ERKEK FAKTÖRLÜ İNFERTİL ÇİFTLERDE 5. GÜN DONDURULMUŞ ÇÖZÜLMÜŞ EMBRİYOLAR İLE TAZE EMBRİYOLARIN TRANSFERLERİ SONUCU GEBELİK ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Nesrin POLAT
211503104

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Disiplinlerarası Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı
Klinik Embriyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Hale BAYRAM

İstanbul
T.C. Maltepe Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Ocak, 2024

ERKEK FAKTÖRLÜ İNFERTİL ÇİFTLERDE 5. GÜN DONDURULMUŞ ÇÖZÜLMÜŞ EMBRİYOLAR İLE TAZE EMBRİYOLARIN TRANSFERLERİ SONUCU GEBELİK ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Nesrin POLAT
211503104
ORCID: 0009-0003-9465-3757

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Disiplinlerarası Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı
Klinik Embriyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Hale BAYRAM

İstanbul
T.C. Maltepe Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Ocak, 2024



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 6698 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 6698 Sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında gizlenmiştir.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince kıymetli bilgileri ve desteklerinden yaralandığım, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Mehmet CINCIK'a, tez yazım sürecinde göstermiş olduğu her türlü desteği, sabrı ve ilgisinden ötürü kıymetli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Hale BAYRAM'a, her zaman yanımda olan, beni her daim cesaretlendiren ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme, eşime ve canım oğlum Mir Kerem'e teşekkür ederim.

Nesrin POLAT

Ocak, 2024

ÖZET

ERKEK FAKTÖRLÜ İNFERTİL ÇİFTLERDE 5. GÜN DONDURULMUŞ EMBRİYOLAR İLE TAZE EMBRİYOLARIN TRANSFERLERİ SONUCU GEBELİK ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Nesrin Polat
Yüksek Lisans Tezi
Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı Adı
Klinik Embriyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Hale Bayram
Maltepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, 2023

İnfertilite günümüzde üreme çağındaki çiftlerin %15'ini etkilemektedir. Bir yıl korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamama durumu olarak tanımlanır. İnfertilitenin %30-40 erkeğe bağlı nedenlerden, %40-50 kadına bağlı nedenlerden kaynaklı olduğu görülmektedir. Bu çalışmanın amacı, erkek faktörlü infertil vakalarda, 5. gün embriyoları dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi yapılmış olanlarla, 5. gün taze embriyo transferi yapılanların gebelik oranlarının karşılaştırılmasıdır.

Çalışma kriterlerine uyan, 5. gün embriyo transferi yapılmış 803 vaka çalışmanın örneklemini oluşturdu. Vakalar taze embriyo transferi yapılanlar ve dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi yapılanlar olarak iki gruba ayrıldı. Dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi yapılanların oranı %62 (n=498), taze embriyo transferi yapılanların oranı %38 (n=305) bulundu. Tüm vakaların %68,1'inde (n=547) gebelik pozitif, %31,9'unda (n=256) gebeliği negatifti. İki grup arasında olguların yaş ortalaması açısından istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Taze embriyo transferi yapılanlarda dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi yapılanlara göre gebelik oranları istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,039$; $p<0,05$).

Sonuç olarak, taze embriyo transferi ve dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi yapılanlar arasında anlamlı fark görülmesine rağmen çalışmalardaki tartışmalı sonuçlar nedeniyle birbirine üstünlüğü ile ilgili yorum yapmak güçtür. Daha fazla olgunun yer aldığı daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gereklidir. Hasta özellikleri, klinik bulgular, embriyo sayıları değerlendirilerek bireyselleştirilmiş bir protokol uygulanması,

fazla sayıda embriyosu olan vakalarda bir sonraki siklus için dondurularak saklanması önerilir.

Anahtar Sözcükler: Blastokist; Embriyo transfer; İnfertilite, erkek; Vitrifikasyon; Gebelik

ABSTRACT

COMPARISON OF PREGNANCY RATES AS A RESULT OF TRANSFER OF 5TH DAY FROZEN THAWED EMBRIYOS AND FRESH EMBRYOS IN COUPLES WITH INFERTILE MALE PROBLEMS

Nesrin Polat
Master Thesis
Department of Clinical Embryology
Clinical Embryology Master's Programme with Thesis
Thesis Advisor: Assistant Professor Hale Bayram
Maltepe University Graduate School, 2024

Infertility affects 15% of couples of reproductive age today. It is defined as the inability to conceive after one year of unprotected intercourse. It has been observed that 30-40% of infertility is due to male factors and 40-50% is due to female factors. The aim of this study is to compare the pregnancy rates of male factor infertility cases, those whose embryos were transferred frozen-thawed on day 5, and those whose embryos were transferred fresh on day 5.

A total of 803 cases that met the study criteria and underwent embryo transfer on day 5 constituted the study sample. The cases were divided into two groups: those who underwent fresh embryo transfer and those who underwent frozen-thawed embryo transfer. The rate of frozen-thawed embryo transfer was 62% (n=498), and the rate of fresh embryo transfer was 38% (n=305). Pregnancy was positive in 68.1% (n=547) of all cases and pregnancy was negative in 31.9% (n=256). There was no statistically significant difference in the mean age of the cases between the two groups ($p>0.05$). Pregnancy rates were found to be statistically significantly higher in those who underwent fresh embryo transfer compared to those who underwent frozen-thawed embryo transfer ($p=0.039$; $p<0.05$).

In conclusion, despite the significant difference between fresh and thawed embryo freezing, it remains difficult to comment on the superiority of fresh or thawed embryo freezing due to conflicting study results. It needs to be supported by more comprehensive studies that include more cases. It is recommended to apply an individualized protocol by

evaluating patient characteristics, clinical findings and embryo numbers, and in cases with a large number of embryos, it is recommended to freeze them for the next cycle.

Keywords: Blastocyst; Embryo Transfer; Infertility, Male; Vitrification; Pregnancy

İÇİNDEKİLER

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI ii
ETİK İLKE VE KURALLARA UYUM BEYANI iii
TEŞEKKÜR iv
ÖZET v
ABSTRACT vii
İÇİNDEKİLER ix
TABLOLAR LİSTESİ xii
ŞEKİLLER LİSTESİ xiii
KISALTMALAR xiv
1. GİRİŞ 1
1.1 Problem 1
1.2 Amaç 1
1.3 Önem 2
1.4 Varsayımlar 2
1.5 Sınırlıklar 2
1.6 Tanımlar 3
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1 Erkek Üreme Sistemi 4
2.1.1 Spermatogenezis 5
2.1.2 Spermiyogenezis 5
2.1.3 Olgun sperm hücresi 6
2.1.4 Erkek infertilitesi ve nedenleri 7

2.1.5 Semen analizi 8
2.2 Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) 9
2.2.1 İntrasitoplazmik enjeksiyon (ICSI) 10
2.2.2 İnvitro fertilizasyon (IVF) 10
2.2.3 Yardımcı üreme tekniklerinde kriyoprezervasyon uygulamaları 10
2.2.4 Embriyo çözdürme 11
3. YÖNTEM 12
3.1 Araştırma Modeli 12
3.2 Evren ve Örneklem 12
3.1.1 Çalışma popülasyonu 12
3.1.2 Yumurtalık stimülasyonu 12
3.1.3 Oosit toplama işlemi (OPU) 13
3.1.4 İntrasitoplazmik enjeksiyon (ICSI) 13
3.1.5 Fertilizasyon değerlendirmesi 13
3.1.6 Vitrifikasyon yöntemi ve protokolleri 14
3.1.7 Embriyo çözdürme protokolü 14
3.1.8 Dondurulmuş embriyo transfer (DET) protokolü 14
3.1.9 Taze embriyo transferi protokolü 15
3.1.10 Gebelik değerlendirmesi 15
3.3 Veriler ve Toplanması 16
3.4 Verilerin Çözümlenmesi ve Yorumlanması 16
4. BULGULAR VE TARTIŞMA 17

4.1 Bulgular 17
4.2 Tartışma 23
5. SONUÇ ve ÖNERİLER 26
KAYNAKLAR 27
ÖZGEÇMİŞ 34

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1 Erkek İnfertilitesi Sebepleri 8

Tablo 2 DSÖ 2021 Spermiogram Referans Değerleri 9

Tablo 3 Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları 17

Tablo 4 DET ve Taze ET'ye Göre Yaş ve Gebelik Sonuçlarının Karşılaştırılması 19

Tablo 5 Yaş Gruplarında, Taze Embriyo Transferi ve DET Gebelik Oranları Karşılaştırılması 21

Tablo 6 Yaş Grupları Arasında Taze Embriyo Transferi ve DET Yapılan Olguların Gebelik Karşılaştırılması 22

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 Erkek Üreme Sistemi..... 4

Şekil 2 Spermatogenez 6

Şekil 3 Spermin yapısı..... 7

Şekil 4 Taze ve Dondurulmuş Embriyo Transferlerinin Dağılımı 18

Şekil 5 Gebelik Dağılımı 19

Şekil 6 Yapılan İşlemlerde Gebelik Dağılımı..... 20

.

KISALTMALAR

DET : Dondurulmuş-çözülmüş Embriyo Transferi

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

ET : Embriyo Transferi

IVF : İn Vitro Fertilizasyon

ICSI : İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

IUI : Intrauterin İnseminasyon

WHO : World Health Organization

YÜT : Yardımcı Üreme Teknikleri

1. GİRİŞ

1.1 Problem

İnfertilite, 35 yaş altı kadınlarda bir yıl 35 yaş üstü kadınlarda ise altı ay korunmasız halde cinsel birlikteliğe rağmen çocuk sahibi olunamaması olarak ifade edilir. İnfertilite, tüm çiftlerin ortalama olarak %15'ini etkilediği bilinmektedir (Bayer vd., 2008).

Erkek faktörlü infertilite, erkeğin en az bir yıl boyunca korunmasız cinsel birlikteliğe rağmen doğurgan olan partnerini gebe bırakamamasıdır. İnfertil olguların %30-50'si erkek infertilitesi sebebiyle çocuk sahibi olamamakta ve bu grup tüm erkek nüfusunun %7'sini oluşturmaktadır (Krausz vd., 2018; Eisenberg vd., 2023; Leslie, vd., 2023). Erkek infertilitesi çiftlerin yaşam kalitesini etkileyen önemli bir konu olmasına rağmen bu konuda yapılan çalışma ve nicel veri azdır (Eisenberg vd., 2023).

Yapılan son araştırmalara göre, infertil tanısı almamış erkeklerde spermatozoa konsantrasyonlarında önemli bir azalma olduğu görülmüştür. Hormonal değişimler, kullanılan ilaçlar, çevresel faktörler gibi birçok etken bu azalmaya sebep olabilir. Tüm bu sebepler, olgun spermatid sayılarında azalmaya veya morfolojik olarak kötü spermatidlerin oluşumuna neden olabilir (Levine vd., 2017)

Semen analizi, bir erkeğin üreme yeteneğinin başlıca parametresi olarak söylenebilir. Spermin motilitesi, canlılığı, konsantrasyonu ve morfolojisi gibi parametreler sperm kalitesinin değerlendirilmesini sağlar (Serdaroğulları, 2020). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2021 yılında yayınladığı insan semen analizi kitabında belirlediği spermiyogram kriterlerine göre sperm konsantrasyonu 16 milyon/ml, toplam sperm sayısı 39 milyon/ejekülat olarak belirlenmiştir. Bu kriterlerdeki sayının altında olan erkek hastalarda çocuk sahibi olabilme ihtimalleri oldukça düşüktür (Björndahl, vd., 2021).

1.2 Amaç

Bu çalışmanın amacı, erkek faktörlü infertil vakalarda, 5. gün embriyoları dondurulup başka bir siklusta çözülerek transfer yapılmış olanlarla, 5. gün taze embriyo transferi

yapılanların gebelik oranlarının karşılaştırılmasıdır. Bu amaçla cevaplamaya çalıştığımız soru aşağıdaki gibidir:

- 5. gün taze embriyo transferi yapılan ve DET yapılan erkek infertil vakaların gebelik oranları arasında fark var mı?

1.3 Önem

Bu çalışmada erkek faktörlü infertil çiftlerde 5. gün dondurulmuş–çözülmüş ve taze embriyo transferi sonucu gebelik başarı oranları karşılaştırılarak birbirlerine bir üstünlüklerinin olup olmadığı araştırılacaktır. Yapılan literatür araştırmasında, kadın faktörlü infertilite vakalarının değerlendirilmiş olduğu çalışmalar oldukça fazla iken, erkek faktörü nedeniyle IVF tedavisi alan normoresponder kadınlarda gebelik oranlarının değerlendirildiği çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız, erkek faktörlü infertil vakalarda 5. gün DET ve taze embriyo transferinin gebelik oranları üzerine etkisi olup olmadığı hakkında literatüre önemli katkı sağlayacaktır.

1.4 Varsayımlar

Literatürdeki tartışmalı sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızda taze embriyo ve dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferleri arasında farklılıklar olabileceği varsayılmıştır. (Check vd., 2001; Insogna vd., 2021; Zhu vd., 2011; Belva vd., 2008).

1.5 Sınırlıklar

Tez kapsamında, İstanbul ili genelindeki tüp bebek merkezlerindeki tüm hasta verileri kullanılmak istense de kısıtlı zaman ve veri temininde alınan izinler dolayısıyla karşılaşılan güçlükler sebebiyle sadece Acıbadem Altunizade tüp bebek ünitesinin verileri kullanıldı.

2019-2022 yılları arasına ait veriler hasta mahremiyeti açısından isim kullanmadan sadece dosya protokol numaraları kullanılarak tarandı. İlgili klinikten alınan kullanılabilir veri izni dışına çıkılmadı. Çalışmanın hastaya maddi, ilaç, sigorta, vb. hiçbir yükü olmadı.

1.6 Tanımlar

Oligospermi: DSÖ 2021 kriterlerine göre ejakülatta 15 milyon/ml'den az sperm sayısı olarak ifade edilir.

Astenozoospermi: Spermin oosite ulaşabilmesi için, hareket kapasitesinin iyi olması gereklidir. Ejakülatta sperm ileri hareketliliği (progresif motilite) %30'un üzerinde olmalıdır. Bundan daha daha düşük oranda ileri hareket edebilen sperm olduğu duruma astenozoospermi denir.

Teratozoospermi: DSÖ 2021 kriterlerine göre normal morfolojide sperm oranının %4'den daha az olması durumudur.

Kriptozoospermi: Ejakülatta yapılan ilk incelemede sperm bulunmamasına rağmen santrifüj ile örnek hazırlandığında örnekte sperm hücresi görülmesi durumuna kriptozoospermi denir.

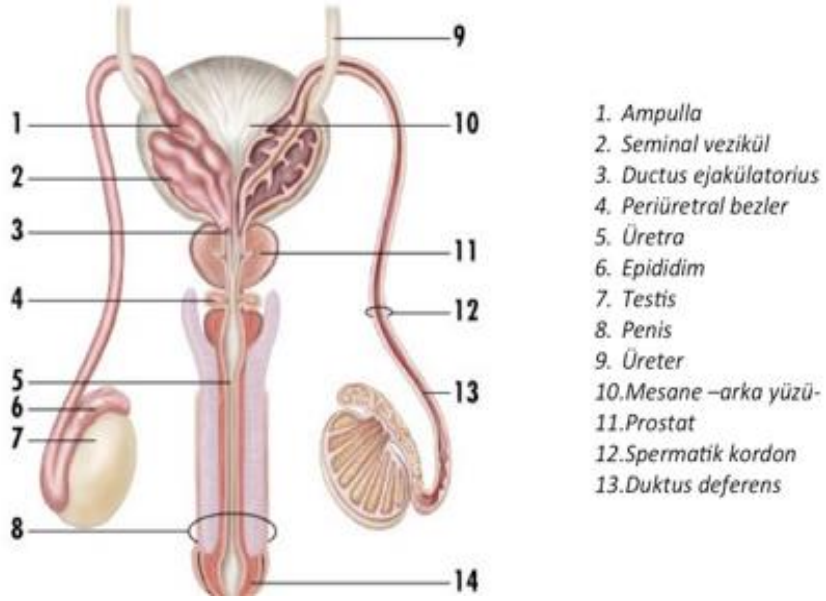
Azospermi: Ejekülatta sperm hücresinin hiç görülmemesidir. .

Fertilizasyon: Oosit ile spermin birleşerek döllenmiş tek bir hücre olan zigotu oluşturmasına fertilizasyon denir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Erkek Üreme Sistemi

Erkek üreme sistemi esasen spermatogenezis ve spermiyogenezis olayları sonrasında sperm üretiminin meydana geldiği ve testesteron vb. androjen hormonların sentezlenmesinden ve salgılanmasından sorumlu testisler ile dışarıya spermin atılmasından sorumlu olan genital boşaltım kanalları, ductus deferens ve erkek üretrasının parçasıdır. Öte yandan semenin sperm haricindeki kısımları meydana getiren ve spermin beslenmesine kaynaklık eden; prostat, aksesuar cinsiyet bezleri, veziküla seminalis, üretra ve penis erkek üreme sistemini meydana getirirler. Bu bezlerin salgıları semenin hücresel olmayan bölümünü oluşturur. Semen ise spermatozoanın hem dişi genital sisteme ulaşmasını hem de beslenmesini sağlayan sıvı bir gereçtir. Penisin de döllenme sırasında semeni dişi üreme sistemine göndermek ve idrar kesesinde idrarı dışarı atmak gibi görevleri vardır (Ross ve Pawlina, 2017; Kierszenbaum, 2006; Gartner ve Hiatt, 2014).



Şekil 1 Erkek Üreme Sistemi (https://www.uroklinik.com.tr/uzmanlik-alanlarimiz/erkek-ureme-sistemi/)

2.1.1 Spermatogenezis

Spermatogenezis, Sertoli, Leydig, peritübüler ve germ hücrelerini içeren, birçok hormonal ve parakrin faktörün etkisiyle düzenlenen ve yaklaşık 72 gün süren sperm üretimi aşamadır. Spermatogenez süreci üç basamakta gerçekleştirir. Birinci adım, mitotik hücre bölünmesini içeren adımdır, bu adımda spermatogoniumlar çoğalır. İkinci adım, diploid hücreden haploid hücre oluşumunun görüldüğü mayoz bölünme gerçekleşir. Spermiyogenez olarak adlandırılan üçüncü ve son adımda ise spermatidlerden olgun ve hareketli sperm hücreleri meydana gelir (De Kretser vd., 1998).

2.1.2 Spermiyogenezis

Spermiyogenez, spermatidlerin hareketli ve olgun spermatozoalara doğru gelişip olgunlaştığı spermatogenez olayının son evresidir. Spermatid; bir çekirdek, sentriol, mitokondri ve golgi aygıtından meydana gelmektedir. Tüm bunlar spermatozoon oluşumunda görev alır. Mayoz bölünme bittikten sonra, haploid olan yuvarlak şekilli spermatidler, bir hücre iskeleti sayesinde küçük hücreler halinde spermiyogenezise girerler (Grisworld, 2016).

Spermiyogenez aşaması dört safhaya ayrılır: akrozom safhası, golgi safhası, kuyruk oluşum safhası ve olgunlaşma safhası.

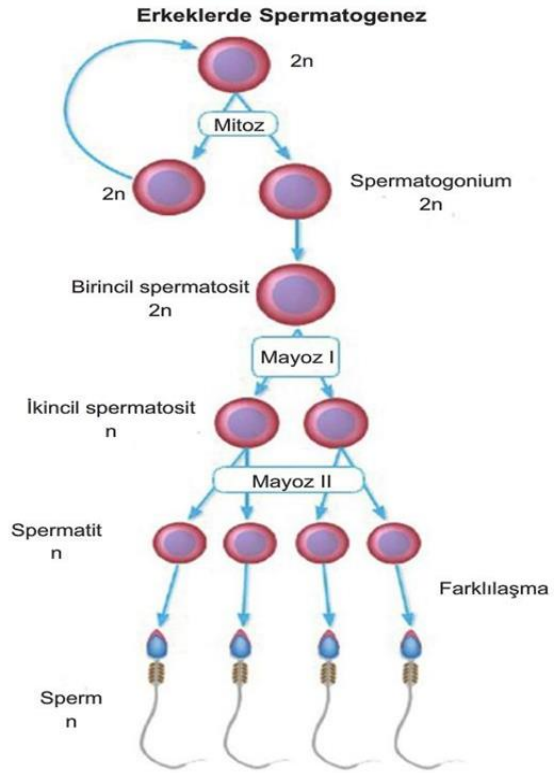
Akrozom Safhası: Akrozom, spermin baş bölgesini kaplayan önemli bir enzim kümesidir (Hiyaluronidaz. akrozin, proteaz, glukoronidaz). Golgi aygıtı ve lizozom gibi organelleri fazlaca bulundurur. Akrozomal fazda; spermatid morfolojisi değişikliğe uğrar, çekirdek yoğunlaşır, spermatid uzar.

Akrozomun döllenmede etkisi çok fazladır. Sperm ile yumurta birleşiminden hemen sonra zona pellucidanın erimesini sağlayarak fertilizasyona yardımcı olur (Cheng vd, 2010).

Golgi Safhası: Bu safhada küçük granüller, akrozomu meydana getirmek üzere tek büyük granül haline gelirler. O ana kadar simetrik olan spermatidler polarize olmaya başlar. Sperm baş kısmı oluşur ve Golgi aygıtı akrozomu meydana getiren enzimleri oluşturur (Erdemir vd., 2011).

Kuyruk Oluşum Safhası: Bu safhada hücrenin sentriollerinden biri, spermin kuyruğunu meydana getirmek üzere uzar. Spermiyogenez sırasında meydana gelen spermin kuyruğu, hareketli bir silyumdur (Lehti vd., 2016).

Olgunlaşma Safhası: Spermiyogenezin son safhasıdır. Spermatidler arası bağlar ayrılır ve spermin fazla sitoplazması sertoli hücrelerince fagosite edilir. Olgunlaşmış sperm hücreleri seminifer tübülün lümenine geçer. Hareket etme yeteneklerini epididimisten kazanırlarken döllenme yeteneklerini dişi genital kanallarından kazanırlar. Bu faz sonrası; spermatid sitoplazması atılır, spermatozoalar ayrılır (Ross ve Pawlina, 2017; Gartner ve Hiatt, 2014).



Şekil 2 Spermatogenez https://www.eokultv.com/erkek-ureme-sistemi-11-sinif-biyoloji/52938

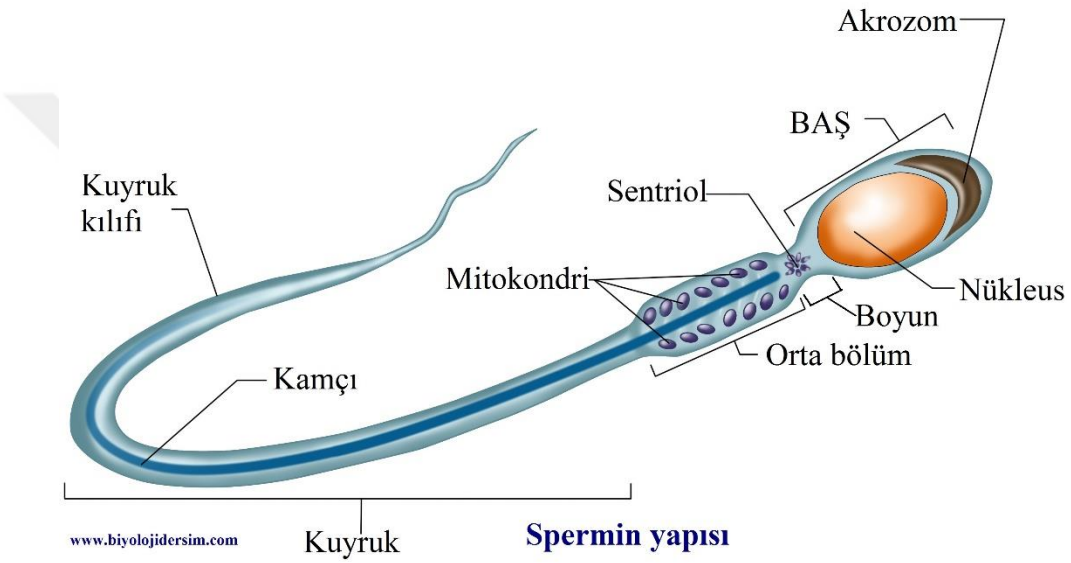
2.1.3 Olgun sperm hücresi

Spermatogenez sonucu meydana gelen spermatidlerden olgun sperm hücresi spermiyogenezis sonrası meydana gelir. Olgun bir sperm hücresi döllenme yeteneği kazanmıştır. Sperm temelde üç kısımdan meydana gelir. Bunlar; baş, boyun ve kuyruk bölümleridir.

- Baş; içerisinde hidrolitik enzimler bulunduran (hyalurinidaz, akrozin) akrozom baş bölgesinde bulunur. Spermatozoanın oosite bağlanması sonucu enzimler salgılanır ve içeri girmesi sağlanır. Bu olaya 'akrozom reaksiyonu' denir. Ayrıca baş bölgesinde çekirdek de bulunur.

-Boyun; başı kuyruğa bağlar. Sentrioller bulundurur, hareket merkezidir. Başın arka kısımda bulunan sentriollerden flagellum gelişir. Boyun bölgesinde mitokondri bulunur.

-Kuyruk; spermin son parçası olan kuyruk spermin hareketini sağlar (Lehti vd., 2017)



Şekil 3 Spermin yapısı (https://www.biyolojidersim.com/gametogenez-1-spermatogenez/)

2.1.4 Erkek infertilitesi ve nedenleri

Erkek infertilitesinin sebebi bilinmeyen nedenler olduğu gibi kromozomal anormalileri, inmemiş testis öyküsü, ürogenital enfeksiyonlar, sistematik hastalıklar, ejekulatuar sorunlar, immünolojik sebepler, varikosel, sigara ve alkol kullanımı ve yüksek sıcaklığa maruziyet gibi birçok sebep sıralanabilir (Kolesnikova vd., 2015).

Tablo 1 Erkek İnfertilitesi Sebepleri (Borini vd., 2006)

Sperm üretim problemler	-Genel sorunlar -İnmemiş testis -Varikosel -Radyasyon -Kullanılan ilaçlar
Sperm kanallarında tıkanıklık	-Enfeksiyon -Prostat problemleri -Vas deferens yokluğu
Cinsel sorunlar	-Erken boşalma -Seyrek ilişki -Prostat cerrahisi
Hormonal sorunlar	-Hipofiz tümörleri -LH/FSH eksikliği -Androjenik steroid istismarı
Sperm antikorları	-Vazektomi -Epididimiste hasarlanma ya da enfeksiyon -Bilinmeyen nedenler

2.1.5 Semen analizi

Semen analizi (spermiyogram), erkek infertilite tanısında önemli bir parametre olup çoğunlukla infertil erkeklerde normal değildir. Semen kalitesi azaldıkça istatistiksel olarak gebe kalma ihtimali de azalır. Doğru şekilde yapılmış spermiyogram test sonucu infertil çiftlerin değerlendirilmesinde en önemli parametredir (Sigman vd., 2009).

Tablo 2 DSÖ 2021 Spermiogram Referans Değerleri (Björndahl vd., 2021)

Parametreler	**Referans Değerler**
Semen Hacmi (ml)	1.4
Toplam Sperm Sayısı (x10^6/ejekülat)	39
Sperm Konsantrasyonu (%)	16
Total Motilite (%)	42
İleri Motilite (%)	30
Sperm Morfolojisi (normal, %)	4(3-4)
pH	>7.2
Peroksidaz Pozitif Lökosit (10^6/ml)	<1

2.2 Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT)

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT), infertil hastaların oosit, sperm ya da embriyolarının işlenmelerini sağlayan bir tedavi şeklidir. YÜT'de amaç, sağlıklı sorunsuz bir gebelik ve sonucunda ise bir canlı doğumun gerçekleşmesidir.

Yardımcı üreme tekniklerinde başarıyı etkilen birçok etken vardır. Bunlar; yaş faktörü, sperm kalitesi, ovarian yanıt, kalıtsal hastalıklar, tekrarlayan gebelik kayıpları, transfer edilen embriyo kalitesi olarak sıralanabilir (Çetin vd., 2014).

Günümüzde üç yöntem uygulanmaktadır:

" - İntrauterin inseminasyon (IUI)

- Klasik in vitro fertilizasyon (IVF)

- İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) dur" (Çaça, 2023).

2.2.1 İntrasitoplazmik enjeksiyon (ICSI)

ICSI kullanımı erkek faktörlü infertilite tedavilerinde önemli bir adımdır (Westlander, 2020). Bu yöntem ile sperm motilitesi ve morfolojisi kötü olan spermler elenerek, motilitesi ve morfolojisi iyi olan tek bir spermatozoanın bir oosit sitoplazmasının içerisine mikroskop altında enjekte edilmesiyle döllenme şansı arttırılır (Rosenwaks vd., 2017).

2.2.2 İnvitro fertilizasyon (IVF)

Oosit toplama (OPU) yöntemi ile kadın hastadan toplanan yumurtaların kültür medyumunun olduğu petri kutusu içerisinde spermatozoa ile 1-2 gün inkübe edilmesi, ardından oluşan embriyoların uterusa transferini içerir (Laverge vd., 2001).

2.2.3 Yardımcı üreme tekniklerinde kriyoprezervasyon uygulamaları

Başarılı embriyo dondurma işlemi ilk olarak Whittingham ve ark. tarafından fare embriyoları üzerinden dondurma yapılarak gerçekleştirilmiştir. Bu süreç ilerde Wilmut ve Rowson'un sığır embriyolarını dondurarak gebelik elde etmişlerdir. İlerleyen zamanlarda ise hem farklı hayvan hem de insan embriyoları dondurma işlemleri başarılı bir şekilde uygulanmıştır (Bagis vd, 2002).

İlk kez 1983 senesinde insanlarda IVF sonrası başarılı şekilde dondurulup çözülmüş embriyolarda pozitif gebelik elde edilmiştir. İlk canlı doğum ise 1984'te meydana gelmiştir (Bredkjaer vd., 2001).

Embriyoların dondurulması ve sonrasında saklanması başka bir siklusta dondurulan embriyonun çözülerek transfer yapılması (DET) metodunun birçok avantajı bilinmektedir. IVF tedavisinde gebelik elde edilememesi ya da gebelik edilse dahi abortus ile sonlanması veya canlı doğumla sonlanan bir gebelikten sonra çiftlerin yeniden bir bebek kararı vermesi durumunda, daha önce kendi oosit ve spermin döllenmesiyle elde edilmiş ve dondurulan embriyoların çözülüp transferi yapılarak gebelik sağlanır ve böylece sağlıklı ve kaliteli embriyoların korunması sağlanır. Ayrıca döngü başına daha az embriyo transferi teşvik ederek çoğul gebelik oranını azaltabilir. Bu yöntemi tercih etmenin bir avantajı da, OHSS riski taşıyan veya radyasyon ya da kemoterapiye

hazırlanan hastalarda embriyo transferlerini ertelemek için embriyo kriyoprezervonu tercih edilir (Shamonki vd., 2005).

2.2.4 Embriyo çözdürme

Embriyonun fizyolojik sıcaklığının tekrar geri kazanılması ve kriyoprotektan bağlantılarının hücre içi su ile değiştirilmesi olayına embriyo çözme denir. Embriyoların çözdürülmesi için belirlenen siklusta endometrium hazırlığının yapılması implantasyonun gerçekleşmesi için mühimdir. DET planlandığında, uterus duvarının hazırlanması doğal siklus sürecinde, USG ve E2 ve P4 düzeyleri takip edilerek rahim duvarının (endometrium) implantasyon için en uygun zamanın dondurulan embriyonun günü ile uyumu sağladıktan sonra transfer işlemi yapılır (Ünal, 2019).

3. YÖNTEM

3.1 Araştırma Modeli

Çalışmamız retrospektif karşılaştırmalı bir çalışmadır. Altunizade Acıbadem Hastanesi Tüp Bebek Merkezinde; 2019-2022 yılları arasında erkek faktörlü infertilite tanısı almış çiftlerin YÜT uygulaması sonrası 5. gün DET ile taze ET yapılan 803 hastaya ait veriler çalışmamızda yer almaktadır.

3.2 Evren ve Örneklem

3.1.1 Çalışma popülasyonu

Çalışmaya Acıbadem Altunizade IVF merkezine 2019-2022 yıllarında başvuran yaşları 21-38 arasında değişen yalnızca erkek faktör nedeniyle infertilite tedavisi alan ve 5. gün taze embriyo transferi ve 5. dün dondurulmuş embriyo transferi (DET) yapılmış 803 vaka dahil edildi. Kadın faktörlü infertilite vakaları dahil edilmedi.

3.1.2 Yumurtalık stimülasyonu

Adet döngüsünün üçüncü gününde folikül gelişimi için, kontrollü over stimülasyonu sağlanması adına GnRH antagonist protokolü uygulandı. Rekombinat folikül uyarıcı hormon (FSH) veya follitropin beta ve GnRH antagonisti Cetrotide kullanıldı. Ultrason ile izleme yapıldı. Foliküllerin çapı yaklaşık olarak 18-20 mm'ye ulaştığında hCG uygulandı. 34-36. saatlerde transvajinal olarak USG eşliğinde yumurta toplama (OPU) yapıldı. Alınan oositler ortama aktarıldı. Semen örneği ICSI işleminde kullanılmak üzere dansite gradyan yöntemiyle hazırlandı. Uygun denüde oositlere (MII oositleri) ICSI yöntemi uygulandı. Mikroenjeksiyon işleminin 16-18. saatlerinde döllenme kontrolü yapıldı. Tüm embriyolar beş gün boyunca hızlandırılmış bir sistemle izlendi(EmbryoScope Hızlandırılmış Sistem). Embriyo puanlaması beşinci günde yapıldı. Hamileliğin tespiti amacıyla embriyo transferinden yaklaşık 10-12 gün sonra anne serum beta-hCG düzeyleri ölçüldü. Gebelik, serum B-hCG düzeylerinin 10 mlU/ml olması olarak tanımlandı.

3.1.3 Oosit toplama işlemi (OPU)

Oosit toplama işlemi, HCG ‘den yaklaşık olarak 32-36 saat sonra, transvajinal USG ile sedasyon altında yapıldı. OPU işlemi için steril, tek ya da çift lümenli aspirasyon iğneleri kullanılarak folikül aspirasyonu sağlandı. Folikül sıvısı 37 derecelik ısıtıcı bloklar içerisinde EBSS ile steryo mikroskop altında, yine ısıtıcı zeminde petri kabına alınıp incelenerek kumulus-oosit kompleksi (COC) tespiti yapılır. COC tespit edildiğinde, pastör pipeti ile HEPES ve HSA içeren dishlere alındı. İşlem esnasında oosit kalitesini ve embriyo gelişimini etkileyebilecek embriyotoksik ajanlar uzaklaştırıldı. Bunun yanısıra ısı, pH ve osmolarite değişimlerini en aza düşürmek için, oositler en süre içinde kültür medyumuna alınıp 37˚C ve %5 CO_2 koşullarında inkübatörlere kaldırıldı.

3.1.4 İntrasitoplazmik enjeksiyon (ICSI)

Denüdasyon işleminden hemen sonra Metafaz II (MII) oositlere ICSI uygulandı. ICSI işlemi HCG uygulamasının 38. saatinde mikro pipetler yardımıyla hoffman modülasyonu olan inverted mikroskobun ısıtıcı tablası 37˚C olacak şekilde, objektif 400X büyütmede iken seçilen motil spermler ile uygulandı. Önceden ICSI’ye hazırlık olarak petri dishte Hepes tamponlu medium ile yağ altında dishler hazırlandı. Hazırlanan ICSI dishinde sperm drobuna alınan spermler ICSI pipeti ile seçilip PVP’ye alındı. Ardından spermin kuyruğu kırılarak immobilizasyonu sağlanmış oldu. Yeterli olgunluğa ulaşmış olan MII oositlerden ICSI uygulanabilecek durumda olanlar petri dishe yüklendi. ICSI işlemi inverted mikroskop altında, mikromanipulator ve enjektör sistemiyle her bir olgun oosit, bir sperm ile döllenecek şekilde uygulandı.

ICSI işlemi tamamlandıktan sonra bir gün önceden hazırlanmış olan kültür medyumuna konularak inkübatöre kaldırıldı.

3.1.5 Fertilizasyon değerlendirmesi

Fertilizasyon değerlendirmesi, ICSI işleminden sonra yaklaşık olarak 12-18. saatte inverted mikroskop ile yapıldı. Fertilizasyon kontrolünde bir oosit çekirdeğinin tek bir sperm hücresinden gelen çekirdek ile kaynamış olmasına ve oosit sitoplazması içinde birleşmesine dikkat edilip, 2 pronukleus (2PN) olarak not alındı.

3.1.6 Vitrifikasyon yöntemi ve protokolleri

Vitrifikasyon yöntemi ile 5. gün embriyolarında Kitazato Vitrication kit kullanıldı. Vitrifikasyon için ilk aşamada hücrelerin ES solüsyonu içerisinde 10-15 dk bekletilip dengelenmesi sağlandı. İkinci aşamada olarak da hücreler yüksek yoğunluktaki kriyoproktektan içeren vitrifikasyon solüsyonuna (VS1) yaklaşık olarak 30-45 sn. maruz kaldı. Daha sonra dondurulacak embriyolar tüpler üzerine damlalar şeklinde kriyopropketan içerisinde yüklenerek sıvı azota daldırılıp yüksek soğutma hızı sağlanmış oldu.

Böylece vitrifikasyon yöntemiyle 5. gün embriyoları donduruldu. Sonrasında tüm örnekler hastaya özel belirlenmiş olan tanklara kaldırılarak saklandı.

3.1.7 Embriyo çözdürme protokolü

Embriyo çözme protokolünde üzerine kadının ve eşinin adı-soyadı, işlemin yapıldığı tarih, embriyo dondurma günü ve kaç embriyo dondurulduğu bilgisinin yazılmış olduğu tanktan sıvı azot içerisinden çıkarılan tüplerde kimlik kontrolü yapıldı. Kontrolden sonra embriyolar daha önceden 37˚'ye getirilmiş merkez kuyu dishi içerisine 1 ml ve 1M sükroza direkt daldırılarak çözülme işlemi gerçekleştirildi. Bu işlem mikroskop altında yapılarak embriyoların tüpten ayrıldıkları ve solüsyon içerisine geçtikleri görüldü. Ardından sırasıyla 0.5 M sükroz, 0.25 sükroz ve 0.125 M sükroz solüsyonlarında belirlenilen sürelerde bekletilip son olarak PBS-HSA solüsyonu içerisinde yıkanan embriyo kriyopropektanlardan tamamen uzaklaştırılarak kültür medyumuna alındı. Çözme işlemi uygulanan embriyolara uygun olan pH ortamının sağlanabilmesi için, %7'lik CO2 ve %5.5'lik O2 gaz ortamı sağlanarak 37˚C'de inkübasyonu ve tekrar sıvı alımı sağlandı. Transfer işlemi öncesinde 2-4 saat arası yeniden genişlemeleri için inkübasyonda bekletildi.

3.1.8 Dondurulmuş embriyo transfer (DET) protokolü

Embriyoları dondurulmuş olan hastaların, DET siklusuna alındıklarında uygulanan tedavi protokolü şu şekildedir:

- Adetin 4-5. günü kontrolleri yapılıp progesteron ve E2 değerlerine bakılır,

- Adetin 9-10. günü kontroller tekrarlanarak rahim içi kalınlığına bakılır,

- Kadının E2 ve p4 sonuçlarına göre estrofem desteğine 2x3 olacak şekilde başlanır,

- Adetin 12-14. günü endometrium kalınlığı ve progesteron seviyesi kontrol edilir. Endometrium kalınlığı 8 mm üzerinde, progesteron seviyesi 1,2 ng/ml altında ise transfer hazırlığına başlanır.

Embriyonun dondurma gününe göre (bizim çalışmamız 5. gün embriyoları olduğundan); 5. gün embriyolarında 5 gün boyunca progesteron kullanılarak transfer yapılabilecek endometrium kalınlığı sağlanır. Bunun için uygulanan tedavi protokolü şöyledir;

- Vaginal gebelik testine kadar crinone jel 1x1

- Gebelik testine kadar progestan 50 mg 1x1

- Yine gebelik testine kadar devam edecek şekilde Estofem 3x2 kullanılır.

DET gerçekleştirildikten sonra ise luteal faz desteği devamlılığı sağlanır.

3.1.9 Taze embriyo transferi protokolü

Embriyo transferine engel teşkil edecek bir endikasyon bulunmayan hastalarda, KOH sağlandıktan HCG günü progesteron düzeyi 1,2 ng/ml altında olan hastalara OPU günü itibariyle;

- Vaginal gebelik testine kadar crinone jel 1x1

- Gebelik testine kadar progestan 50 mg 1x1

- Gebelik testine kadar devam edecek şekilde Estrofem 3x2 tedavi protokolü uygulanır.

Taze embriyo transferi sonrasında luteal faz desteğine devam edilir.

3.1.10 Gebelik değerlendirmesi

Embriyo transfer sonrası 10-12. günlerde kanda beta hCG seviyesine bakılarak ile gebelik tespiti yapıldı. Yapılan gebelik testin sonucu 20mlU/mL'nin üzerindeyse 14. günde ikinci

bir beta hCG testi yapılır. Beta hCG seviyesinde yükselme görülen olgular son adet tarihinin birinci günü itibari ile hesaplanarak gebeliğin 7. haftasında gebelik kesesi ve kalp atımı gözlenmesi için kontrol önerildi. Elde edilen gebeliklerde, kese görülen vakalar pozitif gebelik olarak değerlendirildi.

3.3 Veriler ve Toplanması

Veriler Acıbadem Altunizade hastanesi tüp bebek merkezinin arşivinden alınarak incelendi. Çalışmaya alınan 803 hastanın ET günlerine, infertilite sebebine, kadın yaşı ve embriyo transferi durumlarına bakıldı. Gebelik oranlarının karşılaştırılması için 5. gün dondurulmuş-çözülmüş embriyolar ile 5. gün taze embriyolar transfer edildikten 10 gün sonra β-hCG değerlerine bakıldı ve pozitif gebelik durumları kayıt edildi.

3.4 Verilerin Çözümlenmesi ve Yorumlanması

Çalışma verileri değerlendirilirken, istatistiksel analiz için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2020 Statistical Software (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA) paket programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, median, min ve max değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadıklarının değerlendirilmesinde Kolmogrof Smirnov testi, Shapiro Wilks testi ve Box Plot grafiklerden yararlanıldı.

Normal dağılım gösteren iki grubun nitel verilerinin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi, niceliksel değerlendirmelerinde Student t-test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, $p<0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

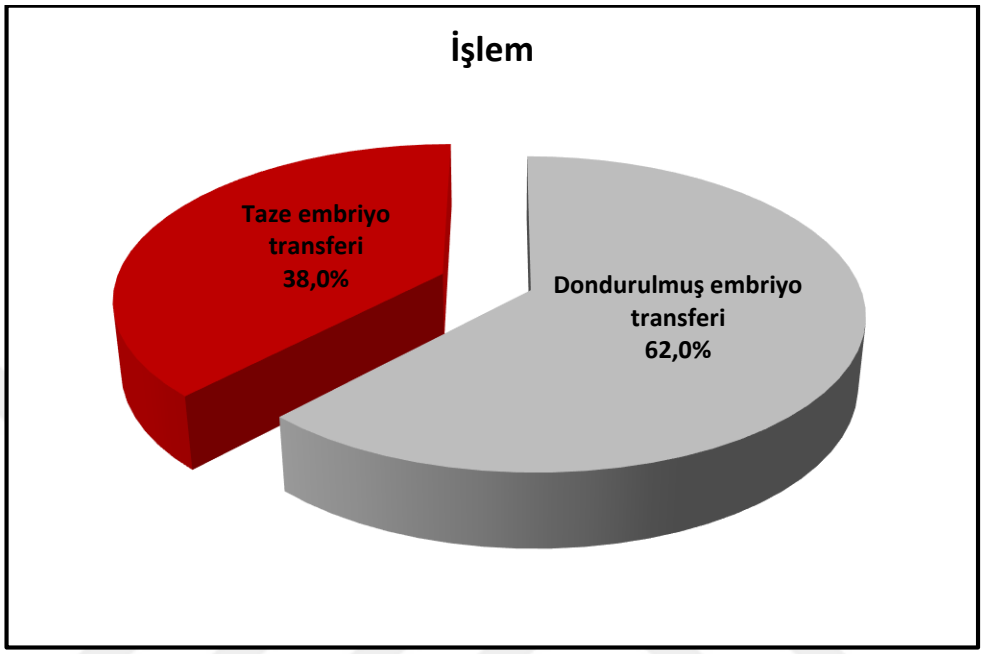
4.1 Bulgular

Çalışma 2019-2022 tarihleri arasında acıbadem Altunizade Hastanesinin Tüp Bebek Merkezinde Yardımcı Üreme Teknikleri uygulanarak tedavi gören (n=803) çiftin fertilizasyon ve gebelik bulgularını kapsamaktadır. Çalışmaya katılan olguların yaşları 21 ile 38 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 32,35± 3,90 olarak saptandı. Kadınlar yaşlarına göre üç gruba ayrıldı. Kadınları %17'sinin (n=136) 21-28 yaş aralığında, %48,9'unun (n=393) 29-34 yaş aralığında, %34,2'sinin de (n=274) 35 yaş ve üstünde olduğu görüldü.

Tablo 3 Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları

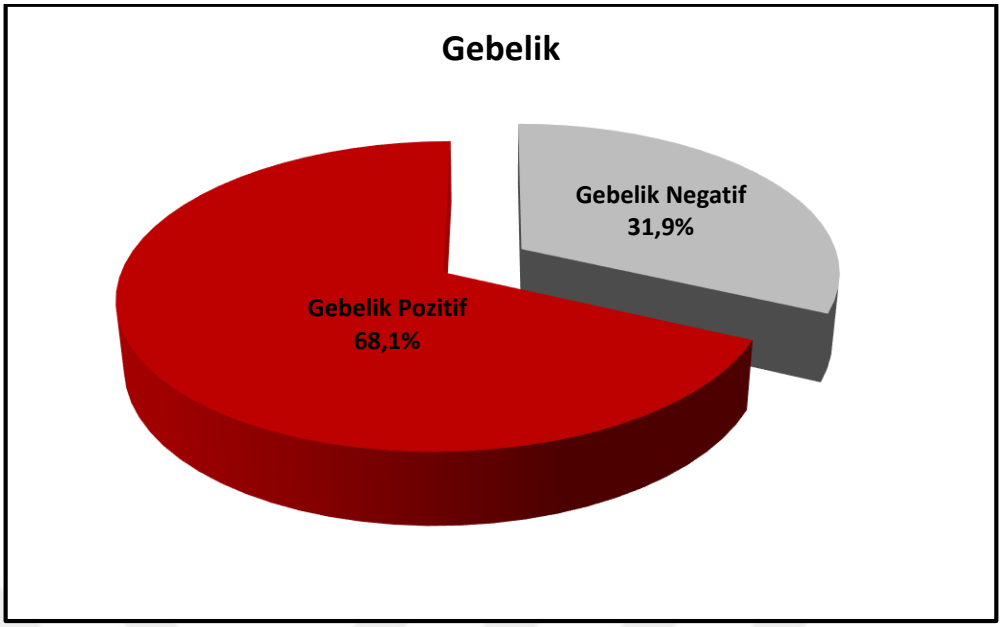
		n (%)
Yaş	*Ort±Ss*	32,35±3,90
	Medyan (Min-Maks)	33 (21-38)
	21-28 yaş	136 (17,0)
	29-34 yaş	393 (48,9)
	≥35 yaş	274 (34,2)
Embriyo Transferi	**Dondurulmuş embriyo**	498 (%62,0)
	Taze embriyo	305 (%38)
Gebelik	**Negatif**	256 (%31,9)
	Pozitif	547 (%68,1)
Embriyo Transfer günü	**5 Gün**	803 (%100,0)

Araştırmaya katılan olgular değerlendirildiğinde; %62'sinde (n=498) embriyo dondurma işlemi yapıldığı, %38'ine (n=305) taze embriyo transferi yapıldığı görüldü.



Şekil 4 Taze ve Dondurulmuş Embriyo Transferlerinin Dağılımı

Tüm vakaların %31,9'unun (n=256) gebeliği negatifken, %68,1'inin (n=547) gebeliği pozitif olduğu görüldü.



Şekil 5 Gebelik Dağılımı

Olguların tamamında (n=803) embriyo transfer günü 5. gün olanlar alındı.

Tablo 4 DET ve Taze ET'ye Göre Yaş ve Gebelik Sonuçlarının Karşılaştırılması

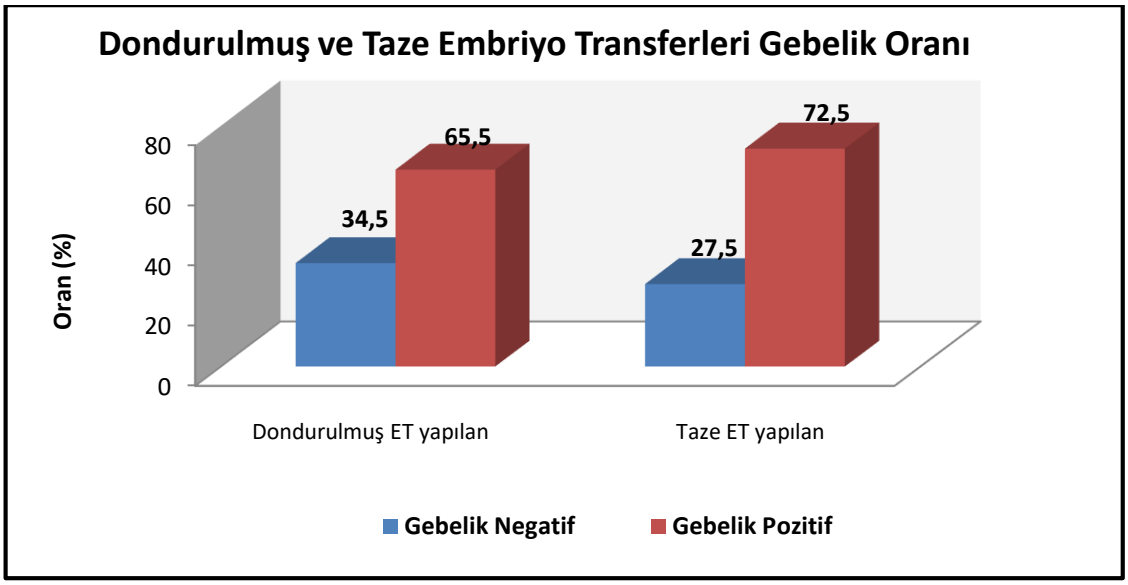
		Dondurulmuş ET (n=498)	**Taze ET (n=305)**	***p***
Yaş	*Ort±Ss*	32,41±3,90	32,25±3,90	[a]*0,580*
	Medyan (Min-Maks)	33 (21-38)	33 (21-38)	
Yaş Grupları	*21-28 yaş*	83 (16,7	53 (17,4)	*0,871*
	29-34 yaş	247 (49,6)	146 (47,7)	
	≥35 yaş	168 (33,7)	106 (34,9)	
Gebelik	**Negatif**	172 (%34,5)	84 (%27,5)	[b]***0,039****
	Pozitif	326 (%65,5)	221 (%72,5)	

[a]*Student-t Test* [b]*Pearson Chi-Square Test* *$p<0,05$

Taze embriyo transferi yapılanlarla dondurulmuş embriyo transferi yapılan olguların yaşları arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Yaş grupları açısından değerlendirildiğinde taze embriyo transferi yapılanlarla DET yapılanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,871, p>0,05).

Taze embriyo transferi yapılan olgularda gebeliğin pozitiflik oranı, dondurulmuş embriyo transferi yapılan olguların oranından istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,039; p<0,05).



Şekil 6 Yapılan İşlemlerde Gebelik Dağılımı

Tablo 5 Yaş Gruplarında, Taze Embriyo Transferi ve DET Gebelik Oranları Karşılaştırılması

		Dondurulmuş ET (n=498)	Taze ET (n=305)	*p*
21-28 yaş (n=136)	Gebelik negatif	22 (26,5)	84 (27,5)	***[a]0,306***
	Gebelik pozitif	61 (73,5)	221 (72,5)	
29-34 yaş (n=392)	Gebelik negatif	84 (34,0)	37 (24,8)	***0,057***
	Gebelik pozitif	163 (66,0)	109 (75,2)	
≥35 yaş (n=274)	Gebelik negatif	65 (38,7)	38 (35,8)	***0,636***
	Gebelik pozitif	103 (61,3)	68 (64,2)	

[b]*Pearson Chi-Square Test*

Yaş grupları arasında yapılan gebelik oranları karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,306; p=0,057; p=0,636 p>0,05).

Tablo 6 Yaş Grupları Arasında Taze Embriyo Transferi ve DET Yapılan Olguların Gebelik Karşılaştırılması

		Gebelik Negatif	**Gebelik pozitif**	***p***
Tüm olgular (n=803)	*21-28 yaş*	32 (12,5)	104 (19,0)	***[b]0,013****
	29-38 yaş	121 (47,3)	272 (49,7)	
	≥35 yaş	103 (40,2)	171 (31,3)	
Dondurulmuş ET (n=498)	*21-28 yaş*	22 (12,8)	61 (18,7)	*[b]0,150*
	29-38 yaş	85 (49,4)	163 (50,0)	
	≥35 yaş	65 (37,8)	102 (31,3)	
Taze ET (n=305)	*21-28 yaş*	10 (11,9)	43 (19,5)	***[b]0,049****
	29-38 yaş	36 (42,9)	109 (49,3)	
	≥35 yaş	38 (45,2)	69 (31,2)	

[b]Pearson Chi-Square Test **p<0,05*

Tüm olgular değerlendirildiğinde yaş ile gebelik görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü (p=0,013; p<0,05); yaş arttıkça gebelik oranlarının ters orantılı olarak azaldığı gözlendi.

DET yapılan olgularda; yaş ile gebelik görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0,150; p>0,05).

Taze embriyo transfer edilen olgularda; yaş ile gebelik görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü (p=0,049; p<0,05); yaş arttıkça gebelik oranları buna ters orantılı olarak düşüş gösterdi.

4.2 Tartışma

Erkek infertil çiftlerde, semen kalitesinin gebelik oranlarını azalttığı etkilediği iyi bilinmekle birlikte (Castillo vd., 2015; Bartolacci vd., 2018; Bieniek vd., 2016) dondurulmuş-çözülmüş embriyo ve taze embriyo transferlerinin bu çiftlerde gebelik oranlarına etkisi henüz araştırılmadığı görüldü. Bildiğimiz kadarıyla erkek faktörlü infertil çiftlerde 5. gün taze embriyo transferi ile dondurulmuş embriyo transferi arasındaki gebelik oranlarının değerlendirilmesi daha önce çalışılmamıştır. Bu konuda literatürdeki çalışmaların azlığı bizi erkek infertilitesi olan çiftlerde taze ve dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferinin gebelik oranlarına etkisini araştırmaya sevk etti.

ICSI, günümüzde ciddi erkek infertilitesine sahip çiftlerin tedavisinde kullanılmaktadır ve semende sınırlı sayıda sperm hücresi içeren hastalar dışında azospermi hastalar için de gebelik şansı yaratabilmektedir (Hauser vd., 2011; Guo vd., 2009). Çalışmamızda, ICSI yapılan erkek faktörlü infertil çiftlerde 5. gün taze embriyo transferi ve DET yapılanlarda gebelik sonuçları karşılaştırıldı.

Çalışmaya katılan 803 olgunun tamamı erkek faktörlü infertilite sorunu yaşayan çiftlerdir. Kadın yaşları 21-38 yaş aralığında değişmekte olup, vakaların %62'si (n=498) DET, %38'ine (n=305) taze embriyo transferi yapıldır. Tüm vakalarda 5. gün embriyosu transfer edildi. 803 vakanın %68,1'inde gebelik pozitif, %31,9'unda gebelik negatif olarak bulundu.

Çalışmamızda taze ve dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferleri yaşları ve gebelik oranları açısından karşılaştırılmış olup vakaların yaşları açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Gebelik oranları değerlendirildiğinde taze embriyo transferi yapılanlarda gebelik pozitif olanların oranı DET yapılanlara göre yüksek bulundu. Benzer şekilde Check ve ark. çalışmasında da taze embriyo transferlerinin gebelik sonuçları DET yapılanlara göre yüksek bulunduğu görüldü (Check vd., 2001). Insogna ve ark. 2021 yılında yaptıkları çalışmalarında taze embriyo transferi yapılanlarda canlı doğum oranlarının DET yapılanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Insogna vd., 2021). Alviggi ve ark. dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi yapılanlarda plasenta previa, plasentanın ayrılması, erken doğum ve perinatal mortalite oranlarının taze embriyo transferi yapılanlara göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir (Alviggi vd., 2018; Sha vd.,

2018). Bununla birlikte farklı birkaç çalışmada ise DET sikluslarında taze embriyo transfer sikluslarına göre daha yüksek gebelik oranları bildirilmiştir (Zhu vd., 2011; Belva vd., 2008). Yine Shapiro ve ark. ile Braga ve ark. dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferinde gebelik ve implantasyon oranlarının yüksek olduğunu bildirmiş, bu durumun over stimulasyonu olmamasıyla ilgili olabileceği ilişkilendirilmiştir (Shapiro vd., 2014; Braga vd., 2016). Benzer şekilde Roque ve ark. dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi sonrası gebelik oranlarının önemli ölçüde yüksek olduğunu rapor etmiştir (Roque vd., 2013). Aytoz ve ark. çalışmasında DET sikluslarında taze embriyo transferine göre biyokimyasal gebelik oranlarının daha yüksek olduğunu, ancak DET grubunda düşük oranlarının taze embriyo transferi yapılanlara göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Aytoz vd., 1998).

Çalışmamızda kadınlar 21-28, 29-34 ve ≥35 şeklinde yaş gruplarına ayrıldı. Yaş grupları ile gebelik oranları karşılaştırıldığında 21-28 yaş grubunda gebelik oranlarının yüksek olduğu ve yaşın artmasıyla gebelik oranlarının azaldığı görüldü. DET yapılanlarda yaş grupları açısından anlamlı fark görülmezken; taze embriyo transferi yapılanlarda 21-28 yaş grubunda gebelik oranlarının yüksek olduğu, yaş artışıyla birlikte gebelik oranlarının azaldığı görüldü. Bagheri ve ark. DET ve taze embriyo transferlerinde çalışmamıza benzer şekilde kadın yaşlarını 3 gruba ayırarak yaptıkları çalışmada; 25 yaş ve altı kadınlarda kimyasal ve klinik gebelik ile canlı doğum oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. 25-35 yaş arası kadınlarda kimyasal ve klinik gebelik ve canlı doğum oranları DET grubunda taze embriyo grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. 35-40 yaş arası kadınlarda kimyasal ve klinik gebelik oranları açısından anlamlı bir fark görmezken canlı doğum oranlarının DET grubunda yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Bagheri vd., 2023).

Başarı oranları arasındaki farklılıkların olmadığı son çalışmalarda gösterilmiş olup taze embriyo transferi ile DET gebelik başarı oranları arasındaki önceki çalışmalardaki tartışmalar son bulmuştur. ASRM'nin 2021 yılında yayınlamış olduğu kılavuzda DET embriyolar ile taze embriyoların karşılaştırıldığı IVF/ICSI gebelik ve fertilizasyon sonuçlarında fark olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca oosit dondurma deneysel tedavi kategorisinden çıkarılıp, tedavi kategorisine alınmıştır (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2021; Salumets, 2006; Yamakana vd.,

2011; Basirat vd., 2016; Wong vd., 2014). Embriyo dondurmada kullanılan tekniklerin embriyo kalitesini etkilediği, epigenetik değişiklikler, DNA hasarı, kromozom anomalileri, iğ iplikçik deformasyonlara neden olabildiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Wong vd., 2014). Vitrifikasyon yönteminin kullanılmasının daha az hasara neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Saragusty vd., 2011; AbdelHafez vd., 2010; Loutradi vd., 2008). Çalışmamızda DET yapılan vakaların tamamı vitrifikasyon yöntemiyle dondurma işlemi yapılanlardan oluşmaktadır. Torra-Massana ve ark. dondurulmuş oositlerde yaptıkları çalışmada bir fark görmemiştir (Torra-Massana vd., 2023).

Dordurularak saklama süresinin oosit/embriyo kalitesini ve yetkinliğini etkileyip etkilemediği endişe konusu olmaktadır. Ancak bu konuda mevcut kanıtlar güven vericidir (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2021; Casciani vd.,2023).

Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde taze embriyo transferi ve DET başarı sonuçlarında tartışmaların sona erdiği görülmektedir. Embriyo dondurma teknolojisinin gelişmesiyle DET gebelik başarı oranlarında taze transfer yapılanlarla benzer gebelik sonuçları ortaya koymaktadır (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2021; Casciani vd.,2023). Şu anki bilgiler ışığında hasta özellikleri, döngü parametreleri ve klinik başarı oranları göz önünde bulundurularak taze embriyo transferi ve DET seçeneklerinin uygulanmasında hasta bazlı bir yaklaşım takip edilmelidir. Kanıt düzeyinin düşük olması ve çalışmaların geniş heterojenliği göz önüne alındığında, mevcut bulguların yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada erkek faktörlü infertilite sorunu yaşayan çiftlerin taze ve dondurulmuş-çözülmüş 5. gün embriyo transferi yapılan 803 vaka karşılaştırıldı. 803 vakadan 498'i DET yapıldı ve 172'sinde gebelik negatif, 326'ında gebelik pozitif olduğu görüldü. Taze embriyo transferi yapılan 305 vakadan 84'ünde gebelik sonucu negatif, 221 vakada ise gebelik sonucu pozitif bulundu. Taze embriyo transferi yapılan olgularda dondurulmuş embriyo transferi yapılan olgulardan daha yüksek gebelik oranları görüldü.

Taze embriyo transferi ve DET döngüleri arasında önemli bir fark görülmesine rağmen son çalışmalardaki benzer sonuçlar nedeniyle birbirine üstünlüğü ile ilgili yorum yapmak güçtür. ASRM'nin 2021 yılında yayınladığı kılavuzda DET ve taze ET'lerin fertilizasyon ve gebelik sonuçlarının benzer olduğunu göstermesiyle hasta özellikleri, klinik bulgular değerlendirilerek bireyselleştirilmiş bir protokol uygulanması konusunda yol gösterici olacaktır. Taze embriyo transferi yapılmış olan olgularda da elde edilen fazla sayıda embriyonun bir sonraki siklus için dondurularak saklanması önerilir.

KAYNAKLAR

AbdelHafez, F. F., Desai, N., Abou-Setta, A. M., Falcone, T. ve Goldfarb, J. (2010). Slow freezing, vitrification and ultra-rapid freezing of human embryos: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online, 20*(2), 209-222. doi:10.1016/j.rbmo.2009.11.013

Alviggi, C., Conforti, A., Carbone, I. F., Borrelli, R., De Placido, G. ve Guerriero, S. (2018). Influence of cryopreservation on perinatal outcome after blastocyst- *vs* cleavage-stage embryo transfer: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 51*(1), 54-63. doi:10.1002/uog.18942

Aytoz, A., Camus, M., Tournaye, H., Bonduelle, M., Van Steirteghem, A. ve Devroey, P. (1998). Outcome of pregnancies after intracytoplasmic sperm injection and the effect of sperm origin and quality on this outcome. *Fertility and Sterility, 70*(3), 500-505. doi:10.1016/S0015-0282(98)00198-8

Bagis, H., Sagirkaya, H., Mercan, H. O. ve Dinnyès, A. (2004). Vitrification of pronuclear-stage mouse embryos on solid surface (SSV) versus in cryotube: Comparison of the effect of equilibration time and different sugars in the vitrification solution. Molecular Reproduction and Development, 67(2), 186-192. doi:10.1002/mrd.10388

Bagheri, RB., Bazrafkan, M., Sabour, A., Ataei, M., Badehnoosh, B., Mashak, B. vd. (2023). The comparison of pregnancy outcomes in fresh and frozen embryo transfer: A cross-sectional study. International journal of reproductive biomedicine, 21(7), 551–556. https://doi.org/10.18502/ijrm.v21i7.13891

Bartolacci, A., Pagliardini, L., Makieva, S., Salonia, A., Papaleo, E. ve Viganò, P. (2018). Abnormal sperm concentration and motility as well as advanced paternal age compromise early embryonic development but not pregnancy outcomes: A retrospective study of 1266 ICSI cycles. *Journal of Assisted Reproduction and*

Genetics, *35*(10), 1897-1903. doi:10.1007/s10815-018-1256-8

Basirat, Z., Adib Rad, H., Esmailzadeh, S., Jorsaraei, S. G. A., Hajian-Tilaki, K., Ghofrani, F. (2016). Comparison of pregnancy rate between fresh embryo transfers and frozen-thawed embryo transfers following ICSI treatment. *International Journal of Reproductive Biomedicine, 14*(1), 39-46.

Bayer, Steven R., Alper, Michael M., ve Penzias, Alan S. (2008). *İnfertilite El Kitabı,Boston IVF. Nobel Tıp.* (2. bs.). Nobel Tıp.

Belva, F., Henriet, S., Van Den Abbeel, E., Camus, M., Devroey, P., Van Der Elst, J. vd.(2008). Neonatal outcome of 937 children born after transfer of cryopreserved embryos obtained by ICSI and IVF and comparison with outcome data of fresh ICSI and IVF cycles. *Human Reproduction*, *23*(10), 2227-2238. doi:10.1093/humrep/den254

Bieniek, J., Drabovich, A. ve Lo, K. (2016). Seminal biomarkers for the evaluation of male infertility. *Asian Journal of Andrology*, *18*(3), 426. doi:10.4103/1008-682X.175781

Björndahl, L., Apolikhin, O., Baldi, E., Barratt, C.L.R., Festin, M., Krasnyak, S. (2021). *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 6th ed*. Geneva: World Health Organization. 15 Aralık 2023 tarihinde https://iris.who.int/handle/10665/343208 adresinden erişildi.

Borini, A., Tarozzi, N., Bizzaro, D., Bonu, M. A., Fava, L., Coticchio, G. (2006). Sperm DNA fragmentation: Paternal effect on early post-implantation embryo development in ART. *Human Reproduction*, *21*(11), 2876-2881. doi:10.1093/humrep/del251

Braga, D. P. A. F., Setti, A. S., Figueira, R. C. S., Azevedo, M. D. C., Iaconelli, A., Borges, E. (2016). Freeze-all, oocyte vitrification, or fresh embryo transfer? Lessons from an egg-sharing donation program. *Fertility and Sterility*, *106*(3), 615-622. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.05.004

Bredkjaer, H. E. ve Grudzinskas, J. G. (2001). Cryobiology in human assisted

reproductive technology. Would Hippocrates approve? *Early Pregnancy,* 5(3), 211-213.

Castillo, J., Estanyol, J. M., Ballescá, J. L. ve Oliva, R. (2015). Human sperm chromatin epigenetic potential: Genomics, proteomics, and male infertility. *Asian Journal of Andrology*, *17*(4), 601-609. doi:10.4103/1008-682X.153302

Casciani, V., Monseur, B., Cimadomo, D., Alvero, R. ve Rienzi, L. (2023). Oocyte and embryo cryopreservation in assisted reproductive technology: past achievements and current challenges. *Fertility and Sterility*,120(3), 506-52. doi:10.1016/j.fertnstert.2023.06.005

Check, J. H. (2001). Fresh embryo transfer is more effective than frozen for donor oocyte recipients but not for donors. *Human Reproduction*, *16*(7), 1403-1408. doi:10.1093/humrep/16.7.1403

Cheng, C. Y. ve Mruk, D. D. (2010). A local autocrine axis in the testes that regulates spermatogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, *6*(7), 380-395. doi:10.1038/nrendo.2010.71

Çaça, F. N. (2023). IVF için Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi. D. Balsak (Ed.), İnfertilite ve Yardımcı Üreme Teknikleri içinde . Akademisyen Yayınevi. doi:10.37609/akya.2748

Çetin, C. ve Çetin, M. T. (2014). Dünden Bugüne Yardımla Üreme Teknikleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, *23*(1). doi:10.17827/aktd.98509

De Kretser, D. M., Loveland, K. L., Meinhardt, A., Simorangkir, D. ve Wreford, N. (1998). Spermatogenesis. *Human Reproduction*, *13*(suppl 1), 1-8. doi:10.1093/humrep/13.suppl_1.1

Eisenberg, M. L., Esteves, S. C., Lamb, D. J., Hotaling, J. M., Giwercman, A., ve Cheng, Y.-S. (2023). Male infertility. *Nature Reviews Disease Primers*, *9*(1), 49. doi:10.1038/s41572-023-00459-w

Erdemir, F., Firat, F. ve Gencten, Y. (2011). The Evaluation and Clinical Significance of

Sperm Morphology. Türk Üroloji Seminerleri/Turkish Urology Seminars, 2(1), 11-17. doi:10.5152/tus.2011.03

Gartner, L. P. ve Hiatt, J. L., Çeviri Ed. Canan Hürdağ (2016). *Hücre Biyolojisi ve Histoloji* (7. baskı). İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık

Griswold, M. D. (2016). Spermatogenesis: The Commitment to Meiosis. *Physiological Reviews*, *96*(1), 1-17. doi:10.1152/physrev.00013.2015

Guo, H., Zhang, Y., Zhang, C., Li, H., Gu, B., ve Xie, J. (2009). [Outcomes of ICSI with sperm from different sources: A retrospective study of 431 cycles]. *Zhonghua Nan Ke Xue = National Journal of Andrology*, *15*(10), 925-928.

Hauser, R., Bibi, G., Yogev, L., Carmon, A., Azem, F., ve Ben-Yosef, D. (2011). Virtual Azoospermia and Cryptozoospermia—Fresh/Frozen Testicular or Ejaculate Sperm for Better IVF Outcome? *Journal of Andrology*, *32*(5), 484-490. doi:10.2164/jandrol.110.011353

Insogna, I. G., Lanes, A., Lee, M. S., Ginsburg, E. S. ve Fox, J. H. (2021). Association of Fresh Embryo Transfers Compared With Cryopreserved-Thawed Embryo Transfers With Live Birth Rate Among Women Undergoing Assisted Reproduction Using Freshly Retrieved Donor Oocytes. *JAMA*, *325*(2), 156. doi:10.1001/jama.2020.23718

Kierszenbaum. (2006). *Hücre ve Hücre Biyolojisi: Patolojiye Giriş*. Ankara: Palme Yayıncılık.

Kolesnikova, L. I., Kolesnikov, S. I., Kurashova, N. A. ve Bairova, T. A. (2015). Causes and Factors of Male Infertility. *Annals of the Russian academy of medical sciences*, *70*(5), 579-584. doi:10.15690/vramn.v70.i5.1445

Krausz, C. ve Riera-Escamilla, A. (2018). Genetics of male infertility. *Nature Reviews Urology*, *15*(6), 369-384. doi:10.1038/s41585-018-0003-3

Laverge, H., De Sutter, P., Van Der Elst, J. ve Dhont, M. (2001). A prospective, randomized study comparing day 2 and day 3 embryo transfer in human IVF.

Human Reproduction, *16*(3), 476-480. doi:10.1093/humrep/16.3.476

Lehti, MS ve Sironen, A. (2016). Formation and function of the manchette and flagellum during spermatogenesis. *REPRODUCTION*, *151*(4), R43-R54. doi:10.1530/REP-15-0310

Lehti, MS ve Sironen, A. (2017). Formation and function of sperm tail structures in association with sperm motility defects†. *Biology of Reproduction*, *97*(4), 522-536. doi:10.1093/biolre/iox096

Leslie, S. W., Soon-Sutton, T. L. ve Khan, M. A. (2023). Male Infertility. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 10 Aralık 2023 tarihinde https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562258/

Levine, H., Jørgensen, N., Martino-Andrade, A., Mendiola, J., Weksler-Derri, ve Swan, S. H. (2017). Temporal trends in sperm count: A systematic review and meta-regression analysis. *Human Reproduction Update*, *23*(6), 646-659. doi:10.1093/humupd/dmx022

Loutradi, K. E., Kolibianakis, E. M., Venetis, C. A., Papanikolaou, E. G., Pados, G., Bontis, I. vd (2008). Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: A systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, *90*(1), 186-193. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.06.010.

Raju, G. A. R., Haranath, G. B., Krishna, K. M., Prakash, G. J. ve Madan, K. (2005). Vitrification of human 8-cell embryos, a modified protocol for better pregnancy rates. *Reproductive BioMedicine Online*, *11*(4), 434-437. doi:10.1016/S1472-6483(10)61135-2

Roque, M., Lattes, K., Serra, S., Solà, I., Geber, S. ve Checa, M. A. (2013). Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: A systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, *99*(1), 156-162. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.003

Rosenwaks, Z. ve Pereira, N. (2017). The pioneering of intracytoplasmic sperm injection: Historical perspectives. *REPRODUCTİON*, *154*(6). doi:10.1530/REP-17-0308

Ross, H. ve Pawlina, W. (2017). *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas İlişkili Hücre Biyolojisi ve Moleküler Biyoloji*. (B. Baykal, Ed.) (6. bs.). Ankara: Palme Yayıncılık.

Salumets, A. (2006). Frozen embryo transfers: Implications of clinical and embryological factors on the pregnancy outcome. *Human Reproduction*, *21*(9), 2368-2374. doi:10.1093/humrep/del151

Saragusty, J. ve Arav, A. (2011). Current progress in oocyte and embryo cryopreservation by slow freezing and vitrification. *REPRODUCTION*, *141*(1), 1-19. doi:10.1530/REP-10-0236

Serdaroğulları, M. (2020). Causes of Male Infertility. *Experimed, 10*(3). doi:10.26650/experimed.2020.0043

Sha, T., Yin, X., Cheng, W. ve Massey, I. Y. (2018). Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: A meta-analysis. *Fertility and Sterility*, *109*(2), 330-342.e9. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.10.019

Shamonki, M. I. ve Oktay, K. (2005). Oocyte and Ovarian Tissue Cryopreservation: Indications, Techniques, and Applications. Seminars in Reproductive Medicine, 23(03), 266-276. doi:10.1055/s-2005-872455

Shapiro, B. S., Daneshmand, S. T., Garner, F. C., Aguirre, M. ve Hudson, C. (2014). Clinical rationale for cryopreservation of entire embryo cohorts in lieu of fresh transfer. *Fertility and Sterility*, *102*(1), 3-9. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.04.018

Sigman, M. ve Zini, A. (2009). Semen Analysis and Sperm Function Assays: What Do They Mean? Seminars in Reproductive Medicine, 27(02), 115-123. doi:10.1055/s-0029-1202300

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2021). Evidence-based outcomes after oocyte cryopreservation for donor oocyte in vitro fertilization and planned oocyte cryopreservation: A guideline. *Fertility and Sterility*, *116*(1), 36-47. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.02.024

Torra-Massana, M., Miguel-Escalada, I., Vassena, R. ve Rodríguez, A. (2023). Long-term storage of vitrified oocytes does not affect pregnancy and live birth rates: analysis of 5362 oocyte donation cycles. Reproductive BioMedicine Online,47(3), 103-228. doi: 10.1016/j.rbmo.2023.04.019

Ünal, S. (2019). *Dondurulmuş Çözülmüş ve Taze Embriyo Transferinin Embriyo Canlılığı Ve Gebelik Sonuçlarına Etkisi*, (Tez no: 573100). [Yüksek Lisans Tezi /Biruni Üniversitesi, İstanbul]. https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp

Westlander, G. (2020). Utility of micro-TESE in the most severe cases of non-obstructive azoospermia. *Upsala Journal of Medical Sciences*, *125*(2), 99-103. doi:10.1080/03009734.2020.1737600

Wong, K. M., Mastenbroek, S. ve Repping, S. (2014). Cryopreservation of human embryos and its contribution to in vitro fertilization success rates. *Fertility and Sterility*, 102(1), 19-26. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.05.027

Yamanaka, M., Hashimoto, S., Amo, A., Ito-Sasaki, T., Abe, H. ve Morimoto, Y. (2011). Developmental assessment of human vitrified-warmed blastocysts based on oxygen consumption. *Human Reproduction*, *26*(12), 3366-3371. doi:10.1093/humrep/der324

Zhu, D., Zhang, J., Cao, S., Zhang, J., Heng, B. C. veTong, G. Q. (2011). Vitrified-warmed blastocyst transfer cycles yield higher pregnancy and implantation rates compared with fresh blastocyst transfer cycles—Time for a new embryo transfer strategy? *Fertility and Sterility*, *95*(5), 1691-1695. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.01.022

ÖZGEÇMİŞ

Nesrin POLAT

Eğitim

Derece	Yıl	Üniversite, Enstitü, Anabilim/Anasanat Dalı
Yüksek Lisans	2024	Maltepe Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Klinik Embriyoloji Programı
Lisans	2011	Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji

İş/İstihdam (Varsa)

2011-2012	Biyolog
2012-2015	Biyoloji Öğretmenliği (MEB)
2023-	Biyolog (Kavacık Medistate Hastanesi)