T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Yüksek Lisans Tezi

TÜP BEBEK TEDAVİSİNDE KULLANILAN MOLEKÜLER TEKNİ KLER

Raghad MASALATI

Biyoloji Anabilim Dalı

Biyoteknoloji Programı

DANIŞ MAN
Prof. Dr. Mahmut ÇALIŞKAN

Haziran, 2025

İSTANBUL

Bu çalışma, 24.06.2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyoloji Anabilim Dalı, Biyoteknoloji Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Prof. Dr. Mahmut ÇALIŞKAN(Danışman)
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi

Doç. Dr. Pınar KÖROĞLU
Haliç Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer ARIKAN
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi

İntihal Programı Beyanı

20.04.2016 tarihli Resmi Gazete'de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi'nin abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü'nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Proje Destekleri

Bu tez, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin ..... numaralı projesi ile desteklenmiştir.
Bu tez, ... numaralı ..... projesi ile desteklenmiştir.

Tezden Üretilmiş Yayınların Künye Bilgileri

ÖNSÖZ

Yabancı öğrencilere kucak açarak, onlara ilmi başarılarının temelini atabilecekleri sağlam bir ortam sunan üniversiteleri aracılığıyla bilimsel açıdan ilham verici ve destekleyici bir ortam sağlayan Türkiye Cumhuriyeti'ne en içten şükranlarımı sunarım. Bu cömert millete ve güzel ülkeye her alanda, özellikle de bilimsel sahalarda, sürekli ilerleme, kalkınma ve başarılar dilerim.

İstanbul Üniversitesi'ndeki yüksek lisans eğitimim boyunca, özellikle de tez aşamasında, bana daima destek olan ve rehberlik eden değerli hocam Prof. Dr.Mahmut ÇALIŞKAN'a en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım. Zorlu süreçlere rağmen her aşamada bana moral verdi, sürekli desteğini esirgemedi ve bilimsel araştırma yöntemleri konusunda bana yol gösterdi. Kendisine sonsuz minnettarlığımı ve şükranlarımı sunuyorum.

Ayrıca, Halep – Suriye'de bulunan AlARİAN Hastanesi'ne, özellikle de değerli hocam Dr. İhab Mahmud AlARİAN'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Bana uygulamalı alanda, özellikle de Tüp Bebek Laboratuvarı'nda, sınırsız destek sağlamıştır. Bu saygın bilim insanına duyduğum saygı sonsuzdur. Kıymetli bilgi ve tecrübelerini benimle cömertçe paylaştığı için kendisine derin bir minnet duymaktayım.

Ayrıca, kendi alanında uzmanlığı ve işine olan bağlılığıyla tanınan Doç. Dr. Çağlar HELVACIOĞLU'ya en içten teşekkürlerimi sunarım. GZE Klinik'teki kliniğinden paylaştığı bilimsel veriler, tezime önemli bir akademik katkı sağlamıştır. Genç araştırmacıları daha nitelikli bilimsel sonuçlara ulaşmaları için destekleyip teşvik etmesi de ayrıca takdire şayandır. Kendisine saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Ayrıca, eğitim hayatımın başında biyoteknoloji alanında attığım ilk adımlarda yanımda olan Prof. Dr. Adnan MAARAVİ ve Prof. Dr. Mohannad NASANİ'ye en derin teşekkür ve minnettarlığımı sunarım.

Bu başarının meyvelerini toplamam konusunda bana sürekli destek ve motivasyon sağlayan annem, babam ve kardeşlerimin duaları ve desteklerinden dolayı gurur duyuyorum.

Ve bu alanda duyduğum sevgiyi ve tutkuyu içimde yeşerten kıymetli hocalarım Prof. Dr. Raghad MASALATI

Haziran 2025

Adnan MAARAVİ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ iv
İÇİNDEKİLER v
ŞEKİL LİSTESİ ix
TABLO LİSTESİ xii
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ xiii
ÖZET xvi
SUMMARY xviii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL KISIMLAR 5
2.1. KADIN ÜREME SİSTEMİ VE İNFERTELİTE 5
2.1.1.İç üreme organları 5
2.1.1.1. Vajina 5
2.1.1.2. Rahim 7
2.1.1.3. Fallop tüpleri (rahim tüpleri): 8
2.1.1.4. Yumurtalıklar 9
2.1.2. Kadınlık hormonları ve işlevleri: 9
2.1.2.1. Östrojen: 9
2.1.2.2. Progesteron: 10
2.1.2.3. Diğer ilgili hormonlar:..... 10
2.2. ERKEK ÜREME SİSTEMİ VE İNFERTİLİTE 11
2.2.1. Gonadlar..... 12
2.2.1.1. Testis: 12
2.2.1.2. Seminifer tübüller: 12
2.2.2. Üreme Sistemi 14
2.2.2.1. Epididim: 14
2.2.2.2. Vas Deferens:..... 15
2.2.3. Aksesuar Genital Bezler 15
2.2.3.1. Seminal Veziküller: 15
2.2.3.2. Prostat: 15
2.2.3.3. Bulbo-üretral bezler (Cowper Bezleri): 15

2.2.4. Penis ve Üretra: 16
2.2.5. Spermin yapısı 16
2.3.İNFERTİLİTE SEPEBLERİ 17
2.3.1. Her iki cinsi de etkileyen faktörler 17
2.3.1.1.İstenmeyen gebeliğin zamanı 18
2.3.1.2. Kısırlığa neden olan cinsel yolla bulaşan hastalıklar 18
2.3.1.3. Hipogonadizm 18
2.3.1.4. Hiperprolaktinemi 19
2.3.1.5. Siliyer disfonksiyon 19
2.3.1.6. Kistik fibroz..... 19
2.3.1.7. Sistemik hastalıklar 19
2.3.1.8. Yaşam tarzı faktörleri/hastalıkları 20
2.3.2. Kadın Kısırlığının Nedenleri 22
2.3.2.1. Kadın doğurganlığında yaşa bağlı düşüş 22
2.3.2.2. Anovülasyona bağlı kısırl 23
2.3.2.3. Erken yumurtalık yetersizliği 23
2.3.2.4. Hiperprolaktinemi 24
2.3.2.5. Hipogonadizme bağlı hipogonadizm 24
2.3.2.6. Hipergonadotropik hipogonadizme bağlı hipogonadizm 25
2.3.2.7. Polikistik over sendromu 25
2.3.2.8. Tuboperitoneal kısırlık 26
2.3.2.9. Endometriozis 26
2.3.2.10. Rahim kısırlığı..... 27
2.3.2.11. Rahim miyomları 28
2.3.2.12. Değişken sperm göçü 28
2.3.3. Erkek Kısırlığının Nedenleri 29
2.3.3.1. Boşalma Disfonksiyonu 29
2.3.3.2. Varikosel 29
2.3.3.3. Aksesuar bezlerinin enfeksiyonu 29
2.3.3.4. Testis yetersizliği 30
2.3.3.5. Posttestiküler işlev bozukluğu 30
2.3.3.6. Sistemik ve tıbbi nedenler 31
2.4. GENETIK VE İNFERTİLİTE 31
2.4.1. Genetik ve kadın kısırlığı 32

2.4.1.1. Kadın doğurganlığını etkileyen kromozomal anormallikler: 32
2.4.2. Genetik ve erkek kısırlığı 33
2.4.2.1. Erkek doğurganlığını etkileyen kromozomal anormallikler: 34
2.5. RIF (TEKRARLAYAN İMPLANTASYON BAŞARISIZLIĞI) 36
2.5.1.Tanımı 36
2.5.2.Tekrarlayan implantasyon başarısızlığının nedenleri: 37
2.5.2.1. Embriyo ile ilgili faktörler: 37
2.5.2.2. Uterin faktörleri: 37
2.5.2.3. Bağışıklık ve pıhtılaşma faktörleri: 37
2.5.2.4. Hormonal ve çevresel nedenler: 37
2.5.3.Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı vakalarında faydaları: 38
2.6. İNFERTİİİTE TEDAVİ YÖNTEMİ (PRP) 38
2.6.1. PRP Tanımı/ Nedir? 38
2.6.2. Trombositten zengin plazma (PRP) enjeksiyonları ve RIF üzerindeki etkileri 40
3. MALZEME VE YÖNTEM 41
3.1. PRP İZO LASYONU 41
3.1.1. Açık Yöntem: 41
3.1.1.1. Protokolün temel adımları: 41
3.1.2. Kapalı yöntem: 44
3.2. YUMURTALIK İÇİ TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA (PRP) ENJEKSİYONU 45
3.2.1.In vitro çalışmalar 46
3.2.1.1.Foliküler büyümeyle ilgili çalışmalar (insan yumurtalık dokusu): 46
3.2.1.2 Daha önce açıklandığı gibi trombositten zengin plazma (PRP) hazırlanması 46
3.2.1.3. Yumurtalık İçi Trombositten Zengin Plazma (PRP) Enjeksiyonu: 46
3.2.1.4. Kontrollü Yumurtalık Uyarımı ve Embriyo Transferi (ET):..... 48
3.2.1.5.Aneuploidi İçin Preimplantasyon Genetik Testi (PGT-A): 48
3.3. TÜP BEBEK TEDAVİSİ 50
3.3.1.Tanımı 50
3.3.2. Tüp bebek Adımları 50
3.3.2.1.Çiftlerin tanısı| 50
3.3.2.2. Yumurtalıkların hormonal olarak uyarılması: 50
3.3.2.3. Yumurta toplama: 51

3.3.2.4. Sperm toplanması: 51
3.3.2.5. Döllenme aşaması (Tüp bebek aşaması): 51
3.3.2.6.Embriyo büyümesinin izlenmesi: 51
3.3.2.7. Embriyoların rahim içine transferi: 51
3.3.2.8. Hormonal destek ve gebelik takibi: 52
3.3.3. Laboratuvar ekipmanları (Kullanılan cihazlar) 52
3.3.3.1. Yumurta ve sperm toplama cihazları: 53
3.3.3.2. Ters Mikroskop (Inverted Microscope): 58
3.3.3.3. Laminar akış iş istasyonları (Laminar Flow Workstations): 60
3.3.3.4. Embriyo inkübatörleri (Embryo Incubators): 63
3.3.3.6. Mikromanipülatör: 72
3.3.3.7. Dondurucu cihazlar (Kriyoprezervasyon Üniteleri): 76
3.3.4. Tüp bebek işleminin başarısını etkileyen en önemli faktörler: 83
3.3.4.1. Kadının yaşı 83
3.3.4.2. Yumurta ve sperm kalitesi 83
3.3.4.3. Embriyo kalitesi 83
3.3.4.4. Kadınların genel sağlığı 83
3.3.4.5. Endometrial kalınlık 83
3.3.4.6. Uyarıcılara tepki 84
3.3.4.7. Yaşam Tarzı 85
3.3.4.8. Yerleştirilen embriyo sayısı 86
4. BULGULAR 87
4.1.TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA (PRP) ENJEKTE EDİLEN YUMURTALIK YANITININ SONUCU: 87
4.2.PRP SONUÇLARI 89
4.2.1.PRP enjeksiyonlarına yanıt olarak oluşan spontan gebelikler 89
4.2.2.Yumurtalık rezervi değerlendirmesi 90
4.2.3.Yapay tohumlamanın sonuçları..... 90
4.2.4.Yumurta toplama aşaması 91
4.2.5.Embriyo transfer aşaması..... 91
4.2.6.PGT-A test aşaması 92
4.3. SONUÇLARIN ISTATISTIKSEL TABLOSU 93
5.TARTIŞMA VE SONUÇ 97
KAYNAKLAR 100
ÖZGEÇMİŞ 113

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Kadın üreme sistema şeması (Ebe Rehberi)……...5

Şekil.2.2. Vajinal mikrovasküler yapının kadın cinsel fonksiyonu in vitro çalışmaları. Damarların tıkanması ve kayganlık sağlaması için östrojen ve testosterona ihtiyaçları vardır. (Shabsigh ve ark., 1999'dan yeniden üretilmiştir.)…….8

Şekil 2.3. Erkek üreme sistema şeması (Ross ve diğ.,2011)……11

Şekil 2.4. Seminifer tübül ve hücreler (Ross ve diğ.,2011)……....14

Şekil 2.5. İnsan sperm hücresinin yapısı (Oğuz, 2013)……...16

Şekil 2.6. Son doğum eğrisindeki biyolojik yaş (Eijkemans, M.J., ve diğerleri, Çocuk sahibi olmak için çok mu yaşlısınız? Doğal doğurganlık popülasyonlarından alınan dersler. Hum Reprod, 2014. 29(6): s. 1304–12)……...22

Şekil 2.7. Pelvik inflamatuar hastalık ataklarının sayısı tüp-peritoneal infertilitenin yüzdelik insidansıyla ilişkili (Westrom, 1994)……..…26

Şekil 3.1. PRP elde etme süreci. 1 ve 2: Toplandıktan sonra kan ilk santrifüjleme işleminden geçer. 3 ve 4: PPP, PMP, PRP ve buffy coat'a karşılık gelen üstün faz ikinci santrifüjlemede çıkarılır. 5 ve 6: Daha sonra, PPP ve PMP'ye karşılık gelen iki üstün üçte bir atılır ve PRP'ye karşılık gelen kısım eritrosit düğmesine karıştırılır ve buffy coat tüpün tabanına biriktirilir.(Marques ve diğ., 2014)……..…44

Şekil 3.2.Cook Medical'ın bu Ova-Stiff™ EchoTip® iğnesi……..……..48

Şekil 3.3. (Cryanon %8 Vajinal Jel) , Etkin madde: Doz başına 90 mg progesteron(Merck Serono Official Website)……..….50

Şekil 3.4.Tüp bebek sürecinin aşamaları (Gardner ve diğ.,2011)……..…53

Şekil 3.5.Ultrason cihazı (ALARİAN Hastanesi)…….54

Şekil3.6. vajinal prob……..…54

Şekil3.7. Emiş cihazı (ALARİAN Hastanesi)……..…….55

Şekil3.8. Yumurtanın yumurtalıktan alınma sürecini anlatan açıklayıcı bir görsel……..56

Şekil3.9.Perkutan epididimal sperm ekstraksiyonu (PESA) (Zhou ve diğ.,2013)……57

Şekil3.10. Mikrocerrahi testis sperm ekstraksiyonunun (Mikro-TESE) açıklayıcı görüntüsü (Schlegel, 1999; Jensen et al., 2022)……..57

Şekil 3.11. TESA'nın (Perkütan Testis Sperm Aspirasyonu) açıklayıcı görüntüsü (Esteves ve diğ., 2012)……..58

Şekil 3.12. TESE (Testis Sperm Ekstraksiyonu) açıklayıcı görüntüsü (Esteves, 2015)……59

Şekil 3.13.Ters mikroskop görüntüsü (Mokobi, 2022)…….……..61

Şekil3.14.Laminar akış iş istasyonu (ALARİAN Hastanesi)……..…63

Şekil3.15. HEPA filtresi……..…63

Şekil3.16. Benchtop / Mini Incubators(ALARİAN Hastanesi) ……..…67

Şekil3.17.Large-box Incubators(Esco Medical,2025) ……67

Şekil3.18.Time-Lapse Incubators (Esco Medical,2025) ……68

Şekil3.19. Çok Kuyulu Plaka 48 Kuyu, PS, Şeffaf, CELLSTAR®, TC, Yoğuşma Halkalı Kapak, Steril, Tek Paketlenmiş [laboratuvar ürünü].(Greiner BIO-ONE)……..69

Şekil 3.20. Merkezi bölünmüş plakalar (Center-well Dishes) (IVF Store, 2025)……70

Şekil 3.21. Zaman aralıklı görüntüleme kapları veya embriyoskop (Vitrolife,2024)……..70

Şekil3.22. Mikro damlacık kültür kapları (Vitrolife,2025) ……71

Şekil 3.23. Gübreleme için özel kaplar(Esco Medical)……..71

Şekil753.24. ICSI (İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu) için Mikromanipülatör Sistemi (ALARİAN Hastanesi)…….75

Şekil3.25.Isıtma cihazı (ALARİAN Hastanesi)……...76

Şekil3.26.Kriyoprezervasyonun temel aşamaları (Mazur ,1984)…….…77

Şekil3.27.Controlled-Rate Freezers) SciQuip,2025) …….83

Şekil3.28.Liquid Nitrogen Tanks (IVF Store,2025)……...83

Şekil3.29.Ultra-Low Temperature Freezers) (NuAire , 2025)…….……..83

Şekil4.1.Yumurtalık dokusundaki yumurtalık folikülleri (foliküller)…….…88

Şekil4.2. Dondurma ve çözmeden sonra izole edilmiş foliküller (Fauque ve diğ.,2007)…...89

Şekil4.3.PRP'nin etki mekanizmalarına ilişkin hipotezler (Sills ve Wood, 2022) ……....89

Şekil4.4. Tüm hastalar için sonuçların akış şeması…….90

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Endometriozisli hastalarda kısırlığın önerilen mekanizmaları (Vander ve Wyns, 2018)…….27

Tablo 2.2. Antisperm antikorlarının etki yerleri (Brugo ve ark., 1997)……32

Tablo 2. 3. Kadın kısırlığının genetiği (Brugo-Olmedo ve diğ.,2001)……...33

Tablo 3.1. Büyüme faktörleri, elde edilme kaynakları ve işlevleri (Raines ve diğ., 1982)….45

Tablo4.1. PRP enjeksiyonu sonrası kendiliğinden gebe kalan 22 kadının özellikleri (ortalama ± SS) (aralığı) (Farimani ve diğ., 2021)……....90

Tablo 4.2. Yumurtalık içi PRP deneyimi yaşayan POR'lu kadınlarda antral folikül sayısı, FSH ve AMH parametreleri (acımasız ± standart sapma)……..…91

Tablo 4.3. intraovaryan trombositten zengin plazma (PRP) infüzyonu yaşayan polikistik over bozukluğu (PCOS) olan kadınlar için klinik kriterleri ve IVF sonuçlarını göstermektedir…..92

Tablo 4.4. IVF ve gebelik sonuçlarının yaş alt gruplarına göre karşılaştırılması.Değerler sayı (n) (yüzde; %) olarak ifade edilmiştir……...93

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
°C	:Santigrat derece
µm	:Mikrometre
cm	:Santimetre
g	:Gram
mg	:Miligram
mIU	:Milli-International Unit (mililitre başına uluslararası birimin binde biri)
ml	:Mililitre
mm	:Milimetre
mol	:Molar
ng	:Nanogram
Pg	:Pikogram
SL/LB	:Serum level per Pound Bodyweight

K ısaltmala r	Açıklama
AFC	:Antral Folikül Sayısı
AMH	:Anti-Müllerian Hormonu
ART	:Yardımlı Üreme Teknolojisi
AZF	:Azoospermi faktör

CF :kistik fibroz

CFTR :Kistik Fibrozis Transmembran Düzenleyicisi

CGG :C (sitozin), G (guanin) ve G (guanin)

COH :Kontrollü Over Hiperstimülasyonu

DNA :Deoksiribonükleik Asit

FBS :Açlık Kan Şekeri

FET :Donmuş embriyo transferi

FSH :Foliküler uyarıcı hormon

GnRH :Gonadotropin salgılatıcı hormon

HbA1C :Glike Hemoglobin

ICSI :İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu

IgA :İmmünoglobulin A

IGF :İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IVF :Tüp bebek

LH :luteinize edici hormon

MRI :Manyetik Rezonans Görüntüleme

NGS :Yeni Nesil Dizileme

PAP :Rahim ağzı kanseri tarama testi (Papanicolaou testi)

PCD :Primary Ciliary Dyskinesia

PCOS :Polikistik Over Sendromu

PDGE :Preimplantasyon Gelişimsel Gen İfadesi

PGT-A :Preimplantasyon Genetik Test – Anöploidi için

PH :Potansiyel Hidrojen

PID :Pelvik İnflamatuar Hastalık

PMP :Psödomiksoma Peritonei

POI :birincil yumurtalık yetersizliği

POR :Zayıf Over Yanıtı (Yumurtalıkların Zayıf Yanıtı)

PPP :Trombositten Fakir Plazma

PRP :Trombositten Zengin Plazma

PSA :Prostat Spesifik Antijen

PTPN11 :Protein Tirozin Fosfataz, Reseptör Olmayan Tip 11

RAF1 :RAF Proto-Onkogen Serin/Treonin-Protein Kinaz 1

RIF :Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlığı

SCOS :Sertioli Hücreleri Yalnız Sendromu

ST :Sperm Test / Spermatozoa

TGF :Dönüştürücü Büyüme Faktörü

TGF-ß :Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta

TRAP :Tartrat dirençli asit fosfata

VEGF :Damar İç Yüzeyi Büyüme Faktörü

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TÜP BEBEK TEDAVİSİNDE KULLANILAN MOLEKÜLER TEKNİKLER

Raghad MASALATI

İstanbul Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr.Mahmut ÇALIŞKAN

Bu çalışma, düşük yumurtalık yanıtı olan kadınlarda yumurtalık rezerv parametrelerini ve IVF sonuçlarını belirlemeyi amaçlamıştır. Bu çalışmada, doğurganlık ilaçlarına tamamlayıcı bir tedavi olarak kabul edilen ve olgun yumurta sayısını etkileyen trombositten zengin plazma (PRP) enjeksiyonları araştırılmıştır. Ayrıca PRP'yi izole etme ve enjekte etme tekniklerini de göstermiştir. Bu çalışma ayrıca erkek ve kadın kısırlığının nedenlerini ve bunların cinsiyetle ilişkili olup olmadığını göstermiştir. Kısırlığın nedenini belirlemek, IVF implantasyonu için bir tedavi planı geliştirmenin en önemli adımlarından biridir. Bu çalışma ayrıca IVF laboratuvarlarında kullanılan tüm ekipmanların giriş niteliğinde bir tanımını içerir ve IVF'de yer alan adımları vurgular.

Çalışmaya, Poseidon kriterlerine göre zayıf yumurtalık yanıtı için tarama yapılan üreme çağındaki kadınlar (n = 510; yaş aralığı 30-45) dahil edilmiştir. Bu hastalar için kesin tedavi planları geliştirildi ve trombositten zengin plazmanın (PRP) dozu, etkinliğini doğru bir şekilde belirlemek için her hastaya dikkatlice uyarlandı.

PRP enjeksiyonundan sonra, 22 kadında (%4,3) doğal gebelikler meydana geldi ve serum AFC ve AMH seviyeleri arttı ve FSH azaldı. Bu, bölünme ve blastosist aşamalarında oosit ve embriyo sayısında bir artış olduğunu gösterdi. Takip sırasında on dört kadın (%2,7) kaybedildi ve 474 kadın (%92,9) IVF'ye girdi. IVF'ye giren kadınların 312'si (%65,8) embriyo üretti ve embriyo transferi geçirdi. 83'ü (%17,5) gebelik elde etti ve 54'ü (%11,4) sürdürülebilir implantasyon/canlı doğum (SI/LB) elde etti. Genel olarak, 40,3 yaş ve üzeri POR'lu 510 kadında PRP tedavisi, yumurtalık koruma parametrelerinde anlamlı iyileşme sağlamış, gebelik oranı %20,5, SI/LB oranı ise %12,9 olarak bulunmuştur.

Haziran 2025, 136 sayfa.

Anahtar kelimeler: IVF, İnfertilite, Doğurganlık, PRP, Zayıf Yumurtalık Yanıtı (POR), Sperm, Yumurta, Tekrarlayan İmplantasyon Başarsızlığı (RIF), Azospermi, İzolasyon, Enjeksiyon.

SUMMARY

M.Sc. THESIS

MOLECULAR TECHNIQUES IN VITRO FERTILIZATION TREATMENT

Raghad MASALATI

İstanbulUniversity

Institute of GraduateStudies in Sciences

Departmentof Biology

Supervisor: Prof. Dr.Mahmut ÇALIŞKAN

This study aimed to determine ovarian reserveparameters and IVF outcomes in women with low ovarian response. This study used platelet-rich plasma (PRP) injections, which are considered as a complementary treatment to fertility drugs and affect the number of mature eggs. It also demonstrated the techniques for isolating and injecting PRP. This study also demonstrated the causes of male and female infertility and whether they are related to gender. Determining the cause of infertility is one of the most important steps in developing a treatment plan for IVF implantation. This study also includes an introductory description of all the
equipment used in IVF laboratories and highlights the steps involved in IVF.

The study included women of reproductive age (n = 510; age range 30-45) who were screened
for poor ovarian response according to the Poseidon criteria. Precise treatment plans were developed for these patients and the dose of platelet-rich plasma (PRP) was carefully adapted
to each patient to accurately determine its efficacy. After PRP injection, natural pregnancies occurred in 22 women (4.3%) and serum AFC and AMH levels increased and FSH decreased. This indicated an increase in the number of oocytes and embryos at the cleavage and blastocyst stages. Fourteen women (2.7%) died during follow-up and 474 women (92.9%) underwent IVF. Of the women who underwent IVF, 312 (65.8%) produced embryos and underwent embryo transfer. 83 (17.5%) achieved pregnancy and 54

(11.4%) achieved sustainable implantation/live birth (SI/LB). Overall, PRP treatment significantly improved ovarian preservation parameters in 510 women with POR aged 40.3 years and above, with a pregnancy rate of 20.5% and a SI/LB rate of 12.9%.

June 2025, 136 pages.

Keywords: IVF, Infertility, Fertility, PRP, Poor Ovarian Response (POR), Sperm, Egg, Recurrent implantation Failure (RIF), Azoospermia, Isolation, Injection

1. GİRİŞ

Yardımcı üreme teknolojileri, özellikle tüp bebek (IVF), kısırlık ve kısırlık bozuklukları tedavisi alanında en önemli bilimsel başarılar arasındadır. Birçok çifte, doğal yöntemleri kullanarak uzun ve başarısız girişimlerden sonra çocuk sahibi olma hayalini gerçekleştirme fırsatı sağlamıştır. Tekrarlayan doğurganlık oranları %20 ile %25 arasında değişmektedir. Bu rakamın yardımcı üreme teknolojilerinin (ART) ilerlemesiyle tam olarak iyileşmemiş gibi görünmekte olup, ayrıntılı genel gebelik oranları %40 ile %60 arasında değişmektedir (Kamel ve Louis, 2013).

Kısırlık, herhangi bir kontrasepsiyon kullanılmadan bir yıl düzenli cinsel ilişkiye girdikten sonra gebe kalamama durumu olarak tanımlanır. Dünya çapında görülme sıklığının üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık %10-15'i olduğu tahmin edilmekte ve yumurtlama bozuklukları, tıkalı fallop tüpleri, endometriozis, düşük sperm sayısı veya zayıf hareketlilik gibi semen sorunları veya tanımlanamayan nedenler dahil olmak üzere birden fazla nedene bağlanmaktadır. IVF, yumurtanın özel alet ve cihazlar kullanılarak steril bir laboratuvar ortamında spermle vücut dışında döllenmesini içerir. Embriyo daha sonra kadının rahmine geri transfer edilir. Bu teknik özellikle tıkalı fallop tüpleri, düşük sperm kalitesi, yumurtlama bozuklukları, açıklanamayan kısırlık veya embriyoların implantasyon öncesi genetik testinin gerekli olduğu durumlarda kullanılır. Bu amaç genetik hastalıkların bulaşma riskini azaltmak ve sağlıklı bir gebelik şansını artırmaktır. Bu teknik, özellikle araçlarının ve tekniklerinin sürekli geliştirilmesi göz önüne alındığında, birçok çift için etkili bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Etkili implantasyon, sağlıklı bir embriyo, alıcı bir endometrium, uygun embriyo-endometrium etkileşimi ve yeterli maternal bağışıklık koruması gerektiren iyi planlanmış bir olay olabilir. Bu prosedür, mücadele eden çiftlere yeni umutlar verdi, ancak aynı zamanda zorluklarla da doludur (Fasouliotis ve diğer, 2003).

En büyük zorluklardan biri hem tedavi eden doktor hem de çift için sinir bozucu ve umutsuz olabilen tekrarlayan implantasyon başarısızlığıdır (RIF) (Coughlan ve diğ.,2014).

Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (RIF), bu durumu yüksek kaliteli embriyolarla üçten fazla başarısız embriyo gelişim döngüsü olarak tanımlar ("Viyana Sözleşmesi: Yardımcı

Konusunda RIF Ana Raporu" 2017(ESHRE, 2017)). Yaygın olarak kabul gören bir diğer tanım ise 40 yaşın altındaki bir kadına taze veya dondurulmuş embriyo transferi (FET) döngülerinde en az dört yüksek kaliteli embriyo transfer edildikten sonra klinik gebelik elde edilememesidir

(Coughlan ve diğ.,2014).

IVF'nin başarı oranı birkaç önemli faktörden etkilenir, en önemlisi şunlardır: kadının yaşı (başarı şansı yaşla birlikte azaldığından), yumurta ve sperm kalitesi, transfer edilen embriyo sayısı ve kalitesi, endometriyumun durumu, kısırlığın altında yatan neden ve yumurtalıkların hormonal tedaviye verdiği yanıt. Uygun beslenme, sigaradan kaçınma ve stresi azaltma gibi sağlıklı bir yaşam tarzı da prosedürün başarısına katkıda bulunan bir faktördür. Son yıllarda, hücre büyüme yönü, hücre bölünmesi, gametogenez, embriyogenez ve büyüme dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerdeki karmaşık rollerinin giderek daha fazla farkına varılmasıyla, hücreler arası iletişime olan ilgi artmıştır. Bazı çalışmalar, trombositten zengin plazmanın (PRP) yara iyileşmesi, rejeneratif tıp ve doku mühendisliğinde faydalı olduğunu göstermiştir.[8] İyileştirilmiş IVF sonuçları arayışında, trombositten zengin plazma (PRP) umut verici bir seçenek olarak ortaya çıkmıştır. Plazma, doku rejenerasyonunda ve yara iyileşmesinde önemli bir rol oynayan yüksek konsantrasyonda trombosit içeren bir kan bileşenidir. Plazma, aşağıdakiler gibi birden fazla büyüme faktörü ve önemli protein içerir:

• Trombosit büyüme faktörü (PDGF)

• Anjiyogenez uyarıcı faktör (VEGF)

• Dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF-β)

• İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)

Bu faktörler kök hücreleri aktive etmeye, kan akışını iyileştirmeye, yumurtalık dokusunu yenilemeye ve ilkel foliküllerin büyümesini teşvik etmeye yardımcı olur, bu da yumurta kalitesinin artmasına ve implantasyon ve gebelik şansının artmasına yol açar. Ön çalışmalar, yumurtalıklara PRP enjeksiyonlarının IVF döngüleri sırasında alınan yumurta sayısını ve kalitesini artırabileceğini ve özellikle zayıf yanıt veren kadınlarda artan döllenme ve implantasyon oranlarına katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

PRP ayrıca, zayıf yumurtalık rezervi, endometrial kalınlık ve endometrial alıcılık durumlarında yumurta kalitesini iyileştirmek için rutin doğurganlık bakımında da kullanılır (Samy ve diğ.,2020, Petryk ve diğ.,2020).

Yumurtalık stimülasyon tekniklerindeki değişiklikler, sabit embriyo transferi (FET'ler) ve aneuploidi için preimplantasyon genetik testi (PGT-A) kullanılarak kromozomal olarak özdeş embriyoların tanımlanması yoluyla gençleştirme sonuçlarını iyileştirmede kaydedilmiştir. Bu çalışma, yumurtalık içi trombositten zengin plazma (PRP) enjeksiyonunun zayıf yumurtalık yanıtı olan kadınlarda yumurtalık yanıtını iyileştirdiğini göstermiştir. Bu teknik, döllenme döngüleri sırasında alınan yumurta sayısını ve kalitesini iyileştirerek özellikle zayıf yanıt veren kadınlarda artan döllenme ve implantasyon oranlarına katkıda bulunabilir. Yumurtalık yaşlanması, yumurta sayısının ve kalitesinin azalmasıyla ilişkili fizyolojik bir durumdur [1]. Doğurganlık üzerinde önemli etkileri vardır ve kadınların doğurganlık tedavisi aramasının yaygın bir nedenidir [2]. Bu çalışma, yumurtalık içi trombositten zengin plazma (PRP) enjeksiyonunun, yumurtalık yanıtı zayıf olan kadınlarda yumurtalık yanıtını iyileştirdiğini göstermiştir. Sadece düşük yumurta sayısı değil, aynı zamanda düşük yumurta kalitesi de yaşlı kadınlarda kısırlığa katkıda bulunur. Bu kadınlar, düşük yumurtalık rezervi parametreleri ve yumurtalık stimülasyonundan sonra yumurta üretiminin azalması kombinasyonu nedeniyle "zayıf yumurtalık yanıt verenler" (POR) veya "zayıf yanıt verenler" olarak sınıflandırılır. Adet düzensizliğinin tanımını standartlaştırmak için, Avrupa İnsan Üreme ve Kısırlık Derneği (ESHRE), aşağıdaki üç kriterden ikisinin adet düzensizliğini gösterdiğini ileri sürmüştür:

a) İleri anne yaşı (≥ 40 yaş) veya adet düzensizliği için başka bir risk faktörü; (b) Düzenli uyarım kullanılarak alınan ≤ 3 oosit içeren önceki bir döngü; (c) Anormal yumurtalık rezervi testi (yani, AFC, 5-7 folikül veya AMH, 0,5-1,1 ng/ml) (Ferraretti ve diğ., 2011).

Birincil yumurtalık yetmezliği olan kadınlar, Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen tüm yardımcı üreme teknolojisi (ART) döngülerinin %15'ini temsil eder.

Trombositten zengin plazma (PRP), hastanın kanından bir miktar alınarak, büyüme faktörleri ve trombositler açısından zengin plazmanın santrifüj edilmesi ve ardından yumurtalığa yeniden enjekte edilmesiyle belirlenir.

Son çalışmalar, PRP'de bulunan PDGF, VEGF ve TGF-β gibi büyüme faktörlerinin şunlara katkıda bulunduğunu göstermektedir:

• Yumurtalık kök hücrelerini aktive etmek.

• Yumurtalık içi kan akışını iyileştirmek.

• Primordial foliküllerin büyümesini uyarmak.

• Östrojen gibi gibi yumurtalık hormonlarının üretimini artırmak

Bu etkiler birlikte değerlendirildiğinde, IVF döngülerinde elde edilen yumurta sayısı ve kalitesinde iyileşme sağladığı, özellikle "zayıf over yanıtı" olan kadınlarda fertilizasyon, implantasyon ve klinik gebelik oranlarını artırdığı görülmektedir.

Bu doğrultuda, bu çalışma, moleküler teknolojilerin rolünü, özellikle PRP'nin düşük over yanıtı olan kadınlarda IVF başarı oranlarını artırmadaki etkinliğini araştırmayı amaçlamaktadır. Bu çalışmada, PRP ile tedavi edilen over hipoplazisi olan 510 kadınlık büyük bir örneklemde over hipoplazisinin tanı kriterleri ve IVF sonuçları değerlendirilmiştir.

2. GENEL KISIMLAR

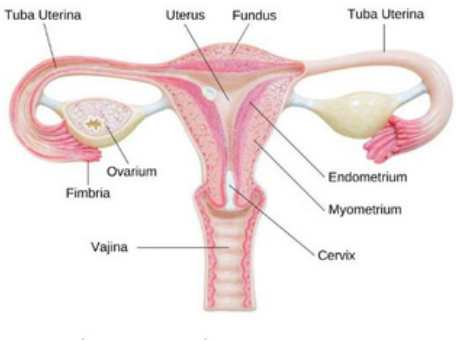
2.1. KADIN ÜREME SİSTEMİ VE İNFERTELİTE

Fetal dönemde dişi üreme organları hormonal herhangi bir etkiye maruz kalmadan dişi fenotipine farklılaşır. Aslında, "dişi" "varsayılan" programdır ve "erkek" olarak ayrılamaz çünkü cinsiyet kromozom denklemi (XX), gebelik yaşına göre erkek fizyolojik düzeylerindeki androjenlerin aralığına düşmektedir.

Kadın üreme sistemi, adet, gebelik ve doğum gibi rejeneratif işlevler için birlikte çalışan, dış ve iç olmak üzere çeşitli organlardan oluşur. (Standring, 2008).

2.1.1.İç üreme organları

Bu organlar yumurtlamadan, gebelikten ve fetüsün büyümesini desteklemekten sorumludur. (Şekil 2.1)



Şekil 2.1. Kadın üreme sistema şeması (Ebe Rehberi)

2.1.1.1. Vajina

Vajina, vulva ile serviks arasında uzanan fibromüsküler tübüler bir yapıdır (6-12 cm uzunluğunda). Adet kanının dışarı atılmasını sağlar, interstisyel boşluğa meniyi alır ve doğum sırasında fetüsün dışarı çıkmasına izin verecek şekilde genişleyebilir. Ön ve arka bölmelerin çökerek enine kesitte "H" şeklini oluşturduğu, uzunlamasına merkezde ise büyük ölçüde genişlemiş bir "S" şeklini andırdığı potansiyel bir boşluğu tanımlar (Netter, 2010).

Vajinal duvar üç katmandan oluşur:

(1) İç mukoza tabakası (tunica mucosa), lamina propria adı verilen bir bağ dokusuna gömülü çok zengin bir vasküler organizasyona dayanan keratinize olmayan tabakalı bir skuamöz epitel olabilir (Şekil 2.2).

(2) Orta kas tabakası (tunica muscularis), dışta uzunlamasına bir tabaka ve içte dairesel düz kas tabakası olmak üzere ikiye ayrılır.

(3) Kolajen ve elastinden oluşan dış tabaka (Standring, 2008; Yavagal ve diğerleri, 2011).

Sıradan vajinal biyolojik sistem veya vajinal mikrobiyota (belirli bir organ veya dokuya sahip mikroorganizmalar), özellikle olgun yaşlarda, özel bir laktobasil grubu biyolojik sistemi koruduğunda, patojen saldırısına karşı korur (Graziottin ve Murina, 2011).

Vajinal mikrobiyotanın temel anatomik bileşeni, östrojenlere tepki olarak çoğalan ve kalınlaşan vajinal epiteldir. Vajinal salgı ayrıca östrojen seviyeleri tarafından kontrol edilir ve su, tuzlar, vücut sıvısı, karbonhidratlar, immünoglobulinler, lizozim ve diğer maddelerden oluşur (Boris ve Barne, 2000).

Tipik vajinal mikrobiyota, anaerobik ve aerobik mikroorganizmaların bir kombinasyonundan oluşur (Mehta ve Talwalkar, 1995). Laktobasiller, Gram pozitif basiller ve Döderlein basilleri olarak adlandırılanlar, tipik vajinal ortamda en baskın mikroorganizmaları (yüzde 90'a kadar) temsil eder ve patojenlere karşı iki müdahale mekanizması sunar:

(1) mukusa yapışma, patojenlerin kolonizasyonunu önleyen bir bariyer oluşturma; ve (2) laktik asit, hidrojen peroksit ve bakteriyosin benzeri maddeler gibi antimikrobiyal bileşiklerin üretimi (Boris ve Barne, 2000).

Vajinal aşındırıcı çerçeve, glikojeni laktik aşındırıcıya metabolize eden ve vajinal pH'ı normal 4.2 değerine düşüren laktobasiller tarafından desteklenir. Fizyolojik koşullar altında, laktobasiller üreme çağında vajinal ekosistemin %90'ını oluşturur; kalan %10 farklı komensal mikroskobik organizmalardan oluşur. Ortam, patojenik mikroskobik organizmaların gelişimini sınırlamak için hayati önem taşır (Stumpf ve diğerleri, 2013).

2.1.1.2. Rahim

Rahim, mesane ve rektum arasındaki pelvis içinde bulunan boş, armut biçimli güçlü bir organ olabilir ve depresyonu alttan vajinaya ve üstten fallop tüpüne bağlıdır. Bir istmus, üst fibromüsküler gövde ve alt serviks tarafından izole edilen iki bölümden oluşur (Netter, 2010). Serviks, vajinanın ön duvarından dışarı doğru uzanan uterusun alt kısmıdır. Bir supravajinal bölüm ve bir intravajinal bölüm ile tanınabilir. Servikal boşluk, uterusun dış açıklığı olan dairesel bir açıklık yoluyla vajinal boşluğa bağlanır. Spermin uterusa geçişini kontrol eden ve doğum sırasında fetüsün çıkışına izin vermek için genişleyen mukus salgılayan dar bir kanal içerir.

Uterusun şekli, tahmini ve anatomik ve yararlı özellikleri, yaşam dönemlerine ve koşullarına (ergenlik öncesi, aylık döngü, gebelik, menopoz) bağlı olarak değişir. Yaşamın belirli evrelerindeki östrojen, progesteron ve testosteron seviyeleri, uterusun anatomik ve faydacı değişikliklerini değiştirir. Rahim duvarı üç katmandan oluşur:

 Dış katman (serozal katman):

Seröz katman, uterusun fundusunu, tüm arka yüzeyini ve gövde ile serviksin birleştiği noktaya kadar ön yüzeyi kaplayan peritondan belirlenir.

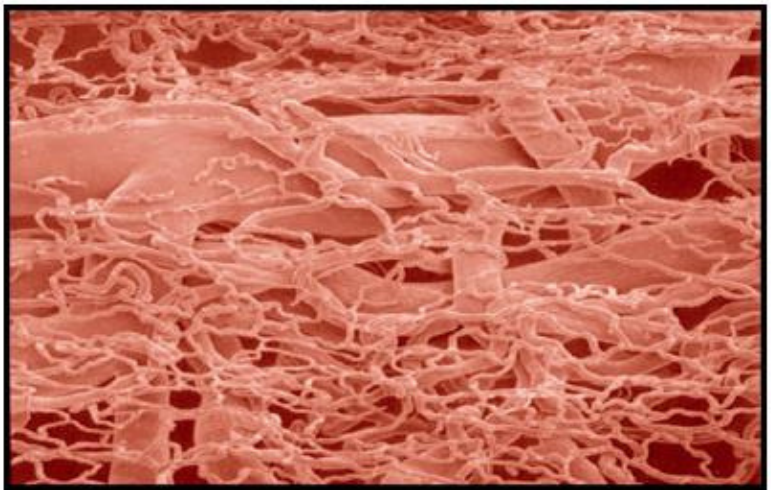
 Kas tabakası (miyometriyum):

Uterusun en önde gelen ajan tabakasıdır ve dış uzunlamasına bir tabaka, bir merkez tabaka (lifleri düzenli bir yönde değildir) ve doğum kasılmalarından sorumlu tabaka olan iç dairesel bir tabakadan oluşur.

 Endometriyum:

Uterus gövdesinin mukoza tabakası, kirpikli, yuvarlak ve içi boş bir epitel ile kaplıdır. Östrojenik hormonal uyarım altında çözünür vücut sıvısı sağlayan derin glandüler foliküller açısından zengin olan serviksin tabakasından farklıdır. Vajinal mukoza, hassas, düz pembe bir renge sahip çok sayıda tabakadan oluşur; iç serviksin tek katlı sütunlu epiteli, parlak kırmızı/mor bir renkle karakterizedir (Kurita, 2011). İki tür epiteli oluşturan hücrelere "dönüştürülmüş epitel hücreleri" denir ve kanserojen bir bakış açısından, özellikle insan

papilloma virüslerinin kanserojen suşlarına karşı en savunmasız olanlardır. Bu tabaka adet döngüsü sırasında değişir ve gebelik olmadığında yırtılır.



Şekil.2.2. Vajinal mikrovasküler yapının kadın cinsel fonksiyonu in vitroçalışmaları. Damarların tıkanması ve kayganlık sağlaması için östrojen ve testosterona ihtiyaçları vardır. (Shabsigh ve ark., 1999'dan yeniden üretilmiştir.)

2.1.1.3. Fallop tüpleri (rahim tüpleri):

Fallop tüpleri, uterusun üst yatay ucundan yumurtalığa kadar uzanan ve yumurtlamadan sonra yumurtayı taşıyan yaklaşık 10 cm uzunluğundaki tübüler yapılardır. Dört bölüme ayrılırlar:

interstisyel, istmik, ampuller ve villuslu infundibular (Standring, 2008).

Sperm ve yumurta, döllenmenin gerçekleştiği fallop tüplerinin dış üçte birinde buluşur. Fallop tüplerinin ayırıcısı üç katmandan oluşur:

seröz periton tabakası, orta kas tabakası ve sütunlu ve silli epitel içeren iç mukoza tabakası (Kurita, 2011). Mukozal filmin silleri, hareket eden parmaklar gibi, döllenmiş yumurtayı fallop tüpünün kas tabakasının dalgalı gelişmeleriyle birlikte taşımaktan sorumludur.

Fallop tüpünün dış üçte birinden uterus derinliğine taşıma ortalama 3 gün sürer. Kirpikli epitelin, kural olarak cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon veya endometriozis sonucu oluşan inflamatuar süreçlerden zarar görmesi durumunda, döllenmiş yumurta uygun zaman çizelgesi

içinde taşınmayacaktır. O noktada, fallop tüpünde erken plasenta ayrılması süreci başlar ve ektopik gebelikte ortaya çıkar.

2.1.1.4. Yumurtalıklar

Yumurtalıklar, pelvisin yatay bölücüsünde bulunan yumurtalık çukurunda bulunan, uterusa utero-ovaryan tendon ve pelvisin yanal bölücüsüne infundibular ligament ile bağlanan iki oval organdır. Yumurtalardan biri, yumurtlama olarak bilinen bir hazırlıkta her ay boşaltılır. Her yumurtalık, bir iç medulla ve foliküller ve stroma içeren bir dış korteksten oluşur. Yumurtalığın yüzeyi, sütunlu hücrelerden oluşan bir tabaka olan Walder'in germinal epiteli tarafından güvence altına alınır ve stroma, erken evrelerinde genişleyen sayıda folikül (korteks) ile hemen altında yer alır. Yumurtalıktan organın merkezine (medulla) doğru ilerlerken, çok sayıda damarla çevrili diğer geniş, gelişmiş foliküller vardır.

Foliküler hücreler, östradiol oluşumundan sorumludur; Yumurtlamadan sonra, korpus luteum (yumurtanın atılmasından sonra kalan folikül kısmı) modern bir gebelik başlamadığı sürece 14 güne kadar progesteron üretir. Leydig hücreleri, kadınlarda testosteron, androstendion ve dehidroepiandrosteron'un yumurtalık üretimi için güvenilir olan yumurtalık içinde (yumurtalık hilusu) derinlerde bulunur (Standring, 2008).

2.1.2. Kadınlık hormonları ve işlevleri:

Bazı hormonlar kadın üreme sisteminin işleyişini kontrol eder, en önemlileri östrojen ve progesteron olan kadın hormonları esas olarak yumurtalıklar tarafından üretilir

2.1.2.1. Östrojen:

Esas olarak yumurtalıklar içinde üretilir, ancak daha az miktarda adrenal organlar ve yağ dokusu içinde üretilir.

En kritik kapasiteleri arasında şunlar yer alır

- Kadınsı özellikler yaratmak:

Meme gelişiminden ve vücuttaki yağın kadınsı bir şekilde dağılmasından sorumludur.

- Adet döngüsünü kontrol etmek:

Gebeliğe hazırlık olarak rahim astarının gelişiminde fark yaratır.

 Kemik sağlığını korumak:

Kemiklerdeki kalsiyumun tanıklığını güçlendirir ve osteoporozlarını önler.

 Kalp ve kan damarları üzerindeki etkisi:

Sağlıklı kan damarlarını korur ve kalp hastalığı olasılığını azaltır.

 Cilt ve saç sağlığını ilerletir:

Kolajen üretimini iyileştirir ve cildin tazeliğini korur. Rahim astarını gebeliğe hazırlamakta fark yaratır (Cleveland Clinic ,2025).

2.1.2.2. Progesteron:

Temel olarak yumurtlamadan sonra yumurtalık içindeki korpus luteum tarafından salgılanır. En kritik işlevleri şunlardır: (Chandler, 2023).

 Rahimin gebeliğe hazırlanması:

Fetüsün yerleşmesi için yumurtlamadan sonra rahim astarını stabilize etmeye çalışır.

 Gebelik geri:

Gebeliği sürdürmede fark yaratır ve erken rahim sıkışmalarını önler.

 Adet döngüsünü yönetir:

Yumurtlamayı ve adet döngüsünü kontrol etmek için östrojenle birlikte çalışır.

 Endişeli çerçeve üzerinde sakinleştirici etki:

Gerginliği azaltmaya ve uyku kalitesini artırmaya yardımcı olabilir.

2.1.2.3. Diğer ilgili hormonlar:

Luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH):

oYumurtlama hazırlığını ve seks hormonlarının üretimini kontrol ederler.

Prolaktin (hipofizden) doğumdan sonra akıntıyı oluşturmada fark yaratır. Testosteron (yumurtalıklardan az miktarda) cinsel gücü artırmada, mizacı ve canlılığı yönlendirmede fark yaratır.

2.2. ERKEK ÜREME SİSTEMİ VE İNFERTİLİTE

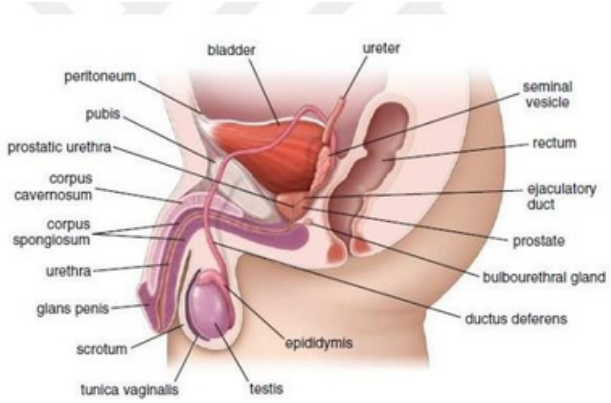
Erkek rejeneratif çerçevesi, jenerasyon ve sperm jenerasyonunda başlıca rol oynayan birkaç organdan oluşur. Bu organlar dış ve iç olarak izole edilebilir ve dört bölümden oluşur (Arıncı ve diğ., 2006; Ross ve diğ., 2003).

• Gonadlar

• Üreme sistemi (epididim, vas deferens, ejakülatör kanal ve üretra)

• Aksesuar gonadlar (seminal vezikül, prostat ve idrar bezleri)

• Penis (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Erkek üreme sistema şeması (Ross ve diğ.,2011)

2.2.1. Gonadlar

2.2.1.1. Testis:

Testis hem ekzokrin hem de endokrin özelliklere sahiptir. Testis dokusu, interstisyel doku ile birbirinden izole edilmiş kıvrımlı seminifer tübüllerden oluşur ve üç katmandan oluşan bir kapsülle çevrilidir:

dış tunika vajinalis (visseral peritona bağlıdır), kollajen ve düz kas hücreleri miyofibroblastlar içeren orta tunika albuginea ve serbest bağ dokusuna yerleştirilmiş kan damarları içeren iç katman, tunika vaskülaris. Kapsülün, testislere giden kan akışını kontrol etmede dinamik bir rol oynadığı düşünülmektedir, muhtemelen testis besleme yolu, yakın zamanda testis dokusuna girerek uzunluğunun çoğunda testis kapsülünün içinde ilerler. Dış kanal, sperm hücrelerinden oluşur. Endokrin madde testosterondur. Testisler, skrotumun iç yüzeyini kaplayan ve spermatogenezin gerçekleşmesi için vücut sıcaklığından 2-3 derece daha düşük bir sıcaklığa sahip olan son derece kalın bir bağ dokusu olan tunica albuginea içinde sağ ve sol tarafta yer alır. Gonadlar yaklaşık 4-5 cm × 2,5 cm × 3 cm boyutlarındadır. Her biri 10-15 gram ağırlığındadır ve sağdaki %10 daha ağırdır (Arıncı ve diğ., 2006). Folikül canlandırıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH) ve prolaktin, testis ölçüsü ve sperm sayısı arasında koordineli bir ilişki vardır (Jensen ve diğ., 1995).

Vücuttaki testosteronun neredeyse tamamı testisler tarafından iletilir ve %5'ten azı böbrek üstü bezleri tarafından iletilir.

2.2.1.2. Seminifer tübüller:

Bu testisin salgı dokusudur. Holokrin tipte aktif salgılar üretir. Salgı materyali seminal sıvıdır. Her testiste yaklaşık 250 lob bulunur. Her lobül, yoğun şekilde katlanmış seminifer tübüller içerir.

Seminifer tübüllerin özünü oluşturan spermatozoa, gonadın retikulum kanallarına salınır (Chung ve diğ., 2005; Ganong ve diğ., 1993). Her lobül, 1 ila 4 seminifer tübül içerir. Bu tübüllerin arasındaki mesafe 150-250 μm arasındadır. Her tübülün normal uzunluğu 50 cm'dir. Bu tübüllerin epitel yapısı üç temel hücre türü içerir.

• Sertoli hücreleri

•Spermatositler

•Leydig hücreleri

2.2.1.2.1.Sertoli hücreleri:

Bunlar, seminifer epitel boyunca bazal lamina üzerinde bulunan piramidal hücrelerdir. Sertoli hücreleri, germ hücrelerinin yerleştirildiği destekleyici sistemi sağlar. Ergenlikten sonra çoğalmazlar. Sitoplazmanın apikal yüzeyi, spermin durumuna uygun kırışıklıklara sahiptir. Sertoli hücresinin öngörülemeyen bir sütunlu şekli vardır ve bazal tarafı bodrum tabakasına bağlıdır. Bitişik Sertoli hücreleri, kan-testis tıkanıklığının en önemli bileşenini oluşturan ve spermin bağışıklık sistemi tepkilerine karşı beslenmesini ve korunmasını sağlayan özel tıkayıcı kesişimlerle bazolateral taraflarında ilişkilidir. Germ hücresi proteinlerine karşı antikor üretimi, genişleyen atomların tübülün dışındaki boşluktan lümene geçişini öngören kapalı bölge tarafından önlenir. Bu yapıya kan-testis bariyeri denir (Ross ve diğ.,2011).

Sertoli hücrelerinin olağan çalışması, seminifer epitelinin keskinliği için hayati önem taşır. Bu kapasiteler genel olarak spermatogenezin kontrolü, germ hücrelerinin temel ve metabolik desteği, sperm atılımı, sperm taşınması için tübüler sıvının salgılanması ve interstisyel ve tübüler bölmeler arasında geçirgen bir sınırın korunmasını içerir.

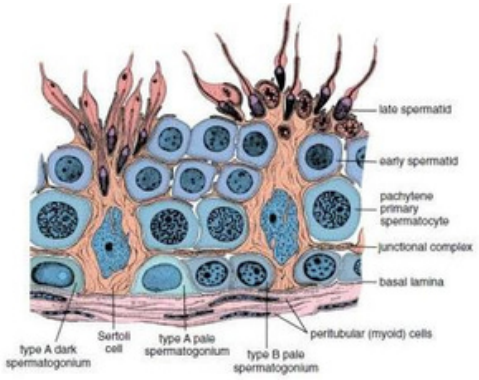
2.2.1.2.2.Spermatogenik Hücreler:

Sık sık bölünürler ve gelişen sperm hücrelerine ayrılırlar. Sertoli hücrelerine bitişiktirler. Juvenil hücreler apikal kısımda bulunur ve spermatositler olarak adlandırılırken, gelişen hücreler tübülün lüminal kenarında bulunur ve spermatositler olarak adlandırılır (Şekil 2.4).

2.2.1.2.3.Leydig hücreleri:

Bunlar geniş, poligonal, eozinofilik hücrelerdir. Çoğunlukla büyük yağ boncukları taşırlar. 15-20 μm genişliğinde testis hücreleridir ve bağımsız olarak veya kılcal damarların etrafında kümeler halinde bulunurlar. Leydig hücreleri, plasental kaynaklı gonadların etkisi altında fetal yaşamda gebeliğin 4. ila 5. haftasında oluşurlar. Aylar içinde tamamen oluşurlar. Doğumdan sonra bozulurlar ve ergenlikte luteinize edici hormon uyarımıyla geri dönmeye başlarlar. Leydig ve Sertoli hücreleri güçlü radyo dalgalarına karşı güvenlidir, ancak germ hücreleri X ışınlarına karşı çok hassastır (Arına ve diğ., 2006; Chung ve diğ.,2005). Leydig hücreleri,

baskın erkek steroid hormonu testosteronun birleşmesinin başlıca yeridir. Kolesterol, testosteron karışımı için zorunlu öncüdür ve Leydig hücrelerine lipoproteinlerin reseptör aracılı fagositozu veya asetik asit türevinden de novo birleşme yoluyla sağlanır. Leydig hücreleri günde normal 7 mg testosteron üretir. Bu testosteron kan-kılcal damar-lenfatik bariyerden geçer ve seminifer tübüllere gelir ve burada spermatogenezi canlandırır. Testosteron, cinsel ilerleme ve sperm üretimi için temeldir.



Şekil 2.4. Seminifer tübül ve hücreler (Ross ve diğ.,2011).

2.2.2. Üreme Sistemi

Testis içindeki üreme kanalları düz tübüller ve testis retinasıdır. Testis dışı üreme kanalları ise; efferent kanallar, epididimal kanal, vas deferens, ejakülatör kanal ve üretradır. Bu kanallar gonadlardan penisin sonuna kadar uzanır (Arına ve diğ., 2006; Ganong ve diğ., 1993).

2.2.2.1. Epididim:

Efferent kanalları ve epididimal kanalı içerir. Gonadların üst arka yüzeyinde bulunur. Yaklaşık 7,5 cm uzunluğundadır. Epididim içindeki kanallar belirgin şekilde çökmüştür. Tamamen açıldığında 4-6 metre uzunluğa ulaşır. Üç bölüme ayrılmıştır:

baş, boyun ve kuyruk. Efferent kanallar başı, epididimal kanal ise orta ve kuyruk kısımlarını şekillendirir. Topların içindeki yeni şekillenmiş spermatozoalar 12 eferent kanaldan epididime ulaşır ve spermatozoalar gelişip hareketli hale gelene kadar epididime depolar, çünkü bu olgunlaşma süreci androjen gerektirir.

2.2.2.2. Vas Deferens:

Testislerin dışında bulunan en uzun üreme kanalıdır, uzunluğu yaklaşık 45 cm'dir. Epididimin kuyruğundan boşalma kanalına kadar genişler. Kasık kanalı yoluyla bağırsaklara girer. Boşalma sırasında spermin taşınmasında rol oynar.

2.2.3. Aksesuar Genital Bezler

2.2.3.1. Seminal Veziküller:

Mesanenin arka bölücüsünde, biri sağda biri solda, vas deferens ampullasına paralel olarak bulunurlar. Uzun, oldukça kıvrımlı tübüler bezlerden oluşurlar. Vas deferens ampullasıyla kısa salgı kanalları aracılığıyla birleşerek boşalma kanalını oluştururlar. Seminal veziküller tarafından boşaltılan sıvı, sperm metabolizması ve hareketliliğini artırmak için temel madde olan basit şekerler, amino asitler, askorbik asit, prostaglandinler ve fruktoz içerir.

2.2.3.2. Prostat:

En büyük cinsel organdır. Şekil ve işlev açısından birkaç bölüme ayrılmıştır. Ölçü ve şekil olarak bir cevizi andırır. Temel işlevi, vajinanın aşındırıcılığını nötralize eden ve sperm ortamını ve seminal sıvı düzenlemesini iyileştiren berrak, biraz temel bir sıvıyı (pH 7.29) boşaltmaktır. Pelvis içindeki mesanenin altında bulunur ve mesanenin prostat bölümünü kapsar. 30 ila 50 tübülo-alveolar bezden oluşur. Fibromüsküler bir kapsül içerir. Boşalma kanalları prostatın arka kısmında açılır. Prostat sıvısı prostat aşındırıcı fosfataz (PAP), fibrinolizin, sitrik aşındırıcı ve prostat spesifik antijen (PSA) içerir.

2.2.3.3. Bulbo-üretral bezler (Cowper Bezleri):

Bezelye büyüklüğünde, prostatın altında, üretranın her iki tarafında bulunur. Yakın zamanda boşalma sırasında sıvı salgılarlar. Salgıladıkları açık renkli mukus sıvısı, galaktoz, galaktozamin, galakturonik aşındırıcı, siyalik aşındırıcı ve metilpentozun geniş miktarlarını içerir. Cinsel uyarılma sırasında salgılanır. Boşalmadan önce penisteki üretranın yağlanmasına yardımcı olur.

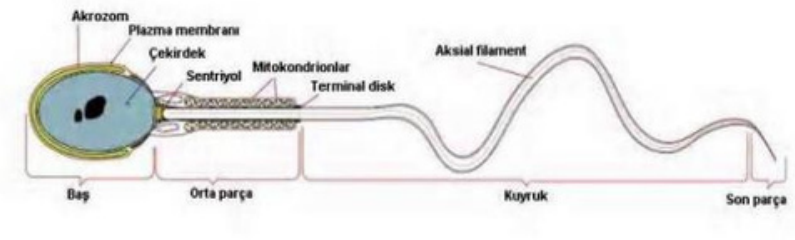
2.2.4. Penis ve Üretra:

Penis, korpus spongiosum, üretra, corpora cavernosa, derin fasya, fasya alba, yüzeysel fasya ve derin dorsal damarlardan oluşur. Ereksiyon sırasında, corpora cavernosa ve spongiosumun vasküler alanları kanla dolar. Bu, sempatik ve parasempatik sinir sistemlerine bağlıdır. Penis dokusu boyunca çok sayıda sinir ucu dağılmıştır 13. Korpus spongiosumdan geçen üretra 8-9 mm çapındadır. Boşalma sırasında semenin vücuttan dışarı taşınmasından sorumludur. İdrar ve semenin geçtiği üretrayı içerir

2.2.5. Spermin yapısı

Spermatogenez yöntemi, temelde benzersiz bir hücre olan spermatozoanın düzenlenmesi içinde tam bir daire çizer.

Gelişmiş bir spermatozoon yaklaşık 60 mikron uzunluğundadır. Spermatozoonun başı düzdür ve 4,5 mikrometre uzunluğunda, 3 mikrometre genişliğinde ve 1 mikrometre kalınlığındadır. Akrozom içinde taşınan kimyasallar, zona pellucida'dan, yani yumurta kabuğundan geçmesine yardımcı olur (WHO ve diğ., 2010; Mack ve diğ.,1983) (Şekil2.5). Kuyruk 45-50 µm uzunluğundadır ve dört bölüme ayrılmıştır: boyun, orta parça, ana parça ve son parça (Mack ve diğ., 1983). Sperm, gelişimini, biri kamçının ortasında ve dokuzu da dış kenarlarda bulunan aksonem adı verilen mikrotübül yapısına çok bağlı olarak alır. Orta parça mitokondri açısından zengindir.



Şekil 2.5. İnsan sperm hücresinin yapısı (Oğuz, 2013).

2.3.İNFERTİLİTE SEPEBLERİ

Son birkaç yıldır kısırlık kliniklerine yapılan ziyaret sayısında bir artış olduğu görülmektedir. Bu artış birçok bileşenden kaynaklanıyor olabilir.

İlk olarak, semen kalitesindeki değişiklikler kısırlık yönetimi ihtiyacını etkileyebilir. Sigara içme (Sofikitis ve diğ., 1995) ve alkol kötüye kullanımı gibi eğilimlerin semen kalitesi için uygunsuz olduğu görülmüştür. Örneğin alkol, azalmış testosteron birleşimi ve emisyonu ve anormal spermatogenez ile ilişkilidir. Tütün kullanımı ayrıca semen profilinde değişikliklere neden olur.

İkinci olarak, cinsel davranışta değişiklikler olmuştur. Cinsel ilişki sıklığında ve cinsel partner sayısında artışlar bilinmektedir. Gebeliği geciktirme seçeneğine ek olarak, kontrasepsiyon kullanımı (mutlaka prezervatif değil) çiftleri cinsel yolla bulaşan hastalıkların (ST'ler) ve fallop tüpleri ve periton hastalıklarının artan sıklığına maruz bırakmıştır ve bu da doğurganlık üzerinde sonuçları vardır. Bu, yaşa bağlı olarak, kalıtsal bileşenler, kromozomal anomaliler, bağışıklık sistemi hastalıkları, sigara kullanımı, yumurtalık cerrahisi, endometriozis, kemoterapi, radyoterapi, pelvik yapışıklıklar, klamidyaya maruz kalma ve diğerleri gibi diğer değişkenlerin de foliküllerin bulunabilirliğini etkilediği anlamına gelir.

Mevcut fikir birliği, erkek faktörünün kısır çiftlerde daha önce şüphelenilenden daha düzenli olarak gösterildiğidir. Geleneksel olarak, erkek kısırlığının belirlenmesi rutin semen testine bağlıdır. Bu, sperm hacmi, konsantrasyonu, hareketliliği ve morfolojisi hakkındaki bilgileri içerir.

2.3.1. Her iki cinsi de etkileyen faktörler

Her iki cinsiyette de olgunluğu etkileyen değişkenler hipogonadizm, hiperprolaktinemi, siliyer disfonksiyon, kistik fibroz, enfeksiyonlar, sistemik hastalıklar ve yaşam tarzı faktörleri/hastalıklarıdır. Zamansız yumurtalık yetersizliği, polikistik over sendromu, endometriozis, rahim miyomları ve endometrial polipler kadın kısırlığında rol oynayabilir. Erkeklerde kısırlık testis ve testis sonrası yetersizlikten kaynaklanabilir. Uzun süre izlenen moo semen hacmi, endokrin bozucu kimyasallar ve akraba evliliği de dahil olabilecek diğer faktörlerdir.

2.3.1.1.İstenmeyen gebeliğin zamanı

Bir bireyin kısıtlanmamış gebelik olasılığını en çok etkileyen hesap, olgunluk sakatlığının ciddiyetini belirleyen istenmeyen gebelik zamanıdır. Gebeliklerin yüzde sekseni, normal aralıklı olarak zengin pencerede ilk altı döngüde gerçekleşir. Adet döngüsünün olgun penceresinde zamanlı cinsel ilişkinin kullanılmasının kendiliğinden gebe kalma olasılığını artırdığı görülmüştür. Gebe kalmayan kalan çiftlerin her %20'sinden biri, sonraki altı döngüde aniden gebe kalacaktır. 12 başarısız döngüden sonra, çiftlerin %10'u kısır olarak tanımlanır, ancak kısıtlanmamış canlı doğum oranları sonraki 36 ay içinde yaklaşık %55'e ulaşacaktır. 48 aydan sonra, çiftlerin %5'i kısıtlanmamış gebe kalma şansı neredeyse sıfır olan sonsuza kadar kısırdır (C. Gnoth ve diğ.,2005).

2.3.1.2. Kısırlığa neden olan cinsel yolla bulaşan hastalıklar

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar, fallop tüpü-peritoneal hasarının başlıca nedenleri arasındadır. Çok sayıda cinsel yolla bulaşan hastalık, kısırlıkla dolaylı olarak bağlantılı olabilir, ancak iki mikroorganizmanın hastalıktan sonra doğurganlık üzerinde herhangi bir eşgüdümlü etkiye sahip olduğu görülmüştür. Bunlar Neisseria gonorrhoeae ve Chlamydia trachomatis'tir (WHO, 1995).

Chlamydia'nın neden olduğu cinsel yolla bulaşan hastalıklar şu anda bakteriyel cinsel yolla bulaşan hastalıkların en önemli nedenidir. Bu canlı, genç kadınlardaki yoğun salpenjitin yaklaşık %60'ına neden olabilir. Fallop tüpü kısırlığı ve ektopik gebelik şansının her bulaşıcı olayla birlikte önemli ölçüde arttığı önerilmiştir (Westrom, 1994); Fallop tüpü-peritoneal kısırlık oranı ayrıca kontaminasyonun ciddiyetiyle de ilişkilidir.

2.3.1.3. Hipogonadizm

Hipogonadotropik hipogonadizme bağlı hipogonadizm, gonadların luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) tarafından yetersiz uyarılmasıyla sonuçlanır, ya hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) yetersiz veya eksik salgılanması ya da hipofiz bozukluğu nedeniyle. Hipogonadotropik hipogonadizmin en önemli nedeni, GnRH salgılayan nöronların ön beyne hareketinin engellenmesidir. Anosmi (Kallmann bozukluğu; KS) ile ilişkili olabilir veya olmayabilir (Hart, 2016). Ailevi santral hipogonadizm, erkeklerde

kadınlardan daha yaygındır; özellikle, Kallmann sendromunun insidansı 1/5000'dir ve belirgin bir erkek baskınlığı vardır (Valdes-Socin ve diğ.,2014).

2.3.1.4. Hiperprolaktinemi

Prolaktin, anovülasyona yol açan gonadotropin salgılanmasını baskılar (Hart, 2016). Erkeklerde hiperprolaktinemi, düşük serum testosteron seviyelerine, kısırlığa ve cinsel bozukluğa neden olur (De Rosa ve diğ., 2003).

2.3.1.5. Siliyer disfonksiyon

Sperm ve embriyo nakli için bir kanal olan fallop tüpleri başarılı siliyer harekete bağlıdır. Fallop tüpünün silleri patojenler veya enfeksiyonlar tarafından zarar görebilirken, sillerin yapısı ve işlevi içindeki temel bir rahatsız edici etki (esansiyel siliyer diskinezi (PCD)) ayrıca tüp naklini devre dışı bırakacak ve ektopik implantasyon ve kısırlığa eğilimi artıracaktır (Hart, 2016). Esansiyel siliyer diskinezisi olan çoğu erkek, yetersiz sperm hareketliliği nedeniyle sperm hareketliliğine yardımcı kısırlık içerir. PCD, 10.000 ila 40.000 canlı doğumda 1 olarak değerlendirilen nadir bir otozomal latent karmaşa olabilir.

2.3.1.6. Kistik fibroz

CF Transmembran İletkenlik Kontrolcüsü (CFTR) kalitesindeki mutasyonlar erkek ve kadın doğurganlığını etkiler. Kistik fibroz (CF), düzensiz vücut sıvısı emisyonu ile karakterize bir durum olabilir. CF, üreme sisteminin epitel hücreleri üzerindeki koordineli bir etki nedeniyle kadınlarda kısırlıkla ilişkilidir. Kalın servikal mukus sperm girişini engeller. Uterin derinliği ve fallop tüpü çalışması üzerindeki etki daha az kritiktir, ancak bikarbonat sindirim sistemi üzerindeki etki fallop tüpü içindeki sperm kapasitesiyle ilgili sorunlara yol açabilir (Ahmed ve diğ., 2013). Kistik fibrozlu erkeklerde genellikle vas deferenslerin içsel yokluğu vardır. Vas deferens ve seminal veziküllerin hipoplazisi karşılıklı veya tek başına meydana gelebilir. Testis gelişimi ve testis düzeni genellikle etkilenmez (Ong ve diğ., 1993).

2.3.1.7. Sistemik hastalıklar

Genellikle sepsis veya ciddi böbrek hastalığı gibi ciddi sistemik hastalıkların implantasyonu engelleyeceğine inanılır. Düzensiz diyabet (Hart, 2016), açıklanamayan kısırlığı veya tekrarlayan düşükleri olan kadınlarda genel popülasyona göre beş kat daha yaygın olan

kontrolsüz çölyak enfeksiyonu (Tersigni ve diğ.,2014), D vitamini eksikliği, dinamik bağışıklık sistemi koşulları ve subklinik hipotiroidizm gibi bir dizi enfeksiyon da azalmış gebelik şansıyla ilişkili görünmektedir (Hart, 2016).

Yoksul diyabet kontrolü (HbA1c ≥ %7), zayıf sperm hareketliliği (azalmış dinamik hareketlilik) ve alışılmadık sperm morfolojisi (çift başlı, dairesel ve uzun sperm hücreleri ve merkezde ve kuyrukta sitoplazmik parçalar) ile tamamen ilişkiliydi. Metabolik bozukluk, karşı direnç, merkezi obezite, dislipidemi, vasküler disfonksiyon, aterosklerotik enfeksiyon ve düşük dereceli inflamasyon gibi birbiriyle ilişkili farklı bileşenlerden oluşan karmaşık bir karmaşa olabilir. Sonuç olarak, bu durum moo sperm sayısına, yetersiz hareketliliğe ve sperm morfolojisinde normdan sapmalara yol açabilir. Yüksek kan ağırlığının, doğrudan veya ilaçların yan etkisi olarak ereksiyon bozukluğuna neden olduğu bilinmektedir .

2.3.1.8. Yaşam tarzı faktörleri/hastalıkları

2.3.1.8.1. Diyet kısıtlaması ve aşırı egzersiz.

Kalori kısıtlaması ve aşırı egzersizin yumurtlama tekrarının azalmasına, yetersiz endometriyal ilerlemeye ve amenoreye yol açtığı bilinmektedir. Kısırlık, gonadotropin bozukluğuna ve yumurtlama bozukluklarına neden olan ve amenoreye neden olmayan eğlence amaçlı hareket seviyelerinde gerçekten izlenebilir (Hart, 2016). Egzersizin semen kalitesini etkilediğine dair çok sayıda kanıt var. Eğlence amaçlı yarışmalarda egzersizin temelde olumlu veya tarafsız etkilerle ilişkili olduğu ortaya çıkıyor. Farklı olarak, uzmanlar kısırlığın potansiyel tehlikelerinin farkında olmalıdır çünkü ciddi şekilde hazırlanmak sperm konsantrasyonunu, hareketli sperm oranını ve morfolojik olarak tipik sperm oranını azaltır (Jozkow ve diğ., 2017). Ayrıca, egzersiz yapan bazı erkekler hipotalamus-hipofiz-gonadal eksenini kısıtlayan ve hipogonadizme yol açan, spermatogenezin yarı yolda veya tamamen gizlenmesinde ortaya çıkan anabolik steroidler alabilir (Semet ve diğ., 2017).

2.3.1.8.2. Stres

Gaskin ve diğerleri (Gaskins ve diğ., 2015), bir grup sağlık görevlisinde, daha uzun saatler çalışmanın (>40 saat/hafta) gebe kalma süresinin uzamasıyla ilişkili olduğunu ve zayıflık veya gerginlik ile azalmış zenginlik arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüştür. Erkeklerde zihinsel itme, semen kalitesini etkiler. Şüphesiz, büyük bir cesaret kırıklığının daha düşük testosteron

seviyeleriyle ilişkili olduğu ve bu şekilde testis endokrin etkileşimlerini ve spermatogenezi etkilediği ortaya çıkmıştır (Jozkow ve diğ., 2012).

2.3.1.8.3. Obezite

Dünya genelinde erkeklerin %13'ü ve kadınların %21'i vücut kitle endekslerine (VKİ) göre şişman olarak sınıflandırılmaktadır (Smurthwaite, N. Bagheri, 2017). Fazla kilolu kadınların kısırlık tedavisinden sonra bile kendiliğinden yumurtlama ve gebe kalma olasılıkları daha düşüktür. Gebe kaldıklarında da düşük yapma riskleri artar ve olumsuz gebelik sonuçlarına yatkındırlar (Best ve Bhattacharya ,2015), Obezite, endokrin, termojenik (Best ve Bhattacharya ,2015), genetik ve cinsel (Best ve Bhattacharya ,2015), mekanizmalar aracılığıyla erkek neslini olumsuz yönde etkileyebilir.

2.3.1.8.4. Sigara içmek

Sigara içmenin hem erkeklerde hem de kadınlarda doğurganlık üzerinde bilinen bir etkisi vardır. Kadın sigara içicilerinde, üreme işlevi, folikülogenez, steroidogenez, embriyo transferi, endometriyal alıcılık, endometriyal vaskülarizasyon, uterus kan dolaşımı ve miyometriyumun her iki grubu etkilenir, çünkü duman yoğun metaller, polisiklik hidrokarbonlar, nitrozaminler ve hoş kokulu aminler içerir (Dechanet ve diğ.,2011). Erkeklerde sigara içmek sperm üretimini, hareketliliğini ve morfolojisini olumsuz etkiler ve DNA hasarı riskinin artmasıyla ilişkilidir (Kunzle ve diğ., 2003).

2.3.1.8.5. Alkol tüketimi

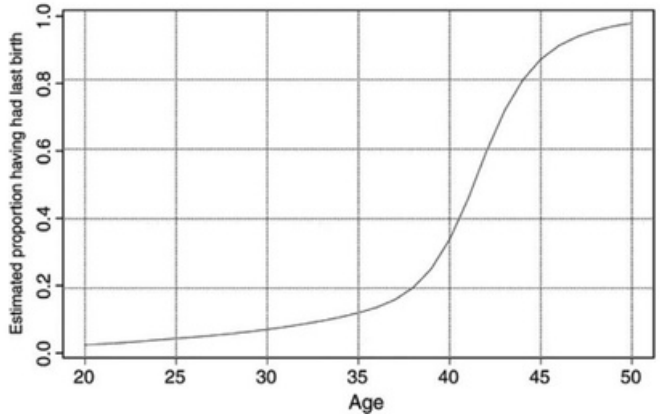
Alkol bilinen bir teratojendir ve gebelik sırasında uzak tutulması gerekirken, doğurganlık üzerindeki etkisi daha az açıktır. İçkinin doğurganlığı engelleyebileceği olası araçlar arasında, östrojende alkolle ilişkili bir artış, folikül uyarıcı hormonun salınımının azalmasına ve yumurtlamanın engellenmesine neden olur (Rossi ve diğ., 2014).

İçkiyi bir inceleme noktası olarak dahil eden çoğu düşünce, en azından doğrudan içki müşterileri arasında sperm sayısı üzerinde kritik bir etki göstermek için sönükleşmiştir. Farklı olarak, sürekli içki kullanıcılarında, spermatogenezin engellendiğine, sperm testlerinin azaldığına ve testosteron seviyelerinin azaldığına dair büyük kanıtlar vardır (Sharpe, 2010).

2.3.2. Kadın Kısırlığının Nedenleri

2.3.2.1. Kadın doğurganlığında yaşa bağlı düşüş

Kadınlar çocuk sahibi olmayı düşünerek eğitimlerine ve kariyerlerine yakın zamanda devam etmeyi seçebilirler ve bu da Batı toplum düzenlerinde çocuk doğurmada önemli bir gecikmeye yol açar (Lutz ve diğ.,2003). Şu anda, ilk doğumdaki normal anne yaşı birçok Avrupa ülkesinde 30'a yaklaşıyor ve birçok kadın ilk çocuklarını 35 yaşında veya daha yaşlı doğuruyor (Eijkemans ve diğ.,2014). Ertelenmiş çocuk doğurma ile ilgili sorun, doğurganlığın azalmasının gerçekten 25-30 yaşlarında başlamasıdır. Ayrıca, çoğu doğal doğurganlık toplumunda kadınlar için son doğumdaki normal yaş 40-41'dir (Eijkemans ve diğ.,2014). 40 yaş civarında gebe kalmayı istemek, sadece daha düşük bir başarı şansı anlamına gelmez, aynı zamanda preeklampsi, hipertansiyon ve diyabet gibi anne gebelik komplikasyonlarının yanı sıra fetal kromozomal anormallikler ve düşük riskini de artırır. Dişi olgunluğunun azalması 30 yaş civarında başlar ve 40 yaş civarında daha belirgin hale gelir. Şekil2.6 yaşa bağlı doğurganlık kaybını göstermektedir.



Şekil 2.6. Son doğum eğrisindeki biyolojik yaş (Eijkemans, M.J., ve diğerleri, Çocuk sahibi olmak için çok mu yaşlısınız? Doğal doğurganlık popülasyonlarından alınan dersler. Hum Reprod, 2014. 29(6): s. 1304–12).

Eijkemans ve ark. (Eijkemans ve diğ.,2014), normal olarak doğurgan bir popülasyonda son doğumdaki kadın yaşlarının dağılımını analiz etti ve olgunlukta yaşa bağlı kaybın 25 yaşında %4,5, 30 yaşında %7, 35 yaşında %12 ve 38 yaşında %20'den kademeli olarak arttığını ortaya koydu. Buradan itibaren hızla 41 yaşında neredeyse %50'ye, 45 yaşında neredeyse %90'a ve 50

yaşında %100'e yaklaşıyor. Yaygın doğurganlık azalması kavramı, yaşa bağlı doğurganlık kaybının fetal yaşam sırasında her iki yumurtalıkta saklanan oositlerin sürekli tüketimi tarafından belirlendiğini, başlangıçta doğurganlıkta bir azalmaya ve ardından menopozun başlamasıyla on yıl sonra sona erdiğini varsayar (Velde ,2002). Üreme yaşının ilerlemesiyle birlikte oosit kalitesinin de bozulduğu, erken folikül kaydının arttığı, yumurtlamanın düzensizleştiği, yumurtlama tekrarının azaldığı ve luteal evre bozukluğunun arttığı ve bunların hepsinin daha düşük gebelik oranlarına yol açtığı iyi bilinmektedir (Hart ,2016). Yaşın oosit üzerindeki olumsuz etkisi, birincil meiotik bölünmeyi normal şekilde tamamlayamama ve muhtemelen ikinci meiotik bölünmeyi yeterince başlatamama ile özetlenebilir. Bu şekilde, döllenmeden sonraki meiotik bölünmenin tamamlanmasından sonra dişi esansiyel çekirdeğinde kalan kromozom sayısı kusurludur. Bu, gebeliğin ilerlemesini öngören normdan ciddi
kromozomal varyasyonlara sahip embriyoların ortaya çıkmasıyla gerçekleşir. Oosit içindeki
kromozomal bölünme sırasındaki anormalliklerin yüksek sıklığı, meiotik çerçevenin veya canlılık üretimindeki mitokondriyal hareketin azalmasından kaynaklanan sitoplazmik olgunlaşmanın doğal bir hayal kırıklığından kaynaklanıyor olabilir. Oosit kalitesine ek olarak,
yaş ayrıca yumurtlama için mevcut folikül sayısını etkiler.

2.3.2.2. Anovülasyona bağlı kısırl

Anovülasyon, folikül gelişiminin ve patlamasının engellendiği ve yumurtanın folikülden salınmadığı bir durum olarak tanımlanır. Anovülasyonun birkaç nedeni ayırt edilmiştir (Franks, 1991). Bunlar, kalıtımsal, bağışıklık sistemi ve kemoterapi gibi diğer bileşenleri sayan içsel yumurtalık hayal kırıklığını içerir. Gonadal kontrole ikincil yumurtalık disfonksiyonu başka bir nedendir. Hiperprolaktinemi ve Kallmann bozukluğu gibi belirli nedenlere ve düşük vücut ağırlığı, aşırı egzersiz, sakin kullanım ve idiyopatik kısırlık gibi işlevsel nedenlere ayrılabilir. Hipogonadizm, bir hipofiz tümörü, hipofiz nekrozu ve trombozun yakınında ortaya çıkar. Polikistik over sendromunda olduğu gibi gonadal işlevde değişiklikler de meydana gelebilir. Yumurtlama başarısızlığından şüphelenilen kadınlarda, anovülasyonun en yaygın nedenleri aşağıdaki durumlardan birinden kaynaklanabilir.

2.3.2.3. Erken yumurtalık yetersizliği

Zamansız yumurtalık yetersizliği (POI), kadınların yaklaşık %1'inde görülür. İki bölümlü olayda ölçülen serum FSH'nin yükselmesinin yakınında, 40 yaş civarında kadın döngüsünün

sona ermesi olarak tanımlanır. Nedenler kalıtsal, doğal, karşı konulamaz (örneğin kabakulak sonrası), bağışıklık sistemi, metabolik (galaktozeminin yakınında biyokimyasal hasar nedeniyle) veya kanser tedavisi veya ameliyatı sonrası olabilir. POI'nin en yaygın genetik nedeni belki de Turner sendromudur. POI'nin bir diğer yaygın genetik nedeni, kırılgan X kromozomunda zihinsel geriliğe yatkınlık oluşturan bir mutasyondan kaynaklanır. Toplam bir değişiklik (>200 CGG tekrarı) zihinsel geriliğe ve otizme neden olurken, 55 ila 200 üçlü tekrarın yakınlığı zamansız yumurtalık yetmezliğine neden olur (Hart, 2016). POI, antral folikül sayısındaki azalma ile karakterizedir. Dolaşımdaki anti-Müllerian hormonunun (AMH) ölçümü, granülosa hücrelerinden boşaltılan yumurtalıklardaki intralezyonel ve pre- intralezyonel foliküllerin sayısını yansıtır. Serum konsantrasyonu daha sonra yumurtalıklardaki oluşan folikül sayısına karşılık gelir, bu nedenle AMH yumurtalık olgunlaşmasının bir belirteci olarak kabul edilmiştir.

2.3.2.4. Hiperprolaktinemi

Prolaktin ölçümündeki farklılıklar, hastanın östrojen konsantrasyonlarına bağlı olarak öngörülebilir; bu şekilde, östrojen eksikliği koşullarında, 20 ila 25 ng/ml değerleri normal kabul edilirken, östrojen konsantrasyonları daha yüksekse, normal konsantrasyonlar 30 ila 40 ng/ml'dir (Linton, 1982). Prolaktin, gastrointestinal ilaçlar, antidepresanlar, antipsikotikler ve antihipertansif ilaçlar gibi maddelerin yanı sıra hoş olmayan koşullar, aşırı egzersiz, yüksek protein alımı, göğüs travması, ameliyat, cinsel ilişki ve diğer faktörlerden dolayı yükselmiş prolaktin konsantrasyonları meydana gelebileceğinden, yüksek bir salgılama duyarlılığına sahip bir hormon olabilir. Yükselmiş prolaktin seviyeleri gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınım atışlarını değiştirir ve dolaşımdaki prolaktin konsantrasyonlarına bağlı olarak, luteal faz yetersizliği, yumurtlamama ve amenore gibi klinik belirtiler ortaya çıkabilir. Yükselmiş prolaktin seviyeleri olan her kadın için tiroid fonksiyon testi gereklidir, çünkü hipotiroidizm genellikle yükselmiş prolaktin konsantrasyonlarıyla ortaya çıkar (Blackwell, 1992).

2.3.2.5. Hipogonadizme bağlı hipogonadizm

Bu durum, estradiol konsantrasyonlarının 40 pg/ml'nin altında olması ve folikül uyarıcı hormon (FSH) ve yumurtalık uyarıcı hormon (LH) konsantrasyonlarının moo olmasıyla gösterilir. Kilo

bozukluklarında ve aşırı egzersizde görülür. İdiyopatik olabilir veya hipofiz veya hipotalamik bozukluktan kaynaklanabilir.

2.3.2.6. Hipergonadotropik hipogonadizme bağlı hipogonadizm

Plazma FSH konsantrasyonları, tekrarlanan tahminlerde 20 mIU/ml'den fazla olabilir. Genellikle, zamansız yumurtalık hayal kırıklığı yaşayan 40 yaşından büyük hastalarda, güvenli yumurtalıkları olan hastalarda veya genetik bozuklukları olan hastalarda normaldir.

2.3.2.7. Polikistik over sendromu

Bu genellikle kadınlarda en yaygın endokrin bozukluktur ve anovülasyonun en yaygın nedenidir ve kadın nüfusunun %5-10'unu etkiler (Franks , 2008). Polikistik over bozukluğu olan bayanlarda çok çeşitli klinik belirti ve bulgular görülebilir; her durumda, anovülasyon ve hiperandrojenizm bu hastalıktaki en sık görülen durumlar olarak kabul edilir.

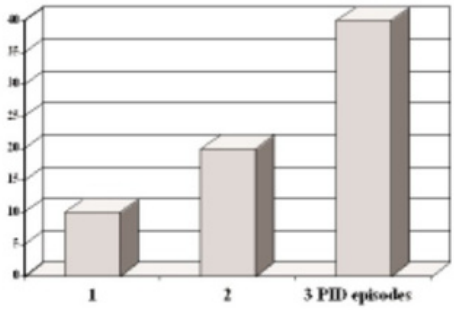
Bu sendromun yakınlığı insülin direnciyle ilişkilendirilmiştir ve obezite PCOS ile ilişkili metabolik ve yumurtlama disfonksiyonunun kötüleşmesiyle ilişkilendirilmiştir ve kilo kaybının yumurtlamayı yeniden sağladığı ve hiperandrojenizmi azalttığı bulunmuştur (Consignan ve diğ., 2003). Genişlemede, fenotipteki ırksal/etnik çeşitlilik, yaşam tarzının ve sosyal değişkenlerin PCOS'un metabolik sonuçlarında muhtemelen rol oynadığını öne sürmektedir (Merkim ve diğ., 2016).

Kısırlıkla ilişkili otoimmünite kavramı tartışmalıdır. Kadınlarda otoimmünite genellikle yumurtalık doku bileşenlerine karşı antikorların yakınlığıyla ilişkilidir. Kadınlarda, kısırlıkla ilişkili otoimmünitenin en yaygın olarak kabul edilen nedeni erken yumurtalık yetmezliğidir. Bu durum, 40 yaş civarında aylık döngünün durması ve bunun sonucunda dolaşımdaki gonadotropinlerde artış olması olarak tanımlanır. İnsidans, menopoz sonrası kadınlarda %2 ila %10 arasında ve genel nüfusta %1 ila %3 arasında değişir ve vakaların %66'sında normalden farklı bağışıklık sistemi değişiklikleri bulunur. Bu şekilde, erken yumurtalık yetmezliği romatoid artrit, miyastenia gravis, psödohipoparatiroidizm, Addison hastalığı ve tiroid bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. Erken yumurtalık yetmezliği ayrıca birden fazla otoimmün endokrin sendromunun bir parçası olabilir.

2.3.2.8. Tuboperitoneal kısırlık

Tubopitoneal faktörler kısırlığın nedenlerinin yaklaşık %30'unu oluşturur. Fallop tüplerinin kapasiteleri, yumurtanın tutulması için kirpikli epitelin uyanıklığına yakından bağlıdır. Döllenme,dış sonuç veya ampuller bölümde gerçekleşir. Tüpler ayrıca erken embriyonik gelişmeyeve fetüsün uterus boşluğuna geçişine katılır. Bu nedenle, tüplerdeki herhangi bir anatomikveya işlevsel değişiklik kısırlıkla ilişkilidir. Bunlara enfeksiyona, pelvik inflamatuar hastalığa(PID), önceki ameliyatlara veya endometriozise bağlı pelvik yapışıklıklar dahildir (Şekil 2.7).

Genital kontaminasyonlar, fallop tüpü-peritoneal hasarının en önemli nedenlerinden biridir. Cinsel yolla bulaşan birçok hastalık dolaylı olarak kısırlıkla ilişkilendirilebilir, ancak sadece iki tür mikroorganizmanın kontaminasyondan sonra olgunlaşma üzerinde herhangi bir koordineli etkiye sahip olduğu görülmüştür.



Şekil 2.7. Pelvik inflamatuar hastalık ataklarının sayısı tüp-peritoneal infertilitenin yüzdelik insidansıyla ilişkili (Westrom, 1994).

2.3.2.9. Endometriozis

Endometriozis ile kısırlık arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Kısırlık oranının kısır hastalarda (%48) doğurgan hastalara (%5) göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Endometriozisli hastalarda kısırlığı açıklamak için anatomik değişiklikler, anovülasyon ve luteal evre değişiklikleri sayılarak birkaç durum önerilmiştir.

Endometriozis ve eklerin yakınlığı şüphesiz normdan anatomik farklılıklara neden olur, koryonik villus gelişimini sınırlar ve tüpleri engeller veya prepus stenozuna neden olur. Distal tubal obstrüksiyon genellikle yapışıklıklarla ilişkilidir, proksimal obstrüksiyon ise

genellikle intramural endometriozis odakları veya peritoneal lezyonların invaziv büyümesiyle ilişkilidir (Tablo2. 1).

Tablo 2.1. Endometriozisli hastalarda kısırlığın önerilen mekanizmaları (Vander ve Wyns, 2018).

Dysfunction	*Defective changes*
Ovarian function	Prolonged follicular phase Reduced rate of follicular growth Reduced pre-ovulatory follicle size Reduced pre-ovulatory serum oestradiol concentration Disordered and impaired LH surge Disordered early luteal phase patterns of oestradiol and progesterone Luteinized unruptured follicle
Tubal function	Alterations in normal tubo-ovarian relationships Hydrosalpinges Alterations in tubal motility by prostaglandins with accelerated tubal motility
Sperm function	Phagocitosis by macrophages
Fertilization - embryo defects	Impaired fertilization Embryo toxicity, impairs early embryo development
Endometrial defects	Luteal phase defects Endometrial antibodies Implantation defects
Early pregnancy failure	Abnormal embryos Immune reaction Auto-santibodies Cytokines (interleukin I)

Fallop tüplerinin histerosalpingografi ve laparoskopi incelemesi için kullanılan alternatif bir prosedürdür. Bir kişi için enfeksiyon ve kanamadan kaynaklanan minimal komplikasyonlarla fallop tüplerinin ve uterus boşluğunun açıklığını değerlendiren bir ayakta tedavi prosedürüdür ve fallop tüplerinin, tubal çapının ve mukozanın açıklığını değerlendirirken çok faydalıdır.

2.3.2.10. Rahim kısırlığı

Hem içsel hem de edinilmiş çok çeşitli uterus anormallikleri kısırlık veya tekrarlayan düşüklerle ilişkilendirilmiştir. Vakalar arasında içsel mutasyonlar, intrauterin ilaç maruziyeti, submukozal miyomlar, polipler ve uterus yapışıklıkları bulunur.

Böyle bir ilişki kesinlikle gerçek olsa da, bu durumlar gebeliğin ilerlemesiyle eş zamanlı olarak da ortaya çıkabilir ve nedensel bir ilişki kurmayı zorlaştırır. Bunun nedeni muhtemelen kısırlık hastalarında bu bulguların tekrarlaması hakkında bilgi ihtiyacı olabilir. Bu tür değişiklikler ara sıra ele alma ve fiziksel muayene ile tanınır.

Değerlendirme için ilk yöntem histerosalpingografidir. Laparoskopi genellikle doğuştan gelen değişiklikler durumunda bilgiyi tamamlar. Histeroskopi aynı cerrahi prosedürde uterus boşluğu kusurlarının değerlendirilmesine ve düzeltilmesine olanak tanır. Ultrason, histerosalpingografi ve çekici yankı görüntüleme (MRI), uterus değişikliklerini analiz etmede yardımcı olur ve

rejeneratif çerçeve gelişiminin içsel deformitelerini incelemek için kritik bir hedef olan idrar yolu hakkında veri sağlar.

2.3.2.11. Rahim miyomları

Rahim miyomları, kadın rejeneratif çerçevesinin en yaygın tümör türüdür. Kısırlıktaki rolleri kusurlu olmasına rağmen, bugüne kadar yapılan çalışmalar anatomik alanın üreme sonuçlarıyla ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir. Uterin miyomlarının doğurganlığı nasıl etkilediğine dair birkaç olası bileşen ayrıntılı olarak açıklanmıştır, örneğin endometrial boşluğun anatomik bozulması, düzensiz uterus kontraktilitesi, azalmış endometrial kan temini ve değişmiş endometrial alıcılık (Siristatidis ve diğ.,2016). Rahim miyomları koyu tenli kadınlarda daha baskındır ve koyu tenli kadınlarda miyom sayısı giderek artabilir (Jacoby ve diğ., 2010).

2.3.2.12. Değişken sperm göçü

1888'de Marion Sims, yumurtlama öncesi servikal mukus ile sperm hareketliliği arasındaki etkileşimi tasvir etti. Sperm hareketinin düşünülmesi, intercut'ın uygun olup olmadığına, servikal mukus ve semenin kalitesine ve bunlar arasındaki etkileşimlere karar verir. Mukusun bileşenleri, döngü boyunca niteliksel değişiklikler gösteren su, elektrolitler ve proteinlerdir.

Östrojen hormonları, spermin toplanması ve yeniden konumlandırılmasında hayati bir rol oynar ve yumurtlama öncesi mukus bu aktiviteyi maksimum düzeyde artırır. Spermler vajinal kese içinde tutulduktan sonra, 180 saniye içinde servikal mukusla karşılaşır ve serviks, yukarı doğru hareket etmeye devam eden sperm için bir rezervuar haline gelir (önce hızla ve sonra kademeli olarak) üreme yolunun geri kalanına.

Mukus ve semen arasındaki bu ilişkiyi değerlendirmenin yolu öncelikle post-koital test veya SimmsHubner testidir.

Test temeldir ve kısırlık için kliniğe gelen çiftlerin yaklaşık %10'unda görülen sperm hareket değişikliklerinin keşfedilmesine izin verir. Tipik bir sonuç, yüksek amplifikasyon altında periovulatuar vücut sıvısının tek bir minik alanında 10 hareketli spermin izlenmesiyle belirlenir. Yeterli servikal mukus ve normal bir semen testi varlığında sonuç zayıfsa, mukus ve semen arasındaki ilişkinin araştırma tesisi testi (Kremer testi) yapılabilir veya erkek veya kadın nedenlerinin yakınlığını belirlemek için çapraz test kullanılabilir.

2.3.3. Erkek Kısırlığının Nedenleri

2.3.3.1. Boşalma Disfonksiyonu

Boşalmada birkaç belirgin değişiklik türü vardır. Anoreksiya, tam veya eksik kemik iliği rezeksiyonu geçiren hastalarda olduğu gibi yaralanma nedeniyle boşalmanın olmaması veya retroperitoneal lenf nodu rezeksiyonu durumunda olduğu gibi tıbbi nedenlerle veya antihipertansif ilaçlar, antidepresanlar, antipsikotikler vb. kullanımı nedeniyle farmakolojik nedenlerle veya diyabet gibi metabolik nedenlerle veya zihinsel nedenlerle boşalmanın olmamasıdır. Retrograd boşalma ayrıca yaralanma nedeniyle veya terapötik nedenlerle veya farmakolojik, metabolik veya zihinsel nedenlerle de olabilir. Tatmin edici vajinal tohumlamaya izin vermeyen zamansız boşalma, sistemik bir neden olarak farklı skleroz vakalarında meydana gelebilir. Prostatit gibi iltihaplar nedeniyle de ortaya çıkabilir. En yaygın neden zihinseldir.

2.3.3.2. Varikosel

Sağlıklı, genç erkeklerde varikosel görülme sıklığı %10 ila %25 arasındadır. Dünya Refah Örgütü'ne (1992) göre varikosel normal semenli erkeklerin %11'ini ve anormal semenli erkeklerin %25'ini etkiler.

Varikosel açıkça spermatogenezi etkiler ve anormal semenle açık bir ilişki gösterir (WHO, 1992a); ancak, bileşenler henüz belirlenmemiştir. Sıcaklık kontrolünün başarısızlığı ve buna bağlı sıcaklık artışının varikoselin yakınında sperm kalitesinin zayıflamasıyla bağlantılı olabileceği kesindir.

Varikoselin patofizyolojisi ne olursa olsun, dinamik testis hasarına neden olduğuna dair yeterli kanıt vardır ve olası araçlar arasında metabolitlerin böbrek üstü bezlerine reflüsü, azalmış oksijen konsantrasyonu ve artan karbondioksit, laktik asit ve noradrenalin konsantrasyonları bulunur.

2.3.3.3. Aksesuar bezlerinin enfeksiyonu

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar anormal semenle sonuçlanabilir; cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların bulaşması son derece etnik ve sosyal olarak bağımlıdır. Örneğin Asya'da oran %3 iken Afrika'da karşılaştırma değeri %12,2'dir (Rowe, 1988).

Örneğin, bel soğukluğu seminal kanalların tıkanmasına yol açabilir. Erkeklerde, klamidya kadın partnerin fallop tüplerinin tıkanmasına neden olabilir. Semen kontaminasyonunun bir sonucu, oksijene reaktif maddelerde bir artışla ilişkili olabilen genişlemiş bir lökosit neslidir. Bu maddelerin genişlemiş seviyeleri, serbest gebelikte ve tüp bebekte (IVF) sorunlarla ilişkilidir. Lökositlerin, bu tür artışlara alışılmadık spermler de neden olabilse de, oksijene reaktif maddelerin ılımlı bir şekilde üretilmesine yol açabileceğini akılda tutmak önemlidir.

2.3.3.4. Testis yetersizliği

Testis disfonksiyonu, spermatogenez karmaşalarının en yaygın nedenidir (Jungwirth ve diğ., 2012). Testis disfonksiyonu, konjenital, edinilmiş veya idiyopatik testis yetmezliği olarak ayrılabilir.

İçsel hayal kırıklığı, anorşidizm, testis disjenezi ve inmemiş testisler şeklinde kendini gösterebilir. Normdan kalıtsal varyasyonlar da doğuştan hayal kırıklığına neden olabilir. Birkaç düşünce, beyaz erkeklerin inmemiş gonadlara sahip olma olasılığının esmer erkeklerden çok daha yüksek olduğunu ayrıntılı olarak açıklamıştır; diğer düşünceler hiçbir karşıtlık belirtmemiştir (McGlynn ve diğ., 2006). Normdan en yaygın iki kalıtsal varyasyon Klinefelter bozukluğu (47 XXY) ve Y kromozomu delesyonudur.

2.3.3.5. Posttestiküler işlev bozukluğu

Posttestiküler kırıklık, boşalma bozukluğundan veya sperm iletimindeki engelden kaynaklanır. Engel, epididim, vas deferens veya boşalma kanalında bulunabilir ve edinilmiş veya konjenital olabilir (Lee, 2012). Epididimal engel, posttestiküler kırıkların en yaygın nedenidir. Edinilmiş formlar arasında, epididimal kontaminasyona ikincil olanlar en yaygın olanlardır. Edinilmiş vas deferens engeli, kontaminasyon, vazektomi veya fıtık onarımının sonucu olabilir (Jungwirth ve diğ., 2012).

Vas deferenslerin doğuştan gelen yokluğu (CBAVD), 1600 erkekten 1'inde ve kistik fibrozlu (KF) çoğu erkekte bulunur (Oates ve Amos, 1994) Sinüzit-kısırlık sendromu olarak da adlandırılan Young sendromu, genital yol boyunca sperm taşınmasının işlevsel tıkanıklığı nedeniyle bronşektazi, sinüzit ve azospermi gibi semptomların nadir bir kombinasyonudur (Handelsman ve diğ.,1984).

Ejakülatör kanal tıkanıklığı, arka testis hayal kırıklığı vakalarının %1-3'ünde bulunur (Meacham ve diğ., 1993). Bu engeller kistik veya post-inflamatuar olarak sınıflandırılabilir. Kistik engeller kural olarak içseldir (Müllerian kanal kisti veya ürogenital sinüs/sinüzoidal kistler) ve boşalma kanalları arasında prostatın ortasında bulunur (Pryor ve Hendry, 1991). Boşalma kanalının iltihap sonrası engeli çoğunlukla üretra prostatitine yardımcıdır. Boşalma kanallarının veya seminal veziküllerin içsel veya edinilmiş toplam engelleri genellikle azalmış semen hacmi, azalmış veya azalan seminal fruktoz ve asidik semen pH'ı ile ilişkilidir (Jungwirth ve diğ., 2012).

2.3.3.6. Sistemik ve tıbbi nedenler

Yüksek sıcaklıklara maruz kalan uzmanlarda ve mümkün olduğunca sık buhar banyosu yapanlarda, yüksek sıcaklıklara maruz kalmanın testis yetmezliğinin bir nedeni olduğu varsayılmıştır.

Ayrıca, elektrik kaynakçıları, radyologlar veya yayın iletişim donanımıyla çalışan kişiler tarafından yutulan iyonlaştırıcı ve yüksek frekanslı elektromanyetik radyasyonu da içeren farklı şekillerdeki radyasyonun zenginlik üzerindeki etkileri hakkında iddialar yapılmıştır (Weyandt ve diğerleri, 1991; Larsen ve diğerleri, 1991). İnorganik kurşun, kadmiyum, cıva, manganez, altı değerlikli krom, pestisitler, organik çözücüler, anestezik gazlar ve plastik parçacıklarla çalışan veya bunlara maruz kalan kişiler de testis fonksiyonunda az veya çok şiddetli değişiklikler geliştirme riski altındadır.

2.4. GENETIK VE İNFERTİLİTE

Kısırlığa yol açan kalıtsal bozukluklar ayrıca üreme dışı organları da etkileyebilir. Bir örnek, pankreas kistik fibrozunun yumuşak bir şekli olan seminifer kanalların bilateral agenezisi. Başka bir örnek, diğer solunum kamçı hastalıklarıyla birlikte bulunabilen lifli kılıf displazisidir (Brugo ve ark., 1997). Kısırlıklarının kalıtsal bozukluklardan kaynaklanması durumunda, normdan sapmayı gelecek nesillere aktarabilirler. Bu antikorların yakınlığı nedeniyle sperm nakli veya döllenme etkilendiğinde (Tablo 2.2). Erkeklerde, antisperm antikorları seminal plazma ve kanda sperme gösterilebilir ve takip edebilir. Kadınlarda, antisperm antikorları

servikal vücut sıvısında, genital sıvılarda ve kanda gösterilebilir. Antisperm antikorlarının sıklığı kısır erkeklerde yaklaşık %9 ve kısır kadınlarda %13-15'tir. İnfertil çiftlerin

değerlendirilmesi sırasında antisperm antikorlarının yakınlığı, postkoital testte veya değerlendirme semen çizelgesinde anormalliklerle ortaya çıkar. Gebelik tanısı açısından, gebelik antikor titresine ve gebelik aramasının süresine bağlıdır.

Tablo 2.2. Antisperm antikorlarının etki yerleri (Brugo ve ark., 1997).

Sperm transport
- Clumping and agglutination in seminal plasma
- Inhibition of migration through cervical canal
- Slowed forward progression of sperm in uterus
- Sperm destruction by complement activation in uterus

Gamete interaction
- Inhibition of sperm capacitation and acrosome reaction
- Inhibition of sperm attachment, binding, and penetration of zona pellucida
- Inhibition of sperm fusion with oocyte vitelline membrane
- Inhibition of sperm activation and pronuclear formation

Embryo development
- Inhibition of fertilized oocyte cleavage
- Direct action against developing embryo to reduce viability

2.4.1. Genetik ve kadın kısırlığı

Kadınlarda, bunlar cinsiyet kromozomu anormallikleri, genetik değişiklikler ve diğerleri olarak ayrılabilir (Tablo 2.3).

2.4.1.1. Kadın doğurganlığını etkileyen kromozomal anormallikler:

2.4.1.1.1. Turner sendromu (45X): Cinsiyet kromozomu anormallikleri. Bu sendrom, ilk olarak 1930 yılında gonadal displazi, ulnar eğrilik ve kısa boyunlu kısa kadınlarda tasvir edilmiştir. Bu bozukluk, tek bir iptalden (45X) adet ve gebelik düzensizlikleriyle ilişkili yarı silinmelere kadar uzanan normdan birkaç X kromozomu varyasyonuyla sabittir (Lippe, 1991). Çeşitli X kromozomu çeşitlerinin oranı 1: 2000 canlı doğum olarak değerlendirilir. X kromozomunun yarı iptallerinden birkaçı, normal Turner bozukluğunda meydana gelen X kromozomunun kısa kolunun silinmesini ve Turner bozukluğunun tüm damgalarından arınmış temel amenorede meydana gelen uzun kolun silinmesini içerir. X kromozomunun uzun kolunun

yarı silinmesi, dahil edilen kromozomal bölgeye bağlı olarak belirgin klinik görünümler geçirir. Farklı genetik değişiklikler dişi üremesini etkileyebilir.

Tablo 2. 3. Kadın kısırlığının genetiği (Brugo-Olmedo ve diğ.,2001).

Alterations in the X chromosome	
	Turner syndrome
	Primary amenorrhoea
	Irregularities in the menstrual cycle
Gene mutations affecting female reproduction	
ZFX	Shorter reproductive life
FRAXA	Premature ovarian failure
GnRH gene	Kallman's syndrome
Gene mutations in sex steroidal hormones	
StAR	Cholesterol transport
CYP 11 A	P450 scc
CYP 17	P450 c17
CYP 19	Aromatase
SDR 5A	α-reductase
Gene mutations in adrenal steroids	
CYP 21	p450 c21
CYP 11 B1	p450 c11
Mutations in nuclear hormone receptors	
SF-1	Development and differentiation of reproductive system
DAX-1	Congenital adrenal hypoplasia and hypogonadotrophic hypogonadism
Oestrogen receptor	
Androgen receptor	

Diğer belirtiler farklı anatomik ve fizyolojik seviyelerde ortayaçıkabilir.

2.4.1.1.2. Kalmann sendromu: GnRH kalitesi içinde, Kal kalitesinöronların koku plakasından beyne hareketini sağlayabilir ve kalıtsal değişiklikler koku soğanının yetersiz iyileşmesine yol açar (Hardelin, 1993). Bu, kısır hastaların %7'sinde GnRH reseptöründe mutasyonlar, gonadları ve reseptörlerini kodlayan niteliklerde değişiklikler içeren sözde Kallmann bozukluğunun kökü olabilir. Seks steroid hormonlarının sentezinde yer alan çeşitli faktörleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar kısırlığa yol açabilir.

2.4.2. Genetik ve erkek kısırlığı

Genetik olarak, erkek kısırlığı tek bir nitelik deformitesinden veya kromozomlardaki sayısal temel bir kusurdan kaynaklandığı şeklinde sınıflandırılabilir. Kusur hormon üretimini etkiliyorsa, pretestiküler bir kusur vardır. Gen yetmezliği spermatogenezi etkiliyorsa, bir testiküler faktör olmalıdır. Öte yandan, deformite sperm taşınmasını etkilediğinde, neden post-testiküler bir figürle ilgilidir. Bir kalite veya kalıtsal karışıklık spermi etkiliyorsa, spermle ilgili bir figür olmalıdır.

Erkek kısırlığına neden olan tek kalite terkleri, aynı lokustaki bir aleldeki veya iki aleldeki değişikliklerden kaynaklanır.

Deformitenin kalıtımı, anosmi ile oluşan ve tek taraflı böbrek displazisi ile ilişkili olabilen hipogonadizmden kaynaklanan bir tür hipogonadizm olan Kallmann bozukluğunda baskın veya gizli olabilir. Bu, X kromozomu çekinik bir durumdur. Hipotalamusun GnRH agonisti üzerinde etki edememesi, kalitedeki bir deformiteden kaynaklanıyor olabilir. Nöronların koku plakasından diensefalona hareketini sağlayabilen proteini kodlar, bu nedenle etkilenen hastalarda aşırı azoospermi veya oligospermi görülür.

2.4.2.1. Erkek doğurganlığını etkileyen kromozomal anormallikler:

Sayısal ve yapısal. Genellikle ebeveynlerin germ hattındaki mutasyonlardan kaynaklanan yeni kromozomal hastalıklardır.

2.4.2.1.1. Klinefelter sendromu: En yaygın kromozomal anormallik, literatürde bildirilen birincil kromozomal anormallik olan ve saf veya mozaik olabilen Klinefelter bozukluğudur. Oranı 1:1000 canlı doğum ve spontan düşüklerden kaynaklanan 1:300 fetüstür. Kısır erkeklerde sıklığı yaklaşık %1-2'dir, ancak azoospermik popülasyonda yaklaşık %7-13'tür.

Pubertal öncesi fenotip normaldir, ancak ergenlikten sonra en belirgin özellikler sabit kıvamlı bilateral testis atrofisi, ikincil cinsel özelliklerin bozulması ve bazen bir miktar disleksi ve hatta zihinsel geriliktir. Klinefelter hastaları, germ hücrelerinin tamamen yokluğu nedeniyle genellikle steril olarak tasvir edilir. Semen incelemesi sıklıkla azoospermiyi ortaya çıkarsa da, birkaç Klinefelter erkeğinde spermatogenez ile kalan tek odaklar olabilir. Klinefelter hastalarındaki birkaç sperm hücresinin spermatogenezi tamamlayarak sperm geliştirme düzenlemesine doğru ilerleyebildiği düşünülmektedir. Vakaların yarısında erkeklerde meme büyümesi, yüksek FSH ve LH konsantrasyonları ve düşük testosteron ölçümleri görülür) Brien ve diğ, 2023).

2.4.2.1.2. Kartagener sendromu (hareketsiz silia sendromu): Bu genetik olarak heterojen bir sendromdur. Kartagener sendromu bronşektazi, sinüzit, tekrarlayan orta kulak enfeksiyonları ve organ inversiyonu ile karakterizedir. Sperm kamçılarında dinein kollarının olmaması spermdeki adenozin trifosfat moleküllerinin parçalanmasını önleyerek kamçıları hareketsiz hale getirir. Dönüşüm kromozom 1'in kısa kolunda meydana gelebilir. Kas distrofisi kromozom 19'un uzun kolundaki kalıtsal bir dönüşümden kaynaklanır. Hastaların yaklaşık %80'inde birkaç çeşit testis atrofisi vardır. Androjen soğukkanlılığı, ayrıca feminize

kriptorşidizm olarak da bilinir, dolaşımdaki androjenlerin aktivitesini engelleyen androjen reseptörlerinde bir değişiklik olabilir (Ciancio ve diğ., 2015).

2.4.2.1.3. Noonan Sendromu: Sendrom, PTPN11, SOS1, RAF1 ve RIT1 gibi hücre gelişimini yönlendirmeye bağlı birkaç nitelikteki kalıtsal mutasyonlardan kaynaklanır ve kromozom sayısındaki bir kusurdan kaynaklanmaz. Başka bir deyişle, kromozomal bir bozukluk değil, kromozomal yapının tipik olduğu ancak kalıtsal değişikliğin belirtilerin ortaya çıkmasına yol açtığı genetik bir bozukluktur. Turner sendromunun erkek eşdeğeridir. Kadınlarda hastalar kısa boy, lenfödem, düşük kulaklar, kısa boyun, eğri dirsekler ve kalp hastalığından muzdariptir. Erkeklerde görülme oranı 1:2500'dür. Çoğu hasta testis atrofisinden muzdariptir (Reynolds ve diğ., 2025).

2.4.2.1.4. Çift Y Sendromu (XYY Sendromu): Erkeklerde ek bir Y kromozomu olduğunda oluşan ve kromozom denklemini tipik denklem 46, XY yerine 47, XYY yapan genetik bir bozukluktur. Bu sendroma sahip erkekler görünüşte sağlıklıdır. Bu bozukluk 1:1000 oranında görülür. Bu erkeklerde kişilik bozuklukları ve hatta antisosyal kişilik riski daha yüksek olabilir. Bu hastaların birkaçında oligospermi vardır, ancak birçoğunda sıradan sperm vardır. Düzensiz çocuk sahibi olma riski düşüktür, çünkü ek Y kromozomu germ hattında erken kaybolur ve bu nedenle bir sonraki nesle aktarılmaz.

2.4.2.1.5. AZF delesyon sendromu: Bu, Y kromozomunun bir kısmının AZF (Azoospermi Faktör Bölgeleri) olarak bilinen bir bölgede yanlış yerleştirildiğinde oluşan ve Sertoli hücreli bozukluktan (SCOS) hipospermiye kadar uzanan sperm üretimini ve testis histolojik özelliklerini etkileyen ve erkek kısırlığına yol açan genetik bir durumdur. Oligospermili erkeklerin yaklaşık %10'unda ve kalıtsal azoospermili hastaların %15'inde Y kromozomunun uzun kolunda bulunan azoospermi figüründe (AZF) bir iptal vardır (Reijo ve ark., 1996). Şimdiye kadar Y kromozomunun uzun kolunda bulunan ve azoospermi karakteri için aday olan birkaç kalite düzenlemesi tanımlanmıştır (Gezdirici ve diğ., 2022).

Y kromozomundaki delesyon tipleri ve doğurganlık üzerindeki etkileri:

Y kromozomunda sperm üretimini etkileyen üç ana bölge vardır:

1. AZFa delesyonu:

ospermin tamamen yokluğuna (azoospermi) yol açar.

oson derece nadirdir ve kural olarak olgunluğun tedavisi veya geri kazanılması olasılığı yoktur.

2.AZFb delesyonu:

oayrıca semende spermin tamamen yokluğuna yol açar. o testis biyopsisi ile sperm çıkarma şansı son derece düşüktür.

3. AZFc delesyonu:

o bu türlerin en yaygın olanıdır.

o az sperm sayısına (oligospermi) veya sperm eksikliğine (azoospermi) yol açar.

o bazı durumlarda az sayıda sperm bulunabilir ve gebeliği gerçekleştirmek için sahte tohumlama (ICSI) kullanılabilir.

2.5. RIF (TEKRARLAYAN İMPLANTASYON BAŞARISIZLIĞI)

2.5.1.Tanımı

Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlığı (RIF), Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği tarafından üç farklı embriyo transferinden 5 hafta sonra ultrasonda gebelik kesesinin bulunmaması olarak tanımlanmaktadır. Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı, yardımcı döllenmede (IVF veya ICSI gibi) tekrarlanan çabalardan sonra embriyoların endometriuma etkili bir şekilde yerleşemediği bir durum olabilir.

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı, IVF yoluyla başarılı bir şekilde çocuk sahibi olma şansı üzerinde kritik bir etkiye sahiptir. Enfeksiyonun patofizyolojisi belirsizdir ve semptomatik veya tedavi kriterleri konusunda klinisyenler veya akademisyenler arasında bir fikir birliği yoktur. Her durumda (Kamel, 2013). Yardımcı üreme teknolojilerindeki gelişmelere rağmen birden fazla embriyo implante olamaz. Endometriyal reaksiyon, IVF başarısızlığında önemli bir faktör olabilir (Fasouliotis ve diğ., 2003)

RIF'i tanımlamak için yaygın kriterler şunlardır:

• 3 veya daha fazla başarısız embriyo transferi girişimi.

•Başarılı bir gebelik olmadan transfer edilen 4-6 yüksek kaliteli embriyo.

2.5.2.Tekrarlayan implantasyon başarısızlığının nedenleri:

2.5.2.1. Embriyo ile ilgili faktörler:

o Embriyolarda kalıtsal bozukluklar.

o Fetüsün kalitesi yetersiz.

2.5.2.2. Uterin faktörleri:

o Uterin anomalileri (uterin septumu veya miyomlar gibi).

o Uterin astarının yetersiz perfüzyonu veya embriyoları uygun şekilde alamaması.

o Uterin astarının kronik tahrişi.

2.5.2.3. Bağışıklık ve pıhtılaşma faktörleri:

o Embriyo reddine yol açan bağışıklık sorunları.

o Antifosfolipid bozukluğu gibi kan pıhtılaşma bozuklukları.

2.5.2.4. Hormonal ve çevresel nedenler:

o Tiroid bozuklukları.

o Yüksek prolaktin.

o Karşı direnç ve polikistik over bozukluğu. Semptomatik ve tedavi stratejileri:

• Fetus kromozomal testleri (PGT-A).

• Rahim ultrasonu veya MRI.

• İmmünolojik ve kan pıhtılaşma testleri.

• İlerleyen yaşam tarzı ve folik asit ve vitaminler gibi takviyelerin alınması.

• Endometriyal alıcılık veya immünomodülatör ilaçlar gibi tedavilere odaklanma.

Yardımcı üreme teknolojileri gebelik oranlarını önemli ölçüde ilerletmiş olsa da implantasyon başarısızlığı (RIF) sorunu hala çözülememiştir. Bu, genellikle embriyo ile endometriyum arasındaki iletişim ve endometriyumun yoksunluğuna atfedilecektir, çünkü implantasyon alıcı bir endometriyum, işlevsel bir embriyo ve bunlar arasında kolaylaştırılmış iletişim gerektirir (Kamel , 2013).7 Bu şekilde, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (RIF) vakalarında trombositten zengin plazma (PRP) ve ekzosom infüzyonları, endometriyum alıcılığını ilerletmeyi ve embriyoların başarılı bir şekilde implantasyon şansını artırmayı hedefleyen gelişmiş ilaçlar olarak kabul edilir.

2.5.3.Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı vakalarında faydaları:

• Rahim içindeki kök hücrelerin çalışmasını ilerletir.

• Olgunlaşan veya yoksul hücre yeniden oluşumunun olumsuz etkilerini azaltır.

• Embriyo reddini önlemek için bağışıklık tepkisini değiştirir.

• Sadece PRP'ye tepki vermeyen vakalarda rahim astarının kalitesini ilerletir.

2.6.İNFERTİİİTE TEDAVİ YÖNTEMİ (PRP)

2.6.1. PRP Tanımı/ Nedir?

Trombositten zengin plazma (PRP) olarak bilinen normal plazma fibrinojen seviyelerine sahip trombositten zengin bir plazmadır. Trombositler, kısa ömürlü trombositlerden türetilen homeostazda yer alan küçük, nükleer olmayan hücresel parçalardır (Meijden ve diğ., 2019). Trombositten zengin plazma, plazmadan üç ila beş kat daha yüksek konsantrasyonlarda gelişim değişkenlerine sahip aşırı konsantre trombositler içeren normal bir madde olabilir (Farimani ve diğ., 2017).

PRP'deki trombositlerin harekete geçirilmesiyle biyolojik olarak aktif hale gelen alfa granüllerinde bir kimyasal aracı karışımı içerir. Bu bileşenler vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve epidermal büyüme faktörünü içerir. Granüller farklı sitokinleri ve gelişim değişkenlerini depolar. Tahriş veya hasar yerinde trombositler aktive olur ve fibroblast büyüme

faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, tümör büyüme faktörü-β ve vasküler endotelyal gelişim hesaplaması dahil olmak üzere çeşitli faktörler salınır (Mouanness ve diğ., 2021). Bu maddeler anti-apoptotik etkiye sahiptir, endotel hücrelerinin kemotaksisine katılır, çoğalmaya neden olur ve yapışkan bağların oluşumunu destekler (Magdi ve diğ., 2017). Bu nedenle, trombosit konsantrasyonunun organizasyonu, bağışıklığı, iyileşmeyi ve iyileşmeyi iyileştiren çok sayıda sitokin ve kemokinin implantasyonunu içerir (Mouanness ve diğ., 2021). Trombositten zengin plazmanın (PRP) klinik kullanımının arkasındaki temel, üretimi güçlendirme ve bu şekilde gelişim değişkenlerinin konsantrasyonunu artırma ve hücresel düzeyde iyileşme sürecini en üst düzeye çıkarabilen proteinlerin salınımını artırma kapasitesine dayanmaktadır (Farimani ve diğ., 2017). Zarar görmüş dokuları onarma kapasitesine çok minnettar olan PRP, son otuz yıldır iyileşme alanında yoğun bir şekilde incelenmiştir (Yin ve diğ., 2017). PRP, kemiklere, cilde, gözlere, sinirlere, kan damarlarına ve bağ dokularına verilen zararın onarımı için başarılı ve güvenli bir tedavi olduğu kanıtlanmıştır (Anitua ve diğ., 2018).

Otolog trombositten zengin plazma (PRP), dirençli endometriozis ve implantasyon başarısızlığı olan kadınlar için güvenli, hızlı erişilebilir ve makul bir tedavi yöntemi olarak önerilmiştir (Gki ve diğ., 2020; RaineFenning ve diğ., 2004).

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (RIF) olan kadınlar, PRP'nin mahalle infüzyonunun ilginç ve muhtemelen yararlı tedavisinden faydalanabilirler (RaineFenning ve diğ., 2004). Endometriyal kalınlaşma için hormonal tedaviye yanıt vermeyen ince endometriozisli (endometriyal kalınlık 7 mm'den az) kadınlarda, PRP endometriyal kalınlaşma için yeni bir tedavi olarak kullanılabilir. Hastanın kendi kanından yapıldığı için, PRP'nin kullanımı tamamen güvenli kabul edilir (Chen ve diğ., 2006).

Kısırlık sorunu yaşayan kadınlarda PRP'nin rolünü inceleyen ilk kişi Zhang ve arkadaşlarıydı (Chang ve diğ.,2015). PRP'nin endometrial kalınlığı ve gebelik sonuçlarını ilerlettiğini buldular. İnsan endometrial dokusu, gelişim değişkenleri, bağlanma parçacıkları, sitokinler ve implantasyon için temel olan endometrium ile gelişen yaşam arasındaki etkileşimi ilerleten diğer vurgular için farklı reseptörler içerdiğinden (Chen ve diğ., 2006).

Bu nedenle, birkaç düşünce PRP'nin yeterliliğini incelemiştir. Bu aslında yumurtlamadan beş ila yedi gün sonra gerçekleşir. Endometrial alıcılık o noktada embriyo implantasyonu için idealdir (Sharkey ve Smith, 2003).

Yardımcı üreme teknolojilerinin gebelik oranlarını büyük ölçüde iyileştirmiş olmasına rağmen, implantasyon başarısızlığı (RIF) sorunu belirsizliğini korumaktadır. Bu çoğunlukla, implantasyon duyarlı bir endometrium, işlevsel bir embriyo ve bunlar arasındaki kolaylaştırılmış iletişim gerektirdiğinden, yetersiz endometrial alıcılığa ve fetüs ile endometrium arasındaki iletişime atfedilecektir (Craciunas ve diğ., 2019)

PRP, yetersiz yumurtalık kurtarımı, endometrial kalınlık ve endometrial alıcılık durumlarında yumurta kalitesini iyileştirmek için doğurganlık tedavilerinde rutin bakımın yanı sıra kullanılır (Ershadi ve diğ., 2022; Alahveisi ve diğ., 2020).

2.6.2. Trombositten zengin plazma (PRP) enjeksiyonları ve RIF üzerindeki etkileri

Endometrium içindeki kan damarlarının gelişimini canlandırır, bu da kan akışını artırır ve fetüsün toplanmasını ilerletir.

• Endometriumun iyileşmesine yardımcı olan VEGF ve TGF-β gibi gelişim değişkenlerinin üretimini yükseltir.

• Rahim içindeki sürekli tahrişi azaltır ve güvenli ortamı ilerletir.

🔹 Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı vakalarında faydaları:

• Zayıf astar vakalarında rahim astarının kalınlığını artırır.

• Embriyo reddini önlemek için bağışıklık dengesini iyileştirir.

• Rahim astarının fibrozunu ve ağırlaşmasını azaltır.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. PRP İZO LASYONU

PRP hazırlamak için, kan periferik bir damardan alınır, antikoagülan sitrat dekstroz düzenlemesinde korunur ve ardından farklı kan bileşenlerini ayırarak trombositleri yükseltmeye hazırlanır (Galliera ve diğ.,2012).

PRP, plazma (%55), kırmızı kan hücreleri (%41), trombositler ve beyaz kan hücreleri (%4) içeren tüm kandan santrifüjleme ve farklı bileşenlerinin ayrılmasıyla çıkarılır. Santrifüjleme ve ayırma işlemleri kırmızı kan hücrelerini çıkarır ve beş ila on kat daha yüksek konsantrasyonda büyüme faktörü içeren plazma sağlar.

İki yöntem vardır:

3.1.1. Açık Yöntem:

Ürün, PRP hazırlama işleminin gerçekleştirildiği ortama maruz bırakılır ve pipetler ve test tüpleri gibi üretiminde kullanılan farklı malzemelerle temas eder. Böyle bir stratejide, ürünün yöntem sırasında mikrobiyolojik olarak kirlenmediğinden emin olunmalıdır.

3.1.1.1. Protokolün temel adımları:

Önceden belirlenmiş zaman ve hızda iki santrifüjleme tamamen farklı deneysel protokollerde kullanılır.

3.1.1.1.1. Kan toplama:

Hastadan sodyum sitrat gibi bir antikoagülan içeren tüplere yaklaşık 10 ml venöz kan toplayın.

3.1.1.1.2. İlk santrifüjleme:

Testleri 10 dakika boyunca 400 g'de santrifüjleyin.

Santrifüjlemeden sonra, numune üç katmana ayrılacaktır:

 Alt katman: Çökmüş beyaz kan hücrelerine sahip alyuvarlar, buffy coat şekillenir.

 Orta katman (buffy coat): trombositler açısından zengin, trombosit yarı plazması (PMP)

 Üst katman: trombositten yoksun plazma (PPP) (Wang ve Avila, 2007).

3.1.1.1.3. Plazma ayırma:

Üst katmanı (PPP) bir pipet kullanarak dikkatlice toplayın ve yeni bir tüpe koyun.

3.1.1.1.4. İkinci santrifüjleme:

Plazma ve buffy coat toplanır ve trombosit konsantrasyonunu uzatmak için bir anlık santrifüjlemeye tabi tutulur.

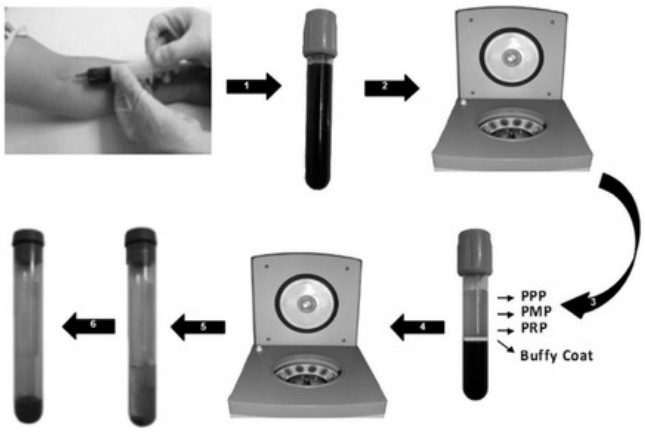
Buffy coat ve kalan plazmayı içeren tüpü 10 dakika boyunca 800 g'de santrifüjleyin.

Santrifüjlemeden sonra, trombositler tüpün dibine çökecektir.

3.1.1.1.5. PRP'yi toplayın:

Elde edilen plazmanın üst üçte ikisini (orta ve trombositten fakir plazma ile karşılaştırarak) tüp içindeki yaklaşık 1-2 ml plazmayı alarak atın.

Platelet tortularını kalan plazma içinde tekrar süspanse ederek trombositten zengin plazma (PRP) elde edin.



Şekil 3.1. PRP elde etme süreci. 1 ve 2: Toplandıktan sonra kan ilk santrifüjleme işleminden geçer. 3 ve 4: PPP, PMP, PRP ve buffy coat'a karşılık gelen üstün faz ikinci santrifüjlemede çıkarılır. 5 ve 6: Daha sonra, PPP ve PMP'ye karşılık gelen iki üstün üçte bir atılır ve PRP'ye karşılık gelen kısım eritrosit düğmesine karıştırılır ve buffy coat tüpün tabanına biriktirilir. (Marques ve diğ., 2014).

3.1.1.1.6. Otolog trombinin hazırlanması (trombosit aktivasyonu):

• Trombositten fakir plazmanın (PPP) bir kısmını toplayın ve 37°C'ye ısıtın.

• Trombin düzenlemesini güçlendir mek için 10ml lsiyum klorür ekleyin.

• Tepkiden sonra, ortaya çıkan trombin, 20 mol trombin reseptörü aktive edici peptid (TRAP) ile 5 dakika oda sıcaklığında bekletilerek gerektiğinde PRP'yi aktive etmek için kullanılabilir.

• PRP, trombositlerin değişkenlerini (Şekil 3.1, Tablo 3.1) ve rejenerasyon süreciyle ilişkili diğer ürünleri boşaltması için aktive edilmelidir. Trombositleri aktive etmek için kalsiyum klorür, sığır trombini veya kolajen de kullanılabilir (Foster ve diğ., 2009). Her ne olursa olsun, bu protokol hastanın kendi kanından PRP, PPP ve otolog trombin elde etmek için uygulanabilir ve basit bir yol sunar, bu da kirlenme şansını azaltır ve bileşenlerin hastanın vücuduyla uyumluluğunu garanti eder.

Trombositlerin uygulamadan önce aktive edilip edilmemesi ve hangi aktivatörle aktive edilmesi gerektiği konusunda bir fikir birliği olmamasına rağmen, son çalışmalar, uygulama sırasında trombositlerin kendiliğinden salınması ve işlevlerini yerine getirmeye hazır olması nedeniyle agregasyon ajanları kullanmaya gerek olmadığını göstermektedir.

Bu amaçla, bir çalışmada trombositler PRP ile 37°C, 23°C ve 4°C'de 30 dakika inkübe edildi ve ardından PRP ile trombositler üretildi.

Not: Bu protokol, güvenliği ve etkinliği garanti altına almak için steril bir ortamda eğitimli uzmanlar tarafından gerçekleştirilmelidir.

Tablo 3.1. Büyüme faktörleri, elde edilme kaynakları ve işlevleri (Raines ve diğ., 1982).

Growth factor	Source	Function
TGF-β	Platelets, neutrophils, macrophages, monocytes, natural cell killers, Th1 cells, bone extracellular matrix and cartilaginous matrix	Regulates the mitogenic effect of other growth factors, stimulates the proliferation of undifferentiated mesenchymal cells, fibroblast and osteoblast mitogen, endothelial regulator and regulator of the collagen synthesis and secretion of collagenase, stimulates angiogenesis and endothelial chemotaxy, inhibits the proliferation of macrophages and lymphocytes
FGF	Platelets, macrophages, chondrocytes, osteoblasts and mesenchymal cells	Mitogen for mesenchymal cells, chondrocytes and osteoblasts, stimulates the growth and differentiation of chondrocytes and osteoblasts
PDGF a-b	Platelets, macrophages/monocytes, endothelial cells, osteoblasts and smooth muscle cells	Stimulates the chemotaxy and mitosis of fibroblasts, smooth and glia muscle cells, regulates the secretion of collagenase and collagen synthesis, mitogen for mesenchymal cells and osteoblasts, stimulates the chemotaxy of macrophages and neutrophils
Epidermic growth factor	Platelets, macrophages/monocytes	Stimulates mitosis of mesenchymal cells, regulates the secretion of collagenase, stimulates chemotaxy and angiogenesis of endothelial cells
VEGF	Platelets, endothelial cells	Stimulates mitosis of endothelial cells, increases angiogenesis and permeability of the vessel
IGF	Platelets, macrophages, osteoblasts, bone matrix and mesenchymal cells	Stimulates the differentiation and mitogenesis of mesenchymal cells and of lining cells, stimulates osteoblasts and the production of type I collagen, osteocalcin and alkaline phosphatase

Trombosit sayıları bir AC·T diff analizörü (Coulter Electronics, Luton, İngiltere) kullanılarak değerlendirildi.

3.1.2. Kapalı yöntem:

PRP'nin çalışma ortamı koşullarına maruz kalmadığı CE işaretli ticari paketlerin (santrifüjler ve uygulama ekipmanları dahil) kullanımını içerir.

Otolog PRP üretimi için birkaç CE işaretli tıbbi sistem mevcuttur. Çoğu aşağıdaki üç cihaz türünden birinde yer alır:

1. Kan, antikoagülan içeren bir test tüpü kullanılarak elde edilir; bu test tüpü herhangi bir santrifüj türü için kullanılabilir.
2. Kanı halihazırda antikoagülan içeren bir tüpte toplayan tıbbi cihazlar; bu noktada santrifüjleme herhangi bir santrifüj türünde gerçekleştirilebilir.
3. Kanı antikoagülanla önceden doldurulmuş bir şırıngada toplayan tıbbi cihazlar; kullanım - kan, şekli aynı üretici tarafından yapılmış bir santrifüjün kullanımını yönlendiren yardımcı bir cihaza düzenli olarak değiştirilir (Kan Bileşenlerinin Düzenlenmesi, Kullanımı ve Kalite Onayı, 14. baskı, 2008).

3.2. YUMURTALIK İÇİ TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA (PRP) ENJEKSİYONU

Bu çalışma İstanbul, Acıbadem Maslak Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Ana amaç, doğurganlık tedavisi için tamamlayıcı bir tedavi olarak trombosit tutma-plazma (PRP) olasılığını, vitro-fertilizasyon (IVF) ve yumurtalık fonksiyonunda, çok düşük yumurtalık rezervleri (POR) ve erken yumurtalık bozuklukları (POI) üzerinde etkili bir etkiye sahip olmaktı. Foliküllerin aktivasyonunu artırarak, toplanan oosit sayısını artırarak ve IVF sonuçlarını iyileştirerek.

POR tanısı, en az 1 yıl, en az bir yumurtalık ve üreme çağındaki kadınlara (n = 510; 30-45 yaş) dahil edildi. Hastalarda Poseidon kriterleri teşhis edildi. Malignite öyküsü, pelvik yapışıklıklara neden olan daha önce büyük alt karın ameliyatı geçiren, plazmaferez için kontrendike olan antikoagülan kullanan veya mevcut veya geçmişte IgA eksikliği olan hastalar hariç tutuldu (Kawamura ve diğ., 2020)

Grup	Yaş	Over Rezervi	Önceki Sikluslarda Toplanan Yumurta Sayısı	Açıklama
1	<35 yaş	Normal (AMH>1.2 ng/ml veya AFC >5)	<4	İyi over rezervine rağmen beklenmeyen düşük yanıt
2	≥35 yaş	Normal	<4	İyi over rezervine rağmen beklenmeyen düşük yanıt, ancak yaşın olumsuz etkisi var
3	<35 yaş	Düşük (AMH <1.2 ng/ml veya AFC <5)	—	Genç yaşta düşük over rezervi
4	≥35 yaş	Düşük	—	Düşük over rezervi ve yaşın olumsuz etkisi birlikte

Yardımcı üreme tedavilerinde (IVF veya ICSI gibi) yumurtalık uyarımına zayıf yanıt veren kadınları sınıflandırmak için geliştirilen bir dizi tıbbi kriter olan Poseidon Kriterlerini gösteren tablo.

3.2.1.In vitro çalışmalar

3.2.1.1.Foliküler büyümeyle ilgili çalışmalar (insan yumurtalık dokusu)*:*

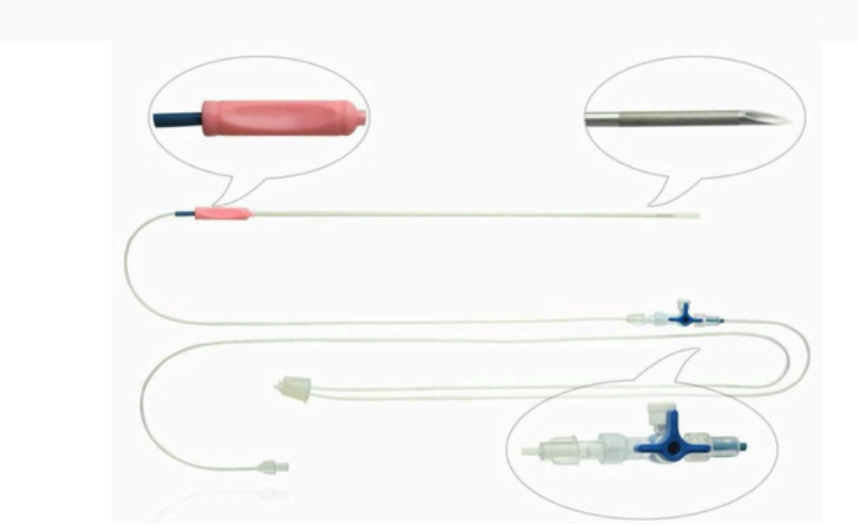
Beyin ölümünün doğrulanmasından sonra, 35 yaşın altındaki üç sonrası kadın yumurtalık dokusu örneklerinden toplandı.

Yumurtalık kortikal kumaş çıkarıldı ve yumurtalık folikülleri bir stereomikroskop altında ayrıldı. Taze foliküller fetal sığır serumu (FBS), trombosit-orlica plazma (PRP) veya trombosit plazma (PRP + FBS) içinde büyütüldü. Vitrifiye edilmiş ve çözülmüş foliküller de trombosit-zengin-plazma (FBS), hematopoietik-plazma (PRP + FBS) veya insan serum albümlerinde yetiştirildi.

3.2.1.2 Daha önce açıklandığı gibi trombositten zengin plazma (PRP) hazırlanması.

3.2.1.3. Yumurtalık İçi Trombositten Zengin Plazma (PRP) Enjeksiyonu:

Yumurtalık içi PRP enjeksiyonu, bilinçli sedasyon ile ameliyathanede PRP preparatından 2 saat sonra yapıldı. PRP, ultrason talimatları altında en az bir transvajinal 35 cm, 17 g bireysel iğne (Cook, ABD) (Şekil 3.2) kullanılarak enjekte edildi.



ŞEKİL 3.2.Cook Medical'ın bu Ova-Stiff™ EchoTip® iğnesi, yerleştirme sırasında gelişmiş hassasiyet için sert bir tasarıma ve ultrason altında daha iyi görünürlük için bir EchoTip'e sahiptir.

OPU (oosit alma) iğneler infertiliteyi (endometriozis) tedavi etmek, yumurtaları transvajinal foliküllerden uzaklaştırmak ve IVF ve ICSI yöntemlerini yıkamak için kullanılır. Üç tip OPU iğnesi sunuyoruz:

Tek final, çift lümen, yıkanabilir.

Yaştaki gözeneklerin yumurtalıkları küçük ve liflidir, ancak trombosit-clazma (PRP) enjeksiyonları, çeşitli alanlarda dilatasyon ve enjeksiyon yoluyla yeni yüzeyler oluşturularak gerçekleştirilmiştir. Prosedürden sonra, hasta 30-40 dakikalık bir gözlem süresinden sonra aynı gün iyileşme alanına götürüldü ve serbest bırakıldı. Trombosit açısından zengin plazma (PRP) enjeksiyonları, adet döngüsünün sonundan itibaren 10 gün içinde yapıldı. Aynı gün, Serum-Anti-Müllerian hormonu (AMH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) ve bazal folikül sayıları (AFC), PRP enjeksiyonundan önce belirlendi.

PRP enjeksiyonundan sonra, tüm kadınlar altı hafta veya menstruasyon nedeniyle hamile kalmıştır. 6 hafta içinde menstruasyon gözlemlenmediyse, bir hamilelik testi yapıldı. Hamilelik gözlenmediyse, 5 gün veya 2 mg estradiolvalerat + 0,5 mg northrel (Cycloprogynova, Bayer) için günde iki mg östradiolvalerat ile hormon indüksiyonu yapıldı. Sonraki döngülerdeki adet gecikmeleri aynı strateji kullanılarak tekrarlanırsa.

PRP'ye göre ikinci adet döngüsünün başlangıcında serum-amh ve FSH seviyeleri ve AFC tekrar değerlendirildi (2ila 4. Günler). İn vitro vahşi kadınlar için en az bir folikülü olan kadınların ilk değerlendirmesi yumurtalık stimülasyonuna başladı. AFC aynı kalan kadınlar daha sonra başka bir döngü için yeniden değerlendirildi (Pietrzak ve Eppley ,2005).

3.2.1.4. Kontrollü Yumurtalık Uyarımı ve Embriyo Transferi (ET):

Kontrollü yumurtalık hiperstimülasyonu (COH) kendiliğinden veya indüklenen adet döngüsünün 2. veya 3. gününde başlatıldı.

Gonadotropin stimülasyonu 300 IU insan koryonik gonadotropini (hMG) (Merional; IBSA) ile başlatıldı. Baskın foliküllerin ortalama uzunluğu 1 mm'ye ulaştığında, bir GnRH antagonisti (Cetrotide, Merck) uygulaması başlatıldı. En az bir birincil folikül çapı 18 mm'ye ulaştığında, son foliküler olgunlaşmayı indüklemek için 250 mcg rHCG-alfa (rHCG, Obitrel) uygulandı.

Oosit toplama (daha önce açıklandığı gibi) yeniden oluşturulmuş hMG-alfa uygulamasından 3 saat sonra gerçekleştirildi. Oosit toplanmasından dört saat sonra oosit toplama işlemi gerçekleştirildi ve tüm olgun oositler döllendi.

Hasta ve hekim tercihine göre, yüksek kaliteli embriyolar oosit toplanmasından sonraki 3. veya 5. günde transfer edildi.

3.2.1.5.Aneuploidi İçin Preimplantasyon Genetik Testi (PGT-A):

PGT-A (Aneuploidi İçin Preimplantasyon Kalıtsal Testi), vitro gübre (IVF) ile elde edilen bir embriyo testidir. Amaç, embriyodaki kromozom sayısını belirlemektir. Her embriyo uterusa yerleştirilmeden önce incelenir.

Bu test geleneksel olarak yumurta (IVF) veya- vitro döllenme (ICSI) kullanılarak sperm ile döllenmeden sonra gerçekleştirilir. Embriyolar, blastosist aşamasına ulaşana kadar 5-6 gün boyunca laboratuvarda yetiştirilmelidir (Ou ve diğ., 2024).

Daha sonra bir embriyo biyopsisi yapılır.

• Trofoblast tabakasından (daha sonra plasentayı oluşturur) 5-10 hücre alınır ve embriyo bozulmadan bırakılır.

•Embriyolar, sonuçlar serbest bırakılana kadar biyopsiden sonra dondurulur.

Kalıtım Testi

• Hücreler, kromozom sayısını kontrol etmek için aşağıdaki tekniklerle özel bir laboratuvara gönderilir:

O NGS (ERA dizileri).

O ACGH (küme karşılaştırmalı genom hibridizasyonu)- ortak bir alternatif.

• Normal (E-tipi) ve anormal (aeuploid) embriyolar tespit edilir.

Taze embriyo enjeksiyonları için, yumurta toplanmasından sonraki gün başlayarak luteal fazı desteklemek için günlük olarak vajinal progesteron (günde iki kez% 8 jel, Merck, Merck)



kullanın.

Şekil 3.3. (Cryanon %8 Vajinal Jel) , Etkin madde: Doz başına 90 mg progesteron(Merck Serono Official Website).

Gebelik sonucu doğumdan 12 gün sonra serum beta-HCG seviyelerinin değerlendirilmesiyle belirlendi. Klinik gebelik pozitif bir gebelik testinden sonra tanımlandı, ardından bir hamilelik testi veya gebelik torbası olarak fetal kutup varlığının polaritesi var. Kalıcı implantasyon, doğumda 12 hafta boyunca hamilelik sırasında kardiyak aktivite ile bir intrauterin gebeliğin varlığı olarak tanımlandı.

3.3. TÜP BEBEK TEDAVİSİ

3.3.1.Tanımı

Tüp bebek tedavisi (IVF), kısırlık tedavisinde ve çocuk sahibi olmada zorluk çeken çiftlere yardımcı olmak amacıyla uygulanan en önemli çağdaş yöntemlerden biridir. Yaşlanma, sağlık sorunları, çevresel ve yaşam tarzı faktörleri gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak kısırlığın görülme sıklığının artması nedeniyle bu işlem giderek önem kazanmaktadır.

Tıp alanında yaşanan bilimsel ve teknolojik gelişmelerle birlikte yardımcı üreme teknikleri, özellikle tüp bebek, ebeveyn olma hayalini gerçekleştirmede zorluklarla karşılaşan birçok çift için umut kaynağı haline gelmiştir. Bu teknoloji sadece kısırlık sorunlarına çözüm olmakla kalmıyor, aynı zamanda karmaşık biyolojik koşullara rağmen aile kurma fırsatı sunarak aile hayatında da köklü bir dönüşümü temsil ediyor. Tıbbi tekniklerin ilerlemesi ve başarı oranlarının artmasıyla birlikte tüp bebek yöntemi birçok kişi için gerçekçi ve etkili bir seçenek haline gelmiş, advanced tıbbın insanlığa hizmet etmedeki en önemli başarılarından biri olarak önemini daha da pekiştirmiştir(Gardnerb ve diğ.,2011).

3.3.2. Tüp bebek Adımları

Bu süreç aşağıdaki gibi birkaç kesin adımdan oluşur:

3.3.2.1.Çiftlerin tanısı|

Çift, kısırlığın nedenlerini belirlemek ve tedavi programına başlamak için kapsamlı bir muayeneden geçer.

3.3.2.2. Yumurtalıkların hormonal olarak uyarılması:

Eşinizin yumurtalıklarını uyarmaya başlayın ve yumurtalıklarının daha fazla yumurta üretmesini sağlamak için ona hormonal ilaçlar (örneğin FSH) enjekte edin.

Yumurtaların büyüme süreci kan testleri ve vajinal ultrason ile takip edilir. Yumurtalar olgunlaştıktan sonra genel anestezi altında toplanır.

3.3.2.3. Yumurta toplama:

Yumurtalar olgunlaştığında, yumurtlamayı uyarmak için tetikleyici iğne (HCG) yapılır.

Yaklaşık 34-36 saat sonra yumurtalıklar içerisinden, hafif anestezi altında, ultrason eşliğinde ince bir iğne yardımıyla yumurtalıklar içerisinden yumurtalar toplanır.

3.3.2.4. Sperm toplanması:

Yumurta toplama işleminin yapılacağı gün eşten sperm örneği istenir veya bazı özel durumlarda testislerden sperm örneği alınır.

3.3.2.5. Döllenme aşaması (Tüp bebek aşaması):

Yumurtalar özel kaplara konulup içlerine sperm katılıyor.

Her embriyonun bölünmeleri 3 (16-20 saat) süre ile izlenir.

Bazı durumlarda, tek bir spermin doğrudan yumurta içine enjekte edildiği intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) kullanılır.

3.3.2.6.Embriyo büyümesinin izlenmesi:

Embriyolar 3 ila 5 gün süreyle inkübatörde büyümeye bırakılır.

En kaliteli embriyolar seçilerek rahim içine exchange edilir, geri kalanlar ise bir çeşit başarısızlık durumunda veya ikinci gebelik durumunda yapılacak transferler için saklanır

3.3.2.7. Embriyoların rahim içine transferi:

Seçilen embriyolar genellikle anestezi uygulanmadan ince bir kateter aracılığıyla eşin rahmine exchange edilir.

Bu işlem, o adet döneminde rahmin exchange için uygun olması durumunda gerçekleştirilir. Ancak rahim exchange için uygun değilse veya bir problem varsa embriyo dondurma işlemi yapılır.

Çoğul gebelik riskini azaltmak için sadece bir veya iki embriyonun exchange edilmesi tercih edilir(Gardnerb ve diğ.,2011).

3.3.2.8. Hormonal destek ve gebelik takibi:

Eşe rahim iç tabakasını destekleyici ilaçlar (progesteron gibi) verilir.

Yaklaşık iki hafta sonra gebeliğin doğrulanması için kan testi (Beta hCG) yapılır.

Gebelik süresince anne ve fetüsün sağlık durumu takip edilir, gebeliğin her aşamasında gerekli periyodik muayeneler yapılır.



Şekil 3.4.Tüp bebek sürecinin aşamaları (Gardner ve diğ.,2011).

3.3.3. Laboratuvar ekipmanları (Kullanılan cihazlar)

Tüp bebek tedavileri ve yardımcı üreme teknolojileri kapsamında gerçekleştirilen laboratuvar işlemleri, son derece hassas ve kontrollü ortamlarda yürütülmektedir. Bu işlemlerin başarısı, yalnızca biyolojik materyalin kalitesine değil, aynı zamanda kullanılan laboratuvar ekipmanlarının modernliği, kalibrasyonu ve uygun kullanımına da doğrudan bağlıdır. Embriyo kültürü, oosit işleme, sperm hazırlığı ve mikroenjeksiyon gibi temel adımların her biri, özel cihazlar ve teknolojik donanımlar gerektirmektedir. Bu bölümde, çalışmada kullanılan temel laboratuvar cihazları tanıtılmakta, işlevleri açıklanmakta ve tüp bebek uygulamalarındaki rolleri detaylı şekilde ele alınmaktadır.

3.3.3.1. Yumurta ve sperm toplama cihazları:

Yardımcı üreme tekniklerinin ilk ve en kritik aşamalarından biri olan gamet (yumurta ve sperm) toplama işlemleri, yüksek hassasiyet gerektiren tıbbi cihazlar aracılığıyla gerçekleştirilir. Toplanan oosit ve sperm hücrelerinin canlılığını ve kalitesini korumak, sonraki laboratuvar işlemleri açısından büyük önem taşır. Bu nedenle, kullanılan toplama cihazlarının sterilizasyonu, hassasiyeti ve biyolojik materyale zarar vermeyecek şekilde tasarlanmış olması gerekmektedir.

3.3.3.1.1.Yumurta toplama yöntemi

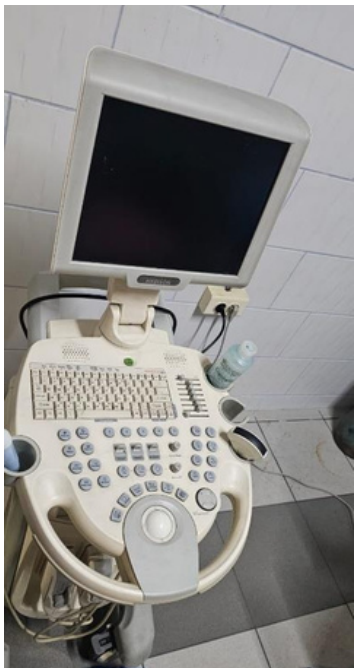
3.3.3.1.1.1. Ultrason (vajinal ultrason)

• Kullanım amacı:

Yumurtalıkların görüntülenmesi ve yumurtaların bulunması.

• Yumurtalıkların görüntüsünü ekrana yansıtmak için ses dalgaları gönderen vajinal bir prob kullanılır.

• Önemi: Doktor iğneyi dikkatlice yumurtanın bulunduğu foliküle doğru yönlendirir.





Şekil 3.5. Ultrason cihazı (ALARİAN Hastanesi) Şekil3.6.vajinal prob

3.3.3.1.1.2. Yumurta toplama iğnesi (Ovum Pick-Up Needle / OPU Needle)

• Tasvir: Vajinal bölmeden yumurtalığa ulaşmak için bir vakum aletine bağlı ince, uzun bir iğne yerleştirilir.

• Çeşitler: Tek lümenli veya çift lümenli iğneler. (Single lumen or Double lumen)

• Önemli Noktalar: Yumurtalığa verilen zararı en aza indirmek ve yumurta sayısını en üst düzeye çıkarmak için tasarlanmıştır.



Şekil3.7. Emiş cihazı (ALARİAN Hastanesi)

Bu cihaz Rocket Medical tarafından üretilen bir emme ünitesi olabilir. Genellikle şurada kullanılır:

• Cerrahi işlemler sırasında veya sonrasında sıvıların emilmesi.

• Tüp bebek (IVF) uygulamalarında vakum iğnesi ile yumurta toplanması.

• Bazen küçük cerrahi müdahalelerde kan veya salgıları çekmek için kullanılır.

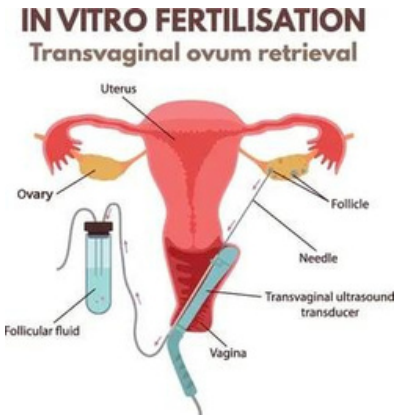
Cihaz özellikleri:

• Açma/Kapama düğmesi (yeşil).

•Emiş gücünü (minimum - maksimum) değiştirmek için kadran.

•Toplam negatif emmeyi ölçmek için Vakum Ölçer.

•Eller serbest kullanım için ayak pedalı. (Foot Pedal)



Şekil3.8. Yumurtanın yumurtalıktan alınma sürecini anlatan açıklayıcı bir görsel

3.3.3.1.2. Sperm alma yöntemleri:

Sperm elde etme işlemi, erkeğin sağlık durumuna ve menide sperm bulunmama nedenine (obstrüktif olup olmamasına) bağlı olarak çeşitli şekillerde yapılır. Sperm elde etmede temel stratejiler şunlardır (Verheyenve diğ.,2017):

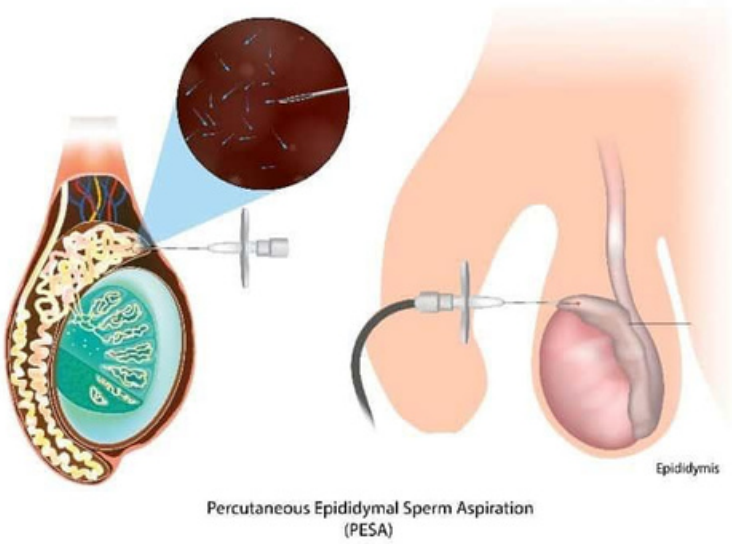
3.3.3.1.2.1. Perkutan epididimal sperm ekstraksiyonu (PESA)

• Yöntem: Sperm elde etmek için epididimise (gonadların arkasındaki küçük tüp) ince bir iğne sokulur (Belker ve diğ., 1998).

• Şurada kullanılır: Zayıf sperm kanalları vakaları.

• Önemli noktalar: Genellikle tam cerrahi müdahaleye gerek kalmadan uygulanan basit bir yöntemdir.

• Dezavantajları: Yeterli sperm üretemeyebilir.



Şekil.3.9. Perkutan epididimal sperm ekstraksiyonu (PESA) (Zhou ve diğ.,2013).

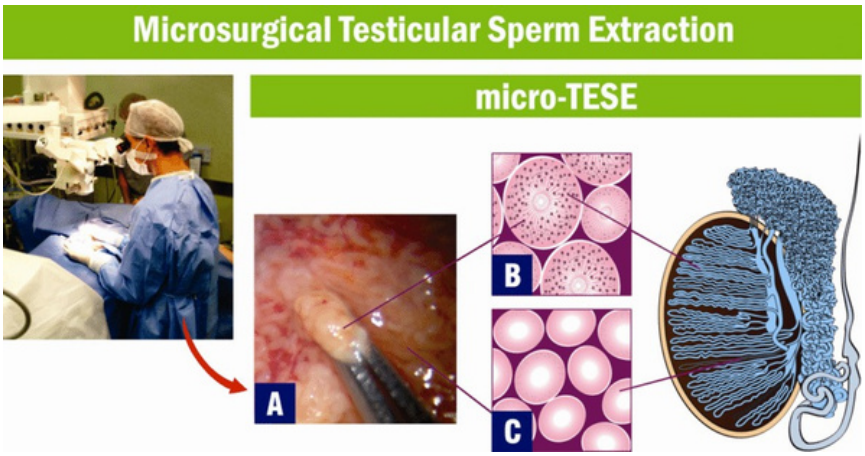
3.3.3.1.2.2. Mikrocerrahi testis sperm ekstraksiyonu (Mikro-TESE)

• Yöntem: Epididim açılır ve seminifer tübüller büyüteç altında incelenerek doğrudan testis dokusundan sperm elde edilir (Jensen ve diğ.,2022).

• Şurada kullanılır: Obstrüktif olmayan azoospermi (NOA).

• Önemli noktalar: Şiddetli kısırlık vakalarında sperm bulmada en yüksek başarı oranı.

• Dezavantajları: Genel anestezi ve geniş deneyim gerektiren cerrahi bir işlemdir.



Şekil.3.10. A: Testis dokusunun çıkarılması sırasında, sperm içerebilecek genişlemiş seminifer tübülleri tanımlamak için cerrahi mikroskop kullanılarak mikroskobik cerrahi yapılır. B ve C:

Seminifer tübüllerin mikroskobik kesitleri. B: Spermatogenez içeren tübüller. C: NOA vakalarında yaygın olduğu gibi boş veya atrofik tübüller. (Schlegel, 1999; Jensen et al., 2022).

3.3.3.1.2.3. Testiküler sperm aspirasyonu (TESA)

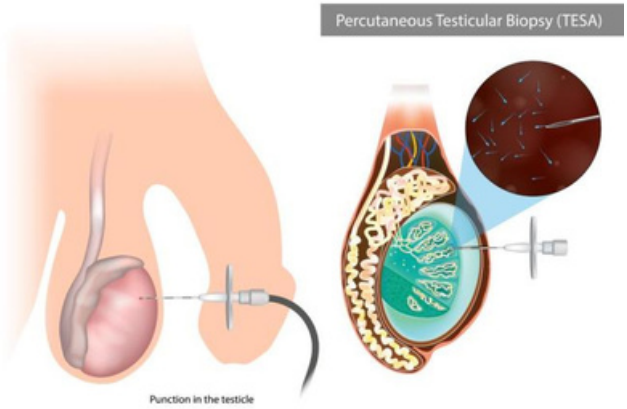
• Yöntem: Testis içine doğrudan iğne sokularak örnek alınır. Cerrahi kesi yapılmadan ince bir iğne yardımıyla testis dokusundan örnek alınır.

• Bu yöntem sperm kanallarında tıkanıklık olan durumlarda uygundur.

• Şurada kullanılır: Obstrüktif kısırlık veya kısırlığın nedenini belirlemek için.

• Özellikler: Ameliyattan daha az invaziv.

• Dezavantajları: Bazı durumlarda test tüp bebek için uygun olmayabilir.



Şekil 3.11. TESA'nın (Perkütan Testis Sperm Aspirasyonu) açıklayıcı görüntüsü (Esteves ve diğ., 2012).

3.3.3.1.2.4. Testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE)

• Yöntem: Testis dokusundan küçük bir miktar cerrahi olarak çıkarılır ve daha sonra sperm elde etmek için incelenir.

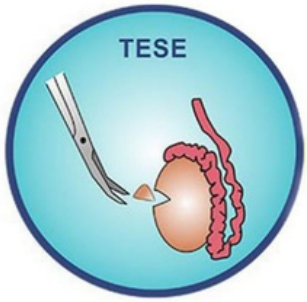
• Gonadlara ulaşmak ve doku incelemesi yapmak için skrotumda küçük bir açıklık açılır.

• Sperm üretimindeki problemler nedeniyle semende hiç sperm bulunamayan non-obstrüktif azospermi vakalarında bu yöntem kullanılmaktadır.

•Sperm üretiminin zayıf veya gecikmiş olduğu durumlarda kullanılır.

•Önemli noktalar: Bazı hafif vakalarda etkilidir.

•Dezavantajları: TESA'dan daha invaziv, Mikro-TESE'den ise daha az doğrudur.



Şekil 3.12. TESE (Testis Sperm Ekstraksiyonu) açıklayıcı görüntüsü (Esteves, 2015).

3.3.3.2. Ters Mikroskop (Inverted Microscope):

Ters mikroskop, bileşenlerinin düzenlenmesi ve etki mekanizması bakımından geleneksel mikroskoptan farklıdır:

Objektif mercekleri numunenin altında, numune ise özel bir platf orm üzerine yerleştirilerek, hücrelerin ve embriyoların sıvı ortamda rahatsız edilmeden görüntülenmesine olanak sağlanır (Pan, 2025).

No	Parça Adı	Açıklama
1	Objektif Mercekler (Objective Lenses)	Altta bulunur. Büyütme derecesini belirler (örneğin 10x, 20x, 40x). Döner bir burun parçası ile değiştirilebilir.
2	Tabla (Stage)	Objektiflerin üzerinde yer alır ve Petri kapları veya örnek lamları buraya yerleştirilir. Genellikle IVF veya hücre kültürü tabakalarını taşımaya uygundur.
3	Göz Mercekleri (Oküler / Eyepieces)	Gözle bakılan yerdir, genellikle 10x büyütme sunar. Bazı mikroskoplarda göz merceği yerine dijital ekran bulunur.

No	Parça Adı	Açıklama
4	Işık Kaynağı (Light Source)	Mikroskobun üst kısmındadır (ters mikroskoplarda), örneği yukarıdan aydınlatır. LED veya halojen olabilir.
5	Kondansatör (Condenser)	Işığı örnek üzerine odaklar. Genellikle ışık ünitesinin bir parçasıdır.
6	Odak Ayar Düğmeleri (Coarse & Fine Focus)	Görüntü netliğini ayarlamak için kullanılır: sağlar • Kaba ayar: Hızlı ve geniş hareket • İnce ayar: Daha hassas ve net odaklama sağlar
7	Objektif Dönüştürücü (Nosepiece / Turret)	Objektif merceklerin döndürülerek büyütmenin kolayca değiştirilmesini sağlar.
8	X-Y Hareket Kontrol Düğmeleri	Tablanın sağ/sol ve ileri/geri hareket ettirilmesini sağlar; örneğe elle dokunmadan.
9	Isıtmalı Tabla (Heated Stage / Warmer)	(Embriyo laboratuvarlarında) Örnekleri 37°C'de tutarak canlılığı korur.
10	CO_2 Kontrol Ünitesi	Özellikle embriyoları uygun ortamda incelerken CO_2 seviyesini kontrol etmek için kullanılır.
11	Dijital Kamera / Görüntü Ekranı	Modern mikroskoplarda dijital kayıt, gözlem ve eğitim amaçlı kullanılır.

Tüp bebek araştırma merkezlerinde önemi:

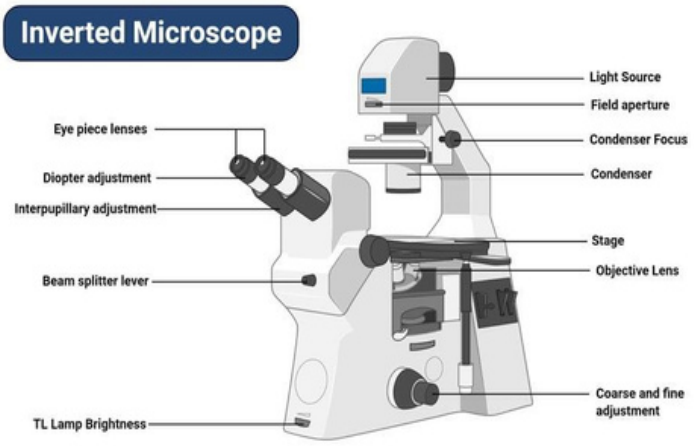
• Numuneyi bozmadan veya kapları ters çevirmeden yumurta ve embriyoları doğru bir şekilde analiz eder, böylece numune kusurları oluşmaz.

• Uygun fizyolojik koşulları (sıcaklık, karbondioksit) korur.

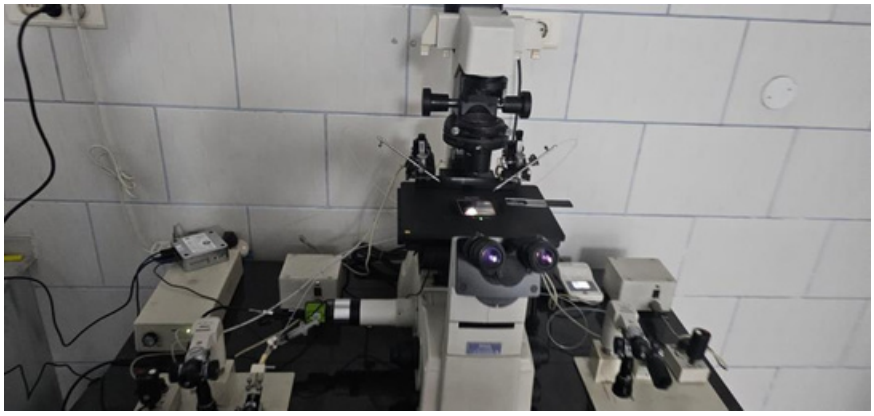
• Tüp bebek (ICSI) tekniklerinde mikropipet gibi hassas cihazlarla kullanılabilir.

•Yumurta ve sperm takibinde kullanılır.

•Mikroenjeksiyon iğnelerini kontrol etmek için hassas bir cihaz içerir.



Şekil3.13. TERS MİKROSKOP görüntüsü (Mokobi, 2022).



(ALARİAN Hastanesi)

3.3.3.3. Laminar akış iş istasyonları (Laminar Flow Workstations)*:*

Kısmen kapalı bir çalışma istasyonu, çalışma yüzeyi üzerinde temiz (steril) havanın düzgün (laminer) akışıyla kirletici maddelerden arındırılmış bir ortam sağlar. Havanın temiz kalması için HEPA filtrelerle donatılmıştır. Amaçları, örneklerin (yumurta, embriyo, hücre gibi) hazırlanması sırasında bakteriyel veya moleküler kontaminasyondan korunmasıdır (Esco Medical,2022).

3.3.3.3.1.Laminar hava akış cihazlarının çeşitleri:

3.3.3.3.1.1. Yatay Laminer Akış

• Hava yolu: Arkadan öne doğru.

• Özellikler: Kirleticilere karşı mükemmel koruma sağlar.

• Dezavantajları: İşçiye kirleticilerden koruma sağlamaz (çünkü havayı işçiye doğru zorlar).

3.3.3.3.1.2. Dikey Laminer Akış

• Hava yolu: Aşağıdan yukarıya.

• Özellikler: Daha çok tıbbi araştırma merkezlerinde kullanılır; Çalışanlar için hava kirliliğini azaltır.

• Dezavantajları: Sıvının akışı parçacıkların numune üzerine dağılmasına neden olabilir.

3.3.3.3.2.Cihaz bileşenleri:

Bileşen	İşlevi
HEPA Filtresi	0.3 mikron büyüklüğündeki parçacıkların %99.97'sini gideren yüksek verimli filtredir.
Blower (Hava Üfleyici / Fan)	Havayı HEPA filtresinden geçirerek steril halde çalışma yüzeyine yönlendirir.
Çalışma Yüzeyi (Work Surface)	Genellikle paslanmaz çelikten yapılır, temizlemesi kolaydır ve köşesiz tasarımıyla kontaminasyonu azaltır.
Dahili Aydınlatma	LED veya floresan aydınlatmadır; görüşü kolaylaştırır. Bazen sterilizasyon için UV ışığı da içerir.
Elektronik Kontrol Paneli	Hava hızı, alarm sistemi ve diğer işlevleri kontrol etmek için kullanılır.

Bileşen	İşlevi
Ön Cam Kalkan (Ön Koruyucu)	Kullanıcı ve örnek için ekstra koruma sağlar. Sabit ya da hareketli olabilir.

3.3.3.3.3.Kullanımları:

•Yumurtaların döllenmeden önce hazırlanması.

• Embriyoların incelenmesi ve gelişim aşamalarının izlenmesi

• Hücre ve embriyoların kültür tüplerine aktarılması.

• Büyüme ortamının hazırlanması.

• Terapötik işlemler sırasında numunelerin kontaminasyonundan kaçının.

3.3.3.3.4. Uygun kullanım talimatları:

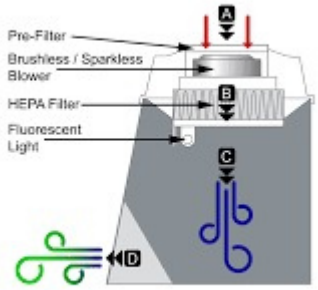
• Her kullanımdan önce ve sonra yüzeyi %70'lik alkol ile iyice temizleyin.

• Her kullanımdan önce cihazı 10-15 dakika çalıştırarak temizleyin ve havayı filtreleyin.

• Rahatsız edici hava akımının etkisini azaltmak için test odasının içine çok fazla nesne koymaktan kaçının.

•Ellerinizi çok hızlı veya hava akışını engelleyecek şekilde sokmayın.





Şekil3.14.Laminar akış iş istasyonu(ALARİAN Hastanesi) Şekil3.15. HEPA filtresi

3.3.3.4. Embriyo inkübatörleri (Embryo Incubators):

Embriyo inkübatörü, rahim ortamının sıcaklık, nem ve gaz konsantrasyonları (oksijen ve karbondioksit) açısından simülasyonunu yaparak, embriyonun rahim içine yerleşmesinden sonra erken dönemde bölünmesi ve büyümesi için ideal koşulları sağlayan bir cihazdır. Son zamanlarda embriyoların gelişiminin, embriyoların çıkarılmasına gerek kalmadan izlenebilmesi için zaman aralıklı kameralarla donatıldı. EmbryoScope+, Geri® ve MIRI® gibi farklı tipleri mevcuttur.

3.3.3.4.1.Embriyo inkübatör çeşitleri:

3.3.3.4.1.1. Geleneksel kuluçka makineleri (Large-box Incubators):

• Kapasite:Büyük, farklı sayıda embriyo barındırabilir.

• Dezavantaj: İnkübatör kapağının sık sık açılması, ideal çevresel parametrelerde değişikliğe yol açtığı için iç ortamın güvenliğini olumsuz yönde etkilemektedir.

3.3.3.4.1.2. Küçük çok bölmeli kuluçka makineleri (Benchtop / Mini Incubators)

• Kapasite:Her hasta/numune için izole odalar.

• Özellik: Başka bir bölme açıldığında bile her büyüyen organizma için stabil bir ortam sağlar.

3.3.3.4.1.3. Zaman atlamalı kuluçka makineleri (Time-Lapse Incubators)

• iş: Fetüsün sürekli görüntüsünü alan bir kamera ile donatılmıştır.

• Özellik: Fetal gelişimin inkübatörden çıkarılmasına gerek kalmadan sürekli izlenmesi.

3.3.3.4.2.Embriyo inkübatörünün bileşenleri ve işlevi:

Bileşen	Açıklama ve İşlevi
Kuluçka Odası (İnkübasyon Bölmesi)	Embriyo kaplarının yerleştirildiği iç bölmedir. Genellikle, kapakların sık açılmasını azaltmak için bölmelere ayrılmıştır.

Isı Kontrol Sistemi	İnsan vücut sıcaklığını taklit ederek sabit 37°C sıcaklık sağlar.
Gaz Kontrol Sistemi	Karbondioksit oranını (%5-6) ve oksijen oranını (genellikle %20, ancak sıklıkla %5'e düşürülür) düzenler.
Nemlendirici (Humidifier)	Kültür ortamının tabakalar içinde buharlaşmasını önlemek için %90'ın üzerinde yüksek nem sağlar.
Kontrol Ekranı / Dijital Arayüz	Sıcaklık, gaz oranları ve alarmlar gibi parametrelerin izlenmesini ve ayarlanmasını sağlar.
Hassas Sensörler	Sıcaklık ve gaz oranlarını yüksek doğrulukla ölçmek ve ayarlamak için kullanılır.

3.3.3.4.3.Embriyo inkübatörünün kontrol ettiği çevre standartları:

Faktör	İdeal Değer
Sıcaklık	36.8 – 37.2 °C
Karbondioksit (CO_2)	%5 – %6 (Ortamın pH dengesini sağlamak için)
Oksijen (O_2)	%5 (Embriyodaki oksidatif stresi azaltmak için)
Nem	%90'dan fazla

Tüp bebek tedavisinde kullanılan en önemli üç embriyo inkübatörünün yakından karşılaştırılması: EmbryoScope+, Geri® ve MIRI®. Bu cihazlar, yaşam takibinin geliştirilmesi ve iyileştirilmesindeki en son yenilikleri temsil ediyor ve dünya çapındaki doğurganlık araştırma merkezlerinde yaygın olarak kullanılıyor (Enginsu,2019).

EmbryoScope+, Geri® ve MIRI® arasındaki karşılaştırma:

Özellik	EmbryoScope+	Geri®	MIRI®
Kuluçka Türü	Time-Lapse (Zaman Atlamalı Görüntüleme) teknolojisine sahip inkübatör; embriyoları dışarı çıkarmadan sürekli izlemeye olanak tanır.	Zaman atlamalı görüntüleme teknolojisiyle entegre inkübatör; her bölme için stabil ortam sunarak stabil bir ortam ve embriyo bireysel izleme sağlar.	6 bağımsız bölmeye sahip time-lapse inkübatör; her bölme sürekli izleme imkânı sunar.
İzlenebilecek Embriyo Sayısı	Aynı anda 240 embriyoya kadar izleme imkânı sunar; büyük laboratuvarlar için uygundur.	6 bağımsız bölme içerir; her biri tek bir embriyo için ayrılmıştır; çapraz kontaminasyon riskini azaltır.	6 bağımsız bölme; her birinde özel kamera bulunur; her embriyo ayrı ayrı izlenebilir.
Embriyo İzleme	Her 10 dakikada bir odaklı görüntü alır; embriyolar dışarı çıkarılmadan hassas gelişim izleme sağlar.	Her embriyo için çok görüntü alır; embriyolar embriyo gelişimini doğru analiz eder, en iyi embriyonun seçimini kolaylaştırır.	Yüksek çözünürlüklü kameralarla sürekli izleme sağlar; başarı oranlarını artırmada yardımcı olur.
Ortam Kontrolü	37°C sıcaklık, %5–6 CO_2 ve yaklaşık %5 O_2 sağlar; özel tabakalarla nemsiz ortamda çalışabilir.	Sıcaklık ve gazlarda hassas kontrol sağlar; her bölme için bağımsız nemlendirme imkânı sunar.	Çift ısıtma sistemi (üst ısı eşit dağılımı) ile gaz ve nem oranları üzerinde hassas kontrol.

Özellik	EmbryoScope+	Geri®	MIRI®
Ek Avantajlar	- Kuluçka kapağının açılma ihtiyacını azaltır → iç ortamın kararlılığını korur. - Bölünme dinamiklerinin analizine dayalı embriyo seçimini geliştirir.	- Bağımsız bölmeler → kontaminasyon riskini azaltır. - Her embriyo için bireysel izleme. - Morfokinetik analizle zamanlamaya dayalı değerlendirme.	- Bölme açıldığında hızlı sıcaklık ve gaz kazanımı. - Harici alarm sistemleri ve USB ile veri izleme - Kompakt tasarımıyla laboratuvar alanından tasarruf sağlar.
Potansiyel Dezavantajlar	- Büyük boyut → küçük laboratuvarlar için uygun olmayabilir. - Diğer sistemlere göre maliyeti yüksek.	- Sınırlı bölme sayısı (sadece 6) → büyük laboratuvarlar için yetersiz olabilir. - Her bağımsız bölme için yüksek maliyet.	- Geri® gibi her embriyo için bireysel izlemeye sunmaz. Gelişmiş özelliklerden tam fayda sağlamak için ek eğitim gerekebilir



Şekil3.16 Benchtop/MiniIncubators(ALARİAN Hastanesi)



Şekil3.17Large-box Incubators(Esco Medical,2025)



Şekil3.18.Time-Lapse Incubators (Esco Medical,2025)

Büyük kutulu inkübatörler Resimdeki gibi bir CO_2 inkübatörü embriyo inkübatörü (Embriyo İnkübatörü) olarak kullanılabilir, ancak önemli koşullara uyulması gerekir.

Bir karbondioksit inkübatörü, aşağıdaki koşulları sağladığında embriyo inkübatörü olarak uygundur:

1. Hassas sıcaklık kontrolü (37°C): Sıcaklığın çok sabit bir seviyede tutulması gerekir.

2. Karbondioksit seviyelerinin kontrolü: Büyüme ortamının pH'ını korumak için düzenli olarak %5-6 oranında kullanılır.

3. Nem kontrolü: Ortamın buharlaşmasını önlemek için gereklidir.

4. Steril ve kapalı ortam: Embriyoların kontaminasyondan korunması gerekir.

5. Dahili dalgalanmalar veya titreşimler yok: Fetal gelişimi olumsuz etkiler.

3.3.3.5. embriyo kültür kabı (Culture Dishes):

• Özellikle embriyoların inkübatörlerde saklanması için tasarlanmıştır.

• Embriyoların hassas bir şekilde dağıtılmasını ve organize edilmesini kolaylaştırır(Lattin ve diğ., 2024).

•Embriyo kültür kapları, büyüme yöntemine, teknik türüne (IVF veya ICSI gibi) ve kültürlenecek embriyo sayısına bağlı olarak çeşitli şekil ve tasarımlarda mevcuttur. Üretici örnekleri:

Nunc™ Vitrolife™ CooperSurgical™ Eppendorf™

3.3.3.5.1.Kullanılan en önemli tipler:

3.3.3.5.1.1. Çok kuyulu tabaklar (Multi-well Dishes):

• Açıklama: Her biri bir veya daha fazla embriyonun kültürlenmesinde kullanılan ayrı bölünmüş kuyular içerir. Farklı embriyoların ayrı ortamlarda kültürlenmesinde kullanılır (Hardy ve diğ.,2002).

• En yaygın: 4-kuyulu, 6-kuyulu, 12-kuyulu kaplar.

• Avantajı: Kirletici madde alışverişini önler ve her embriyonun bağımsız olarak kontrol edilebilmesini sağlar.



Şekil3.19. Çok Kuyulu Plaka 48 Kuyu, PS, Şeffaf, CELLSTAR®, TC, Yoğuşma Halkalı Kapak, Steril, Tek Paketlenmiş [laboratuvar ürünü](Greiner BIO-ONE).

3.3.3.5.1.2. Merkezi bölünmüş plakalar (Center-well Dishes):

• Açıklama: Dağılmayı önlemek için mineral yağ ile kaplanmış, kültür ortamı ile doldurulmuş düz bir kap.

•Avantajı: Genellikle tüp bebek (ICSI) veya preimplantasyon embriyo transferinde kullanılır.



Şekil 3.20. Merkezi bölünmüş plakalar (Center-well Dishes) (IVF Store, 2025)

3.3.3.5.1.3. Zaman aralıklı görüntüleme kapları veya embriyoskop:

• Açıklama: Bu kaplar, embriyonun kuluçkahaneden çıkarılmadan sürekli olarak büyümesini izlemek için kameralarla donatılmış kuluçkahaneler için tasarlanmıştır.

• Avantajı: Embriyo gelişiminin doğru bir şekilde izlenmesini sağlar ve kaliteli embriyoların seçilmesine yardımcı olur.



Şekil 3.21. Zaman aralıklı görüntülemekapları veya embriyoskop (Vitrolife,2024).

3.3.3.5.1.4. Mikro damlacık kültür kapları (Micro-Droplet Culture Dishes) :

• Açıklama: Bu kaplarda embriyonun doğal ortamını yeniden yaratmak için yağla kaplanmış küçük kültür ortamı damlaları kullanılır.

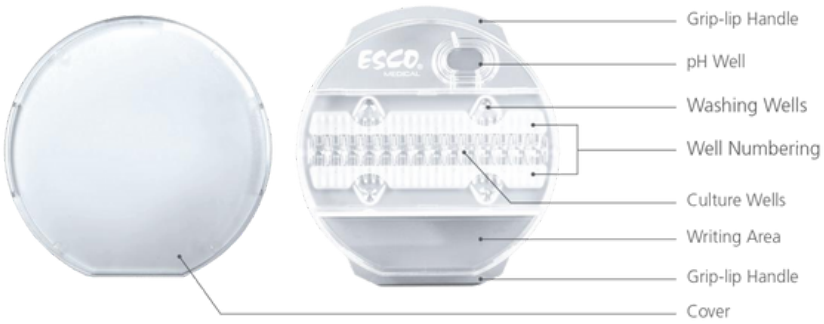
Kullanım Alanları: Tüp bebek (ICSI) ve embriyo geliştirme araştırmalarında kullanılır.



Şekil3.22. Mikro damlacık kültür kapları(Vitrolife,2025).

3.3.3.5.1.5. Gübreleme için özel kaplar (Fertilization Dishes):

• Tanım: Yumurta ve spermin tek bir yerde veya ayrı alanlarda toplanmasına olanak sağlayan bir tasarıma sahiptir.



Şekil 3.23. Gübreleme için özel kaplar(Esco Medical).

Tabak Türü	Temel Kullanım Alanları	Avantajları	Dezavantajları	Yapıldığı Malzeme
Multi-well Dishes	Ayrıcuklarda birden fazla embriyo kültürü	- Her embriyo için ayrı ortam - Takip ve gözlem kolaylığı	- Daha fazla kültür ortamı gerekir - Temizliği hassas	Dokuya uygun işlenmiş polistiren
Petri Dishes	Döllenme, erken embriyo gelişimi	- Kullanımı kolay - Yaygın olarak bulunur	- Bölme yok, kontaminasyon riski	Yüksek saflıkta polistiren
Center-well Dishes	ICSI (mikroenjeksiyon), embriyo gelişimi için merkezde kültür	- Buharlaşmayı azaltır - Ortam stabil kalır	- Kültür hacmi sınırlı - Hassas hazırlık gerekir	İşlenmiş polistiren
Time-lapse Dishes	Embriyo gelişimini kesintisiz izleme	- Sürekli izleme - En kaliteli embriyonun seçilmesine olanak sağlar	- Pahalı cihazlar - Özel gerektirir	Yüksek şeffaflıkta optik polistiren
M icro-Droplet Dishes	Rahim ortamının taklidi, embriyo çalışılır ICSI, araştırmaları	- Küçük hacimle - Doğal ortama yakın şartlar	- Çok hassas hazırlık gerekir - Üstü yağla kaplanmalı	İşlenmiş polistiren veya özel cam
Fertilization Dishes	Yumurta ve sperm birleşmesi, döllenme	- Döllenme için uygun yapı - Ortam kontrolü kolay	- Embriyo gelişiminin ileri aşamaları için uygun değil	Tıbbi sınıf işlenmiş polistiren

 Ek notlar:

• Çoğu yemeğin bozulmasını önlemek için ortasının mineral yağ ile kaplanması gerekir.

• Kullanılan tekniğin türüne (IVF, ICSI, büyüme taraması) ve işlenecek embriyo sayısına göre kap seçilmelidir.

• Uygun kapların kullanılması ölüm veya kalitenin bozulma olasılığını azaltır.

 Malzemelere ilişkin notlar:

• Polistiren: Laboratuvar kaplarında yaygın olarak kullanılır, sıklıkla hücre ve embriyo büyümesine uygun hale getirilmek üzere işlenir.

• cam: Bazen, stres ve hazırlanma zorluğu nedeniyle istisnai durumlarda kullanılır.

• Tedavi: Bir yüzey ile bir madde arasındaki zararlı etkileşimi azaltmak veya hücre yapışmasını artırmak için kullanılır.

3.3.3.6. Mikromanipülatör:

Mikromanipülatör, yüksek çözünürlüklü bir mikroskop üzerine monte edilmiş mekanik veya elektronik bir cihazdır. Mikro aletleri (örneğin hipodermik iğne veya yumurta pipeti) mikrometrik düzeyde (mikronun 1/1000'i) aşırı hassasiyetle kontrol etmek için kullanılır. Bu cihaz, yardımcı üreme teknolojileri (IVF) laboratuvarlarında kullanılır ve esas olarak, tek bir spermin ince bir iğne kullanılarak doğrudan bir yumurtanın sitoplazmasına enjekte edildiği tüp bebek (ICSI) prosedürlerinde kullanılır. Genetik modifikasyon işlemlerinde, embriyo diseksiyonunda veya tek hücre deneylerinde hücre veya çekirdek transferi için de kullanılabilir.

Bu cihaz, iğnelerin ve mikroskobik bileşenlerin hareketinin hassas bir şekilde kontrol edilmesi için olmazsa olmaz bir araçtır (Unicorn Lifescience; Fleming., 2021).

3.3.3.6.1.Mikromanipülatör bileşenleri:

3.3.3.6.1.1. ters mikroskop:

• Açıklama: Mikromanipülatörün monte edildiği taban.

•İşlevi: Hücreleri (yumurta ve sperm) genellikle 0,5 ila 1,5 büyütmede net bir şekilde görmek. 200 ila 400 kez.

• Teknikler: Diferansiyel aydınlatma kontrastı (DIC) veya floresan taramasını içerebilir.

3.3.3.6.1.2. Manipülatör Kolları:

• İki kol (bir sağ, bir sol):

Sağ kol: Genellikle enjeksiyon pipetini tutmak için kullanılır.

Sol kol: fiksasyon veya emme iğnesini tutmak için kullanılır

• Hareket: Mikrometrik hassasiyette 3D.

• Kontrol: Manuel (mikrometrik düğmeler kullanılarak) veya mikrometrik motorlar kullanılarak elektronik olabilir.

3.3.3.6.1.3. enjeksiyon iğnesi

• Açıklama: Çok ince cam iğne, çapı 5-7 mikron.

• Görevi: Yumurta zarını delmek ve sperm enjekte etmek için kullanılır.

3.3.3.6.1.4. Emme/sabitleme iğnesi

• Açıklama: Yumurtayı yerinde tutmaya yarayan, daha geniş ağızlı cam tüp.

• İşlevi: Enjeksiyon sırasında yumurtayı tutmak için negatif basınç kullanarak yumurtayı nazikçe geri çekin.

3.3.3.6.1.5. Basınç kontrol sistemleri (mikroenjektörler)

• Açıklama: Her iğneye (enjeksiyon ve tutma) takılı, iğnenin içindeki pnömatik veya hidrolik basıncı kontrol eden bir cihaz.

• Türler:

• Pnömatik (pnömatik sistem)- havayı kullanarak basıncı kontrol eder.

•Hidrolik (yağlı)- daha yüksek hassasiyet.

•Fonksiyon: Çok ince sıvıların iğnelere çekilip çıkarılmasının hassas bir şekilde kontrol edilmesini sağlar.

3.3.3.6.1. 6. Elektronik kontrol ünitesi (cihaz otomatik ise)

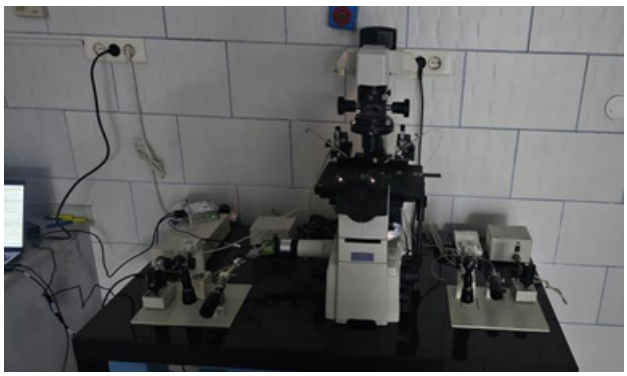
• Fonksiyon: Düğmeler veya dokunmatik ekran aracılığıyla hassas hareket kontrolü için kullanılır.

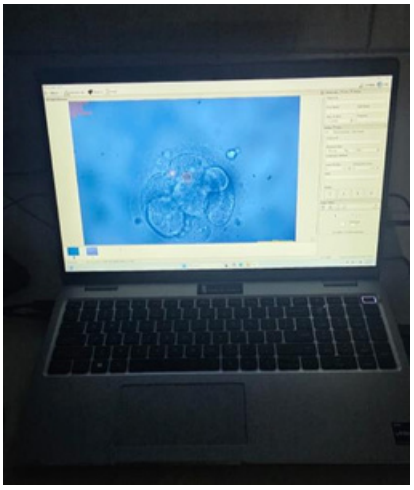
• Özellikler: Hareketleri önceden programlamayı veya kayıtlı pozisyonlara dönmeyi kolaylaştırır.

3.3.3.6.1.7. yumurta ısıtma platformu

• Açıklama: Yumurta tepsisinin konulduğu, ısıtıcı ile donatılmış yüzey.

• Fonksiyon: Hücre güvenliğini sağlamak için çalışma sırasında 37°C'lik bir sıcaklığı korur(Şekil3.25).





Şekil 3.24. ICSI (İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu) için Mikromanipülatör Sistemi (ALARİAN Hastanesi)



Şekil3.25.Isıtma cihazı (ALARİAN Hastanesi)

Kuru kütle ısıtma, laboratuvar işlemlerinin birçok aşamasında, özellikle mikrobiyoloji, biyokimya ve kısırlık tedavisi ile ilgilenen laboratuvarlarda (örneğin tüp bebek laboratuvarları) kullanılmaktadır.

3.3.3.6.2.Kullanım aşamaları:

Yardımcı üreme teknikleri (IVF) alanında bu cihaz aşağıdaki aşamalarda kullanılır:

1. Numune hazırlama: Kullanmadan önce kültür ortamını vücut sıcaklığına (37°C) uygun olduğundan emin olmak için ısıtın.

2. Embriyo veya oosit transferi: Embriyo veya oosit taşıyıcılarının termal şoktan korunmak için sıcak tutulması.

3. Donduruldan çözülmüş embriyo veya oositlerin çözülmesi: (kriyoprezervasyon/vitrifikasyon) yöntemi kullanıldığında, örnekler ılık bir ortamda kademeli olarak çözülmelidir.

3.3.3.6.3.Kullanımın Önemi:

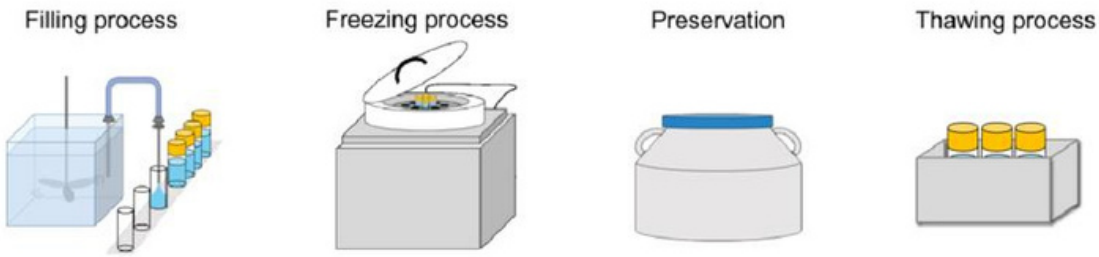
• İnsan vücudu ortamını simüle eden ideal sıcaklığın (37°C) korunması.

• Yumurtalara veya embriyolara zarar verebilecek termal şoklardan kaçının.

•Sabit sıcaklık gerektiren biyolojik prosedürlerin doğruluğunu sağlayın.

3.3.3.7. Dondurucu cihazlar (Kriyoprezervasyon Üniteleri):

Kriyoprezervasyon üniteleri, hücreleri, dokuları, organları ve mikroorganizmaları son derece düşük sıcaklıklarda koruyarak organizmaların büyümesini yavaşlatmak veya durdurmak, böylece herhangi bir hasara uğramadan uzun süre saklanmalarını sağlamak için kullanılan özel cihazlardır. Bu tip dondurma, ilaç, bilim, biyoteknoloji ve biyobankacılık endüstrilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Jangve diğ., 2017).



Şekil 3.26. Kriyoprezervasyonun temel aşamaları şunlardır: Kriyoprezervasyon, hücreleri, dokuları veya diğer biyolojik örnekleri uzun vadede korumak için kullanılan bir tekniktir. İşte her aşamanın ayrıntılı açıklaması:

1. Doldurma İşlemi: Bu aşamada, özel tüpler veya şişeler (kriyovyaller gibi) biyolojik örnekle (hücreler veya plazma gibi) doldurulur. Bu, steril bir ortamda ve örnek güvenliğini sağlamak için hassas prosedürlerle yapılır.

2. Dondurma İşlemi: Örnekler, genellikle programlanabilir bir dondurucu kullanılarak özel bir dondurma cihazına yerleştirilir ve burada hücrelere zarar verebilecek buz kristallerinin oluşumunu önlemek için sıcaklık kademeli olarak düşürülür.

Örnek daha sonra genellikle sıvı nitrojen (-196°C) kullanılarak dondurulur.

3. Saklama İşlemi: Dondurulduktan sonra, örnekler uzun vadeli koruma için sıvı nitrojen kaplarında saklanır. Bu, örneğin biyolojik yapısının ve işlevlerinin yıllarca uzun süreler boyunca korunmasını sağlar. 4. *Çözülme işlemi: Numunenin kullanılması gerektiğinde,

depodan çıkarılır ve hasara yol açmadan işlevsel durumuna geri döndürülmesi için kademeli olarak (genellikle 37°C'de ılık su banyosunda) çözülür (Mazur ,1984).

3.3.3.7.1.Biyodondurmanın tanımı

• Biyodondurma, doğal malzemelerin son derece düşük sıcaklıklarda (genellikle -80°C ile -196°C arası) korunması işlemidir. Genellikle normal dokuya zarar vermeden organik reaksiyonları (hasar veya hücre ölümü gibi) önlemek için kullanılır) Encyclopædia Britannica, 2025(

3.3.3.7.2.Dondurma ünitesinin temel bileşenleri:

3.3.3.7.2.1. Soğutma tankı:

• Genellikle paslanmaz çelik veya alüminyumdan yapılır.

• Sıvı azot içerir (sıcaklık -196°C).

• Serin kalması için sıcak bir örtüyle saklayınız.

3.3.3.7.2.2.Sıcaklık kontrol sistemi:

• Sıcaklığı doğru bir şekilde izlemek için gelişmiş sensörler kullanır.

• Bazı üniteler sıcaklığı sabit tutacak veya sürekli düşürecek şekilde ayarlanır.

3.3.3.7.2.3.Numune saklama ünitesi:

• Testler soğutma kabının içindeki küçük tüplerde veya kaplarda saklanır.

• Bu kaplar tel raf, kutu veya raf olabilir.

3.3.3.7.2.4. Güvenlik sistemi:

•Sıcaklık değişimleri veya azot sızıntıları durumunda uyarılar içerir.

•Yedek piller ve yedek kontrol sistemleri.

3.3.3.7.2.5. Takip yazılımı:

• Her test hakkında bilgi (tip, dondurma tarihi, tank içindeki yer) kaydedilir.

• İnsan hatalarının ve test kayıplarının önüne geçmek için kullanılır.

3.3.3.7.3.Embriyo Dondurma Cihazlarında Kullanılan Takip Yazılımı Örnekleri

Yazılım Adı	Şiket
RI Witness™	CooperSurgical

• RFID (radyofrekansı tanımlama) teknolojisi kullanır.

• Örnek karışıklığını önlemek için tüm işlemleri otomatik olarak takip eder.

• IVF laboratuvar ekipmanları (kuluçka, dondurucu vb.) ile entegre çalışır.

Gidget®	Hamilton Thorne

• Barkod sistemine dayalı örnek takip yazılımı.

• Her işlem adımını kullanıcıyla ilişkilendirerek kayıt altına alır.

• Hataları azaltır ve işlem geçmişini net şekilde gösterir.

IVF LabManager™	MedITEX

• Laboratuvar yönetimi ve dondurulmuş örneklerin takibi için kapsamlı bir sistem.

• Örnek konumu, saklama süresi ve işlem geçmişini kolayca izler.

CryoTrack™	IMT Matcher / IMT International

• Barkod ve etiketleme sistemi ile kriyojenik örnekleri takip eder.

• Otomatik envanter yönetimi, sıcaklık kaydı ve kullanıcı takibi sağlar.

• Uyarı sistemleriyle güvenlik sağlar.

MATCHER™	IMT International

• IVF işlemlerinin her aşamasında (yumurta alımı, dö lleme, dondurma vb.) örnek takibi sunar.

3.3.3.7.3.Dondurma cihazlarının çeşitleri

3.3.3.7.3.1. Kontrollü Oranlı Dondurucular

İş: Hücrelerin (embriyo ve yumurta gibi) özel bir program kullanılarak hesaplanan hassas oranlarda sıcaklığın kademeli olarak düşürülmesiyle, hücre içinde kristalleşmenin önlenmesidi)Med Expert Klinik, 2024).

Özellikler: Her numune türü için özel dondurma eğrileri programlanabilir.

Sıcaklık ve zamanın hassas kontrolü.

Yavaş dondurmaya uygundur.

Soğutma oranları kontrol edilebilir (örneğin -0,3 ila -2°C/dak).

Dezavantajları:

Nispeten büyük boyutta.

Bazı alternatiflere göre daha pahalı.

İşletmesi beceri ve eğitimli teknisyenler gerektirir.

Yaygın kullanımlar:

Embriyoların 1-3. günlerde (bölünmenin başlangıcında) dondurulması.

Yumurta dondurma.

Bazen testis veya yumurtalık dokusunu dondurmak için de kullanılır.

3.3.3.7.3.2. Sıvı Azot Tankları :

İş: Numuneler, hücre içindeki tüm biyolojik süreçleri durduran (uzun vadeli stabilite) sıvı azot kullanılarak -196°C'de saklanır (Harvard University ,2013).

Avantajları:

Elektrikli soğutmaya gerek yok.

Çok sabit bir sıcaklığı korur.

Örnekleri on yıllarca bozulmadan korur.

Geniş depolama kapasitesi.

Dezavantajları:

Düzenli olarak sıvı azotla doldurulması gerekir.

Direkt temasta yanma riski vardır.

Özel güvenlik önlemleri (havalandırma, oksijen alarmları) gerektirir.

Yaygın kullanımlar:

Vitrifikasyonla embriyonun korunması.

Dondurulmuş yumurta ve spermlerin saklanması.

Kök hücre depolama.

Kalite kontrol ve denetim raporlaması sunar.

3.3.3.7.3.3. -80°C Dondurucular (Ultra Düşük Sıcaklıklı Dondurucular)

İş:

Elektrikli soğutma sistemi ile düşük sıcaklıkta (-86°C'ye kadar) depolama ortamı sağlar.

Özellikler:

Kullanımı kolaydır (geleneksel dondurucular gibi).

Orta vadeli depolamaya uygundur.

Azot tanklarına göre daha düşük işletme maliyeti.

Dezavantajları:

Hassas hücreleri (uzun vadeli embriyolar gibi) korumak için yeterli derinliğe ulaşamıyor.

Elektrikle çalışır ve elektrik kesintisi durumunda arızalanabilir.

Zamanla hassas numunelerin kalitesi etkilenebilir.

Yaygın kullanımlar:

DNA/RNA korunması.

Bazı basit örneklerin (serum, enzimler, proteinler) saklanması.

Bazı kan hücresi veya hayvan dokusu türleri.

• RFID veya barkod ile çalışır.





Şekil 3.27.Controlled-RateFreezers) SciQuip,2025) Şekil3.28.LiquidNitrogen Tanks (IVF
. Store,2025)



Şekil3.29.Ultra-Low Temperature Freezers) (NuAire , 2025).

3.3.4. Tüp bebek işleminin başarısını etkileyen en önemli faktörler:

Tüp bebek tedavisinin başarısı, bir kısmı çifte ait, bir kısmı da uygulanan tıbbi müdahalelere bağlı olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. İşte en önemli faktörler:

3.3.4.1. Kadının yaşı

• Her zaman en önemli faktörlerden biri.

• 35 yaş altı: daha yüksek başarı oranı.

• 40 yaş üstü: Yumurta kalitesinin düşük olması nedeniyle başarı şansı önemli ölçüde düşmektedir.

3.3.4.2. Yumurta ve sperm kalitesi

• Embriyoların kalitesini doğrudan etkiler.

• Anormallikler veya sayının az olması döllenme veya tutunma şansını azaltabilir.

3.3.4.3. Embriyo kalitesi

• Daha güçlü embriyolar (özellikle 5. gün- blastosist aşaması) başarı şansını artırır.

• Bazen embriyoların güvenliğini sağlamak amacıyla implantasyondan önce genetik testler yapılır.

3.3.4.4. Kadınların genel sağlığı

• Polikistik over sendromu, endometriozis, tiroid hastalığı, obezite veya aşırı zayıflık gibi sorunların varlığı... etkileyebilir.

• Tedaviye başlamadan önce bu faktörlerin kontrol altına alınması çok önemlidir.

3.3.4.5. Endometrial kalınlık

• Sağlıklı, kalın bir rahim duvarı (genellikle 8-12 mm) embriyonun tutunmasına yardımcı olur.

• Çok ince veya asimetrik olursa implantasyon zor olabilir.

3.3.4.6. Uyarıcılara tepki

• Kadından kadına değişir.

• Elde edilen yumurta sayısı ve kalitesi, oluşacak embriyo sayısını ve kalitesini etkiler ve işlemin başarısı için çok önemli bir faktördür, çünkü yumurtanın büyüklüğü, ister doğal yolla ister tüp bebek yoluyla olsun, döllenme işleminin başarısında büyük rol oynar.

• Yumurtanın perfect büyüklüğü (18-22 mm), olgunlaşma için uygun büyüklüktür, yani yumurtanın tüp bebek durumunda salınmaya (yumurtlamaya) veya toplanmaya hazır olmasıdır.

• Yumurta 16 mm'den küçükse büyük ihtimalle yeterince olgunlaşmamıştır.

• 24 mm'yi geçerse "hipermatür" olabilir veya duvarında veya kromozomlarında sorun olabilir.

• Yumurtaların büyüklüğü vajinal ultrason ile tespit edilebilir, 18-20 mm'ye ulaşan çeşit yumurta tetikleyici enjeksiyonun yapılması için bir göstergedir.

• En önemli uyarıcı türleri şunlardır:

Birincisi: Yumurtalıkların birden fazla yumurta üretmesini sağlamak amacıyla yapılan enjeksiyonlardır.

Bu ilaçlar, yumurtalıkları uyarmak için hipofiz bezinin etkisini taklit eden hormonlar içerir.

1. FSH (folikül uyarıcı hormon)

Örnekler:

(Gonal-F, Puregon, Fostimon, Recagon)

2. HMG (insan koryonik gonadotropin) FSH + LH içerir.

Örnekler:

(Menopur, Merional, Pergoveris)

Bu enjeksiyonlar birden fazla yumurtanın gelişimini teşvik etmek için kullanılır ve genellikle 8-12 gün boyunca her gün uygulanır.

Yumurtalıkları uyarmaya yönelik enjeksiyonların uygulanma şekli, enjeksiyonun türüne göre değişmekle birlikte genellikle deri altına, bazen de kas içine yapılır.

Ya göbek deliğinin altından karın içine (sağ veya sol) ya da yandan uyluk üstüne verilir.

İkincisi: Erken yumurtlamanın engellenmesi enjeksiyonları (hormon kontrolü)

Yumurta toplama zamanından önce vücudun yumurtlamasını önlemek.

1. GnRH antagonistleri

Örnekler:

(Cetrotide, Orgalutran)

2. GnRH agonistleri (agonistler)

Bazen döngünün başından itibaren kullanılır.

Örnekler:

(Decapeptyl, Lucrin, Suprefact)

Üçüncüsü: Tetikleyici enjeksiyon (olgun yumurtaların serbest bırakılması için)

Yumurtalar uygun büyüklüğe (18-22 mm) ulaştığında verilir.

• Örnekler:

(Ovitrelle, Pregnyl, Choriomon, Gonasi, Lucrin)

3.3.4.7. Yaşam Tarzı

•Sigara, alkol, stres, uykusuzluk ve kötü beslenme başarı şansını azaltan faktörlerdir.

•Orta düzeyde egzersiz ve sağlıklı beslenme yardımcı olur.

3.3.4.8. Yerleştirilen embriyo sayısı

• Birden fazla embriyonun yerleştirilmesi başarı şansını artırabileceği gibi, çoğul gebelik (ikiz, üçüz vb.) olasılığını da artırır.

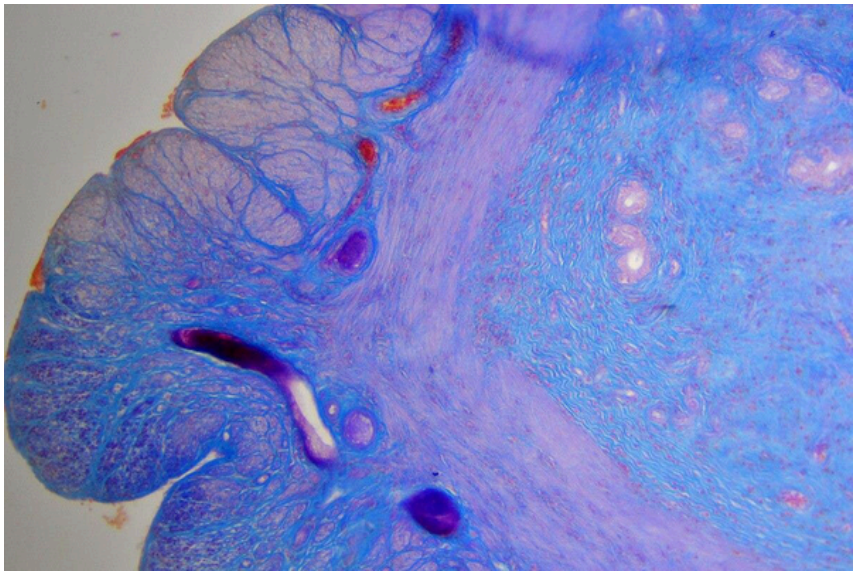
• Kadının yaşı ve embriyoların kalitesine göre denge göz önünde bulundurulur.

4. BULGULAR

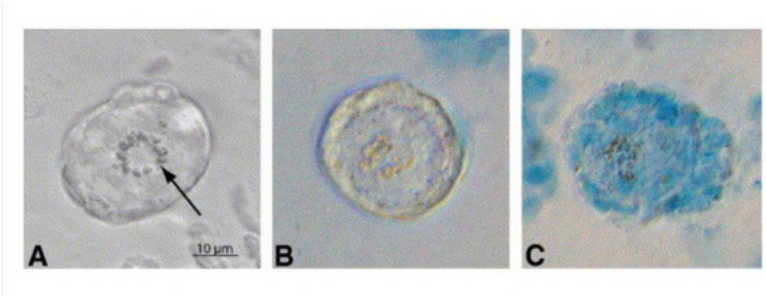
4.1.TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA (PRP) ENJEKTE EDİLEN YUMURTALIK YANITININ SONUCU:

Örnekler kültürden 10 gün sonra karşılaştırıldı. Toplam 60 orijinal folikül izole edildi ve taze provalarda yetiştirildi. Foliküler boyut 10 gün sonra tüm gruplarda önemli ölçüde artmıştır (P ve 0.001), ancak sadece PRP grup boyutu (P & LT; 0.001) ve canlılık (P & Lt; 0.05) en büyük değişikliği göstermiştir. Taze FBS grubunun%91.

± 1.86'ya karşı ± 0.89. Kültüre göre, Vitrifiye FBS grubunun%82 ± 1.70'i. Canlılığın bir stereomikroskop altında tripan mavisi boya kullanılarak değerlendirildiğini göstermek için, ölü oositler içeren veya %50'den fazla ölü granüloza hücresi içeren foliküller maviye boyandı ve böylece cansız olarak sınıflandırıldı.

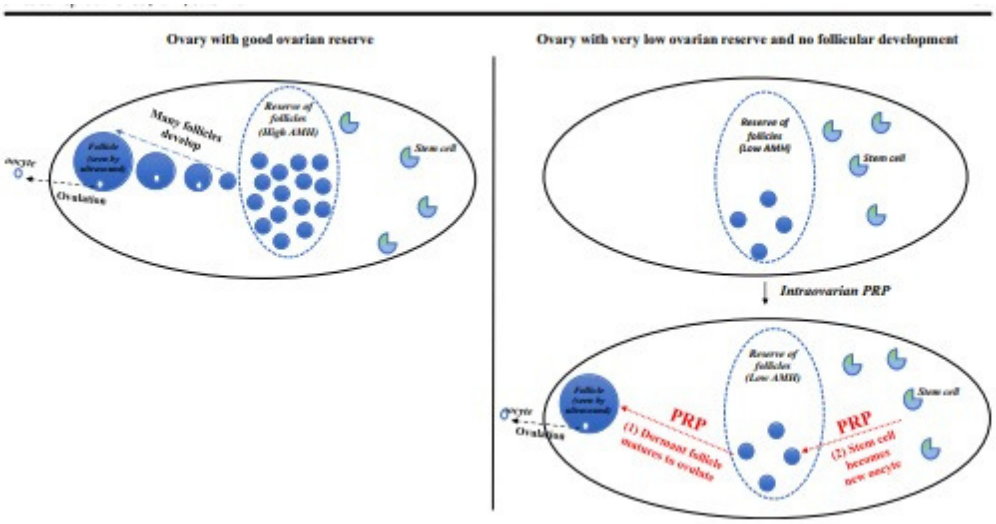


Şekil4.1.Yumurtalık dokusundaki yumurtalık folikülleri (foliküller), hücrecanlılığını belirlemek için tripan mavisi boyama kullanılarak vitrifikasyondan sonra değerlendirildi. Koyu mavi veya çivit mavisi boyama: lifli doku veya kolajeni gösterir. Açık mor/pembe boyama: canlı hücreleri veya sitoplazmik bileşenleri gösterir. Biraz koyu kırmızı veya mor boyama: kan damarlarını veya dejenere/nekrotik alanları gösterebilir.



Şekil4.2. Dondurma ve çözmeden sonra izole edilmiş foliküller. (A): Faz kontrast gözlemi açıkça bir stromal gövdeyi tanımladı (ok). (B): Tripan mavisi boyama sonrasında canlı foliküller olduğu düşünülen foliküller. (C): Mavi oosit ve folikül hücreli foliküllerin ölü foliküller olduğu düşünülen foliküller (Fauque ve diğ.,2007).

Vitrifiye edilmiş ve çözülmüş gruptan 240 primordial folikül izole edildi ve kültüre edildi. Yine, PRP Follikel büyüklük ve canlılığın en büyük değişiklikleri nasıl değiştirdiğini gösterdi. Taze örnekler vitrifiye edilmiş ve çözülmüş örneklerle karşılaştırıldığında, taze provalar daha yüksek büyüme oranları ve daha aktif foliküller gösterdi. Bu sonuçlar, trombosit plazma (PRP) ile yapılan hesaplama/izole edilmiş insanların ve birincil foliküllerin yaşam kapasitesinin ve büyümesinin ömür ve büyümeyi daha iyi desteklediğini göstermektedir.



Şekil 4.3.PRP'nin etki mekanizmalarına ilişkin hipotezler. PRP (1)uyuyan foliküllerin gelişmesini ve olgunlaşmasını sağlayarak yumurtlayan folikül sayısını artırabilir ve ayrıca (2) varoluşları tartışmalı olduğu için kesin olmamakla birlikte yumurtalık kök hücrelerinin yeni oositlere farklılaşmasını teşvik edebilir ve sonuçta iyi kalitede oositler üretme potansiyeline sahip olabilir (Sills ve Wood, 2022).

4.2.PRP SONUÇLARI

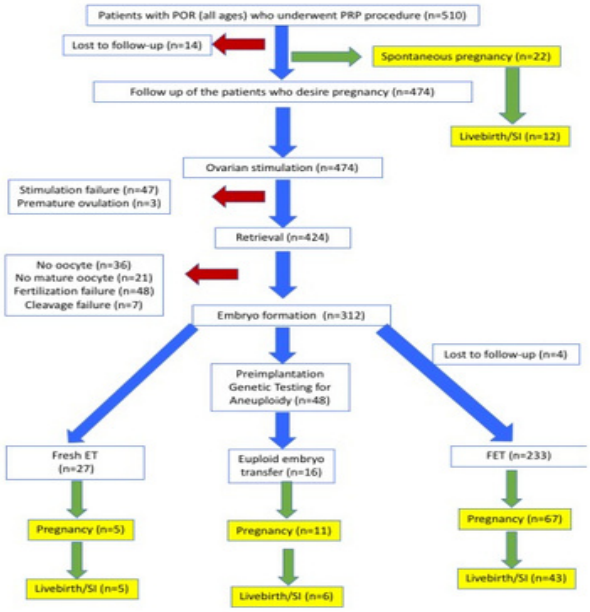
510 Zayıf Yumurtalık Tepkisi (POR) Sendromu (Ortalama Yaş ± SD:40.3 ± 4.0) çalışmaya dahil edildi. Sonuçlar şekilde gösterilmiştir:

4.2.1.PRP enjeksiyonlarına yanıt olarak oluşan spontan gebelikler

22 kadında (4,3%) (ortalama yaş ± standart sapma: 39,1 ± 4,4) PRP'den sonra bir ila yedi döngü boyunca (ortalama yaş ± standart sapma: 2,4 ± 1,6) kendiliğinden gebelik meydana geldi (Şekil1). Bu kadınların özellikleri Tablo 4.1'de sunulmaktadır.

Tablo4.1. PRP enjeksiyonu sonrası kendiliğinden gebe kalan 22 kadının özellikleri (ortalama ± SS) (aralığı) (Farimani ve diğ., 2021).

	mean ± SD (range)
Age	39.1 ± 4.4 (30-46)
Duration of infertility (years)	4.6 ± 3.3 (1-13)
Prior IVF attempts	1.7 ± 2.1 (0-8)
Number of menstrual cycles pregnancy achieved after PRP	2.0 ± 1.4 (1-7)
FSH (mIU/mL) prior to PRP	19.6 ± 23.9. (2.5-117.0)
AMH (ng/ml) prior to PRP	0.36 ± 0.27 (0.01-1.10)
AFC prior to PRP	2.8 ± 1.2 (1-4)



Şekil4.4. Tüm hastalar için sonuçların akış şeması.

Bu raporun yazıldığı tarihte, 10 gebelik başarısız doğumlar olarak aniden kaybedildi, 4'ü gebeliğin 16. ve 23. haftaları arasında gerçekleşti ve 8'i gebeliğin 32. ve 39. haftaları arasında gerçekleşti.

Bu nedenle, PRP tedavisinden sonra gerçekleşen 22 kısıtlanmamış gebeliğin 12'si (%54,5) implantasyon veya canlı doğumla sonuçlandı (PRP alan kadınların %2,3'ü).

4.2.2.Yumurtalık rezervi değerlendirmesi

Yumurtalık kurtarma parametrelerini analiz ederken, PRP tedavisinden sonra semen kalınlığında ölçülebilir derecede kritik bir artış izledik (4.2 ± 2.4'e karşı 2.6 ± 1.3; P <0.001). Serum AMH seviyeleri de PRP tedavisinden sonra arttı (0.53 ± 0.39'a karşı 0.35 ± 0.32; P <0.001) ve serum FSH seviyelerinde bir azalma oldu (16.4 ± 14.0'a karşı 20.6 ± 18.3; P <0.001) (Tablo 1). PRP tedavisinden sonra bir antral folikülü ayırt etmek için gereken süre 2.5 ± 0.9 döngü (min-maks: 2-7 döngü) olarak hesaplandı. PRP'nin yumurtalık kurtarımı üzerindeki avantajlı etkilerinin süresini ölçmek için folikül dalgası kontrollerini analiz ederken, kalıcı (min-maks: 1-5 döngü) başına 1,6 ± 0,9 döngülük bir acımasız hesapladık (Melo ve diğ., 2020; Farimani ve diğ., 2021).

Tablo 4.2. Yumurtalık içi PRP deneyimi yaşayan POR'lu kadınlarda antral folikül sayısı, FSH ve AMH parametreleri (acımasız ± standart sapma).

	Before PRP	After PRP	*p*
Number of IVF cycles	2.8 ± 2.9	1.6 ± 0.9	<0.001
Antral follicle count (n)	2.6 ± 1.3	4.2 ± 2.4	<0.001
FSH (IU/mL)	20.6 ± 18.3	16.4 ± 14.0	<0.001
AMH (ng/mL)	0.35 ± 0.32	0.53 ± 0.39	<0.001
Number of retrieved oocytes (in women who had oocytes retrieved; n=388)	2.2 ± 1.9	3.4 ± 2.7	<0.001
Number of mature oocytes (in women who had mature oocytes retrieved; n=367)	1.7 ± 1.4	2.7 ± 2.0	<0.001
Number of 2 pronuclei embryos (in women with fertilization; n=319)	1.3 ± 1.2	2.1 ± 1.7	<0.001
Fertilization rate (%) (in women with fertilization; n=319)	57.6	66.9	0.008
Number of cleavage stage embryos (in women with fertilization; n=312)	1.3 ± 1.1	2.3 ± 1.5	<0.001
Number of blastocysts (in women with fertilization; n=18)	0.6 ± 0.9	2.3 ± 1.6	<0.001

4.2.3.Yapay tohumlamanın sonuçları

Aniden gebe kalan 22 hasta ve takipten çıkan 14 hasta hariç, 474 kadın IVF adayıydı ve erken yumurtlama yaşadı. IVF döngüleri 2,6±0,9 döngüden sonra (min-maks: 2–7 döngü) başlatıldı. Tablo 4.3. intraovaryan trombositten zengin plazma (PRP) infüzyonu yaşayan polikistik over bozukluğu (PCOS) olan kadınlar için klinik kriterleri ve IVF sonuçlarını göstermektedir.

	mean ± SD (range)
Patient Age (all women, n=510)	40.3 ± 4.0
Partner Age (all men, n=510)	41.4 ± 6.4
BMI (kg/m2)	25.7 ± 5.1
Duration of infertility (years)	7.4 ± 6.0
Number of previous IVF trials	2.8 ± 2.9
Days of stimulation (in women who underwent ovarian stimulation; n=474)	8.5 ± 2.7
Total gonadotropin dose (IU) (in women who underwent controlled ovarian hyperstimulation; n=474)	3820 ± 1213
E2 level (pg/ml) on the day of hCG (in women who underwent retrieval; n=427)	646 ± 542

4.2.4.Yumurta toplama aşaması

Yumurta geri kazanımı 424 kadında (%89,5'i uyarılan kadınlar) gerçekleştirildi, ancak 50 kadın (%10,5'i) uyarım hayal kırıklığı (n = 47) veya zamansız yumurtlama (n = 3) nedeniyle yumurta geri kazanımı yaşayamadı (Şekil 1). Yumurta geri kazanımı yaşayan kadınlardan 367 kadın (%86,6) en az bir gelişen oosit geri kazandı. Yakın zamanda ve PRP infüzyonundan sonra geri kazanım başına düşen oosit sayısı ayrı ayrı 2,2 ± 1,9 ve 3,4 ± 2,7 (P <0,001) idi. 312 kadında (%65,8'i uyarılan kadınlar) bölünme aşamasında en az bir embriyo elde edildi. Yakın zamanda ve PRP infüzyonundan sonra elde edilen klivaj ve 2PN embriyolarının acımasız sayısı ayrı ayrı 1.3 ± 1.2 ve 2.1 ± 1.7 (p <0.001) ve ayrı ayrı 1.3 ± 1.1 ve 2.3 ± 1.5 (p <0.001) idi. Yakın zamanda ve PRP infüzyonundan sonra elde edilen blastosistlerin acımasız sayısı 0.6 ± 0.9 ve 2.3 ± 1.6 (p <0.001) idi. Dondurulmuş embriyo transferinde embriyogenezisin ortalama süresi 3.2 ± 1.5 döngü idi (min- maks: 2-8).

4.2.5.Embriyo transfer aşaması

Embriyo geliştiren 312 kadından 260'ı PGT-A olmadan taze veya dondurulmuş ET deneyimledi, 48'i ise PGT-A için seçildi. PGT-A olmadan IVF deneyimleyen 260 kadın arasında taze ET'lerin 5/27'si (%18,5) ve FET'lerin 67/233'ü (%28,8) gebelikle sonuçlandı.

Yeni gelişen yaşam değişimlerinden (n = 5) elde edilen beş gebelik, PRP tedavisinden sonra 2,8 ± 1,3 döngü (min-maks: 2-5 döngü) hissizlikten sonra gerçekleşti ve neredeyse canlı doğumlar getirdi. Çimentolu yaşam ticareti yapılan 67 gebeliğin 26'sı (%38,8) gebeliğin temel trimesteri içinde erken sonlandı, 18'i (%26,9) gebeliğin 17-36. haftaları arasında devam etti ve 23'ü (%34,3) canlı doğumla sonuçlandı.

4.2.6.PGT-A test aşaması

PGT-A uygulanan 48 bayandan, acımasız yaş 40.2 ± 3.6 (min-maks: 31-46) idi ve 16'sının öploid embriyoları vardı. Genel öploidi oranı yakın zamanda ve PRP'den sonra ayrı ayrı %11,7 (34 embriyonun 4'ü) ve %16,8 (119 embriyonun 20'si) idi. Katılaşmış gelişen yaşam değişimi 11 gebelikte (%68,8) ve altı canlı doğumda (%37,5) meydana geldi. Genel olarak, PRP tedavisinden sonra embriyosu olan bayanlar arasında, 312'den 83'ü (%26,6) gebelik elde ederken, 312'den 54'ü (%17,3) kalıcı implantasyon veya canlı doğum elde etti. Genel popülasyonda, toplam gebelik oranı %21,2 (105/496) ve takipten çıkarılan hastalar hariç tutulduğunda toplam SI/LB oranı %13,3 (66/496) idi.

Beklendiği gibi, trombositten zengin plazma (PRP) ile tedavi edilen kadınlarda IVF sonuç parametreleri hastanın yaşından etkilenmiştir. Bir alt grup değerlendirmesi yapılmış ve hastalar üç gruba ayrılmıştır (38 yaş altı, 38-42 yaş ve 42-45 yaş). Tablo 2, IVF ve gebelik sonuçlarının yaş alt grubuna göre bir karşılaştırmasını göstermektedir.

Tablo 4.4. IVF ve gebelik sonuçlarının yaş alt gruplarına göre karşılaştırılması.Değerler sayı (n) (yüzde; %) olarak ifade edilmiştir.

	<38yo (n=132)	**38-42yo (n=192)**	**42-45yo (n=186)**
Spontaneous pregnancy n (%)	9 (6.8)	8 (4.2)	5 (2.7)
Lost to follow up n (%)	3 (2.3)	8 (4.2)	3 (1.6)
Developed embryos n (%)	96 (72.7)	113 (58.8)	103 (55.3)
Achieved pregnancy n (%)	58 (45)	28 (15.2)	6 (3.2)
Sustained pregnancy/livebirth n (%)	44 (34.1)	16 (8.7)	2 (1)

Burada bir kadının yaşının çok önemli bir faktör olduğu ve trombositten zengin plazma (PRP) kullanılarak yapılan IVF prosedürüne yanıtı büyük ölçüde etkilediği sonucuna varıyoruz.

- Tekniğin başarısını garantilemek için bir kadının kriterleri:

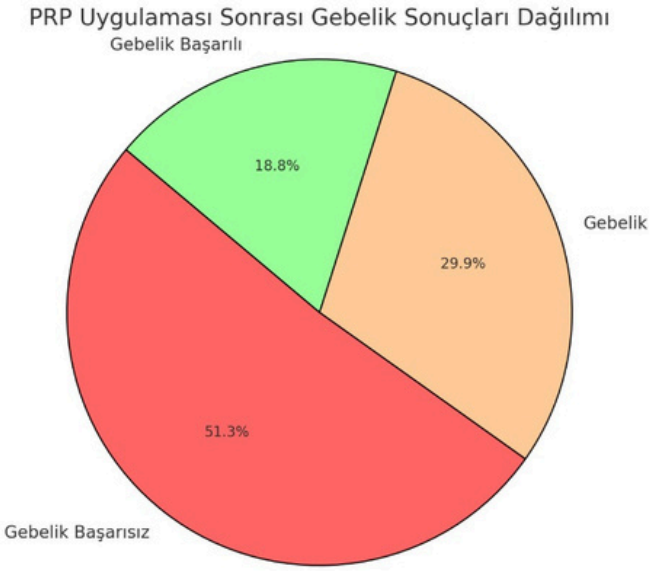
Son olarak, POR'lu kadınlarda intraovaryan trombositten zengin plazma (PRP) enjeksiyonları düşünülebilir. Bu prosedürden faydalanmak için ideal grup, 40 yaşın altındaki, FSH seviyesi <21> 0,23 ng/ml, en az bir over folikülü ve ortalama over hacmi 4,30 cm3'ten büyük olan hastalardır.

4.3. SONUÇLARIN ISTATISTIKSEL TABLOSU

Aşama / İşlem	Sayı (n)	Yüzdelik Oran	Sonuç	Açıklamalar
PRP uygulanan hastalar	510	%100	-	
- Takip kaybı	14	%2,75	Gebelik başarısız	
- Kendiliğinden gebelik	22	%4,31	Gebelik	
-- Canlı doğum / Devam eden gebelik	12	%2,35	Gebelik başarılı	
Gebelik isteyen hastaların takibi	474	%92,94	-	
- Over stimülasyonu	474	%92,94	-	
-- Stimülasyon başarısızlığı	47	%9,90 (474'ten)	Gebelik başarısız	
-- Erken ovülasyon	3	%0,63 (474'ten)	Gebelik başarısız	
- Oosit toplama (retrieval)	424	%89,02 (474'ten)	-	
-- Oosit elde edilemedi	36	%8,49 (424'ten)	Gebelik başarısız	
-- Olgun oosit yok	21	%4,95 (424'ten)	Gebelik başarısız	

Aşama / İşlem	Sayı (n)	Yüzdelik Oran	Sonuç	Açıklamalar
-- Fertilizasyon başarısızlığı	48	%11,32 (424'ten)	Gebelik başarısız	
-- Bölünme (cleavage) başarısızlığı	7	%1,65 (424'ten)	Gebelik başarısız	
- Embriyo oluşumu	312	%61,18 (510'dan)	-	veya %73,58 (424'ten)
-- Takip kaybı	4	%0,78	Gebelik başarısız	
-- Preimplantasyon genetik test (PGT-A)	48	%9,41 (510'dan)	-	
--- Öploid embriyo transferi	16	%3,14	-	
---- Gebelik	11	%2,16	Gebelik	
---- Canlı doğum / Devam eden gebelik	6	%1,18	Gebelik başarılı	
-- Taze transfer (Fresh ET)	27	%5,29	-	
--- Gebelik	5	%0,98	Gebelik	
--- Canlı doğum / Devam eden gebelik	5	%0,98	Gebelik başarılı	
-- Dondurulmuş embriyo transferi (FET)	233	%45,69 (510'dan)	-	veya %74,68 (312'den)

Aşama / İşlem	Sayı (n)	Yüzdelik Oran	Sonuç	Açıklamalar
--- Gebelik	67	%13,14	Gebelik	
--- Canlı doğum / Devam eden gebelik	43	%8,43	Gebelik başarılı	

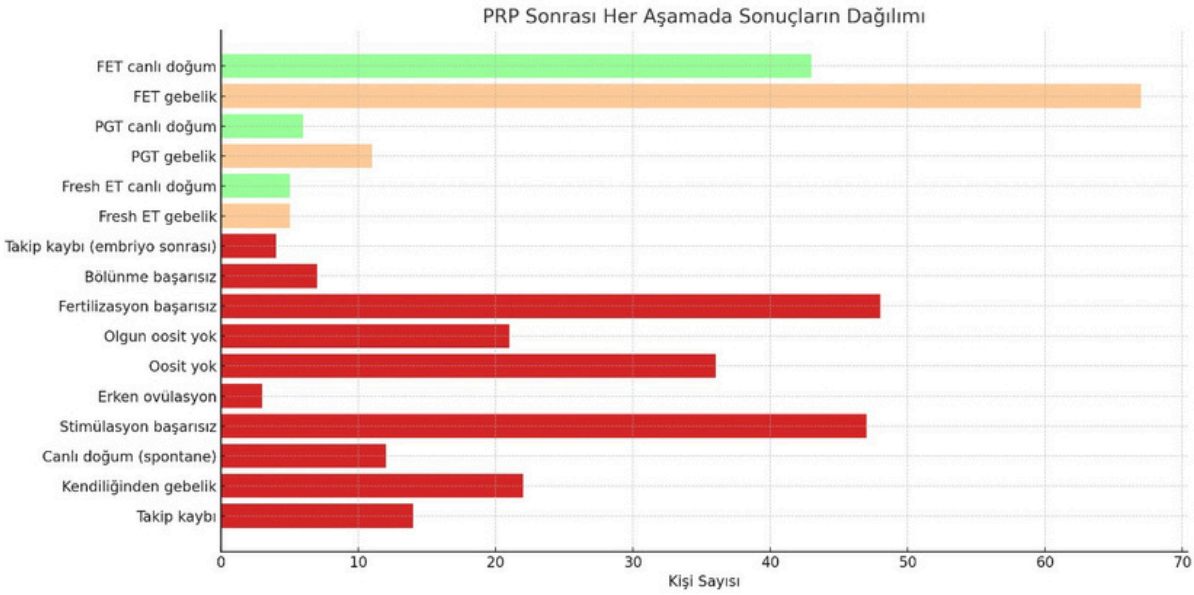


Bu pasta grafiği, PRP uygulanan kadınların sonuçlarının dağılımını göstermektedir:

•Gebe kalamama (gebeliğin başarısızlığı): %51,3

•Gebelik (gebeliğin gerçekleşmesi): %29,9

•Başarılı gebelik (canlı doğum/devam eden gebelik): %18,8



Bu, PRP çalışmasının her aşamasının sonuçlarını gösteren bir çubuk grafiktir:

•Kırmızı: Gebelikle sonuçlanmayan aşamalar (başarısızlık).

•Turuncu: Gerçekleşen gebelik.

•Açık yeşil: Canlı doğumla veya devam eden gebelikle sonuçlanan gebelikler.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Yardımcı üreme teknolojilerinde kaydedilen büyük ilerlemelere rağmen, in vitro fertilizasyon (IVF), özellikle embriyo transferi (tüp bebek) gibi uygulamalarda yüksek başarı oranlarına ulaşmak hâlâ önemli zorluklarla karşı karşıyadır. Bu durum, kısırlığın nedenlerinin çeşitliliğinden kaynaklanmaktadır; zira bu nedenler çiftlere özgü olabilir ya da yalnızca bir bireyin, örneğin kromozomal bozuklukların etkisiyle ortaya çıkabilir. Bu bağlamda, kısırlığın altında yatan nedenin doğru bir şekilde teşhis edilmesi, her bireye özel etkili bir tedavi planının belirlenmesinde temel unsurdur. (WHO, 1995; Westrom, 1994).

Klinik çalışmalardan elde edilen bulgular, tekrarlayan implantasyon başarısızlığının (Recurrent Implantation Failure – RIF), IVF ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gibi yardımcı üreme teknolojilerinin başarısında merkezi bir engel teşkil ettiğini göstermektedir. Tüm teknolojik gelişmelere rağmen, düşük implantasyon oranları temel bir sorun olmaya devam etmektedir; çoğu zaman yalnızca tek bir embriyo başarılı bir şekilde yerleşebilmektedir. Bu durum, gebeliğin başarıyla gerçekleşmesinde endometriyumun (rahim iç zarı) kritik rolünü gözler önüne sermektedir. Nitekim bazı çalışmalar, transfer edilen embriyo ile endometriyum arasındaki dinamik etkileşimin tedavi sonuçlarını doğrudan etkileyebileceğini ortaya koymuştur (Vassiliou ve ark., 2003).

Klinik veriler, RIF'nin çoğu zaman embriyo kalitesi, endometriyal durum, bağışıklık sistemi, hormonal yapı ve çevresel faktörler gibi çok sayıda bileşenin karmaşık etkileşimi sonucu ortaya çıktığını göstermektedir. Bu nedenle, son yıllarda klasik tedavilere yanıt vermeyen vakalarda tedavi şansını artırmak için destekleyici moleküler yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bu araştırmada, zayıf over yanıtı gösteren ve tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (RIF) yaşayan hastalarda trombositten zengin plazma (PRP) uygulamasının rolü ve potansiyeli ele alınmıştır. (Kamel, 2013; Fasouliotis ve diğ., 2003).

PRP, özellikle geleneksel yöntemlerle tedavisi zor olan vakalarda umut vadeden ve güvenli bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. PRP, hastanın kendi kanından elde edilen yüksek konsantrasyonda trombosit içeren bir plazmadır. Aktive edildiğinde, bu trombositler, damar endotelyal büyüme faktörü (VEGF), transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-β), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi birçok büyüme faktörü ve sitokin salgılar. Bu biyoaktif moleküller, endometriyumun yeniden

yapılandırılmasına, kanlanmanın artırılmasına ve bağışıklık ortamının düzenlenmesine katkı sağlayarak embriyonun tutunma şansını artırır. (Mouanness ve diğ., 2021)

PRP içerisinde bulunan bu maddeler (dönüştürücü büyüme faktörü beta [TGF-β], insülin benzeri büyüme faktörü [IGF], trombosit kaynaklı büyüme faktörü [PDGF], epidermal büyüme faktörü [EGF], bazik fibroblast büyüme faktörü [bFGF], vasküler endotelyal büyüme faktörü [VEGF]) ve sitokinler (interlökin 1 beta [IL-1β], IL-8) yumurtalık içine PRP enjeksiyonu sonrası oluşan folikül aktivasyonunu açıklamaya yardımcı olmaktadır (Pietrzak vd., 2005; Sills ve Wood, 2019).

PRP'nin kendi kanından hazırlanması, hedefe yönelik bir yanıt oluşturmasını sağlar ve tedaviyi son derece güvenli hale getirir (Galliera ve diğ.,2012). Yapılan çalışmalar, PRP'nin cilt, saç, kemik ve diğer birçok rejeneratif tıp alanında etkili ve güvenli olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle, PRP uygulamaları, over rezervi zayıf olan (over yaşlanması) hastalarda destekleyici tedavi olarak gündeme gelmiştir. PRP'nin yumurtalıklara enjekte edilmesiyle salınan büyüme faktörleri, overin canlılığı üzerinde doğrudan etkili olmakta; bu da daha fazla sayıda ve daha kaliteli oosit (yumurta) elde edilmesini sağlamaktadır. Geleneksel stimülasyon yöntemleri, her zaman kaliteli oosit elde edilmesini garanti etmez; özellikle over yaşlanması olan hastalarda, elde edilen oositlerin kalitesi düşüktür. Bu durum, RIF'nin temel nedenlerinden biri olan embriyo kalitesini de olumsuz etkiler. Oysa kaliteli bir oosit, kaliteli bir embriyo elde etmenin ön koşuludur.

Bu hipotezi destekleyen bir çalışmada, PRP uygulamasından 10 gün sonra folikül hacminde ve canlılık oranlarında anlamlı artış saptanmıştır ($P < 0.001$ ve $P < 0.05$). Ayrıca PRP uygulanan gruplarda hücresel canlılığın daha yüksek olduğu gösterilmiş; bu da PRP'nin folikül büyümesi ve korunması için ideal bir mikro çevre sağladığını düşündürmektedir (Fauque ve diğ.,2007).

İstanbul'daki Acıbadem Maslak Hastanesi'nde gerçekleştirilen ve 30–45 yaş arası 510 hastayı kapsayan büyük ölçekli bir çalışmada, intraovaryan PRP uygulamasının etkileri, yaş, infertilite süresi, FSH ve AMH düzeyleri, oosit sayısı, gebelik oranları ve stimülasyon yanıtı gibi birçok parametre göz önüne alınarak değerlendirilmiştir. Takip kaybı oranının yalnızca %2,75 olması, verilerin güvenilirliğini artırmaktadır. Spontan gebelik oranı %4.31 olup, bunların %2.35'i devam eden gebelik veya canlı doğumla sonuçlanmıştır. Bu bulgular, PRP'nin yalnızca

yardımcı üreme teknikleriyle değil, aynı zamanda doğal over fonksiyonlarını da destekleyebileceğini göstermektedir.

Hastaların %92'sinden fazlası başarılı bir şekilde stimüle edilirken, yalnızca %9,9'unda yanıtsızlık ve %0,63'ünde erken ovülasyon gözlenmiştir. Bu, PRP'nin over yanıtını iyileştirdiğini ortaya koymakla birlikte, bazı hastalarda bireysel faktörlerin hâlâ belirleyici olabileceğini göstermektedir. Stimülasyon uygulanan hastaların %89.02'sinde oosit toplanmış, ancak %8.49'unda oosit elde edilememiş ve %4,95'inde olgunlaşmamış oositlere rastlanmıştır. Bu durum, PRP'nin etkisini desteklemekle birlikte, stimülasyon protokollerinin PRP sonrası biyolojik yanıtla daha iyi uyumlu hâle getirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır(Melo ve diğ., 2020; Farimani ve diğ., 2021).

Döllenme başarısızlığı oranı %11.32, embriyo bölünme başarısızlığı oranı ise %1,65 olarak saptanmıştır. Bu bulgular, PRP'nin asıl etkisinin döllenme öncesi aşamalarda yoğunlaştığını ve döllenme sonrası evrelerde ek teknik destek ihtiyacını ortaya koymaktadır.

Toplam örneklerin %61,18'inde embriyo gelişimi sağlanmış olup, oosit toplanan hastalar içinde bu oran %73,58'dir. Preimplantasyon genetik tanı (PGT-A) uygulanan vakalarda sağlıklı (euploid) embriyoların transferi sonucunda %2,16 oranında gebelik sağlanmış; bunların %1.18'i canlı doğum ya da devam eden gebelikle sonuçlanmıştır. Bu, PRP sonrası artan embriyo kalitesinin PGT-A gibi tekniklerle birlikte başarıyı artırabileceğini göstermektedir.

Taze ve dondurulmuş embriyo transferi karşılaştırıldığında, dondurulmuş embriyo transferinde (FET) gebelik oranı %13.14, devam eden gebelik ya da canlı doğum oranı ise %8,43 olarak bulunmuştur. Buna karşılık, taze transferlerde bu oran yalnızca %0,98'dir. Bu bulgu, hormonal olarak uyarılmamış sikluslarda yapılan embriyo transferlerinin daha stabil ve uygun bir implantasyon ortamı sunduğunu desteklemektedir.

Sonuç olarak, intraovaryan PRP uygulaması, oosit kalitesini ve sayısını artırmakta, over yanıtını güçlendirmekte ve özellikle düşük over rezervine (POR) veya erken over yetmezliğine (POI) sahip kadınlarda IVF başarı oranlarını iyileştirmektedir. Elde edilen veriler, PRP'nin klasik tedavilere zayıf yanıt veren hastalarda yenilikçi, etkili ve güvenli bir seçenek olduğunu güçlü şekilde desteklemektedir (Panda ve diğ.,2020).

KAYNAKLAR

A. Ahmad, A. Ahmed, P. Patrizio, Cystic fibrosis and fertility, Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 25 (3) (2013) 167–172.

A.E. Omu, Sperm parameters: paradigmatic index of good health and longevity,

Allahveisi A, Seyedoshohadaei F, Rezaei M, Bazrafshan N, Rahimi K. The efect of plateletrich plasma on the achievement of pregnancy during frozen embryo transfer in women with a history of failed implantation. Heliyon. 2020;6(3): e03577.

Anitua, R.Cugat, and M.Sánchez, Platelet Rich Plasma in Orthopaedics and Sports Medicine: Springer,2018.

Arıncı K, Elhan A. Anatomi, 4. Baskı, Ankara, Güneş Kitapevi, 2006.

Belker A, Sherins R, Dennison-Lagos L, et al. Percutaneous testicular sperm aspiration: a convenient and effective office procedure to retrieve sperm for in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. J Urol 1998; 160:2058–62.

Best, S. Bhattacharya, Obesity and fertility, Horm. Mol. Biol. Clin. Invest. 24 (1) (2015) 5–10

Blackwell R 1992 Hyperprolactinemia: evaluation and management. In Moghissi K (ed.) Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 21, 105–124.

Boris S,Barne C(2000(Role played by Lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens MicrobesInfect2: 543–546.

Brien, M., Dwyer, A. A., Jayasena, C. N., Gillard, S., & Llahana, S. (2023). Update on physical, psychological, and quality of life management in Klinefelter syndrome.

Brugo Olmedo S, Nodar F, Chillik C, Chemes H 1997 Successful intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa from a patient with dysplasia of the fibrous sheath and chronic respiratory disease. Human Reproduction 12, 1497–1500.

Brugo-Olmedo, S., Chillik, C., & Kopelman, S. (2001). Definition and causes of infertility.

C. Gnoth, et al., Definition and prevalence of subfertility and infertility, Hum. Reprod. 20 (5) (2005) 1144–1147.

C. Tersigni, et al., Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms, Hum. Reprod. Update 20 (4) (2014) 582–593.

Chandler, S. (2023, November 30). 13 low estrogen symptoms, according to doctors. Health.

Chang Y, Li J, Chen Y, Wei L, Yang X, Shi Y, et al. Autologous plateletrich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy out- come during in vitro fertilization. Int J Clin Exp Med. 2015;8(1):1286–90.

Chen MJ, Yang JH, Peng FH, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozenthawed in vitro fertilization programs. J Assist Reprod Genet. 2006;23(7–8):337–42.

Chi, T.Wang, N.Adams, S.-p.Wu, S. L.Young, T. E.Spencer, and F. DeMayo, Human endometrial transcriptome and progesterone receptor cistrome reveal important pathways and epithelial regulators. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.vol.105(4), pp. e1419- e1439,2020.

Chung KW. Gross Anatomy, 5. Baskı, London, Lippincott Williams &Wilkins, 2005.

Ciancio, N., de Santi, M. M., Campisi, R., Amato, L., Di Martino, G., & Di Maria, G. (2015). Kartagener's syndrome: Review of a case series. Multidisciplinary Respiratory Medicine, 10, Article 18.

Cleveland Clinic. "Estrogen." Cleveland Clinic. Accessed May 29, 2025.

Cook Medical. (n.d.). Ova-Stiff™ EchoTip® Single Lumen Ovum Aspiration Needle – OSN.

Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demirol A, Gurgan T, et al. Recurrent implantation failure: Definition and management. Reprod Biomed Online 2014; 28:14-38

Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demirol A, Gurgan T, et al. Recurrent implantation failure: Definition and management. Reprod Biomed Online 2014; 28:14-38.

Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Quenby S, Brosens JJ, et al. Con- ventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2019;25(2):202–23.

Crosignani, et al., Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet, Hum. Reprod. 18 (9) (2003) 1928–1932.

De Rosa, et al., Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment, Endocrine 20 (1–2) (2003) 75–82.

Dechanet, et al., Effects of cigarette smoking on reproduction, Hum. Reprod. Update 17 (1) (2011) 76–95.

E.R. Te Velde, P.L. Pears, The variability of female reproductive ageing, Hum. Reprod. Update 8 (2002) 141–154.

Ebe Rehberi. (n.d.). Kadın üreme sisteminin anatomisi [Resim]. Ebe Rehberi. https://www.eberehberi.com.tr/kadin-ureme-sisteminin-anatomisi/

Eijkemans, et al., Too old to have children? Lessons from natural fertility populations, Hum. Reprod. 29 (6) (2014) 1304–1312.

Encyclopædia Britannica. (n.d.). Cryopreservation. In Encyclopædia Britannica. Retrieved June 1, 2025.

Enginsu, E. (2019, August 19). Embriyo Kültürü. Dr. Engin Enginsu

Ershadi S, Noori N, Dashipoor A, Ghasemi M, Shamsa N. Evaluation of the efect of intrauterine injection of plateletrich plasma on the pregnancy rate of patients with a history of implantation failure in the in vitro fertili- zation cycle. J Family Med Prim Care. 2022;11(5):2162–6.

Esco Medical. (2022, June 22). The Role of Multi-Zone ART Vertical Laminar Flow Workstations in Assisted Reproductive Treatment or In Vitro Fertilization

Esco Medical. (n.d.). In Vitro Fertilization (IVF) Incubators. Retrieved May 30, 2025, from https://www.esco-medical.com/products/ivf-incubators

ESHRE Special Interest Group of Embryology and Alpha Scientists in Reproductive Medicine Electronic Address: Coticchiobiogenesi@grupposandonatoit. The Vienna consensus: Report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators. Reprod Biomed Online 2017; 35:494-510.

Esteves, S. C. (2015). Microdissection testicular sperm extraction: summary of techniques, outcomes, and predictors of success. International Urology and Nephrology, 47(4), 625–636.

Esteves, S. C., & Varghese, A. C. (2012). Clinical relevance of sperm retrieval techniques. In: Nagy ZP, Varghese AC, Agarwal A, eds. Practical Manual of In Vitro Fertilization: Advanced Methods and Novel Devices.

Farimani M, Nazari A, Mohammadi S, Anvari Aliabad R. Evaluation of intra-ovarian platelet-rich plasma administration on oocytes-dependent variables in patients with poor ovarian response: A retrospective study according to the POSEIDON criteria. Reprod Biol Endocrinol. 2021; 19:137.

Farimani, J.Poorolajal, S.Rabiee, and M.Bahmanzadeh, Successful pregnancy and live birth after intrauterine administration of autologous platelet-rich plasma in a woman with recurrent implantation failure: A case report. International Journal of Reproductive BioMedicine.vol.15(12), pp.803,2017.

Fasouliotis SJ, Schenker JG. Failures in assisted reproductive technology: An overview. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 107:4-18.

Fauque, P., Ben Amor, A., Joanne, C., Agnani, G., Bresson, J. L., & Roux, C. (2007). Use of trypan blue staining to assess the quality of ovarian cryopreservation. Fertility and Sterility, 87(5), 1200–1207.

Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, and ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of ‘poor response’ to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Hum Reprod. 2011; 26:1616–24.

Fleming, S. D. (2021). Micromanipulation, micro-injection microscopes and systems for ICSI. In G. D. Palermo & Z. P. Nagy (Eds.), Manual of intracytoplasmic sperm injection in human assisted reproduction (Chapter 13). Cambridge University Press.

Fleming, S. D. (2021). Micromanipulation, micro-injection microscopes and systems for ICSI. In G. D. Palermo & Z. P. Nagy (Eds.), Manual of intracytoplasmic sperm injection in human assisted reproduction (Chapter 13). Cambridge University Press.

Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: From basic science to clinical applications. Am J Sports Med 2009;37:2259–2272.

Franks S 1991 Diagnosis and treatment of anovulation. In Hillier SG (ed.) Ovarian endocrinology. Blackwell Scientific Publications, Oxford, UK, 227–238.

Franks, Polycystic ovary syndrome in adolescents, Int. J. Obes. 32 (7) (2008) 1035–1041.

Galliera E, Corsi MM, Banfi G. Platelet rich plasma therapy: Inflammatory molecules involved in tissue healing. J Biol Regul Homeost Agents 2012;26:35S–42S.

Ganong WF. Review of medical physiology. 16th edition, California, Appletioa and Lange, 1993; 387-408.

Gardner, D. K., Rizk, B. R. M. B., & Falcone, T. (2011). Human assisted reproductive technology: Future trends in laboratory and clinical practice. Cambridge University Press.

Gaskins, et al., Work schedule and physical factors in relation to fecundity in nurses, Occup. Environ. Med. 72 (11) (2015) 777–783.

Gezdirici, A., Ünal, I., Eröz, R., Yılmaz Güleç, E. Y., Ayaz, İ. O., & Çiçek, G. (2022). Erkek infertilitesi ile başvuran hastalarda spermiogram, hormonal profil ve genetik analiz sonuçlarının karşılaştırmalı analizi: Tek merkez deneyimi. Sağlık Bilimlerinde Değer, 12(1), 15-21.

Graziottin A, Murina F (2011). Vulvodynia: Tips and tricks. Springer-Verlag, Milan.

Greiner BIO-ONE. Multiwell Plate 48 Well, PS, Clear, CELLSTAR®, TC, Lid with Condensation Rings, Sterile, Single Packed [laboratory product]. Frickenhausen, Germany: Greiner Bio-One GmbH; LB.GBO.677180.

H. Valdes-Socin, et al., Reproduction, smell, and neurodevelopmental disorders: genetic defects in different hypogonadotropic hypogonadal syndromes, Front Endocrinol (Lausanne) 5 (2014) 109.

Handelsman, et al., Young's syndrome. Obstructive azoospermia and chronic sinopulmonary infections, N. Engl. J. Med. 310 (1) (1984) 3–9.

Hardelin J 1993 Xp22.3 deletions in isolated familial Kallman's syndrome. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 76, S27 – S91.

Hardy K, Wright C, Rice S, Tachataki M, Roberts R, Morgan D, Spanos S, Taylor D. Future developments in assisted reproduction in humans. Reproduction. 2002;123:171-83.

Harvard University. (2013). Liquid Nitrogen Storage of Cryovials.

IVF Store. (n.d.). Center Well Dishes. Retrieved June 2, 2025, from https://us.ivfstore.com

IVF Store. (n.d.). High Capacity Liquid Nitrogen Storage. Retrieved June 1, 2025, from https://us.ivfstore.com/products/high-capacity-liquid-nitrogen-storage

Jacoby, et al., Racial and ethnic disparities in benign gynecologic conditions and associated surgeries, Am. J. Obstet. Gynecol. 202 (6) (2010) 514–521.

Jang, T. H., Park, S. C., Yang, J. H., Kim, J. Y., Seok, J. H., Park, U. S., Choi, C. W., Lee, S. R., & Han, J. (2017). Cryopreservation and its clinical applications. Integrative Medicine Research, 6(1), 12–18.

Jensen C.E, Wiswedel K, McLoughlin J, Van der Spuy Z. Prospective study of hormonal and semen profiles in marathon runners. Fertil Steril 1995; 64: 1189-96.

Jensen, C. F. S., Ohl, D. A., Fode, M., Grøndahl, M. L., Bekker, M. C., & Sønksen, J. (2022). Microdissection testicular sperm extraction versus multiple needle-pass percutaneous testicular sperm aspiration in men with nonobstructive azoospermia: A randomized clinical trial. European Urology, 82(4), 377–384.

Jozkow, M. Medras, Psychological stress and the function of male gonads, Endokrynol. Pol. 63 (1) (2012) 44–49

Jozkow, M. Rossato, The impact of intense exercise on semen quality, Am. J. Mens Health 11 (3) (2017) 654–662.

Jungwirth, et al., European Association of Urology guidelines on male infertility: the 2012 update, Eur. Urol. 62 (2) (2012) 324–332.

Kamel RM. Assisted reproductive technology after the birth of Louise brown. J Reprod Infertil 2013; 14:96-109.

Kawamura K, Ishizuka B, Hsueh AJ. Drug-free in-vitro activation of follicles for infertility treatment in poor ovarian response patients with decreased ovarian reserve. Reprod Biomed Online. 2020; 40:245–53

Kunzle, et al., Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples, Fertil. Steril. 79 (2) (2003) 287–291.

Kurita T (2011). Normal and abnormal epithelial differen tiation in the female reproductive tract. Differentiation 82 (3): 117–126.

Larsen AI, Olsen J, Svane O 1991 Gender- specific reproductive outcome and exposure to high-frequency electromagnetic radiation among physiotherapist. Scandinavian Journal of Work Environment and Health 17, 324–329.

Lattin, M. T., Djandji, A. S., Kronfeld, M. T., Samsel, T., Ling, R., Ciskanik, M., Sadowy, S., Forman, E. J., & Williams, Z. (2024). Development and validation of an automated robotic system for preparation of embryo culture dishes. Fertility and Sterility, 122(2), 297–303.

Lee, J.T. Seo, Advances in surgical treatment of male infertility, World J. Mens Health 30 (2) (2012) 108–113.

Lippe B 1991 Turner syndrome. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 20, 121–152.

Mack S, Bhattacharyya AK, Joyce C, van der Ven H, Zaneveld LJ. Acrosomal enzymes of human spermatozoa before and after in vitro capacitation. Biol Reprod. 1983; 28: 1032-42.

Magdi, A.El-Damen, A. M.Fathi, A. M.Abdelaziz, M. A.-E.Youssef, Abd- A. A.-E.Allah, M. A.Elawady, M. A. Ibrahim, and Y.Edris, Revisiting the management of recurrent implantation failure through freeze-all policy. Fertility and Sterility.vol.108(1), pp.72-77,2017.

Marques, L. F., Stessuk, T., Camargo, I. C. C., Sabeh Junior, N., Dos Santos, L., & Ribeiro-Paes, J. T. (2014). Platelet-rich plasma (PRP): Methodological aspects and clinical applications.

Mazur, P. (1984). Freezing of living cells: mechanisms and implications.* American Journal of Physiology-Cell Physiology, 247(3), C125-C142.

McGlynn, et al., Risk factors for cryptorchism among populations at differing risks of testicular cancer, Int. J. Epidemiol. 35 (3) (2006) 787–795.

Meacham, D.K. Hellerstein, L.I. Lipshultz, Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in the infertile male, Fertil. Steril. 59 (2) (1993) 393–397.

Med Expert Klinik. (2024, August 8). Embriyo dondurma nasıl çalışır: Süreç kılavuzu.

Mehta A, Talwalkar J (1995). Microbial flora of the vagina. Microecol Therapy 23: 1–7.

Meijden PE, Heemskerk JW. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. Nat Rev Cardiol. 2019;16(3):166–79.

Melo P, Navarro C, Jones C, Coward K, Coleman L. The use of autologous platelet-rich plasma (PRP) versus no intervention in women with low ovarian reserve undergoing fertility treatment: a non-randomized interventional study. J Assist Reprod Genet. 2020; 37:855–63.

Merck Serono Official Website(https://www.merckgroup.com)

Merkin, et al., Environmental determinants of polycystic ovary syndrome, Fertil. Steril. 106 (1) (2016) 16–24.

Mokobi, F. (2022, April 10). Inverted Microscope – Definition, Principle, Parts, Labeled Diagram, Uses, Worksheet (S. Aryal, Ed.).

Mouanness M, AliBynom S, Jackman J, Seckin S, Merhi Z. Use of Intra uterine Injection of Plateletrich Plasma (PRP) for Endometrial Receptivity and Thickness: a Literature Review of the Mechanisms of Action. Reprod Sci. 2021;28(6):1659–70.

Netter FH (2010). Atlas of Human Anatomy, 5th edn. Saunders-Elsevier, Philadelphia, Pa, USA.

NuAire. Ultra Low Temperature Freezers (-40°C to -86°C) [Internet]. [cited 2025 Jun 1].

Oates, J.A. Amos, The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis, J. Androl. 15 (1) (1994) 1–8.

Oğuz Y. Sperm hazırlama yöntemi olarak "swim-up ve gradient" tekniklerinin DNA fragmantasyonuna etkilerinin karşılaştırılması prospektif çalışma. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013.

Ou Z, Liu N, Chen A, Li Q, Li J, Wen X, Huo J, Fang X, Du J, Lin X. Effects of preimplantation genetic testing for aneuploidy on embryo transfer outcomes in women of advanced reproductive age with no more than three retrieved oocytes. Fertil Steril. (2024) Dec 12.

Pan, S. (2025, January 30). Inverted Microscope – Principle, Procedure, Parts, Uses.

Panda SR, Sachan S, Hota S. A Systematic Review Evaluating the Efficacy of Intra-Ovarian Infusion of Autologous Platelet-Rich Plasma in Patients With Poor Ovarian Reserve or Ovarian Insufficiency. Cureus. 2020; 12:e12037.

Petryk N, Petryk M. Ovarian rejuvenation through platelet-rich autologous plasma (PRP) – A chance to have a baby without donor eggs, improving the life quality of women suffering from early menopause without synthetic hormonal treatment. Reprod Sci 2020; 27:1975-82.

Pietrzak WS, Eppley BL. Platelet rich plasma: biology and new technology. J Craniofac Surg. 2005; 16:1043–54.

Pryor, W.F. Hendry, Ejaculatory duct obstruction in subfertile males: analysis of 87 patients, Fertil. Steril. 56 (4) (1991) 725–730.

R.J. Hart, Physiological aspects of female fertility: role of the environment, modern lifestyle, and genetics, Physiol. Rev. 96 (3) (2016) 873–909.

RaineFenning NJ, Campbell BK, Kendall NR, Clewes JS, Johnson IR. Endo- metrial and subendometrial perfusion are impaired in women with unex- plained subfertility. Hum Reprod (Oxford, England). 2004;19(11):2605–14.

Raines EW, Ross R. Platelet-derived growth factor. I. High yield purification and evidence for multiple forms. J Biol Chem 1982;257: 5154–5160

Reynolds, G., Gazzin, A., Carli, D., Massuras, S., Cardaropoli, S., Luca, M., Defilippi, B., Tartaglia, M., Ferrero, G. B., & Mussa, A. (2025). Update on the clinical and molecular characterization of Noonan syndrome and other RASopathies: A retrospective study and systematic review. International Journal of Molecular Sciences, 26(8), 3515.

Ross HM, Kaye G, Pawlina W. Histology, a text and atlas, 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins Philedelphia 2003; 689-696.

Rossi, M. Abusief, S.A. Missmer, Modifiable risk factors and infertility: what are the connections? Am. J. Lifestyle Med. 10 (4) (2014) 220–231.

Rowe, PJ 1988 WHO′s approach to the management of the infertile couple. In: Negro Vilar A, Isidori A, Paulson J et al (eds) Andrology and Human Reproduction. MPP Serono Symposia Publications, Raven Press, New York, USA, 219–309.

Samy A, Abbas AM, Elmoursi A, Elsayed M, Hussein RS. Effect of autologous platelet-rich plasma transfusion in the treatment of infertile women with thin endometrium and its implications in IVF cycles: A literature review. Middle East Fertil Soc J 2020; 25:5.

Schlegel, P.N. (1999). Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. Human Reproduction, 14(1), 131–135.

SciQuip. (n.d.). Antech Controlled Rate Freezer. Retrieved June 1, 2025, from https://sciquip.co.uk/antech-controlled-rate-freezer.html

Semet, et al., The impact of drugs on male fertility: a review, Andrology 5 (4) (2017) 640–663.

Shabsigh A, Buttyan R, Burchardt T et al. (1999). The micro vascular architecture of the rat vagina revealed by image analysis of vascular corrosion casts. Int J Impot Res 11: S23–S30.

Sharkey AM, Smith SK. The endometrium as a cause of implantation failure. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003;17(2):289–307. 7

Sharpe, Environmental/lifestyle effects on spermatogenesis, Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B Biol. Sci. 365 (1546) (2010) 1697–1712.

Sills ES, Rickers NS, Li X, Palermo GD. First data on in vitro fertilization and blastocyst formation after intraovarian injection of calcium gluconate-activated autologous platelet rich plasma. Gynecol Endocrinol. 2018; 34:756–60.

Sills ES, Wood SH. Autologous activated platelet-rich plasma injection into adult human ovary tissue: molecular mechanism, analysis, and discussion of reproductive response. Biosci Rep. 2019; 39:BSR20190805. https://doi.org/10.1042/BSR20190805 PMID:31092698

Sills, E. S., & Wood, S. H. (2022). Ovarian response to intraovarian platelet-rich plasma (PRP) administration: Hypotheses and potential mechanisms of action. Journal of Ovarian Research, 39, 37–61.

Siristatidis, et al., Leiomyomas and infertility, Minerva Ginecol. 68 (3) (2016) 283–296.

Smurthwaite, N. Bagheri, Using geographical convergence of obesity, cardiovascular disease, and type 2 diabetes at the neighborhood level to inform policy and practice, Prev. Chronic Dis. 14 (2017) E91.

Sofikitis N, Migayana I, Dimitriadis D 1995 Effects of smoking on testicular function, semen quality and sperm fertilizing capacity. Journal of Urology 154, 1030–1034.

Standring S (2008). Gray's Anatomy: The Anatomiccal Basis of Clinical Practice, 40th end. Churchill Living Stone-Elsevier, New York.

Stumpf RM, Wilson BA, Rivera A et al. (2013). The Primate Vaginal Microbiome: Comparative Context and Implications for Human Health and Disease. Am J Phys Anthropol 57: 119–134.

T. Ong, et al., Cystic fibrosis and congenital absence of the vas deferens, in: M.P. Adam, et al. (Ed.), GeneReviews((R)), Editors, Seattle (WA), 1993.

Unicorn Lifescience. (n.d.). Micromanipulator System.

Vander Borght, M., & Wyns, C. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clinical Biochemistry, 62, 2–10. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012

Vitrolife. (2024, July). TechNOTE: Preparation of EmbryoSlide+ ic8 dishes (Version 4). Retrieved June 2, 2025, from https://www.vitrolife.com/globalassets/support-documents/tech-notes/TN_esic8_culture_dish_preparation.pdfVitrolife+2Vitrolife+2Vitrolife+2

Vitrolife. (n.d.). Micro-droplet Culture Dish. Retrieved June 2, 2025, from https://www.vitrolife.com/products/labware/dishes/Vitrolife

W. Lutz, B.C. O'Neill, S. Scherbov, Demographics. Europe's population at a turning point, Science 299 (5615) (2003) 1991–1992.

Wang HL, Avila G. Platelet-rich plasma: Myth or reality? Eur J Dent 2007; 1:192–194.

Westrom L 1994 STD and infertility. Sexually Transmitted Diseases 21, S32–S37.

Weyandt, TB, Shrader, SM, Turner, TW et al. 1991 Semen analysis of samples from military personnel associated with military duty assignments. Journal of Andrology 13, 1–29.

WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and SpermCervical Mucus Interaction. World Health Organization, 5th. Edition. Cambridge, Cambridge University Press, 2010 .

World Health Organization 1992b WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm–cervical mucus interaction. Cambridge University Press. Cambridge, UK.

Yavagal S, De Farias TF, Medina CA et al. (2011). Normal vulvovaginal, perineal, and pelvic anatomy with recon structive considerations. Semin Plast Surg 25: 121–129.

Yin, Z.Xu, J.Sheng, X.Xie, and C. Zhang, Erythrocyte sedimentation rate and fibrinogen concentration of whole blood influences the cellular composition of platelet-rich plasma

obtained from centrifugation methods. Experimental and Therapeutic Medicine.vol.14(3), pp.1909-1918,2017.

Zhou, L., Wang, Y., & Zhang, H. (2013).Percutaneous epididymal sperm aspiration and short time insemination for treatment of obstructive azoospermia.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	RAGHAD MASALATI
Doğum Yeri	
Doğum Tarihi	
Uyruğu	☐ T.C. ☑ Diğer:
E-Posta Adresi	
Web Adresi	

Eğitim Bilgileri Lisans	
Üniversite	Halep Üniversitesi
Fakülte	Teknoloji Mühendisliği
Bölümü	Biyoteknoloji
Mezuniyet Yılı	2020 /2021

Yüksek Lisans	
Üniversite	
Enstitü Adı	
Anabilim Dalı	
Programı	