

AĞIR TERATOSPERMİYE BAĞLI ERKEK İNFERTİLİTESİNDE İNTRASİTOPLAZMİK SPERM ENJEKSİYONU-EMBRYO TRANSFERİ SONRASI GEBELİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF PREGNANCY RESULTS AFTER INTRACYTOPLASMIC SPERM INJECTION-EMBRYO TRANSFER IN MALE INFERTILITY DUE TO SEVERE TERATOZOOSPERMIA

Hatice AKTAŞ¹, Bulat Aytek ŞİK², Arzu Yıldı ABA³

¹Süleymaniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

²Şişli Kolan International Hospital, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü

³Sağlık Bilimleri Fakültesi, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi,
Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Normal sperm morfolojisi %0 olan erkek infertilitesine sahip hastalarla normal sperm morfolojisi %1 - 4 olan erkek infertilitesine sahip hastaların, intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) - embriyo transferi (ET) sonrası gebelik sonuçları bakımından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Erkek infertilitesinde önemli bir yer tutan ağır teratozoosperminin ICSI sonuçları üzerine etkisi araştırılmıştır. Kruger strict kriterlerine göre spermiyogramda normal morfoloji oranı %0 olan hastalar ile %1 - 4 olan hasta hastalar, elde edilen MII oosit sayısı, fertilize oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, implante olan embriyo sayısı, fertilizasyon oranı ve klinik gebelik oranları bakımından karşılaştırıldı. Gruplar arası dengeyi sağlamak amacı ile 38 yaş üstü, düşük over rezervine sahip, polikistik over sendromu olan kadın hastalar ile azospermisi olan veya total immotil sperm tanısı almış erkek hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

BULGULAR: İki hasta grubu arasında; ortalama yaş, ortalama infertilite süresi, ortalama vücut kitle indeksi, infertilite tipi, infertilite nedeni, sigara içiciliği, alkol kullanımı, erkek hastalarda geçirilmiş cerrahi, bazal hormon seviyeleri ve antral folikül sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). İki grupta elde edilen total oosit sayısı, MII oosit sayısı, fertilize oosit sayısı, fertilizasyon oranı ve transfer edilen embriyo sayısı açısından da istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunamamıştır. Morfoloji %0 ve Morfoloji %1 - 4 gruplarının gebelik sonuçları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($p=0,824$), ($p=0,854$), ($p=0,216$), ($p=0,812$).

SONUÇ: Sperm morfolojisinin, ICSI-ET sikluslarında, fertilizasyon oranları, klinik gebelik oranları ve canlı doğum oranlarına etkisi gözlenmemiştir.

ANAHTAR KELİMELER: İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu, Sperm morfolojisi, Erkek İnfertilitesi, Gebelik Oranları, Canlı Doğum Oranları

ABSTRACT

OBJECTIVE: It was aimed to compare the results of pregnancy after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) embryo transfer of the patient group with male sperm infertility with 0% normal sperm morphology and 1 - 4% male sperm with normal sperm morphology.

MATERIAL AND METHODS: We investigated the effect of heavy teratozoospermia, which has an important place in male infertility, on ICSI results. According to Kruger strict criteria, patients with a normal morphology rate of 0% and patients with 1 - 4% in the spermiogram were compared in terms of the number of MII oocytes obtained, the number of fertilized oocytes, the number of embryos transferred, the number of implanted embryos, the fertilization rate and clinical pregnancy rates. We did not include female patients over 38 years of age, with low ovarian reserve, polycystic ovarian structure, and male patients with azoospermia or diagnosed with total immotile sperm in order to achieve a balance between the groups.

RESULTS: There were no statistically significant differences between the groups in terms of mean age, mean infertility duration, mean Body Mass Index (BMI), type of infertility, cause of infertility, smoking, alcohol use, previous surgery in male patients, basal hormone levels, and basal ovarian grade ($p>0.05$). When we compare the total oocyte count, MII oocyte count, fertilized oocyte count, fertilization rate, the number of embryos transferred in the two groups, there was no statistically significant difference between the pregnancy outcomes of morphology 0% and morphology 1-4% groups ($p = 0.824$), ($p = 0.854$), ($p = 0.216$), ($p = 0.812$).

CONCLUSIONS: No effect of sperm morphology on fertilization rates, clinical pregnancy rates, and live birth rates was observed in intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer cycles (ICSI-ET).

KEYWORDS: Intracytoplasmic Sperm Injection, Sperm Morphology, Male infertility, Pregnancy Rates, Live Birth Rate

Geliş Tarihi / Received: 19.03.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 03.09.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Bulat Aytek ŞİK

Şişli Kolan International Hospital, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü

E-mail: bulataytek@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-6236-2582, 0000-0002-4165-9405, 0000-0001-6660-4964

GİRİŞ

Sayım, motilite ve morfoloji gibi semen analizinin geleneksel sperm parametreleri, fertilizasyon için kritik faktörler olarak kabul edilir. Şiddetli erkek faktörü olan yardımcı üreme tekniği (YÜT) sikluslarında fertilizasyon oranları düşük olduğundan, negatif sonuçlar elde edilmiştir (1). İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), bu sikluslarda fertilizasyon ve gebelik sonuçlarını önemli ölçüde arttırmış, durumun ciddiyetine bakılmaksızın erkek infertilitesinde tercih edilen tedavi haline gelmiştir (2). ICSI, geleneksel parametrelerle tanımlanan ve fertilizasyona izin veren erkek infertilitesinde ilk seçenek olmasına rağmen uygulamada hala klinik sonuçlar açısından kısıtlılıklar bulunmaktadır (3).

ICSI prosedürü başlangıçta şiddetli erkek infertilitesini tedavi etmek için geliştirildi ancak daha sonraları hemen hemen bütün in vitro fertilizasyon (IVF) tedavilerinde kullanılmaya başlandı. Avrupa IVF İzleme Konsorsiyumu'nun son raporu, 2014 yılında ICSI'nin taze embriyo transferlerinin % 71,3'ünde kullanıldığını göstermiştir (4). Polispermi veya düşük fertilizasyon gibi erkek infertilitesi nedenlerine ilaveten oositlerin sayısı ve kalitesindeki azalma gibi kadın infertilitesi nedenleri içinde kabul edilen en iyi tedavi yöntemi olmasından dolayı ICSI infertilite tedavisinde kabul edilen en etkili yöntem haline gelmiştir (5).

Şiddetli teratospermi olan infertil erkekler günümüz infertil hasta popülasyonunda sıklıkla görülmektedir. Bu erkeklerin çoğu sağlıklıdır ve bozulmuş morfolojinin nedeni genellikle belirlenemez (6). Farklı kökenlere sahip spermlerin ICSI'nin sonucunu ve güvenliğini etkileyip etkilemeyeceği de sorgulanmaktadır. ICSI, farklı kaynaklardan sperm ile gerçekleştirildiğinde çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır (7). Şiddetli teratospermi veya oligoastenoteratospermi ile kendini gösteren erkek faktörünün, azalmış fertilizasyon oranı, kötü embriyo kalitesi ve gebelik sonuçları ile ilişkili olduğu yönünde birçok yayın bulunmaktadır (8, 9). Bunun aksine, şiddetli teratospermi ve oligoastenoteratospermi gibi zayıf sperm kalitesine sahip ICSI döngülerinde klinik sonuçların (fertilizasyon oranı, embriyo kalitesi, implantasyon ve / veya gebelik oranı) etkilenmediği ile ilgili birçok araştırma bulunmaktadır (10, 11).

Bu çalışmada, normal sperm morfolojisi %0 olan erkek infertilitesine sahip hastalar ile normal sperm morfolojisi %1-4 olan erkek infertilitesine sahip hastaların, ICSI-embriyo transferi (ET) sonrası gebelik sonuçları bakımından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 01.10.2002 - 01.01.2006 tarihleri arasında Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite Polikliniği'ne başvuran 2036 infertil çiftin verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastane eğitim, planlama ve etik koordinasyon kurulu tarafından onaylanan bu çalışmada, erkek infertilitesinde önemli bir yer tutan ağır teratozoosperminin ICSI sonuçları üzerine etkisi araştırıldı. Kruger strict kriterlerine göre spermiyogramda normal morfoloji oranı %0 olan hastalar ile %1 - 4 olan hastalar, ICSI-ET siklusunda elde edilen MII oosit sayısı, fertilize oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, implante olan embriyo sayısı, fertilizasyon ve klinik gebelik oranları bakımından karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri; kadın bazal folikül stimulan hormon (FSH) <15mIU/ml, kadın yaşı <38, düzenli menstrüel siklus (25 - 32 gün), tiroid stimulan hormon (TSH) ve prolaktin değerlerinin normal sınırlar içinde olması, Kruger strict kriterlerine göre normal morfoloji <%4 ve taze embriyo transferi (ET) yapılması olarak belirlendi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri; klinik olarak anlamlı sistemik veya endokrin hastalığın olması, düşük over rezervi (ultrasonografiye göre Grade 1 overler), polikistik over sendromu, salin infüzyon sonografisi, histerosalpingografi ya da ofis histeroskopisi ile endometrial kavitenin değerlendirilmesi sonucunda polip, submüköz myom, septum gibi yer kaplayan lezyon tespiti, azospermi, globozoospermi ve total immotil sperm varlığı olarak sıralandı.

Kontrollü overyan hiperstimülasyon sırasında LH düzeyi $\geq 12,1$ mIU/ml ve/veya progesteron düzeyi $\geq 1,7$ ng/ml olan hastalar, dondurulmuş embriyo transferi yapılması gereken hastalar, over hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gelişen hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Sperm morfoloji oranı %0 olan 50 infertil çift ve sperm morfoloji oranı %1 - 4 olan 57 infer-

til çift çalışmaya alındı. Gebelik oranları birincil sonuç olarak kabul edilirken fertilize olan oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, implant olan embriyo sayısı, fertilizasyon oranı (fertilize oosit sayısı/ ICSI uygulanan oosit sayısı x 100) ve impantasyon oranı (oluşan gebelik kesesi sayısı/ transfer edilen embriyo sayısı x 100), ikincil sonuçlar olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan kadın hastaların, başlangıçta ayrıntılı medikal, cerrahi, obstetrik ve jinekolojik özgeçmişleri, menstrüel siklus düzenleri sorgulandı. Fizik muayenelerinde kan basıncı, boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi (VKİ) kaydedildi. Rutin pelvik muayenenin yanı sıra tiroid bezi muayenesi ve galaktore yönünden değerlendirme yapıldı. Menstrüel siklusun 3. günü bazal folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), estradiol (E2) tiroid stimulan hormon (TSH), tiroksin ve prolaktin değerleri, (Elecsys, Meinheim, Almanya kitleriyle Roche Elecsys 1010 cihazı ile) ölçüldü. Açlık kan şekeri, üre, Serum Glutamik Oksaloasetik Transaminaz (SGOT), ve Serum Glutamik Piruvik Transaminaz (SGPT) değerleri ise 12 saatlik açlık süresini takiben, 10 ml venöz kan örnekleme yapılarak (Spinreact, Santa Coloma, Espana kitleriyle Roche Cobas Mira-S otoanalizatöründe) belirlendi. Erken foliküler fazda (2 - 3. gün) bazal ultrasonografi yapıldı ve uterus boyutları, endometrium kalınlığı, overlerin boyutları, içerdikleri folikül sayısı ve çapları ölçüldü. Bunun için B-K Medikal (type 2101 B-K Medical A/S Gentofte Denmark) marka ultrasonografi cihazı ve 5 MHz'lik vajinal prob kullanıldı. Antral foliküllerin sayısına göre derecelendirme yapıldı. Buna göre her overde toplam antral folikül sayısı 4 ün altında olanlar grade 1, 4 - 6 arası olanlar grade 2, 7 - 10 arası olanlar grade 3, 10 un üzerinde olanlar grade 4 olarak sınıflandırıldı.

Erkek hastaların ayrıntılı anamnezi (geçirmiş olduğu hastalık ve travmalar, maruz kaldığı teratojen ve toksik ajanlar, alışkanlıklar) alındıktan sonra sperm örnekleri 3 - 5 günlük cinsel perhiz sonrası mastürbasyon yöntemi ile elde edildi. Elde edilen materyale her spermin açık ve kolay değerlendirilmesi için ince bir yayma yapıldı, yaymalar kurutulduktan sonra sabitlenip Papanicolau yöntemi ile boyandı.

Değerlendirmeler, birbirlerinden habersiz 2 ayrı androlog tarafından, Kruger strict kriterlerine göre yapıldı ve değerlendirmeler sırasında en az 100, tercihen 200 sperm çalışıldı. Her iki androlog, sperm morfolojilerine aynı değerleri verdiği hastalar çalışmaya alınırken andrologların verdiği sperm morfoloji değerleri birbiriyle uyumsuz hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm kadınlara antagonist protokol ile kontrollü ovaryen hiperstimülasyon uygulandı. Uygulanan gonadotropin dozları; optimal sayı ve kalitede oosit elde etmek için her hastanın yaşına, vücut kitle indeksine, antral folikül sayısına, bazal FSH ve E2 değerlerine, öyküye ve tedaviye verdiği yanıtı uygun olarak kişiselleştirildi. Tedavi takibi, seri ultrasonografi ve serum E2 ölçümleri ile yapıldı.

Stimülasyonun 6 - 7. gününden itibaren USG ile folikül boyutu ve serum E2 ölçümleri ile değerlendirilen over cevabına göre yeni doz ayarlaması yapıldı ve stimülasyon, hCG gününe devam etti. Dominant folikül >18 mm veya en az 2 adet folikül > 17 mm ve E2 düzeyleri uygun olduğunda ovulasyon 10.000 IU (Pregnyl 5000, Organon) ile tetiklendi. hCG sonrası 35. saat oosit toplama işlemi uygulandı. Oosit toplama işlemi sırasında 14 mm ve üzerinde olan tüm foliküler aspire edildi. Aspire edilen folikül içerikleri kültür sıvılarına konularak kültür kaplarına alındı. Bütün gruplarda; oosit toplanması, oosit ve embriyo manipülasyonları, embriyo kültürü ve embriyo transferi için vitrolife G III ardışık IVF / ICSI - ET medyum sıvısı kullanıldı. Her oosit - kümülüs hücre kompleksi kültür kabına tek çizgi şeklinde yayılarak ve research stereo mikroskopunda derecelendirilerek inkübatöre kondu. Yumurta toplama işleminden iki saat sonra, metafaz II oositlere ICSI işlemi uygulandı, 18 saat sonra fertilizasyon değerlendirilip oosit toplama işleminden 3 gün sonra ET yapıldı.

Transferden 4 hafta sonra gestasyonel kese, 5 hafta sonra fetal kalp atımı araştırıldı. Fetal kalp atımı gözlenmesi klinik gebelik olarak adlandırıldı. Fetal kalp atımı bulunmaması ve gebeliğin 22. haftadan önce sona ermesi abortus olarak kabul edilirken gebeliğin 22. haftadan sonra bitmesi canlı doğum olarak değerlendirildi.

ETİK KURUL

Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (2006/324).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada, istatistiksel analiz GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Veri dağılımı, Kolmogorov-Smirnov testi ile sınıandı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılım (ek örneklem) gösteren niceliksel değişkenler için ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t testi, kategorik verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, grupların tekrarlayan ölçümlerinde eşlendirilmiş t testi ve değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Sperm morfoloji oranı %0 olan 50 infertil çift ve sperm morfoloji oranı %1 - 4 olan 57 infertil çift çalışmaya alındı. Bu çiftlerin demografik ve klinik özellikleri verilmiştir (**Tablo 1**).

Tablo 1: Hastalara ait demografik özellikler

ERKEK		Morfoloji % 0	Morfoloji % 1-4	
Yaş		36,22±5,35	36,35±5,26	t: -0,13 p=0,899
Erkek etiyoloji	Astenoteratospermi	11 (%22)	14 (%24,6)	
	Normal	0 (%0)	1 (%1,8)	
	OAT	19 (%38)	19 (%33,3)	
	Oligoteratospermi	3 (%6)	1 (%1,8)	
	İzole Teratospermi	8 (%16)	15 (%26,3)	X ² : 5,44 P=0,606
Sigara	Sigara (-)	27 (%54)	27 (%47,4)	X ² : 0,46
	Sigara (+)	23 (%46)	30 (%52,6)	P= 0,497
Alkol	Alkol (-)	6 (%12)	5 (%8,8)	X ² : 0,30
	Alkol (+)	44 (%88)	52 (%91,2)	P= 0,583
Geçirilmiş Ameliyat	Varikoselektomi	19 (%38)	16 (%28,1)	X ² : 1,94
	Yok	31 (%62)	41 (71,9)	P= 0,377
KADIN				
Yaş		31,68 ± 4,37	32 ± 3,98	t: -0,40 p=0,693
İnfertilite Süresi		7,78±4,49	7,07±3,72	t: 0,86 p= 0,392
BMI		25,36±4,52	24,79±3,6	t: 0,73 p=0,468
D ₂ FSH		6,95±2,17	7,04±2,21	t: -0,20 p=0,841
D ₂ E ₂		67,79±50,05	58,33±41,72	t: 1,04 p=0,30
İnfertilite Nedeni	Anovulasyon	3 (%6)	0	
	DOR	4 (%8)	6 (%10,5)	
	Endometriozis	2 (%4)	3 (%5,3)	
	G2 Over	2 (%4)	2 (%3,5)	
	G2-3 Over	2 (%4)	3 (%5,3)	
	G3 Over	2 (%4)	1 (%1,8)	
	G3-4 Over	2 (%4)	1 (%1,8)	
	G4 Over	2 (%4)	2 (%3,5)	
	Hiperprolaktinemi	2 (%4)	1 (%1,8)	
	Normal	21 (%42)	17 (%40,6)	X ² : 11,87 P=0,456
İnfertilite Tipi	Primer	44 (%88)	49 (%86)	X ² : 0,097
	Secunder	6 (%12)	8 (%14)	P=0,755

OAT:Oligoastenoteratospermi, BMI:Vücut kitle indeksi, D₂:menstrüel siklus 2. Günü, FSH:Folikülün Stimülasyon Hormonu, E₂:Estradiol, P<0,05

İki hasta grubu; ortalama yaş, ortalama infertilite süresi, ortalama VKİ, infertilite tipi, hastaların infertilite nedeni, sigara içiciliği, alkol kullanımı, erkek hastalarda geçirilmiş cerrahi, bazal hormon seviyeleri ve antral folikül sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

TARTIŞMA

Günümüzde infertilite insidansı tüm dünyada %8 - 15 arasında değişmektedir. Erkek faktörü, infertilitenin %20'sinden sorumludur (12).

Günümüzde erkek infertilitesi tanısında sperm konsantrasyonu, motilite ve morfoloji gibi parametreleri içeren semen analizi, sperm değerlendirme testlerinin temelini oluşturur ve sperm kalitesi hakkında bilgi verir (13). Oligoastenoteratozoospermi ve teratozoospermi, embriyo gelişiminde önemli risk faktörlerindedir (14).

Erkek infertilitesinde astenospermi ve teratozoospermi ile ilişkili faktörlere dair birçok çalışma gerçekleştirilmiş; sperm motilitesi ve morfolojisinin, fertilizasyon ve gebelik oranları için prognostik faktörler olduğu belirlenmiştir (15).

Düşük motilite ve morfolojinin fertilizasyon oranlarını azaltarak gebelik oranlarını azalttığı görülmüştür (16). Sperm morfolojisinin IVF-ICSI tedavilerinde gebelik oranlarında önemsiz olduğu bazı çalışmalarda belirtilmiştir (17 - 19).

Günümüzde ICSI, ciddi erkek infertilitesi mevcut olan çiftlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve ejakülatta sınırlı sayıda sperm hücresi içeren hastaların yanı sıra, erkek infertilitesinin en ciddi formu olarak bilinen azoospermik olgular için de gebelik şansı yaratmaktadır.

Ciddi erkek infertilitesinde, ICSI sonuçlarının etkisini kıyaslayan araştırmalar halen devam etmektedir ve bu konu net olarak açıklığa kavuşmamıştır (20, 21).

Dubey ve ark.'larının yaptığı çalışmada, IVF-preimplantasyon genetik tanı uygulanan çiftlerde, normal sperm morfolojisine sahip erkeklerin teratozoospermisi olanlara göre daha fazla euploid embriyo oluşturdukları, daha yüksek implantasyon ve klinik gebelik oranlarına ulaştıkları sonucuna varılmıştır (22). Fertiliteyi ciddi oranda etkileyebilen teratozoospermi durumunda baş ve boyun anomalileri ön planda bulunmaktadır. Sperm baş anomalileri, temelde kromatin ve akrozom anomalilerine neden olmaktadır (23). Ancak, sperme ait defektlerin ICSI sonuçları üzerinde belirleyici bir değeri olduğu henüz bir kesinlik kazanmamıştır. ICSI sırasında daima en iyi morfolojili spermeler seçilerek kulla-

nılmaktadır. Belki de, ICSI ile alınan sonuçların daha iyi olmasının nedeni, iyi morfolojili spermelerin kullanılmış olmasıdır. Bir başka açıklama, oositte morfolojisi bozuk sperm içeri girmesine mani olan bir neden varsa, ICSI ile bu engelden kaçınılmış ve dolayısıyla başarılı sonuç alınabilmiş olmasıdır. Öte yandan, IVF yapılmış olsaydı, sperm oosit içine penetre olamayacağı için başarısız kalınacaktı. Morfolojisi bozuk sperm kullanıldığında embriyo kalitesi ve gebelik kayıpları etkilenmediğine göre, bunlarda genetik bir kusurun da bulunmaması gerekir.

Başka bir çalışmada (24) sperme ait hiçbir parametrenin ICSI - Embriyo Transfer (ET) sonuçlarını etkileyemediği ve benzer fertilizasyon ve gebelik oranları olduğunu ileri sürmektedirler.

Günümüzde ICSI için morfoloji ve motilite esaslı sperm seçimi yapılmakta ve bu yolla elde edilen sperm, oosit içine enjekte edilmektedir (25).

WHO veya Kruger kriterlerine göre değerlendirilen sperm morfolojisi, erkek fertilite potansiyelinin tahmininde yetersiz kalmaktadır (26).

Anormal morfolojili, düşük motiliteye sahip ve/veya DNA hasarına sahip sperm normal fertilizasyon sürecinde elimine edilebilirken, ICSI işleminde bu aşamanın by-pass edilmesi nedeniyle DNA yapısı hatalı sperm oosit sitoplazmasına enjekte edilme riski bulunmaktadır (27, 28). Mikroenjeksiyonda anormal DNA yapısına sahip sperm enjekte edilmesi durumunda, oositin hasar derecesine bağlı olarak sınırlı ölçüde spermi onarabilme yeteneğine sahip olması nedeniyle ICSI ile fertilizasyon sağlanabilmekte, fakat embriyoda mutasyonların gelişimi ile henüz tam olarak bilinmeyen pek çok çocukluk çağı hastalığı açısından risk oluşmaktadır (25, 27, 29). Rutin morfoloji değerlendirmesi ile sperm kromatin yapısı ve DNA içeriği hakkında yetersiz bilgi sağlanırken, örneği hemen ICSI öncesi DNA hasarı açısından değerlendirip mikroenjeksiyonda kullanımını mümkün kılacak bir yöntem bulunmamaktadır (28 - 32). Bu nedenle rutin ICSI uygulamalarında sperm morfolojisi ile DNA hasarı arasındaki korelasyon, yüksek fertilizasyon başarısı ve kaliteli embriyo eldesi açısından önemini korumaktadır.

Çalışmamız sırasında sperm değerlendirmesi sırasında baş defekti olmayıp boyun yada kuyruk defekti olan spermelerde anormal olarak değerlendirildi. Boyun ve kuyruk deformiteleri in vivo ortamda yada konvansiyonel IVF de gebelik oranlarını negatif yönde etkilerken, ICSI sonuçlarını etkilemediği görüldü. Bu çalışmada, baş defekti olmayıp boyun ya da kuyruk defekti olan spermeler de anormal olarak değerlendirildi. Boyun ve kuyruk deformiteleri in vivo ortamda ya da konvansiyonel IVF uygulamasında gebelik oranlarını olumsuz yönde etkilerken ICSI sonuçlarını etkilemediği görüldü.

Bu çalışmanın birincil ve ikincil sonuçları; fertilizasyon, implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranları olarak belirlendi. Bu sonuçlar üzerine sperm kalitesiyle eş zamanlı olarak etki edebilecek oosit faktörü de dikkate alındı. Bu sebepten dolayı, çalışmanın sonuçlarını olumsuz yönde etkileyecek düşük over rezervi, ileri kadın yaşı ve polikistik over sendromu gibi parametrelere sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızın sonunda her iki grup arasında fertilizasyon, implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından anlamlı bir farklılık bulunmaması, bize mevcut güncel literatür ile uyumlu olarak sperm morfolojisinin IVF başarısının tahmininde önemsiz ya da az öneme sahip olduğunu göstermektedir.

Sperm morfolojisine ait en ciddi problemlerin ICSI sonrası gebelik oranlarını etkilemediği, ICSI uygulamalarındaki fertilizasyon başarısızlığının morfolojik defektten değil, daha çok kötü oosit kalitesinden kaynaklanmaktadır.

SONUÇ

Normal sperm morfolojisi %0 olan erkek infertilitesine sahip hastalar ile normal sperm morfolojisi %1 - 4 olan erkek infertilitesine sahip hastalarda, ICSI-ET sonrası fertilizasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Miller JE, Smith TT. The effect of intracytoplasmic sperm injection and semen parameters on blastocyst development in vitro. Hum Reprod 2001;16:918-24.

2. Palermo GD, Cohen J, Alikani M, Adler A, Rosenwaks Z. Intracytoplasmic sperm injection: a novel treatment for all forms of male factor infertility. *Fertil Steril* 1995;63:1231–40.
3. Tesarik J, Mendoza C, Greco E. Paternal effects acting during the first cell cycle of human preimplantation development after ICSI. *Hum Reprod* 2002;17:184–9.
4. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, et al. European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: the European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod* 2018;33(9):1586–1601.
5. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Fertil Steril* 2008;90(5):S187.
6. Matzuk MM, Lamb DJ. The biology of infertility: research advances and clinical challenges. *Nat Med* 2008;14:1197–213.
7. Verza S Jr, Esteves SC. Sperm defect severity rather than sperm source is associated with lower fertilization rates after intracytoplasmic sperm injection. *Int Braz J Urol* 2008;34:49–56.
8. Shoukir Y, Chardonens D, Campana A, Sakkas D. Blastocyst development from supernumerary embryos after intracytoplasmic sperm injection: a paternal influence? *Hum Reprod* 1998;13:1632–7.
9. Sanchez R, Stalf T, Khanaga O, Turley H, Gips H, Schill WB. Sperm selection methods for intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in andrological patients. *J Assist Reprod Genet* 1996;13:228–33.
10. Bukulmez O, Yucel A, Yarali H, Bildirici I, Gurgan T. The origin of spermatozoa does not affect intracytoplasmic sperm injection outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;94:250–5.
11. Goker EN, Sendag F, Levi R, Sendag H, Tavmergen E. Comparison of the ICSI outcome of ejaculated sperm with normal, abnormal parameters and testicular sperm. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;104:129–36.
12. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M. Diagnostic evaluation of the infertile female: A committee opinion. *Fertility and Sterility*, 2015;103(6): 44–50.
13. Castillo J, Estanyol JM, Ballescá JL, Oliva R. Human sperm chromatin epigenetic potential: genomics, proteomics, and male infertility. *Asian J Androl*. 2015;17:601-9.
14. Virtanen, HE, Jorgensen, N, Toppari, J. Semen quality in the 21(st) century. *Nature Reviews Urology*, 2017;14(2):120–130.
15. Bieniek, JM, Drabovich, AP, Lo, K C. Seminal biomarkers for the evaluation of male infertility. *Asian Journal of Andrology* 2016;18(3),426–433.
16. Bartolacci A, Pagliardini L, Makieva S, Salonia A, Papaleo E, Vigano P. Abnormal sperm concentration and motility as well as advanced paternal age compromise early embryonic development but not pregnancy outcomes: A retrospective study of 1266 ICSI cycles. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2018;35(10):1897–1903.
17. Bulgurcuoğlu Kuran S, Altun A. Kaliteli spermin seçiminde güncel yöntemler *Androloji Bul*2015;17:206–13.
18. Antinori M, Licata E, Dani G, et al. Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection: a prospective randomized trial. *Reprod Biomed Online* 2008;16:835–41.
19. Mauri AL, Petersen CG, Oliveira JB, Massaro FC, Baruffi RL, Franco JG Jr. Comparison of day 2 embryo quality after conventional ICSI versus intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI) using sibling oocytes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;150:42–6.
20. Hauser R, Bibi G, Yogev L, et al. Virtual azoospermia and cryptozoospermia--fresh/frozen testicular or ejaculate sperm for better IVF outcome? *J Androl* 2011;32(5):484-90.
21. Guo HB, Zhang YH, Zhang CL, et al. Outcomes of ICSI with sperm from different sources: a retrospective study of 431 cycles. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2009; 15(10):925-8.
22. Dubey A, Dayal MB, Frankfurter D, et al. The influence of sperm morphology on preimplantation genetic diagnosis cycles outcome. *Fertil Steril* 2008;89(6):1665–69.
23. Chemes HE, Sedo CA. Tales of the tail and sperm headaches: changing concepts on the prognostic significance of sperm pathologic affecting the head, neck and tail. *Asian J Androl* 2012;14(1): 14–23.
24. Kanto S, Sugawara J, Masuda H, Sasano H, Arai Y, Kyono K. Fresh motile testicular sperm retrieved from nonobstructive azoospermic patients has the same potential to achieve fertilization and pregnancy via ICSI as sperm retrieved from obstructive azoospermic patients. *Fertil Steril* 2008;90. 2010. e5-7.11.
25. Avendano C, Franchi A, Duran H, Oehninger S. DNA fragmentation of normal spermatozoa negatively impacts embryo quality and intracytoplasmic sperm injection outcome. *Fertility and Sterility* 2010;94(2): 549-57.
26. Pedrix A, Travers A, Chelli MH, et al. Assessment of acrosome and nuclear abnormalities in human spermatozoa with large vacuoles. *Human Reproduction* 2011; 26(1): 47-58.
27. Avendano C, Franchi A, Taylor S, Morshedi M, Bocca S, Oehninger S. Fragmentation of DNA in morphologically normal human spermatozoa. *Fertility and Sterility* 2009;91(4):1077-84.

28. Avendano C, Oehninger S. DNA Fragmentation in Morphologically Normal Spermatozoa: How Much Should We Be Concerned in the ICSI Era? *Journal of Andrology* 2011;32(4):356-63.

29. Franco JG, Mauri AL, Petersen CG, et al. Large nuclear vacuoles are indicative of abnormal chromatin packaging in human spermatozoa. *International Journal of Andrology* 2012;35(1):46-51.

30. Parmegiani L, Cognigni GE, Ciampaglia W, et al. Efficiency of hyaluronic acid (HA) sperm selection. *J Assist Reprod Genet* 2010;27:13-6.

31. Sharbatoghli M, Valojerdi MR, Amanlou M, Khosravi F, Jafar-abadi MA. Relationship of sperm DNA fragmentation, apoptosis and dysfunction of mitochondrial membrane potential with semen parameters and ART outcome after intracytoplasmic sperm injection. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(5):1315-22.

32. Abu HA, Franken DR, Hoffman B, Henkel R. Accurate sperm morphology assessment predicts sperm function. *Andrologia* 2012;44:571-7.