

İnfertilite ve Yardımcı Üreme Teknikleri

Seçilnur Abduloğlu¹

Özet

İnfertilite, üreme çağındaki çiftlerin bir yıl boyunca düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edememesi veya mevcut gebeliğin sürdürülememesi durumudur. Primer infertilite, hiç gebelik gerçekleşmemesi, sekonder infertilite ise daha önce gebelik yaşanmış olmasına rağmen tekrar gebelik olmamaktır. İnfertilite, %9 ila %30 arasında çiftleri etkileyen küresel bir sağlık sorunudur. Üreme, çiftlerin yaşları, cinsel birliktelik sıklığı ve zamanı gibi faktörlere bağlıdır. Kadınların üreme kapasitesi 30 yaşından, erkeklerin ise 40 yaşından sonra düşmeye başlar. Gebelik için, her iki cinsiyette de çeşitli fizyolojik unsurlar gereklidir; kadında uygun servikal müküs, açık fallop tüpleri ve normal ovülasyon, erkekte ise sağlıklı sperm üretimi ve genital sistemin tıkanıklığının olmaması önemlidir. İnfertiliteye neden olan faktörler arasında yaş, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, alkol ve sigara kullanımı, çevresel faktörler ve psikolojik durumlar yer alır. İnfertilite tanısı için çeşitli testler yapılır, bunlar arasında semen analizi, hormonal testler ve görüntüleme yöntemleri bulunmaktadır. Tedavi, altta yatan nedene yönelik olarak cerrahi veya tıbbi yöntemlerle yapılabilir ve çoğu çift tedavi ile çocuk sahibi olabilir.

1. Giriş

İnfertilite, üreme çağındaki olan çiftlerin 1yıl (12ay) boyunca haftada 3-4 kez cinsel birliktelikte bulunmalarına rağmen gebeliğin oluşmaması ya da oluşmuş olan gebeliğin sürdürülememesi olarak tanımlanmaktadır (1).

İnfertilite, primer ve sekonder infertilite olarak iki şekilde karşımıza çıkmaktadır. Primer infertilite çiftlerin en az bir yıl korunmasız cinsel

1 Yüksek Lisans Öğrencisi, Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü
ORCID NO:0009-0005-5086-1356

ilişkide bulunmasına rağmen gebeliğin oluşmaması, sekonder infertilite ise daha önce gebeliğin olmasına rağmen çiftlerin son bir yıl içerisinde korunmasız cinsel ilişkide bulunmasına rağmen gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanmaktadır(2). İnfertilite, küresel olarak toplumsal bir sağlık sorunu olarak kabul görmekte birlikte üreme döneminde olan çiftleri %9 ila %30 arasında etkilemektedir(2).

2. Üremenin Bileşenleri

Normal üremeyi sağlayan temel bileşenler infertiliteye sebep olan çoğu etkeni tanımlamakta yardımcı olur. Üremeyi etkileyen temel etkenler çiftlerin yaşı, cinsel birliktelik sıklığı ve zamanlamadır. Üreme için her iki cinsiyette de en yüksek olduğu dönem 24-25 yaşlarıdır.

Üreme hızı kadın için 30 yaşından itibaren, erkek için ise 40 yaşından sonra düşmeye başlar. İnfertilitenin sık rastlanan sebebi yeterli cinsel ilişki de bulunmamaktır. Çocuk sahibi olmak isteyen çiftlerin haftada en az 3-4 kez cinsel ilişki de bulunmaları gerekmektedir. Ovulasyon zamanında cinsel ilişki de bulunmak gebe kalma olasılığını yükseltir. Bir kadının gebe kalma şansını siklusun ortasına denk gelen üç gündür(2).

Bu temel faktörlerden hariç normal bir üreme için gerekli olan diğer unsurlar da şunlardır:

Kadın için gerekli olan unsurlar;

- Servikal müküs, spermelerin hayatta kalmasına ve üst genital organlara geçişine izin verecek şekilde olmalıdır.
- Serviks ile fallop tüp arasındaki geçişin açık olması gerekir.
- Fallop tüpleri açık olmalıdır, sperm ve ovumun birbirlerini etkilemesine ve uterusu uygun taşınmasına yardımcı olan peristaltik hareketlere ve fimbrialara sahip olmalıdır.
- Overler siklusu uygun zamanda normal ovum üretmeli ve salıvermelidir.
- Endometriumun, blastosistin uygun yerleşmesine izin veren ve normal büyüme gelişmesine olanak sağlayan fizyolojik yapıda olması gerekmektedir(2).

Erkek için gerekli olan unsurlar;

- Testisler yapısal olarak uygun, sayısal olarak yeterli miktarda ve hareketli olan spermeler üretebilmelidir.
- Erkeğin genital sisteminde bir tıkanıklık söz konusu olmamalıdır.

- Genital sistem sekresyonları uygun ve normal olmalıdır.
- Ejekülasyonla atılan spermelerin kadın servikal kanalına ulaşacak şekilde kadın üreme sisteminde depolanmış olması gerekmektedir(2).

3. İnfertilite Nedenleri

İnfertilite vakalarının çoğunluğu sonradan gelişen ikincil infertilite oluşturmaktadır. Buna neden olan en yaygın unsur; cinsel yolla bulaşan hastalıkların, güvenli olmayan düşüklerin ve puerperal enfeksiyonların neden olduğu pelvik enfeksiyonlardır. (4)

Gebelik, sağlıklı sperm ve oosit üretimi ve üretilen sperm ve oositin kadının tuba uterinalarında bir araya gelmesi, oluşan embriyonun uterusu ulaşip endometriyuma yerleşmesi ile gerçekleşir. Bu doğal süreci etkileyen fiziksel, psikosozyal, sosyoekonomik ve çevresel tüm faktörler, gebeliğin oluşumunu dolayısıyla da üremeyi etkiler.

Fertiliteyi etkileyen faktörler arasında; kadının ve erkeğin yaşı, cinsel ilişkinin sıklığı ve zamanı, kadında veya erkekte geçirilmiş pelvik ameliyatlara, alkol ve sigara kullanımı, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, ilaçlar, toksinler, kimyasallar, radyasyona maruz kalma ve stres en önemli olanlardır. (4)

İnfertilitenin emosyonel nedenleri, kadında tubal kasılmalar, ovulasyon olmaması, seminal mayinin hızla dışarı atılması ve vajinismustur. Bunların yanısıra, ovulasyon zamanında bilinçsiz olarak cinsel ilişkiden kaçınma da kadına ait diğer bir infertilite nedenidir. İnfertil olan kadınların çoğunun psikolojik açıdan ortak özellikleri vardır. Çoğu gebeliği çok ister gibi görünmesine rağmen aslında içten içe gebeliğe, doğuma ya da anneliğe karşı korku duyarlar. Bu korkular infertilitenin altında yatan psikolojik nedenler arasında gösterilebilir. Kadınlar bu korkularını ifade edip, dışarı vurduklarında eşler arasında daha samimi ve sıcak bir ilişkinin oluştuğu, gebeliğin meydana geldiği bir çok olguda görülmüştür. (4)

Erkeklerde infertiliteye neden olan psikolojik faktör ereksiyonda ve ejakulasyonda empotans görülmesidir. Erkeklerde kadınlarda olduğu gibi bilinçsiz olarak cinsel ilişkiden kaçınabilirler. Erkekte ve kadında üremeyi etkileyen bir çok neden vardır. (4)

TABLO.1. İnfertilite Nedenleri

KADINA AİT NEDENLER	ERKEĞE AİT NEDENLER
Vulva Ve Vajenden Kaynaklı Nedenler <ul style="list-style-type: none"> Anatomik bozukluklar İmperfore hymen Vajinada septum varlığı Vajinismus Disparüni Parsiyel ya da total vajen yokluğu Vajen pH'sının alkaliye dönmemesi 	Erkek Genital Organ Anomalisi <ul style="list-style-type: none"> Kriptorşidizm Hipospadias Varikosel Vasdeferans, epididimisin yokluğu ya da tıkanıklığı Hipoplazik testis Testiküler atrofi
Over Kaynaklı Nedenler <ul style="list-style-type: none"> Ovulasyon düzensizlikleri Hipofiz-over arasındaki hormonal dengesizlik Over tümörleri Oral kontraseptifleri bıraktıktan sonra gelişen amenore Erken menopoz Radyasyon 	Sperm Anomalileri Ve Fonksiyon Bozukluğuna Neden Olan Faktörler <ul style="list-style-type: none"> Sigara, alkol ve madde kullanımı Yetersiz hormonal uyarı Toksinlere maruz kalma (kimyasallar,vs) Akut /kronik hastalıklar
Tubal Faktörler <ul style="list-style-type: none"> Tubal tıkanıklık Tubal hasar,tubaların kıvrımlı olması Tubanın fibril kısmının yokluğu Bir tubanın yokluğu Tubal enfeksiyon Tubalyapışıklık Anormal tubal silial hareket 	<ul style="list-style-type: none"> Genital organ enfeksiyonları Anatomik anormallikler Kemoterapi Radyasyon Ereksiyon bozuklukları Seminal sıvı yapısına ilişkin bozukluklar Retrograd ejakülasyon Nörolojik bozukluklar Spinal kort yaralanmaları Stres/anksiyeteye bağlı prematür ejakülasyon Psikoterapik ve antihipertansif ilaçlar Travma
Uterin Faktörler <ul style="list-style-type: none"> Gelişimsel anomaliler Endometrial ve miyometrial tümörler İntrauterin polipler Travma Enfeksiyon (PID vb) Skar dokusu Endometriozis 	Diğer Faktörler <ul style="list-style-type: none"> Endokrin bozukluklar Genetik bozukluklar Psikolojik bozukluklar Cinsel yolla bulaşan hastalıklar Toksik maddelere (kurşun, civa) maruz kalma Skrotumun yüksek ısıya maruz kalması (sıcak küvet banyoları ya da saunalar) Kabakulağın neden olduğu orşit Yetersiz beslenme

<p>Diğer Faktörler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kronik hastalıklar (Diyabet, tiroid vb.) • Cinsel yolla bulaşan hastalıklar • Fazla yada düşük kilo • Sigara, alkol ve madde kullanımı • Çok fazla düşük yapmış olma • Stres 	
---	--

5. İnfertilite Tanısı Olan Çiftlerin Değerlendirilmesi

İnfertil çiftleri değerlendirirken ilk olarak infertilite nedeninin bulunmasıdır. En az invaziv ve en kolay olan testlerden başlanmalıdır. İnfertilite değerlendirmesi çiftlerin anamnezi alınarak ve fizik muayenesi yapılarak başlar.

Anamnez de şu konulara yer verilir;

- Çiftlerin yaşı,
- Evlilik ve infertilite süreleri,
- Eğitim düzeyleri,
- Sosyodemografik özellikleri
- Kadının menstrual döngüsü,
- Çiftlerin sosyal güvencesi,
- Psikoseksüel faktörler,
- Üremeyi azaltan etkenler (yaşam tarzı, beslenme şekli, çalışma koşulları, sık seyahatler, sigara, alkol, madde kullanımı, kafein tüketimi, stres düzeyi vb.)
- Endokrin, kronik, kalıtsal, metabolik hastalık öyküsü varlığı,
- Toksin maruziyeti,
- İlaç kullanımı varlığı(6).

5. İnfertilite Tanı Testleri

5.1. Erkeğe Yönelik Tanı Testleri

5.1.1. Semen Analizi: Erkeğin infertil olması durumunda, ilk olarak dört hafta ara ile uygun olarak yapılmış olan iki semen analizi erkeğin üreme

kapasitesini gösterir. Semen analizi ile semenin volümü, konsantrasyonu, sperm morfolojisi ve sperm motilitesi değerlendirilir(6). Semen analizi fiziksel bir girişimi gerektirmez, uygulaması kolay bir yöntemdir. Örnek alınmadan önce bireyin 48-72 saat kadar ejakülasyondan kaçınması gerekmektedir. Örnek, masturbasyon, geri çekme ya da seminal kese olarak isimlendirilen kondom yardımıyla alınabilir.

5.1.2.Hormonal Testler: Her infertil erkeğe rutin olarak hormonal test yapılmasına gerek yoktur.

Aşağıdaki durumların varlığında hormonal test yapılmaktadır;

- Sperm yoğunluğu 5-10milyon/ml altında olan,
- Cinsel fonksiyonu bozulmuş olan,
- Özel hormonal bozukluğu akla getiren belirtileri olan (kılınma azlığı, jinekomasti, galaktore, koku alma bozukluğu vb.) erkeklere hormonal test uygulanmaktadır(6).

5.1.3.Görüntüleme Yöntemleri: İnfertilite değerlendirilirken hem manyetik (MR) görüntüleme hem de bilgisayarlı tomografiden (BT) fayda sağlanabilir(7). Ultrasonografi (USG) yardımıyla da erkek prostat bezleri ve yardımcı üreme bezleri görüntülenmektedir(6). Prolaktin düzeyleri yüksek olgularda, hipofiz ve hipotalamus tümörlerinin saptanmasında MR ve BT fayda sağlamaktadır. Bu tür tümörler her iki cinsiyette de görülebilmektedir(7).

5.1.4.Sperm Penetrasyon Testi (SPA): Normal bir fertilizasyonda spermlerin ovumun zona pellüsida denilen tabakasını delerek yumurtayı döllemesi gerekmektedir. SPA yardımıyla da spermlerin bu dölleme kapasitesine bakılmaktadır. Laboratuvar ortamında spermin ovumu dölleme yeteneği gözlemlenir. Aynı zamanda bu yöntem ile sperm sayısı, hareketi ve yapısı arasında da ilişki kurulmaktadır(7).

5.1.5.Postkoital Test: Kadının genital sistemi ile spermin birleşmesi bu test ile değerlendirilir. Çiftlerden 24 saat cinsel ilişki de bulunmamaları istenir. Bu aradan sonra çiftler cinsel ilişkide bulunarak 2-4 saat içinde muayeneye gelmeleri söylenir. Muayeneye gelen çiftlerden müküs örneği alınır. Müküs örneği, endoservikal kanalın üst bölümünden alınır. Mikroskop altında incelenir. Bu test ile servikal müküsün karakteri ile servikal ortamda spermin hayatta kalma kapasitesi ve hareketliliği değerlendirilir.

5.1.6.Antisperm Antikor Testleri: Spermlerin motilitesini ve canlılığını baskılamak için spermlere karşı oluşan antikorlar her iki cinsiyette de ortaya çıkabilmektedir. Mikroskopik ve makroskobik kümeleşme ve

sperm immobilizasyonu, sperm karşıtı antikorların ortaya çıkarılması için yapılmaktadır (7).

5.2.Kadına Yönelik Tanı Testleri

5.2.1.Bazal Vücut Isısı (BBT) Analizi: Bu test kadının ovulasyon durumunu değerlendirmek amacıyla yapılmaktadır. Kadına her gün sabah saatlerinde uyandığında, her sabah aynı saatte, yataktan kalkmadan ve hareket etmeden önce vücut sıcaklığını ölçmesi ve bu değeri kaydetmesi konusunda eğitim verilir. Kadının uyandığında herhangi bir harekette bulunması yataktan kalkması bile vücut ısısını yanlış değerlendirmemize ve sonucun saptasına neden olabilir. Kadın peş peşe 3 menstruasyon siklusu boyunca, BBT kartlarıyla vücut sıcaklığının grafiğini oluşturmalıdır. Kartta bulunması gereken diğer bilgiler ise; adet tarihleri, hastalığı varsa hastalıkları, cinsel birliktelik zamanları ve diğer faktörlerdir (6,7).

5.2.2.Endokrin (Hormonal) Değerlendirme: Kadının anamnezinde düzensiz adet kanamaları, BBT analizi, ovulatuvar bozukluk durumu saptanmışsa altta yatan sebebin ortaya çıkarılması için hormonların değerlendirilmesi gerekir. Hipotalamus, hipofiz ve yumurtalık fonksiyonlarının durumunu değerlendirmek amacıyla yapılır. Hormal testlerde;

- TSH,
- Serbest testesteron,
- FSH,
- LH,
- Prolaktin,
- E2,
- İnhibin B,
- 17 hidroksi progesteron,
- Androstenedion,
- DHEA-S düzeylerine bakılır (6,7).

5.2.3.Ultrasonografi (USG): Üreme organlarının yapısını,ovulasyonun kalitesini değerlendirmek için kullanılır. Uterusun boyutu, pozisyonu, myometriumda herhangi bir lezyon varlığı ve homojenitesi,endometriumun kalınlığı, siklus ile birlikte koordinasyonu, patoloji veya konjenital bir anomali varlığı saptanabilir. Overler ve ovulasyon durumu hakkında bilgi verir. Ovulasyon kalitesi değerlendirilir(6,7).

5.2.4.Luteal Fazın Değerlendirilmesi: Ovulasyon olduğunda progesteron düzeyinin vücutta, uterusun endometrium tabakasının fertilize olmuş olan ovumun yerleşmesine olanak sağlaması için yeteri seviyede olması gerekir(6).

5.2.5.Endometrial Biyopsi: endometrial biyopsi kadında ovulasyon oluyorsa, kadının siklusunun luteal fazında yani adet kanamasının başlangıcından 5-7 gün öncesinde yapılması gerekir. BBT kartları ve plazma progesteron düzeyleri ile birlikte kullanılması genellikle daha uygundur. Biyopsi ile elde ettiğimiz sonuç bize luteal fazda oluşan defektler hakkında bilgi verir. Biyopsi ile birlikte progesteron tahlillerinin de yapılmış olması gerekir(7).

5.2.6.Postkoital Test: Servikal mukusun özellikleri, servikal mukusun içindeki sperm fonksiyonunun durumu hakkında bilgi verir. Kadında servikal kaynaklı nedenleri, erkekte ise sperm kalitesini bize gösterir. Testi uygulamak için 36-48 saat kadar çiftlerin cinsel perhiz uygulaması gerekir. Perhiz sonrası menstrual siklusun 12-14. günlerinde uygulanır(6).

5.2.7.Histerosalpingografi (HSG): Bu yöntem genellikle pelvik kaviteyi değerlendiren diğer yöntemler kullanıldıktan sonra uygulanır. HSG ovulasyon veya erken olası bir gebelik durumundan kaçınmak amacıyla menstrual döngünün erken proliferatif fazında uygulanır. Bu süre menstrual siklusun bitişinin ardından 3-4. Günleri ifade etmektedir. HSG her ne kadar tanı amaçlı kullanılsa da aynı zamanda teröpatik bir yönü de vardır. HSG uygulanırken boyanın girişi ile tıkalı halde olan tüpler de açılabilir. Bu yöntem sayesinde uterusda bulunan konjenital anomaliler ve patolojiler görüntülenebilir. Uterusa ait infertilite sebepleri de açıklanabilir. Laparoskopî uygulanacaksa histerosalpingografi üzerinden 6 ay geçtikten sonra uygulanması gerekmektedir. HSG’de anesteziye gerek yoktur(6-7).

5.2.8.Laparoskopî: Laparoskopî menstrual döngünün erken fazında yapılması uygun olan bir yöntemdir. Pelvik kavitedeki organları doğrudan değerlendirmek amacıyla uygulanır. Endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalıklar, kistlerin varlığı gibi pelvik kavitedeki organların patolojileri değerlendirilir. Bu uygulamadan sonra kadın eski normal yaşantısına 1-2 gün sonra dönebilir. İnfertilite tanısında temel uygulanan tetkiklerden değildir. Hem tanı hem tedavi amaçlı uygulanabilir(6-7).

6. İnfertilite Tedavisi

İnfertilite nedenleri karmaşıktır. Bundan dolayı infertilite tedavisi de karmaşık yapıdadır. Tedaviye başlamadan ya da karar vermeden önce altta yatan nedeni bulmak biraz zaman alabilmektedir. Bazen infertilite tedavisi

tek bir nedene bağlı olmayabilir, altta yatan birkaç neden olabilir. Bu durumda tedavi güçleşebilmektedir. Tedavinin başında sorunun giderilip kadının doğal yolla gebe kalması amaçlanır. Doğal yolla gebelik oluşmayan olgularda infertilite tedavisi uygulanır(4).

İnfertilite tedavisi ilk olarak altta yatan nedene göre planlanır. İnfertiliteye sebebiyet veren belli bir fizyolojik ya da anatomik bir sebep varsa ilk olarak bu sorunlar ortadan kaldırılır. İnfertilite ovulasyonda saptanan bir sorun üzerine oluşmuşsa tedavide ovulasyonun sağlanması yönünde ilerlenir. Ovulasyonu iyileştirmek için ilaç (hormon) tedavisi uygulanır(4).

Uterusta ve tüplerde olan bir anomali durumunda özel cerrahi teknikler ile tedavisi yapılır. Pelviste inflamatuvar hastalıklardan dolayı ortaya çıkan pelvisteki yapışıklıklar mikrocerrahi yöntemi kullanılarak iyileştirilebilir. Tubal sorunlarda başarı daha düşük olabilmektedir. Bunun nedeni ise, tüplerde bulunan mukoza ve silialar oldukça incedir ve bozulduktan sonra tekrar yenilenmesi mümkün değildir(4).

İnfertilite görülen çiftlerin yaklaşık olarak %85-90 'ında tıbbi ve cerrahi tedavi yöntemleriyle infertiliteye sebebiyet veren sorun düzeltilebilmektedir. Böylece infertil çiftler çocuk sahibi olabilmektedir. Geriye kalan %10-15 kısımlık dilimde yardımcı üreme teknikleri kullanılarak çocuk sahibi olabilmektedir(4).

7. Yardımcı Üreme Teknikleri (Yüt)

Yardımcı üreme teknikler, infertil çiftlere uygulanan sperm ve oosit veya embriyoların işlenmesini kapsayan bir tedavi şeklidir. Bu tedavi şeklinde temel amaç, olabildiğince düşük düzeyde yan etkiye sahip bir gebelik ve sağlıklı bir bebeğin dünyaya geldiği bir doğumu gerçekleştirmektir. YÜT uygulanmasında başarı düzeyini etkileyebilecek etmenler, daha önceki tedavi sayıları, yaş, uterin reseptivite, ovarian yanıt, semen kalitesi ve transfer edilen oosit sayısıdır(22).

Yardımcı Üreme Tekniklerinde genellikle tercih edilen yöntemler, gamet intrafallopian transfer, intrauterin inseminasyon, invitro fertilizasyon, zigot intrafallopian transfer, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ve embriyo transferdir(22).

7.1.İntrauterin İnseminasyon (IUI)

İntrauterin inseminasyon işlemi, ovulasyon zamanına yakın bir zamanda yıkanmış spermın uterusu enjekte edilmesidir. Erkek bireyden alınan sperm hücreleri, doğrudan uterus içerisine enjekte edilirken dölleme noktasına en

yakın olan bölgede bırakılır(23). Hafif düzeyde erkek birey faktörünün olduğu ya da açıklanamayan infertilite gibi normal sperm argümanlarının olduğu hastalarda ilk olarak tercih edilen tedavi şeklidir. İntrauterin inseminasyon da amaç, fallopian tüplerine gelebilen sperm miktarını ve dölllenme kabiliyetini arttırmaktır. Bu üreme yönteminde başarı yüzdesi 15-20'dir. Ayrıca kadının yaşı ilerledikçe başarı oranı düşmektedir(24).

İntrauterin inseminasyon tekniği, doğal bir menstrual siklus ya da kontrollü overian hiperstümulasyon amacıyla üreme ilaçlarının kullanılması, foliküler gelişme istendiğinde ulaşması istenen boyuta ulaştığında HCG hormonunun bireye verilmesi, erkek bireyden sperm alınması ve bu spermın hazırlanması, hazırlanan bu spermın ince bir katater yoluyla uterin boşluğa verilmesi işlemidir. İnseminasyon için en uygun zaman, HCG hormonunun verilmesinin ardından 34-38 saat sonrasıdır(24).

İnseminasyon işlemi için ilerleyen hareketli bir sperm elde etmek için; alınan sperm örneğinin içerisinde bulunan seminal plazma, ölü olan spermatozoa, anormal spermatozoa, lökosit, debri ve diğer farklı hücre türlerinden ayrıştırılmak amacıyla özel yıkama kademelerinden geçirilmektedir. İntrauterin inseminasyon tekniğinde sperm hazırlamanın amacı, normal olan sperm hücrelerini ejakulatın debrisisinden ayırmaktır. Günümüzde temel olarak 3 sperm hazırlama yöntemi bulunmaktadır. Birincisi, spermın yüzmeye yeteneğine bağlı olarak seçilen "swim up" tekniğidir. İkinci olarak, spermaların yoğunluklarına göre ayrıştırıldıkları "gradient" yöntemidir. Üçüncü ve son olarak "konvensiyonel yıkama ve santrifüj metodu" olarak söylenebilir, bu yöntem tanimsal prosedürler için tercih edilir(25). İnseminasyon işleminden iki saat kadar önce alınan yeni sperm numunesi swim up tekniğiyle hazırlanır. Bu teknikte, seminal mayi içerisinde spermalar özel teknik ile ayrıştırılır. Sperm toplama işlemi için 2-3 günlük cinsel perhiz sonrası sabahı en uygun zamandır. Bu teknik, inseminasyon için en güçlü ve en iyi kalitede spermaların ayrılmasını sağlamaktadır(24).

7.2. Gamet İntrafallopian Transferi (GIFT)

GIFT tekniği, ovulasyon indüksiyonunun peşinden laparoskopi yoluyla alınan oositlerin spermalar ile birlikte katater yardımıyla direkt fallopian tüplerine aktarılması işlemidir. Kadının bu teknikte en az bir adet fallopian tüpüne ve işlevsel overe sahip olması gerekmektedir. Bu teknikte başarı yüzdesi 30-40'dir. Açıklanamayan infertilite, servikal mukusun spermaların yaşaması için uygun olmadığı durumlar, endometriyozis ve sperm motilitesinin düşük olması gibi durumlarda kullanılır(24). Gamet intrafallopian transferi, tubal hastalık, pelvik inflamatuvar hastalık ya da

ektopik gebelik geçiren kadınlarda kontraendikedir yani uygulanmaması gerekir. Gamet intrafallopian transferinin in vitrofertilizasyon yöntemine göre avantajı, yöntemin laparoskopi yoluyla uygulanması nedeniyle iki gün süren laboratuvar inkübasyon süresi ve embriyonun uterin kaviteye yerleştirilmesi basamaklarının atlanmış olmasıdır(24). Laboratuvar teknikleri ilerledikçe gamet intrafallopian transferi yerini in vitro fertilizasyon tekniği almıştır. Bunun nedeni GIFT'in daha az tanısal bilgi sağlaması, daha invaziv bir yöntem olması ve maximum düzeyde gebelik ihtimali için ikiden fazla yumurta transferi gerektirir bu durumda yüksek sayılı çoğul gebelik riskini arttırmaktadır. Bu durumlardan dolayı günümüzde GIFT'in başlıca endikasyonu, döllenmenin vücut dışında gerçekleşmesinden dolayı bazı çiftlerde meydana gelen etnik ve dini kaygıları önlemektedir(26).

7.3.Zigot İntrafallopian Transferi

Zigot evresine ulaşmış olan embriyoların laparoskopik yolla fallopian tüplerinin ampulla adı verilen kısmına implante edilmesidir, kadında bulunan oositler toplandıktan sonra erkekten alınan sperm ile inkübe edilmektedir. Gamet intrafallopian transferinde olduğu gibi ovum fallopian tüplerine bırakılır, implantasyon için döllenmiş ovum doğal yolla uterusu geçiş yapmaktadır. Bu yöntem kadının en az bir fallopian tüpünün açık olmasını gerektirmektedir(24). İmplantasyon sürecinin uterus içerisinde doğal, kendiliğinden olması için beklenmektedir(22).

Yardımcı üreme tedavisi gören devamlı tekrarlayan implantasyon sürecinde başarısızlıklar yaşayan çiftler için ZIFT etkili bir seçenektir. ZIFT'in endikasyonları, endometriozis, immünolojik faktörler, sperm motilitesinin düşük olması, açıklanamayan infertilitedir(27,28).

7.4.İn Vitro Fertilizasyon (IVF) ve Embriyo Transferi

Günümüzde IVF yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemde, çiftten alınan sperm ve oosit örnekleri laboratuvar ortamında bir tüp içerisinde karşılaştırılarak bir araya gelmeleri ve kendiliğinden fertilizasyonun olması beklenmektedir(22). İn vitro fertilizasyon tekniği sadece infertilite tedavisi olarak kullanılmamaktadır, aynı zamanda günümüz çağında genetik bozukluk durumlarının embriyo döneminde tanılanabilmesi amacıyla "preimplantasyon genetik tanı" testinin yapılması için olanak sağlamaktadır. Bu yöntemin yapılma durumları ise, anovulasyon, açıklanamayan infertilite, tubal hasar, orta derecede erkek faktör ve endometriozistir(24).

İn vitro fertilizasyon tekniği sürecinde hemşirenin hekime destek, hastanın yöntem için hazırlığı, hastaya psikolojik ve fiziksel destek yönünde uygulayıcı ve klinisyen tarafları ön plana çıkmaktadır(29).

IVF ve ET yönteminde uygulanan aşamalar aşağıda sırası ile açıklanmaktadır.

6.5.Embriyo transferi: fertilizasyon gerçekleştikten sonra embriyoların uterusu yerleştirilmesi işlemidir(22). Bu transfer işlemi, oositler toplandıktan sonra 48 saat içerisinde gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Bu aşamada embriyoların durumu 4-8 blastomeri bulunan morula seviyesindedirler.

Embriyo transferi bir implantasyon işlemi değildir, implantasyon transferden 4-6 gün sonra doğal olarak olmaktadır. Genellikle en iyi gebelik durumu oranı ile çoğul gebelik durumu oranı arasında bağlantı vardır. Bu işlemde 2 ile 4 embriyonun transferi ile en iyi gebelik sağlanabilir fakat ikiden fazla embriyonun transferi durumunda çoğul gebelik oranları önemli ölçüde yükselmektedir. Komplikasyon riski birden fazla embriyonun transferi ile artmaktadır. IVF tedavisiyle annelerden dünyaya gelen bebekler arasında ikizlerde erken doğum olasılığı tekil bebeğe göre 12 kat, solunum komplikasyonları veya sarılık olma olasılıkları yaklaşık 5 kat, düşük doğum ağırlığına sahip olmaları 16 kat daha fazla olarak saptanmıştır(30). Bu durumdan dolayı birçok ülke embriyo transferi tekniğinde, transfer edilecek embriyo sayısına sınırlama getirmiştir(31).

Türkiye Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkındaki Yönetmelikte (2010) 35 yaşından küçük hastalarda birinci ve ikinci denemelerinde birden daha fazla embriyonun transferinin yapılmamasını, üç ve üzeri denemelerinde sadece iki embriyo transferinin yapılmasını ve 35 yaş üzeri olan hastalarda tüm uygulamalarda yalnızca iki embriyonun transferinin yapılmasını belirtmiştir(32).

7.6.Hipofiz down regülasyonu: Gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri (GnRH-a), yardımcı üreme tekniklerinde yaygın olarak kontrollü over hiperstimülasyonu için kullanılan ilaçlardır. Kullanılan bu ilaçlar, erken luteinize edici hormon (LH) dalgalanmasının önlenmesi, daha fazla miktarda oositin geri kazanılması gibi birçok fayda sağlamaktadır(33,34).

7.7.Kontrollü ovarian hiperstimülasyon: Gonadotropinler aracılığıyla kontrollü over hiperstimülasyonu, in vitro fertilizasyonu tekniğinin önemli bir bölümüdür. Bunun uygulanmasında ki amaç, başarıyı güvenli bir şekilde en üst düzeye çıkarmak için maximum sayıda oosit üretmektir. Bir gonadotropin salgılatıcı hormon agonistiyle birlikte hipofiz down regülasyonu ve rekombinant folikül uyarıcı hormon ile stimülasyon yaygın olarak kullanılmaktadır(35).

Oosit toplama aşaması, human chorionic gonadotropin (hCG) uygulamasının ardından 34-36 içerisinde gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

Kadın östrojen düzeyleri yoluyla USG ve fiziksel muayene yöntemleri kullanılarak dikkatlice izlenmesi gerekmektedir. Foliküler gelişim aşaması tamamlandığında ve buna karar verildiğinde, istenmeyen etkiler görülmezsizin ovarian hiperstümlasyonu veya yetersiz yanıt durumu gibi oosit üretimi istenilen seviyeye ulaştığında, hCG hormonu ovulasyonu tetiklemek amacıyla verilmektedir(24).

7.8.Oosit toplanması: Oositlerin negatif basınç yardımıyla aspire edilmesiyle uygulanan bir yöntemdir. Oosit pick up (OPU)'nun kesin belirlenen bir zamanlamayla yapılması önem taşımaktadır(36). Genellikle hCG uygulamasıyla oosit toplanması arasında 36 saatlik bir zaman dilimi olması önerilmektedir, fakat 34 ile 38 saat arası zaman aralıkları uygulanmaktadır(37). OPU süreci, oosit ve embriyo kalitesini, döllemeyi ve implantasyonu etkilediğinden önemli bir aşamadır. Bu işlem, kümülüs-oosit kompleksleri ve foliküler sıvı bulunduran foliküllerin aspire edilmesini içerir. OPU süreci asgari düzeyde invaziv olmasına rağmen, acı verici bir işlemdir. Bundan dolayı anestezi ile uygulanır. Aspire edilen folikül sıvısının içinde bulunan oositler mikroskop aracılığıyla korunarak olabildiğince etrafındaki folikül sıvılarından ve hücrelerinden arındırılmaktadırlar. Bu işlemin peşinden, kadın bireyden hazırlanan serum ile tedarik edilen kültür sıvısının içerisine yerleştirilerek enkübatöre kaldırılmaktadırlar. Enkübatör ısının 37 derece ve %5 CO2 konsantrasyonunda sabit bir şekilde kalmasını sağlar. Daha sonra erkek bireyden alınarak hazırlanmış olan sperm, 4-6 saat geçtikten sonra oositlerin üzerine bırakılmaktadır(24). Bu işlemin komplikasyonları arasında, enfeksiyon, idrar yolu hasarı, kanama ve psödoanevrizma bulunmaktadır(36).

7.9.Sperm örneği verilmesi: Bu yöntemin 2-5 günlük bir cinsel perhiz sonrası uygulanması önem taşımaktadır. Cinsel perhiz sonrası masturbasyon yoluyla sperm örneği alınmaktadır. Masturbasyonla alınmadığı durumlarda özel bir kondom yardımıyla ya da cinsel ilişki sırasında numune alınabilir(38). Eğer numune evde alınmışsa oda sıcaklığında muhafaza edilmeli ve bir saat içerisinde de laboratuvara ulaştırılmalıdır(39). Sperm örneği masturbasyonla toplandığından dolayı, sperm örneği mikroorganizmalarla karşılaşabilir. Bunun nedeni, her insanda penisin iç kısmı ve kanalları mikroorganizmalarla çevrilidir. Bu durumu önlemek için sperm örneği vermeden önce idrarın boşaltılması gerekmektedir. Dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta, alınan bütün sperm örneğinin steril kap içerisine boşaltılmasıdır. Özellikle ilk damla çok önemlidir çünkü spermatozoidlerin yoğun olarak bulunmaktadır. Fertilizasyon amacı ile her oosit için 50.000 ile 100.000 arası spermle inseminasyon işlemi yapılmaktadır. Sperm miktarlarında sapma olduğu durumlarda sayının artırılması faydalı olmaktadır. İnseminasyon işleminin

ardından 18-20 saat geçtikten sonra iki pronükleusun yani döllemenin varlığına bakılmaktadır(24).

7.10.Preimplantasyon Genetik Test ve Tarama

Preimplantasyon genetik tanı işlemi, YÜT uygulamaları sırasında oositten kutup cisimlerinin, bölünme sırasındaki embriyodan blastomer veya blastosist seviyesine gelmiş olan embriyodan trofektoderm hücrelerinin biyopsi yoluyla alınması ve alınan bu numunelerin genetik analiz teknikleriyle değerlendirilmesinden sonra kadına aktarılacak embriyonun tercih edilmesine olanak sağlamaktadır(40). Bu işlem, implantasyon oranı daha fazla olan ve canlı doğum ile sonuçlanma oranı daha yüksek olan euploid embriyoların aktarımını sağlayarak IVF tekniğinin başarı yüzdesini artırmaktadır(41). Bu tarama yöntemi, embriyoların kromozomal durumu hakkında bilgi verir, biyopsi ile alınan her embriyoda herhangi bir hastalığın alelinin varlığını saptar(42). Hedef ve endikasyon arasında bu dönemde bir ayırım yapılması gerekmektedir.

Genel inanın tersine, “gebelik oranı” tek amaç haline gelmemelidir. Amaçlar, küretaj oranını azaltmak, çoklu doğum oranını azaltmak, gebelik oranını arttırmak, malformasyon oranını azaltmak ve bunlardan da önemlisi, YÜT’te uygulanan IVF ya da ICSI tedavileri, tekrarlayan düşük, ciddi erkek faktörü infertilitesi, tekrarlanan implantasyon başarısızlığı, ileri anne yaşı gibi farklı endikasyonlarda bulunmaktadır(43).

7.11.Tubal Embriyo Transferi (TET)

TET yöntemi, donmuş şekilde olan veya 24 saatten daha uzun olacak şekilde kültür ortamında beklemiş olan embriyoların laparoskopi yardımıyla tüplerin içerisine aktarılması işlemidir. Bu işlemde, tubaların açık bir halde olması gerekmektedir ve ayrıca işlemlerden sonra luteal fazın desteklenmesi önemlidir(28).

7.12.Donmuş Çözdürülmüş Embriyo Transferi

Yeni embriyo transferi yerine sonraki bir adım olarak uygulanan donmuş çözdürülmüş embriyo transferi rahimin içinde çözülme ve yer değiştirme için bütün embriyoların dondurulmasını içeren bir işlemidir ve gelişmiş gebelik yüzdelerine vedaha az komplikasyona neden olabileceği düşünülmektedir(44). İn vitro fertilizasyon veya IVF-ICSI yönteminde üretilen fazla embriyolar daha sonraki bir zamana dondurularak saklanabilir(45). Taze embriyo transferi ile başarılı olamayan kadınlarda ya da çiftin başka bir bebek istemesi gibi durumlarda donmuş embriyolar genellikle çözülür ve yerine doğal olarak

veya hormonal olarak müdahale edilen bir döngü uygulanmaktadır. Bunun yanısıra, son yıllarda vitrifikasyon protokollerinin uygulanmasından dolayı insan embriyolarını dondurma yöntemi önemli derecede iyileşmiştir(46).

7.13.İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)

Bu yöntem, düşük sperm motilitesi, ejaküle spermi olmayan hastalarda, yüksek sperm morfolojisi anormalliği veya düşük sperm konsantrasyonu olan erkeklerde tercih edilen bir tedavi yaklaşımıdır. Bu tedavi kullanımı, erkek infertilitesinde önemli bir yere sahiptir(47). ICSI'de oositin sitoplazma kısmına sadece tek spermatozoon enjekte edilerek embriyo gelişme ve döllenme başarı oranı arttırılır(48).

Kullanılacak sperm örneği ejakulat yoluyla ya da testisten aspirasyon tekniğiyle ya da ekstraksiyon yöntemiyle alınır. ICSI tekniğinde gebelik yüzdesi 30'dur(28).

İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu, testiküler sperm ekstraksiyonu, testiküler sperm aspirasyonu, mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonunu veya perkütan epididimal sperm aspirasyonu içeren girişimsel prosedürlerle semen elde edilmesini içeren yöntemleri içermektedir.

7.14.Sperm Elde Etme Teknikleri

Sperm elde etme teknikleri, seminifer tübülleri veya doğrudan epididimden sperm örneği alınımının azospermi nedeniyle gelişen infertilitenin ICSI yöntemiyle tedavi edilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Ejekülasyon bozukluğu olan erkek hastalarda, elekterojakülasyon (EEJ) ya da sperm alımı penil vibratör stimülasyonu (PVS) kullanılarak yapılmakta bu teknikler başarısız olduğu zaman, mikro cerrahi ile epididimal sperm aspirasyonu (MESA) ve perkütan epididimal sperm aspirasyonunu (PESA) tercih edilerek cerrahi yolla sperm alımı, gebeliği oluşturmak için ICSI ile birlikte testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) veya testis sperm aspirasyonu (TESA) yapılabilmektedir(47). Ejekülatta canlı bir sperm olmadığı durumlarda, mikromanipülasyon yöntemleri ile sperm alınabilmektedir. Azospermiye sahip olan erkeklerde spermatozoa, testisten ya da epididimden MESA, PESA VE TESE gibi farklı cerrahi teknikler tercih edilerek alınabilir(49).

7.14.1.Penil vibratör stimülasyonu ve elektrajekülasyon

ejekülasyonun olmadığı anejekülasyon durumunun tıbbi yönetiminde şanssız olan erkek bireyler için, sperm alımı Elektrajekülasyon (EEJ) ve Penil Vibratör Stimülasyonu (PVS) tercih edilerek yapılabilir. PVS, omurilik yaralanması bulunan ejakülatör erkek bireylerde semen alımı amacıyla ilk

tedavi yolu olarak akla gelir ve psikojenik anejakülasyon için EEJ'ye göre daha az girişimsel olan birinci basamak tedavi şeklidir. Bunun yanısıra, PVS'nin sperm alım yüzdeleri, EEJ'ye göre daha düşük seviyededir. PVS yöntemi glans frenüler kısımda mekanik titreşim oluşturarak orgazmı gerçekleştirmek amacıyla kullanılmaktadır(50).

7.14.2.Perkütan epididimal sperm aspirasyonu

Perkütan epididimal sperm aspirasyonu, spermatozoayı elde etmek amacıyla epididimise iğne ile girildiği bir yöntemdir. Bu işlemin amacı, içerisinde sperm bulunması gereken epididimal sıvıyı elde etmektir(51).

7.14.3.Testiküler sperm aspirasyonu

Klinik bir ortamda lokal anestezi uygulandıktan sonra testis dokusunu aspire etmek amacıyla biyopsi iğnesi yoluyla minimalgirişimsel bir yöntemdir. TESA işleminde, seminifer tübüller ve içerikleri alınır. Testislerin içerisine doğru girilerek sperm alınır. Enfeksiyon, kanama, hipogonadizm ve ağrı gibi riskleri vardır. İyileşme süresi 24 saat kadardır(52).

7.14.4.Testiküler sperm ekstraksiyonu

TESE, ICSI işleminde kullanım amacıyla sperm toplama işleminde testis dokusunun operatif olarak alınması işlemidir ve spermi optik büyütme yolu olmadan almak amacıyla klasik bir açık cerrahi biyopsi tekniği kullanılır.

7.14.5.Mikrocerrahi testis sperm ekstraksiyonu

Mikro-TESE, nonobstrüktif azospermiye sahip olan erkekler için tedavi yollarından biri olan ICSI ile birlikte kullanılan mikrodiseksiyon testis sperm ekstraksiyonudur.

7.14.6.Mikro cerrahi ile epididimal sperm aspirasyonu

MESA, düzeltilemeyen tıkanıklıklar veya konjenital bilateral vas deferans yokluğunda mikro cerrahi yöntemiyle sperm elde etme yöntemidir. Burada amaç, bir veya daha fazla ICSI denemesi ya da taze sperm enjeksiyonu için dondurulan sperm bakımından zengin, kırmızı kan hücresi bulunmayan bir sıvıyı aspire etmek amacıyla tek bir epididimal tübülü tanımlamak ve açmaktır. Mikropunktur kullanılarak tamamlanır.

Kaynakça

1. Aşçı, Ö., & Beji, N. K. (2012). İNFERTİLİTE DANIŞMANLIĞI. *Florence Nightingale Journal of Nursing*, 20(2), 154-159.
2. Taşkın, L. (2000). *Doğum ve kadın sağlığı hemşireliği*. Sistem Ofset. Sayfa: 559-578
3. Kırca, N., & Pasinlioğlu, T. (2013). İnfertilite tedavisinde karşılaşılan psikososyal sorunlar. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 5(2), 162-178.
4. Salur, S. (2022). İnfertil çiftlerde evlilik uyumunun ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi.
5. Teskereci, G. (2010). İnfertilite tedavisi gören çiftlerde yaşam tarzının, yaşam kalitesine etkisi.
6. Thurston, L., Abbara, A., & Dhillo, W. S. (2019). Investigation and management of subfertility. *Journal of clinical pathology*, 72(9), 579-587.
7. Faramarzi M, Alipor A, Esmaelzadeh S, Kheirikhah F, Poladi K, Pash H. Treatment of depression and anxiety in infertile women: cognitive behavioral therapy versus fluoxetine. *J Affect Disord*. 2008 May;108(1-2):159-64. doi: 10.1016/j.jad.2007.09.002. Epub 2007 Oct 23. PMID: 17936366.
8. Yıldırım M. Klinik İnfertilite, 2. Baskı. Ankara, Eryılmaz Ofset, 2000.
9. T.C.S.B. Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. Ulusal Aile Planlaması Hizmet Rehberi. Ankara, T.C.S.B. Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, 2000.
10. Johansson M, Adolffson A, Berg M, Francis J, Hogström L, Janson PO, Sogn J, Hellström AL. Gender perspective on quality of life, comparisons between groups 4-5.5 years after unsuccessful or successful IVF treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010 May;89(5):683-91. doi: 10.3109/00016341003657892. PMID: 20302532.
11. Taşkın L. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği. 8. Basım. Ankara, Sistem Ofset Matbaacılık, 2007.
12. Orshan SA. Maternity, Newborn and Women's Health Nursing. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2008
13. Günalp S, Tuncer S. Kadın Hastalıkları ve Doğum Tanı ve Tedavi. Ankara Pelikan Yayınları, 2004.
14. Klemetti R, Raitanen J, Sihvo S, Saarni S, Koponen P. Infertility, mental disorders and well-being –a nationwide survey. *Acta Obstet Gynecol* 2010; 89:677-682.(4)
15. . Duvan C, Şatıroğlu H, Berker B, Çetinkaya E, Kahraman K. Yardımla üreme tekniklerinde implantasyon ve gebelik oranlarını etkileyen faktörler. *Türkiye Klinikleri Jinekoloj Obst* 2003; 13:466-475

16. Yanikkerem E, Kavlak O, Sevil Ü. İnfertil çiftlerin yaşadıkları sorunlar ve hemşirelik yaklaşımı. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2008; 11:112-121
17. Akın, Ö., & Şahin, E. (2020). YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ VE HEMŞİRELİK YAKLAŞIMI. *Sakarya Üniversitesi Holistik Sağlık Dergisi*, 3(1), 55-75.
18. Çetin C, Çetin MT. Düünden bugüne yardımla üreme teknikleri. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2014; 23(1): 148-155.
19. Kızılkaya Beji N. İnfertilite. Hotun Şahin N, Bilgiç D. (Ed.), Kadın Sağlığı ve Hastalıkları. Genişletilmiş İkinci Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri; 2016. s. 141-145
20. . Arıcı A. Yardımcı üreme teknikleri. Türkiye Aile Planlaması Vakfı Görünüm Dergisi. 2012; 2-15.
21. Taşkın L. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği. 16. Baskı, Ankara, Özyurt Matbaacılık; 2019. s. 569-575.
22. Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, Farquhar C. Semen preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (4):CD004507.
23. Akın, Ö., & Şahin, E. (2020). YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ VE HEMŞİRELİK YAKLAŞIMI. *Sakarya Üniversitesi Holistik Sağlık Dergisi*, 3(1), 55-75.
24. . Dikencik BK. Yardımcı üreme teknikleri. İn: Beji NK, ed. İnfertilite Sorunu, Yardımcı Üreme Teknikleri ve Hemşirelik Yaklaşımı. İstanbul, Emek Matbaacılık, 2001. s. 25-55.
25. Speroff L, Fritz MA. Klinik jinekolojik endokrinoloji ve infertilite. İn: Erk A, Günalp S, editors. 7. Baskı, İstanbul, Güneş Tıp Kitap Evleri; 2007.
26. Dancet EAF, VanEmpel IWH, Rober P, Nelen WLDM, Kremer JAM, D'Hooghe T.MPatent-centred infertility care: a qualitative study to listen to the patient's voice. *Human Reproduction*. 2011; 26: 827–833.
27. Sazonova A., Källén K., ThurinKjellberg A., Wennerholm U.B., Bergh C. Neonatal and maternal outcomes comparing women undergoing two in vitro fertilization (IVF) singleton pregnancies and women undergoing one IVF twin pregnancy. *Fertil. Steril*. 2013; 99(3): 731–737.
28. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Criteria for number of embryos to SAUHSD 2020;3(1):55-75 71 transfer: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2013; 99: 44–6.
29. SB. Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkındaki Yönetmelik. Sağlık Bakanlığı (SB) Resmi Gazete; 2010.

30. Haydardedeoğlu B, Kılıçdağ EB. A novel approach using a minimal number of injections during the IVF/ICSI cycle: Luteal half-dose depot GnRH agonist following corifollitropin alfa versus the corifollitropin alfa with a GnRH-antagonist cycle. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2016;17(3):155–158.
31. Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, Trivella M, Sotiraki M, Mavromatis I, ... Petridou ET. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer—a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2013; 19(2): 105-123.
32. Howie R, Kay V. Controlled ovarian stimulation for in-vitro fertilization. *British Journal of Hospital Medicine*. 2018; 79(4): 194–199
33. D'Angelo A, Panayotidis C, Amso N, Marci R, Matorras R, Onofriescu M, Turp A.B, Vandekerckhove F, Veleva Z, Vermeulen N, Vlasisavljevic V, Recommendations for good practice in ultrasound: oocyte pick up†. *Human Reproduction Open*. 2019; (4): hoz025.
34. Weiss A, Neril R, Geslevich J, Lavee M, Beck-Fruchter R, Golan J, Shalev E. Lag time from ovulation trigger to oocyte aspiration and oocyte maturity in assisted reproductive technology cycles: a retrospective study. *Fertility and Sterility*. 2014; 102: 419–423
35. Ubaldi F, Vaiarelli A, D'Anna R, Rienzi L. Management of poor responders in IVF: is there anything new? *Biomed Research International*. 2014; 2014:352098.
36. Doan HT, Quan LH, Nguyen TT. The effectiveness of transdermal testosterone gel 1% (androgel) for poor responders undergoing in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol*. 2017; 33(12): 977-9.
37. Bahçe M. Preimplantasyon Genetik Tanı Uygulamalarında Güncel SA-UHSD 2020;3(1):55-75 72 Yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri Tıbbi Genetik*. 2018; 3(1): 91-6.
38. Chen HE, Chen SU, Ma GC, Hsieh ST, Tsai HD, Yang YS. Chen M. Preimplantation genetic diagnosis and screening: Current status and future challenges. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2018; 117 (2), 94-100.
39. Simpson JL, Kuliev A, Rechitsky S. Improving assisted reproductive technology pregnancy rates: excluding aneuploid and interrogating euploid embryos. *Fertility and Sterility*. 2015; 104(3): 557-558. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.017.
40. Schmutzler AG, Strowitzki T. “Global state of preimplantation genetic diagnosis. Frequency of application and indications.” *Gynakologische Endokrinologie*. 2014; 3(1): 571-576.
41. Maheshwari A, Bhattacharya S, Bowler U, Brison D, Child T, Cole C., Troup S. Study protocol: E-freezefreezing of embryos in assisted concep-

- tion: a randomised controlled trial evaluating the clinical and cost effectiveness of a policy of freezing embryos followed by thawed frozen embryo transfer compared with a policy of fresh embryo transfer, in women undergoing in vitro fertilisation. *Reproductive Health*. 2019; 16(1): 2-11.
42. Berntsen S, Pinborg A. Large for gestational age and macrosomia in singletons born after frozen/thawed embryo transfer (FET) in assisted reproductive technology (ART). *Birth Defects Research*. 2018; 110(8): 630– 643.
 43. Coates A, Kung A., Mounts E, Hesla J, Bankowski B, Barbieri E, Munné S. Optimal euploid embryo transfer strategy, fresh versus frozen, after pre-implantation genetic screening with next generation sequencing: a randomized controlled trial. *Fertility and sterility*. 2017; 107(3): 723-730.
 44. Westlander G. Utility of micro-TESE in the most severe cases of nonobstructive azoospermia. *Upsala SAUHSD 2020;3(1):55-75 73 Journal of Medical Sciences*. 2020; 1– 5.
 45. Rosenwaks Z, Pereira N. The pioneering of intracytoplasmic sperm injection: historical perspectives. *Reproduction*. 2017; 154(6): F71–F77.
 46. Palermo GD, O'Neill CL, Chow S, Cheung S, Parrella A, Pereira N, Rosenwaks Z. Intracytoplasmic sperm injection: state of the art in humans. *Reproduction*. 2017; 154(6): F93– F110.
 47. Aykan S, Gönültaş S, Yılmaz M, Dinçer MM. Gecikmiş orgazm ve anorgazmi. *Androloji Bülteni*. 2017; 19(4): 131-137.
 48. Lotti F, Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Human Reproduction Update*. 2014; 21(1): 56– 83.
 49. Turek PJ. Non-Microsurgical Testis Sperm Extraction. *Encyclopedia of Reproduction*, 2018; 385–391.
 50. Hibi H, Sumitomo M, Fukunaga N, Sonohara M, Asada Y. Superior clinical pregnancy rates after microsurgical epididymal sperm aspiration. *Reproductive Medicine and Biology*, 2018; 17: 59–63.
 51. Esteves S, Miyaoka R, Orosz J, Agarwal A. An update on sperm retrieval techniques for azoospermic males. *Clinics*. 2013; 68(S1): 99–110.
 52. Pelit ES, Çiftçi H. Non-obstrüktif azospermik hastalarda mikrocerrahi testiküler sperm ekstraksiyonu ilk sonuçlarımız: *Journal of Harran University Medical Faculty*. 2019; 16(1): 134-138.