MCV ve kadın PDW değerinin transplante edilebilir embriyo kalitesini ters orantılı etkilediğini ve aynı zamanda kadın PDW değerinin iyi embriyo kalitesini de ters yönde etkilediğini bulduk. İyi embriyo kalitesi ile gebelik oranı arasında bir ilişki olmasına rağmen, kadın PDW değerinin gebelik oranı ile ilişkisinin tespit edilememesi bu değer etkisinin gebelik oranına daha küçük bir etkisi olabileceği ile açıklanabilir. Erkeklerde MCV ile transplante edilebilir embriyo kalitesi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan doğrusal regresyon formülü tahmin gücü % 8,3 bulunurken, kadınlarda PDW ile transplante edilebilir ve iyi embriyo kalitesi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan doğrusal regresyon formülü tahmin gücü sırasıyla % 7,3 ve % 12,3 olarak tespit edildi.

Plateletler hemostaz, tromboz ve kanın pıhtılaşmasında önemli bir rol oynamanın yanı sıra çok sayıda sekreatuar içeren alfa, delta (yoğun granüller), ve lizozomal granülleri içerir. Alfa granülleri, en çok (yüzde 50-60) ve en büyük (200-400 nm) trombosit granülüdür ve çok çeşitli proteinleri depolar. Bir proteomik analizi sonucunda 284 farklı protein tespit edilmiştir. Bunlardan başlıcaları PF4, Ppbp b-tromboglobulin NAP-2, P-selektin, CD40L, TGF- β , PDGF, VWF, CD63, SDF-1, VEGF, trombospondinler ve MMP-2. Yoğun granüller daha küçük (150 nm), daha az

sayıdadır (yüzde 3-8) ve serotonin, glutamat, polifosfat, ADP ve histamin gibi küçük molekülleri depolar. Lizozomal granüller seyrek ve glikohidrolaz ve degrade edici enzimler içerir.⁸²

Veri tabanlı inceleme yapıldığında ovaryum ve plateletler ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma vardır. Murdoch preovulatuvar foliküller üzerinde yaptığı çalışmada, ovülasyon sürecinde trombosit kaynaklı tromboksanB2 miktarının folikül sıvısında ve folikül duvarında arttığını tespit etmiş.⁸³ LI ve ark.⁸⁴ yaptıkları çalışmada trombosit aktive edici faktörün (PAF) ovulasyonda arttığını ve folikül rüptüründe rol oynadığını tespit etmişlerdir. Bodis ve ark.⁸⁵ 17 kadın hastadan aldıkları folikül sıvısından elde ettikleri granüloza hücrelerinin kültüründe histaminin estradiol sekresyonunu artırdığını tespit etmişler. Kreiner ve ark.⁸⁶ insan folikül sıvısındaki estradiolun preovulatuvar oosit kalitesini artırdığını belirlemişlerdir. Koppan ve ark.⁸⁷ yaptıkları hücre kültürü çalışmasında, serotoninin gonadotropin ile uyarılan granüloza hücrelerinin estradiol sekresyonlarını artırdığını tespit ettiler. Bodis ve ark.⁸⁸ ovulasyondan sonra oluşan korpus hemarajikunda granüloza hücrelerinden aşırı serotonin salımında artan trombosit kümelenmesi ve artan PAF miktarının ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Yukarıdaki bilgilerin ışığında, ovaryumda plateletlerin serotonin ve histamin deposu olması, folikülogenezde ve ovulasyonda parakrin kontrolünde önemli rol oynayabileceklerini göstermektedir.

BDNF'nin (Brain-derived neurotrophic factor) folikülogenez, oosit olgunlaşması ve erken embriyonik gelişimin erken ve son aşamasını uyardığı birçok çalışmada rapor edilmiştir.⁸⁹ Ovaryum fonksiyonunun parakrin regülasyonunda platelet kaynaklı BDNF'nin önemli rolü oynayabileceğini göstermektedir. Üstteki literatür bilgileri düşünüldüğünde, folikülogenezin son aşamasında artan PAF

üretimi ve bu yolla aktive edilmiş trombositler folikülü çevreleyen damarlarda birikir ve serbest bırakılan moleküller lokal olarak oosit olgunlaşmasında ve folikül değişimde rol oynayan hormon salgılanmasını arttırabilir.⁸⁸

Literatürde PDW değeri ile oosit olgunlaşması, folikül gelişimi ve ovaryum fizyolojisi ile ilişkili bir çalışma bulunmamaktadır. Yukarıda bahsettiğimiz mekanizmalar, çalışmamızda tespit ettiğimiz kadınlarda ki PDW seviyeleri ile fertilizasyon oranı arasındaki ters orantıda rol oynayabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda trombosit sayısının yanı sıra trombosit büyüklüğünün trombosit fonksiyonları açısından önemli olduğu tespit edilmiştir.

Özellikle kadınlarda PDW değerleri embriyo kalitesini güçlü bir şekilde etkilemesine rağmen, bu değerın gebeliğın oluşmasını etkilememesi, gebelikte maternal endometriumda gebeliği engelleyici moleküler patolojik mekanizmalar ve maternal hormon seviyeleri gibi birçok faktörün devreye girmesi ile açıklanabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yardımcı üreme tekniklerinde hem erkeğe hem kadına ait bazı hematolojik kan parametrelerinde fertilizasyon oranı, embriyo kalitesi üzerinde etkileri olduğunu ortaya koyduğumuz çalışmamız literatüre yeni bulgular ekleyici niteliktedir. Ayrıca, embriyo kalitesinin klinik gebelik oranlarını arttırdığını tespit ettiğimiz çalışmamız literatürdeki diğer çalışmaların bulgularını destekler niteliktedir.

Sonuç olarak özellikle kadın PDW değerlerindeki değişimlerin IVF uygulanan kadınlarda embriyo kalitesini önemli bir şekilde etkilediği ve dolaylı olarak da gebelik başarısını negatif yönde etkileyebileceği bulundu. Gelecekteki prospektif çalışmalarla doğrulanırsa PDW, gebelik başarı oranını artırmak için riskli hasta gruplarının yönlendirilmesine yardımcı olabilir. Yapılacak yeni çalışmalarla bizim çalışmamız desteklenirse PDW değerleri gebelik başarı oranını arttırmak için kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Kaya S. Yardımlı Üreme Teknikleri Uygulamalarında Serviko-Vajinal Lavaj ve Serumdan İmplantasyon Belirteci Olarak Glikodelin ve Makrofaj-Koloni Stimulan Faktör Bakılmasının Klinik ve Prognostik Önemi. Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Ankara: Başkent Üniversitesi, 2009.
2. Çapar B. Azoospermik Hastalarda Mayoz İndikatörü Olarak Lim 15 Gen Ekspresyonunun Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, İstanbul: İstanbul Bilim Üniversitesi, 2015.
3. Avşar AFY, Taş EE, Akçay GY. B-12 vitamini ve infertilite. *Ankara Medical Journal*, 2013, 13(2):82-84.
4. Simon L, Lutton D, McManus J, Lewis SE. Sperm DNA damage measured by the alkaline Comet assay as an independent predictor of male infertility and in vitro fertilization success. *Fertil Steril*, 2011, 95 (2): 652-7.
5. Leventerler H. Fertil ve İnfertil Semen Örneklerinde Enerji Üretiminde Görev Alan Bazı Sitozolik ve Mitokondriyal Enzim Aktivitelerinin Karşılaştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı. Doktora tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi, 2005.
6. Tazegül A. Kontrollü Overyan Hiperstimulasyon, ICSI-Et Uygulanan Zayıf Over Yanıtlı İnfertil Hastalarda Multidoz GnRH Antagonisti ile Uzun Agonist Protokollerinin Karşılaştırılması. Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi, 2007.

7. Khodja FA, Hamouli Z, Boukerbout F, Djerroudib K. The cytogenetic aspect of male infertility. *Iran J Reprod Med*, 2014, 12:835–836.
8. Karabıyık TN. İnfertilite Sebebiyle Tüp Bebek Ünitesine Başvuran Hastaların Oositlerini Çevreleyen Granüloza Hücrelerinin Morfometrik Analiz Sonuçları İle Fertilizasyon Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2017.
9. Mutlu EG. İnfertilite Tedavisinde Uygulanan Ovulasyon İndüksiyonunun Gingival İnflamasyon İle İlişkisinin İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi, Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 2012.
10. Güleç G, Hassa H, Yalçın EG, Yenilmez Ç. Tedaviye başvuran infertil çiftlerde, infertilitenin cinsel işlev ve çift uyumuna etkisinin değerlendirilmesi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2011, 22(3):166-76.
11. Boyar Hİ. Kadın infertilitesi ve endokrinolojik hastalıklar. *Dicle Tıp Dergisi*, 2013, 40 (4): 700-703.
12. Tunç L, Tokgöz H, Kordan Y, Biri H, Karaoğlu Ü, Bozkırlı İ. Oligospermik erkek infertilitesinde leptin'in yeri. *Türk Üroloji Dergisi*, 2005, 31 (2): 207-211.
13. Ford WC. World Health Organization (WHO) laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edition. 2010;56-63.
14. Sigman, M., A. Baazeem, and A. Zini, Semen analysis and sperm function assays: what do they mean? *Semin Reprod Med*, 2009, 27(2): p. 115-23.

15. Guzick, D.S., et al., Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med*, 2001, 345(19): p. 1388-93.
16. Arabipoor A, Ashrafi M, Hemat M, Zolfaghari Z. The effects of maternal and paternal body mass index on live birth rate after intracytoplasmic sperm injection cycles. *Int J Fertil Steril*, 2019 Apr, 13(1):24-31.
17. Cirkel C, König IR, Schultze-Mosgau A, Beck E, Neumann K, Griesinger G. The use of intracytoplasmic sperm injection is associated with a shift in the secondary sex ratio. *Reprod Biomed Online*, 2018 Dec, 37(6):703-708.
18. Satar DA, Gençdal S. Sperm değerlendirilmesi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2013, 22(4):532-542.
19. Yumru AE, Öndeş B. İnfertil çiftte yaklaşım ve in vitro fertilizasyon'a doğru hasta seçimi. *Jarem*, 2011, 1: 57-60.
20. Yagcı A. İn vitro fertilizasyon ve intrastoplazmik sperm enjeksiyonu için hyaluronik asit'e bağlanma ile sperm seçme tekniği. *Uludag Univ. J. Fac. Vet. Med.* 32 (2013), 1: 11-17.
21. Tutuş Y. Anti Host Uygulaması Sonucu Sperm Membran Fonksiyonel Bütünlüğünün Işık ve Elektron Mikroskop Düzeyde İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi, Diyarbakır: Dicle Üniversitesi, 2009.
22. Franken DR, Oehninger S. Semen analysis and sperm function testing. *Asian Journal of Andrology*, 2012, 14, 6–13.

23. Aksoy E, Aktan TM, Duman S, Dursunoğlu D, Cüce G. Farklı semen parametrelerinde ışık mikroskobu düzeyinde spermatozoa morfolojisi ve nükleer kondansasyon değerlendirilmesi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 2009, 40:111-117.
24. Çınar M, Eryılmaz ÖG, Yumuşak ÖH, Aksoy RT, Kansu HÇ. Gonadotropin ile ovülasyon indüksiyonu yapılan açıklanamayan infertil olgularda FSH/LH oranının rolü. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 2017, 9:103-107.
25. Uysal S, Özbay EPÖ, Ekinci T, Aksüt H, Karasu Ş, Işık AZ, Soylu F. Endometrial spiral artery Doppler parameters in unexplained infertility patients: is endometrial perfusion an important factor in the etiopathogenesis?. *J Turkish-German Gynecol Assoc*, 2012, 13: 169-71.
26. Boynukalın FK. Acıklanamayan İnfertilite Nedeniyle Rekombinant Fsh Kullanılarak Kontrollü Ovaryan Hiperstimulasyon Ve İntrauterin İnseminasyon Uygulanan Hastalarda Sperm Hyaluranon Bağlanma Testi İle Gebelik Başarısının Ongorülebilirliğinin Araştırılması. Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2008.
27. Bilgin H, Eren A, Kara S. Yardımcı üreme teknolojisi ile doğan bebeklerde konjenital anomaliler ve prognoz. *Yeni Tıp Dergisi*, 2014, 31;4:233-237.
28. Kılınç RA. Çukurova Üniversitesine Başvuran İnfertil Çiftlerde İn Vitro Fertilizasyon Endikasyonları. Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi, 2007.
29. Mizuno S, Ishikawa Y, Matsumoto H, Sato M, Ida M, Fukuda A, Morimoto Y. The timing of cumulus cell removal for intracytoplasmic sperm injection influences

the capability of embryonic development. *Reprod Med Biol*, 2018 Nov, 20;18(1):111-117.

30. Boyraz G. Açıklanamayan İnfertilite Nedeniyle İntrauterin İnseminasyon Uygulanan Hastalarda Ejakülattaki Preapoptotik Sperm Oranının İntrauterin İnseminasyon Başarısındaki Etkisinin Araştırılması. Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2013.

31. Biljan MM, Buckett WM, Dean N, Philips SJ, Tan SL. The outcome of IVF-embryo transfer treatment in patients who develop three follicles or less. *Hum Reprod*, 2000, 15(10):2140-4.

32. <http://file.lookus.net/androlojibulteni/Haziran-200418.Say%C4%B1.pdf#page=38>

33. Puissant F, Van Rysselberge M, BarloWP, Deweze J et al. Embryo scoring as a prognostic tool in ivf treatment. *Hum Reprod*, 1987, 2: 705-8.

34. Duvan Cİ, Şatıroğlu H, Berker B, Çetinkaya E, Kahraman K. Yardımla üreme tekniklerinde implantasyon ve gebelik oranlarını etkileyen faktörler. *T Klin Jinekolo Obst*, 2003, 13:466-475.

35. Mahadevan MM, Trounson AO. The influence of seminal characteristics on the success rate of human in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1984, 42: 400-5.

36. Bartoov B, Bertovitz A, Eltes F. Selection of spermatozoa with normal nuclei to improve the pregnancy rate with intracytoplasmic sperm injection. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1067-8.

37. Sarıkaya HB. İn Vitro Fertilizasyon Uygulaması Sırasında Sedoanaljezide Kullanılan İki Farklı Remifentanil İnfüzyon Dozunun Etkilerinin Karşılaştırılması Dr. Huriye Begburs Sarıkaya. Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi, 2008.
38. Tavmergen E, Tavmergen Göker EN. Yardımla üreme tekniklerinde başarıyı etkileyen faktörler. [www. google.com](http://www.google.com)
39. Bahar L, Kahraman S, Akkuş M, Baykal T. Fertil kadınlar ve implantasyon başarısızlığı olan infertil kadınlarda endometriumun ince yapı ve immünohistokimyasal değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, 2012, 39 (2): 269-275.
40. Ziebe S, Petersen K, Lindenberg S, Andersen AG, Gabrielsen A, Andersen AN. Embryo morphology or cleavage stage: how to select the best embryos for transfer after in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1997, 12(7): 1545-1549.
41. Wu Y, Chen W, Zhou L, Gao X, Xi X. Single embryo transfer improve the perinatal outcome in singleton pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Jan, 15:1-11.
42. Moore KL, Persaud TVN. İnsan Embriyolojisi, 6. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:225-55.
43. Gondos B, Westergaard L, Byskov AG. Initiation of oogenesis in the human fetal ovary: ultrastructural and squash preparation study. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Jul, 155(1):189-95.
44. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr. Rev*, 1996, 17:121-155.

45. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 13.th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2015:25-29.
46. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF: Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: Implications for forecasting menopause. *Human Reprod*, 1992, 7:1339-1342.
47. Erickson GF: The graafian follicle: A functional definition. In:Adashi EY(ed) *Ovulation: Evolving Scientific and Clinical Concepts*, 2nd ed. New York, Springer-Verlaag, 2000:31:235.
48. Leeson TS, Leeson CR, Poparo AA. Text/ Atlas Histology. 1th ed. Houston, Harcourt Brace Jovanovich, 1988:120-132.
49. Noyan A. Fizyoloji, 18. Baskı. Ankara, Meteksan, 2010:977-987.
50. Ammini AC, Pandey J, Vijayaraghavan M, Sabherwal U. Human female phenotypic development: role of fetal ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994, 2:604-8.
51. Irvine SD. Glutathione as a treatment for male infertility. *Rev of Reprod.*, 1996, 1:6-12.
52. World Health Organization (1992). WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Cervical Mucus Interaction. 3rd Edn. Cambridge University Pres, Cambridge.
53. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas, 4th edn, Lippincott Williams-Wilkins, Philedelphia; 2003:p.689-696.

54. Parks JE, Lee DR, Huang S, Kaproth MT. Prospects for spermatogenesis in vitro. *Theriogenology*. 2003, 59: 73-86.
55. Keith LM, Persaud TVN. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. Delilbaşı L (Çev). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2008.
56. Bostofte E., Bagger P., Michael A. Fertility prognosis for infertile men: results of follow-up study of semen analysis in infertile men from two different populations evaluated by the cox regression model. *Fertil Steril*, 1990, 54(6): 1100-6.
57. Schoenwolf C, Bleyl B, Brauer R. Larsen's Human Embryology. 4th ed. Newyork, *Elsevier*, 2009, 20.
58. Brackett BG, Zuelke KA. Analysis of factors involved in the in vitro production of bovine embryos. *Theriogenology*, 1993, 39:43-64.
59. Doğan BS. İn Vitro Fertilizasyon ve Embriyo Transferi Sikluslarında Folikül Sıvılarında Antimüllerian Hormon (Amh) Ekspresyon ve Aktivasyon Düzeyleri İle Oosit Matürasyonu, Kalitesi ve Gebelik Sonuçları Arasındaki İlişki. Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi, 2014.
60. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen Fifth edition World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research 2010.
61. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Human Reproduction*, Vol.26, No.6 pp. 1270–1283, 2011.

62. Bączkowski T, Kurzawa R, Glabowski W. Methods of embryo scoring in in vitro fertilization. *Reprod Bio*, 2003, 4:5-22.
63. Steige H, Jones JD. Evaluation of pneumatic tube system for delivery of blood specimens. *Clin Chem*, 1971, 17:1160-1164.
64. ÖZDEMİR, AÇ. İnfertilitenin Ruhsal İzduşümleri. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2006, 2(47), 34-40.
65. Denson, V.: Diagnosis and management of infertility. *J Nurse Pract*, 2006, 1:380-386.
66. <https://web.archive.org/web/20160304060954/>
67. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/ART-fact-sheet.aspx>.
68. Hanson, Brent, et al. "Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review." *Journal of assisted reproduction and genetics*, 34.2 (2017), 167-177.9.
69. Punab, M., et al. "Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts." *Human reproduction* 32.1 (2016), 18-31.
70. Hanevik, Hans Ivar, et al. "Can IVF influence human evolution?." *Human Reproduction* 31.7 (2016), 1397-1402.
71. Aoki, V. W., Wilcox, A. L., Thorp, C., Hamilton, B. D., & Carrell, D. T. Improved in vitro fertilization embryo quality and pregnancy rates with

intracytoplasmic sperm injection of sperm from fresh testicular biopsy samples vs. frozen biopsy samples. *Fertility and sterility*, 2004, 82(6), 1532-1535.

72. <https://www.whereivf.com/ivf-country-of-the-month-turkey/ivf-in-turkey-success-rates/>

73. Hsu, M. I., Mayer, J., Aronshon, M., Lanzendorf, S., Muasher, S., Kolm, P., & Oehninger, S. Embryo implantation in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: impact of cleavage status, morphology grade, and number of embryos transferred. *Fertility and sterility*, 1999, 72(4), 679-685.

74. Yoeli, R., Orvieto, R., Ashkenazi, J., Shelef, M., Ben-Rafael, Z., & Bar-Hava, I. Comparison of embryo quality between intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization in sibling oocytes. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2008, 25(1), 23-28.

75. Mahdavi-Zafarghandi, R., Shakiba, B., Keramati, M. R., & Tavakkoli, M. Platelet volume indices in patients with varicocele. *Clinical and experimental reproductive medicine*, 2014, 41(2), 92-95.

76. Calan, M., Yilmaz, O., & Kelekci, S. Is elevated red blood cell distribution width a new risk factor for polycystic ovary syndrome?. In 16th European Congress of Endocrinology (Vol. 35). *BioScientifica*, 2014, April.

77. Dannhauser, D., Rossi, D., Causa, F., Memmolo, P., Finizio, A., Wriedt, T. & Netti, P. A. Optical signature of erythrocytes by light scattering in microfluidic flows. *Lab on a Chip*, 2015, 15(16), 3278-3285.

78. Söderholm, M., Borné, Y., Hedblad, B., Persson, M., & Engström, G. Red cell distribution width in relation to incidence of stroke and carotid atherosclerosis: a population-based cohort study. *PloS one*, 2015, 10(5), e0124957.
79. Meredith, M., MacNeil, A. H., Trasler, J. M., & Baltz, J. M. Growing mouse oocytes transiently activate folate transport via folate receptors as they approach full size. *Biology of reproduction*, 2016, 94(6), 125-1.
80. Zhu, J., Lian, Y., Li, M., Chen, L., Liu, P., & Qiao, J. Does IVF cleavage stage embryo quality affect pregnancy complications and neonatal outcomes in singleton gestations after double embryo transfers?. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2014, 31(12), 1635-1641.
81. Lundin, K., & Ahlström, A. Quality control and standardization of embryo morphology scoring and viability markers. *Reproductive biomedicine online*, 2015, 31(4), 459-471.
82. Morrell, C. N., Aggrey, A. A., Chapman, L. M., & Modjeski, K. L. Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells. *Blood*, 2014, 123(18), 2759-2767.
83. Murdoch, W. J. Accumulation of thromboxane B₂ within periovulatory ovine follicles: relationship to adhesion of platelets to endothelium. *Prostaglandins*, 1986, 32(4), 597-604.
84. LI, X. M., Sagawa, N., Ihara, Y., Okagaki, A., Hasegawa, M., Inamori, K., ... & BAN, C. The involvement of platelet-activating factor in thrombocytopenia and

follicular rupture during gonadotropin-induced superovulation in immature rats. *Endocrinology*, 1991, 129(6), 3132-3138.

85. Bodis, J., Tinneberg, H. R., Schwarz, H., Papenfuss, F., Török, A., & Hanf, V. The effect of histamine on progesterone and estradiol secretion of human granulosa cells in serum-free culture. *Gynecological Endocrinology*, 1993, 7(4), 235-239.

86. Kreiner, D., Liu, H. C., Itskovitz, J., Veeck, L., & Rosenwaks, Z. Follicular fluid estradiol and progesterone are markers of preovulatory oocyte quality. *Fertility and sterility*, 1987, 48(6), 991-994.

87. Koppan, M., Bodis, J., Verzar, Z., Tinneberg, H. R., & Torok, A. Serotonin may alter the pattern of gonadotropin-induced progesterone release of human granulosa cells in superfusion system. *Endocrine*, 2004, 24(2), 155-159.

88. Bodis, J., Tinneberg, H. R., Schwarz, H., Papenfuss, F., Török, A., & Hanf, V. The effect of histamine on progesterone and estradiol secretion of human granulosa cells in serum-free culture. *Gynecological Endocrinology*, 1993, 7(4), 235-239.

89. Linher-Melville, K., & Li, J. The roles of glial cell line-derived neurotrophic factor, brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor during the final stage of folliculogenesis: a focus on oocyte maturation. *Reproduction*, 2013, 145(2), R43-R54.

EKLER

EK-1: ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	: AYŞE NUR YILDIRIM
Doğum Tarihi	: 21.08.1987
Doğum Yeri	: IĞDIR
Medeni Hali	: Evli, 1 çocuk
Uyruğu	: T.C.
Adres	: DSİ Lojmanları A-Blok Merkez/ IĞDIR
Telefon	: 0553 558 93 01
E-posta	: nureren21@gmail.com
EĞİTİM	
Lise	: IĞDIR LİSESİ (2004)
Lisans	: KAFKAS ÜNİVERSİTESİ FEN FAKÜLTESİ BİYOLOJİ (2011) : AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM FAKÜLTESİ BİYOLOJİ FORMASYONU (2012)
YABANCI DİL BİLGİSİ	
İngilizce	: İyi derecede (IELTS 4.5)
İLGİ ALANLARI, HOBİLER	
Kitap okuma, Seyahat, Resim, Piyano	

EK-2: ENSTİTÜ YÖNETİM KURULU KARARLARI

“2015.18.2” ENSTİTÜ YÖNETİM KURULU KARARLARI OTURUM TARİHİ:04.06 .2015

2-Enstitümüz Histoloji ve Embriyoloji (Tıp) Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Ayşe Nur YILDIRIM'ın tez konu başlığının değiştirilmesine ilişkin Anabilim dalı Başkanlığının 28.05.2015 tarih ve 96 sayılı yazısı görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra öğrencisi Ayşe Nur YILDIRIM'ın tez konusuna ilişkin yazıda içerik değişikliği olmayacağından Anabilim Dalı başkanlığınca teklif edildiği şekli ile “ **İn Vitro Fertilizasyon Başarısı Üzerine Bazı Hematolojik Parametrelerin Etkisi**” olarak belirlenmesine, kararın öğrenciye ve Anabilim Dalı Başkanlığına bildirilmesine mevcudun oy birliğiyle karar verildi.

MÜDÜR

Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM

Müdür Yrd.

Prof. Dr. Abdulkadir YILDIRIM

Müdür Yrd.

Doç. Dr. Reva BALCI AKPINAR

Üye

Prof. Dr. Mehtap TAN

Üye

Prof. Dr. Hayati Murat AKGÜL
(Katılmadı)

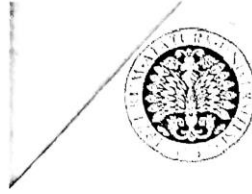
Üye

Doç. Dr. Meltem ÇETİN

Hilmi DİYARBAKIR
Enstitü Sekreteri (Raporör)



**EK-3: ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL ONAY FORMU**



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**



Bölümü : Dekanlık
Servisi : Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/135
Konu : Etik Kurul Kararı

25.07.2014

Sayın: Yrd.Doç.Dr. Osman Nuri KELEŞ
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 24.07.2014 tarih ve 8 nolu toplantısında, hazırlamış olduğunuz **"In vitro fertilizasyon başarısı ve erkek infertilitesinde tanımlayıcı parametre olarak mitokondriyal dinamikler (Füzyon-Fisyon)"** isimli bilimsel çalışma protokolü ve ekli belgeleri gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın Etik Kurallara uygun olduğuna mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Hülya AKSOY
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı