

YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNDE İLERİ BABA YAŞININ PERİNATAL SONUÇLARA ETKİSİ

Effect of Advanced Paternal Age on Perinatal Outcomes in Assisted Reproductive Techniques

Müge KESKİN¹  Gamze Sinem ÇAĞLAR²  Ahmet ATİK³ 

¹ Umut Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ANKARA/TÜRKİYE

² Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ANKARA/TÜRKİYE

³ Genart Tüp Bebek Merkezi, ANKARA/TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: İleri anne yaşının yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) başarı şansını düşürdüğü net bir şekilde ortaya konmuştur. İleri baba yaşının spontan gebeliklerde, olumsuz gebelik sonuçlarıyla ve perinatal sonuçlarla ilişkili olduğuna dair çalışmalar vardır. Ancak ileri paternal yaşın, YÜT sonuçlarına etkisine dair az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada in vitro fertilizasyon (IVF) tedavisi gören hastalarda, ileri paternal yaşın siklus sonuçlarına ve perinatal sonuçlara etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada; Mayıs, 2021-Aralık,2022 yılları arasında Ankara'da özel bir tüp bebek merkezine başvuran IVF tedavisi alan çiftlerden erkek yaşının 45 ve üstü olduğu olguların retrospektif analizi yapılmıştır. Olguların siklus karakteristikleri değerlendirilerek gebelik olan ve olmayan olgular ile, canlı doğum ile sonuçlanan ve düşükle sonuçlanan olgular siklus özellikleri ve sperm parametreleri açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 76 siklustan 47'si(%61.8) embryo transferi (ET) ile sonuçlandı, geriye kalan 29(%38.2) siklusta, transfer yapılmadı. ET yapılan siklulardan 29'u(%61.7) gebelik ile sonuçlanırken, 18'inde(%38.2) gebelik görülmedi. Gebelik olan 29 siklustan 13'ü düşük (%44.8), 16'sı (%55.2) ise canlı doğum ile sonuçlandı. Gebelik pozitif veya negatif olan sikluslarla, canlı doğum veya düşük ile sonuçlanan siklularda yıkama öncesi ve sonrası sperm parametreleri ile siklus sonuçları bakımından gruplar arasında fark gösterilemedi. Düşük oranı spontan gebelik ve YÜT gebeliklerinde görülenin üstünde bulundu.

Sonuç: YÜT uygulanan hastalarda ileri baba yaşı artmış düşük oranlarıyla ilişkili olabilir, bu hasta grubunda siklus ve gebelik sonuçlarına etki eden faktörleri araştırırken kapsamlı semen analizleri yapılarak sperm sayısı ve motilitesi dışında YÜT sonuçlarını ve perinatal sonuçları etkileyebilecek ek parametrelerin değerlendirilmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Babalık yaşı, in vitro fertilizasyon, gebelik sonuçları

ABSTRACT

Objective: It has been well established that advanced maternal age is associated with lower chance of success in assisted reproductive techniques (ART). Adverse pregnancy and perinatal outcomes have also been reported in spontaneous pregnancies with advanced paternal age (APA). However, few studies have assessed the effect of APA on ART outcomes. In this study, we aimed to evaluate the effect of APA on cycle outcomes and perinatal outcomes in patients undergoing IVF (in vitro fertilization) treatment.

Material and Methods: A retrospective analysis of cases with APA (≥ 45) undergoing IVF treatment in a private center in Ankara between May 2021 and December, 2022 was performed. Cycles in which pregnancy was achieved were compared to cycles unable to achieve pregnancy and cycles that ended up with live birth were compared to the ones ending in abortion in terms of cycle outcomes and sperm parameters.

Results: 76 cycles were included in the study, embryo transfer (ET) was performed in 47(%61.8) of the cycles while in the remaining 29(%38.2) cycles ET was cancelled. Pregnancy was observed in 29(%61.7) cycles while pregnancy could not be achieved in 18(%38.2) of the cycles that included ET. Of the 29 pregnancies, 13(%44.8) ended in miscarriage while 16(%55.2) pregnancies ended in live birth. There was no difference in terms of sperm parameters and cycle outcomes between pregnancy achieved or unachieved cycles. Sperm parameters and cycle outcomes were also comparable between cycles that ended in live birth or miscarriage. Miscarriage rate was higher than the one observed in spontaneous and ART pregnancies.

Conclusion: APA may be associated with increased abortion rates in ART. While investigating the factors affecting cycle and pregnancy outcomes, comprehensive semen analyzes should be performed and additional parameters that may affect ART and perinatal outcomes other than sperm count and motility should be evaluated.

Keywords: Paternal age, in vitro fertilization, pregnancy outcomes



Yazışma Adresi / Correspondence:

Umut Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ANKARA/TÜRKİYE

Tel / Phone: +905333522090

Geliş Tarihi / Received: 28.02.2023

Dr. Müge KESKİN

Umut Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ANKARA/TÜRKİYE

E-posta / E-mail: mugekeskin1@hotmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 15.03.2023

GİRİŞ

Ebeveynliğin ertelenmesi, dünya çapında hem erkeklerde hem de kadınlarda giderek daha yaygın hale gelmektedir. Annelik yaşının son yıllardaki istikrarlı artışına, baba olma yaşındaki artış da eşlik etmiştir (1). Anne yaşının yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) başarı şansına etkisi iyi bilinmektedir. Çalışmalarda, YÜT ile 40 yaşından sonra canlı doğum oranlarında keskin bir düşüş olduğu gösterilmiştir (2). Canlı doğum oranlarındaki bu düşüş, temel olarak oosit kalitesi ve sayısındaki yaşa bağlı azalmaya, anöploidideki artışa, azalan fertilizasyona ve düşük implantasyon oranlarına bağlanmaktadır (3). Öte yandan, baba yaşının YÜT sonuçlarına etkisine dair çok daha az kanıt vardır. Spontan gebeliklerde ileri paternal yaşın, olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (1,4). Paternal yaşın 45'in üstünde olması halinde; gestasyonel diyabet, erken doğum ve yenidoğan nöbet sıklığının arttığı bildirilmiştir (4). Daha önceki çalışmalarda ise, ileri paternal yaş, artmış gebelik kayıpları ve kötü obstetrik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (5,6). İleri paternal yaşın çocuklar üzerindeki kısa ve uzun dönem etkiler anlamında ise, çeşitli nöropsikiyatrik bozuklukların yanı sıra ölü doğum, orofasiyal yarıklar ve trizomi 21 arasında da ilişki olduğu düşünülmektedir (7). Spontan gebeliklerdeki ileri baba yaşına dair birçok veri olmasına rağmen, YÜT ile elde edilmiş gebeliklerde ileri paternal yaşın etkisi net değildir. Daha önceki bir çalışma, ileri paternal yaşın YÜT sonrası gebelik oranı üzerinde anlamlı bir negatif etkisi olduğunu bildirirken (2), diğer birkaç çalışma YÜT sonuçları ile paternal yaşın ilişkili olmadığını ileri sürmüştür (8,9). İleri paternal yaşın, kısmen sperm hareketliliği ve morfolojisi gibi semen parametrelerindeki değişikliklere bağlı olarak, ancak çoğunlukla erkek germ hücrelerindeki genetik değişiklikler ve de novo mutasyonlara bağlı olarak fertilitiyi etkilediği düşünülmektedir (10,11). Artan erkek yaşının semen analizi üzerindeki etkisini değerlendiren bir çalışmada, yaşlanmanın tüm parametrelerde kötüleşmeye yol açtığı bildirilmiştir (11). Ancak yine de konuya dair az sayıda çalışma vardır

ve sonuçlar çelişkilidir. Biz bu çalışmada son 1.5 yıl içinde in vitro fertilizasyon (IVF)/ intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) tedavisi gören hastalarımızdan erkek yaşının 45 ve üstü olduğu siklusların retrospektif analizini yaparak ileri paternal yaşın IVF sonuçlarına ve perinatal sonuçlara etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma Ankara'da özel bir tüp bebek merkezine başvuran hastaların verileri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Ufuk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Değerlendirme Etik Kurulundan 27.04.2022 tarihli ve 12024861-28 sayılı 22.04.18.04/10 karar numarası ile onay alınmıştır. Çalışmaya Mayıs, 2021-Aralık, 2022 yılları arasında IVF/ICSI tedavisi alan çiftlerden erkek yaşının 45 ve üstü olduğu vakalar dahil edilmiştir. Dondurulmuş sperm veya testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ile elde edilmiş sperm kullanılan sikluslar ve preimplantasyon genetik testi (PGT) yapılan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Ovaryan stimülasyon sırasındaki anne ve baba yaşı, önceki deneme sayısı, tedavinin başlangıcındaki, semen analiz parametreleri (sayı, hareketlilik), toplanan oosit sayısı, metafaz II (MII) oosit sayısı, embryo sayısı (3. gün ve 5. gün), kaliteli embryo sayısı (3. gün ve transfer edilen), transfer edilen embriyo sayısı ile gebelik sonuçları hakkında veriler toplandı. Gebelik, embryo transferi sonrası kanda 14. günde bakılan β -hCG pozitifliği olarak tanımlandı. Abortus, 22. gebelik haftasından önce gebelik kaybı olarak tanımlandı. Canlı doğum ile sonuçlanan gebelikler kaydedildi. Gebelik olan ve olmayan olgular ile, canlı doğum ile sonuçlanan ve abortusla sonuçlanan olgular siklus özellikleri ve sperm parametreleri açısından karşılaştırıldı.

Tüm sperm analizleri, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sperm analiz protokolleri ve parametrelerine (12) uygun olarak yapıldı. 2-5 günlük cinsel perhiz sonrası, semen örnekleri, masturbasyon yöntemi ile steril kaplara alındı. Likefaksiyon için inkübatörde bekletildi. Likefaksiyonu takiben volüm, sperm konsantrasyonu ve motilitesi

değerlendirildi. Sperm motilitesi, ejakülattaki progresif veya ileri doğru hareketli sperm yüzdesi olarak ifade edildi. Sperm motilite değerlendirmesinde; hızlı ileri progresif hareketli sperm yüzdesi (+4), ileri yavaş hareketli sperm yüzdesi (+3), yerinde hareketli sperm yüzdesi (+2), hareketsiz sperm yüzdesi (+1) belirlendi. Sperm hazırlama işlemi, tüm olgularda SpermGrad™ (Vitrolife, İsveç) kullanılarak dansite gradient yıkama yöntemi ile gerçekleştirildi. Yıkama sonrası tüm örnekler sperm konsantrasyonu ve motilite için değerlendirildi.

Oosit toplama sonrası, MII oositlere standart ICSI uygulandı. Embriyo kalitesi, 3. ve 5. günlerde Gardner embriyo derecelendirme sistemine göre değerlendirildi (13). Embriyolar, 6-8 blastomer, %5'ten az fragmantasyon ve 3. günde eşit büyüklükte blastomerler varlığında ve 5. günde $\geq 3AA$ olarak derecelendirilen genişlemiş blastokistler (Grade 3AA, 4AA, 4AB, 4BA, 5AA, 5AB, 5BA, 6AA, 6AB ve 6BA) varlığında kaliteli olarak tanımlandı.

Embriyoların hangi gün transfer edileceğine ve transfer edilecek embriyo sayısına, tedavi eden hekim ve embriyoloji laboratuvarı tarafından kadın yaşı ve 3. günde iyi kalitede embriyo sayısı değerlendirilerek karar verildi. Embriyo transferi (ET), 3. günde veya 5. günde yapıldı. Aynı anda en fazla 2 embriyo transfer edildi. Luteal faz desteği (LPS) mikronize progesteron (600 mg/gün) (Progestan 200 mg kapsül, Koçak Farma, Türkiye) ile yapıldı ve oosit toplandığı gün başlanarak ET'den 14 gün sonra serum β -hCG düzeyine bakılana kadar devam edildi. Serum β -hCG'si pozitif olan kadınlarda gebeliğin onuncu haftasına kadar LPS tedavisine devam edildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS for Windows 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) programı kullanıldı. Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, median (min-max) değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Sürekli verilerin karşılaştırmalarında Mann

Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma süresince gerçekleştirilen 1243 siklustan 429'u erkek yaşı nedeniyle kriterlerimize uygundu. Bu siklulardan 353'ü dondurulmuş sperm/TESE ile elde edilmiş sperm kullanılması nedeniyle veya taze transfer yapılamaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 76 siklustan 47'si (%61.8) ET ile sonuçlandı, geriye kalan 29 (%38.2) siklusta, fertilizasyon olmaması veya embryo gelişmemesi nedeniyle transfer yapılamadı.

ET yapılan siklulardan 29'u (%61.7) gebelik ile sonuçlanırken, 18'inde (%38.2) gebelik görülmüdü. Gebelik olan 29 siklustan 13'ü düşük (%44.8), 16'sı (%55.2) ise term canlı doğum ile sonuçlandı.

Gebelik olan ve olmayan siklulardaki ortalama erkek yaşı sırasıyla 48.34 ± 4.79 ve 47.78 ± 3.49 idi ve istatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı fark yoktu. İki grup arasında ortalama kadın yaşı, önceki deneme sayısı, toplanan oosit sayısı ve MII oosit sayısı, 3. gün embryo sayısı ve 3. gün kaliteli embryo sayısı, 5. gün embryo sayısı, transfer günlerine göre dağılım (3. gün veya 5. gün), transfer edilen embryo sayısı ve transfer edilen kaliteli embryo sayısı açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Yıkama öncesi ve sonrası sperm parametreleri bakımından da gebelik olan ve olmayan siklularda istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi (Tablo 2).

Canlı doğum ve abortus ile sonuçlanan siklulardaki ortalama erkek yaşı sırasıyla 48.56 ± 4.64 ve $48,08 \pm 5,13$ idi ve istatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı fark yoktu. İki grup arasında ortalama kadın yaşı, önceki deneme sayısı, toplanan oosit sayısı ve MII oosit sayısı, 3. gün embryo sayısı ve 3. gün kaliteli embryo sayısı, 5. gün embryo sayısı, transfer günlerine göre dağılım (3. gün veya 5. gün), transfer edilen embryo sayısı ve transfer edilen kaliteli embryo sayısı açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (Tablo 3).

Yıkama öncesi ve sonrası sperm parametreleri bakımından da canlı doğum ve abortus ile sonuçlanan sikluslar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi (Tablo 4).

Tablo 1: Gebelik olan ve olmayan siklusların demografik özelliklerinin ve siklus sonuçlarının karşılaştırılması

	Gebelik olan sikluslar (n=29)	Gebelik olmayan sikluslar (n=18)	p *
	Ort±SS Ortanca (Min-Mak)	Ort±SS Ortanca (Min-Mak)	
Kadın yaşı	31.59±3.03 33 (23-35)	32.62±2.35 33 (26-35)	0.277
Erkek yaşı	48.34±4.79 47 (45-64)	47.78±3.49 46.5(45-60)	0.672
Önceki deneme sayısı	2.21±1.23 2 (1-7)	2.61±1.46 2.5 (1-7)	0.282
Toplanan oosit sayısı	10.69±2.46 11 (5-15)	9.30±6.18 9 (1-20)	0.563
MII oosit sayısı	9.08±2.75 10 (2-12)	7.00±5.12 7 (1-16)	0.284
3.Gün embryo sayısı	7.62±2.75 8 (3-11)	6.80±4.78 8 (1-15)	0.563
3.Gün kaliteli embryo sayısı	4.00±2.23 4 (0-8)	3.60±3.13 2.5 (0-8)	0.648
5.Gün embryo sayısı	2.46±2.60 2 (0-7)	3.40±3.30 3.5 (0-8)	0.605
Transfer günü			
3.gün n(%)	6 (20.7)	4 (22.2)	1.000 [†]
5.gün n(%)	23 (79.3)	14 (77.8)	
Transfer edilen embriyo sayısı	1.14±0.35 1 (1-2)	1.18±0.39 1 (1-2)	0.728
Transfer edilen kaliteli embriyo sayısı	1 (0-2)	1 (0-1)	0.704

*:Mann Whitney U test [†]:Fisher's Exact test

Tablo 2: Gebelik olan ve olmayan siklusların sperm parametrelerinin karşılaştırılması

	Gebelik olan sikluslar (n=29)	Gebelik olmayan sikluslar (n=18)	p *
	Ort±SS Ortanca (Min-Mak)	Ort±SS Ortanca (Min-Mak)	
Yıkama öncesi			
Sperm volümü (ml)	2.67±1.13 2.5 (0-5.0)	2.61±1.58 2.5 (0-5.0)	0.833
Sperm sayısı (milyon/ml)	22 (5-95)	31.5 (9-64)	0.250
Sperm motilitesi	40 (0-76)	43.5 (0-76)	0.293
Motilite %+4	0 (0-12)	0 (0-15)	0.123
Motilite %+3	27 (0-396)	30 (0-67)	0.734
Motilite %+2	9 (0-20)	8 (0-20)	0.552
Motilite %+1	58 (0-95)	52 (0-84)	0.174
Yıkama sonrası			
Sperm sayısı (milyon/ml)	12 (0-80)	19 (0-72)	0.318
Sperm motilitesi	70 (0-95)	70 (0-95)	0.800
Motilite %+4	7 (0-20)	8 (0-25)	0.225
Motilite %+3	58 (0-85)	51.5 (0-73)	0.232
Motilite %+2	4 (0-11)	5 (0-17)	0.722
Motilite %+1	30 (0-85)	27.5 (0-80)	0.733

*:Mann Whitney U test

Tablo 3: Canlı doğum ve düşük ile sonuçlanan siklusların demografik özelliklerinin ve siklus sonuçlarının karşılaştırılması

	Canlı doğum ile sonuçlanan sikluslar (n=16)	Düşük ile sonuçlanan sikluslar (n=13)	p *
	Ort±SS Ortanca (Min-Mak)	Ort±SS Ortanca (Min-Mak)	
Hasta yaşı	31.75±3.19 32.5 (23-35)	31.38±2.93 33 (27-35)	0.682
Erkek yaşı	48.56±4.64 47 (45-60)	48.08±5.13 46 (45-64)	0.880
Önceki deneme sayısı	2.19±1.51 2 (1-7)	2.23±0.83 2 (1-3)	0.475
Toplanan oosit sayısı	11.14±1.46 11 (9-13)	10.17±3.37 10 (5-15)	0.534
MII oosit sayısı	10.00±1.52 10 (8-12)	8.00±3.57 9 (2-12)	0.366
3.Gün embryo sayısı	8.14±2.54 8 (4-11)	7.00±3.03 6.5 (3-11)	0.445
3.Gün kaliteli embryo sayısı	3.29±2.05 4 (0-6)	4.83±2.31 4.5 (2-8)	0.295
5.Gün embryo sayısı	2.00±2.08 2 (0-6)	3.00±3.22 2 (0-7)	0.731
Transfer günü 3.gün n(%) 5.gün n(%)	4 (25) 12 (75)	2 (15.4) 11 (84.6)	0.663 [†]
Transfer edilen embriyo sayısı	1.06±0.25 1 (1-2)	1.23±0.43 1 (1-2)	0.449
Kaliteli embriyo sayısı	0.69±0.60 1 (0-2)	0.85±0.68 1 (0-2)	0.589

*:Mann Whitney U test †:Fisher's Exact test

Tablo 4: Canlı doğum ve düşük ile sonuçlanan siklusların sperm parametrelerinin karşılaştırılması

	Canlı doğum ile sonuçlanan sikluslar (n=16)	Düşük ile sonuçlanan sikluslar (n=13)	p *
	Ort±SS Ortanca (Min-Mak)	Ort±SS Ortanca (Min-Mak)	
Yıkama öncesi			
Sperm volum (ml)	3 (1.0-5.0)	2.5 (1.0-4.5)	0.121
Sperm sayısı (milyon/ml)	19 (6-90)	22 (3-95)	0.374
Sperm motilitesi	41 (0-76)	35 (16-76)	0.682
Motilite %+4	0 (0-8)	0 (0-12)	0.983
Motilite %+3	27.5 (0-396)	21 (8-67)	0.948
Motilite %+2	9.5 (0-20)	8 (4-17)	0.682
Motilite %+1	56.5 (0-95)	65 (24-84)	0.232
Yıkama sonrası			
Yıkama sonrası sperm sayısı (milyon/ml)	14.5 (3-60)	12 (1-80)	0.503
Yıkama sonrası Sperm motilitesi	75 (0-95)	70 (20-95)	0.308
Motilite %+4	7.5 (0-20)	5 (0-20)	0.983
Motilite %+3	61.5 (0-85)	55 (12-73)	0.232
Motilite %+2	4.5 (0-11)	2 (0-10)	0.812
Motilite %+1	25 (0-85)	30 (5-80)	0.110

*:Mann Whitney U test

TARTIŞMA

Bu çalışmada YÜT uygulanan hastalarda, ileri baba yaşının artmış düşük oranlarıyla ilişkili olduğu, ileri baba yaşında yıkama öncesi ve sonrası sperm sayısının ve motilitesinin siklus ve gebelik sonuçlarını etkilemediği görüldü.

Spontan gebeliklerin yaklaşık %10-15'i düşükle sonuçlanmaktadır (14). Birçok infertilite merkezinden alınan veriler doğrultusunda, YÜT ile elde edilen gebeliklerde düşük insidansının %18-30'a çıktığı bildirilmiştir (15). Çalışmamızda düşük oranı %44.8 ile artmış bulunmuştur. Sperm genomunun bozulması, anormal erken embriyonik gelişime, embriyo anöploidisine ve embriyonun genetik stabilitesi ile bütünlüğü için gerekli olan erken embriyo genom aktivasyonunun etkilenmesine neden olur. Fertilizasyon aşamasında veya sonraki embriyonik gelişim aşamasında, oosit tarafından veya sperm DNA hasarınım mekanizmalarıyla embriyo mozaisizmi oluşturarak genetik onarım her zaman mümkündür. (16). Ancak, ileri baba yaşıyla birlikte erkek germ hücrelerinde görülen sperm genomundaki bozulma; onarım başarısızlığına, de novo mutasyonlara ve yapısal kromozomal değişikliklerine yol açabilir. Bu mutasyonların aktarımı, zigotların ve erken dönem embriyoların viabilite olasılıklarını azaltır. İleri babalık yaşıyla birlikte artan düşük oranının, tüm bu olumsuz etkilere ilaveten sperm DNA fragmentasyonundaki artış ve azalmış sperm kalitesiyle de, açıklanabildiği ifade edilmektedir (17).

Geniş çaplı başka bir çalışmada da, 1023 oosit donasyon siklusunun retrospektif analizinde erkek yaşının 50'nin üstünde olduğu çiftlerde düşük oranı %41.8 ile artmış olarak bildirilmiştir (3). Yine erkek yaşının 40 ve üstünde olduğu siklusları inceleyen bir diğer çalışmada düşük oranlarının %47'e kadar çıktığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada erkek faktör infertiltesine sahip olguların da dahil edilmesi artmış düşük oranlarını açıklayabilir. Çalışmamızın sonuçları bu çalışmalarla paralellik göstermektedir. Literatürde, az sayıda çalışmada baba yaşının ileri olduğu gebeliklerdeki düşük oranları bildirilmiştir ve konuya dair fikir birliği

yoktur. Oosit donasyon sikluslarında erkek yaşının 45-49; 50-54 ve ≥ 55 olarak gruplandırıldığı bir başka retrospektif çalışmada ise düşük oranları; %6.5, %10.7 ve %6.9 olarak bildirilmiştir (18). Ancak bu çalışmada donör oositlerinde yaş grubunun 21-33 olarak sınırlandırılması, düşük oranlarının beklenenin altında çıkmasıyla ilişkilendirilebilir, ilaveten sözü geçen çalışmada alt gruplarda az sayıda hasta mevcuttur.

Çalışmamızın bir diğer bulgusu; ileri baba yaşında gebelik pozitif veya negatif olan sikluslarla, canlı doğum veya düşük ile sonuçlanan sikluslarda 3. gün ve 5.gün embryo sayıları ile kaliteli embryo sayılarının ve transfer edilen embryo sayılarının benzer olmasıdır. Literatürde benzer dizaynda çalışma bulunmaması nedeniyle sonuçlarımızı önceki çalışmalarla karşılaştıramadık. Ancak bu sonuçlar, gruplar arasındaki sperm DNA fragmentasyon (SDF) düzeylerinin farklı olması hipoteziyle açıklanabilir. Özellikle 35 yaşın altında oosit DNA onarım mekanizmalarının sperm DNA hasarını etkin bir şekilde onarabildiği bilinmektedir ancak mekanizmalar oldukça komplekstir (19). Sperm DNA fragmentasyonu arttığında DNA onarım mekanizmalarının paternal genom defektlerini onarmadaki ve embryo kompetansı üzerindeki etkisi net değildir. Çalışmamızda SDF düzeylerinin bakılmamış olması limitasyonlardan biridir.

Bu çalışmada, gebelik pozitif veya negatif olan sikluslarla, canlı doğum veya düşük ile sonuçlanan sikluslarda yıkama öncesi ve sonrası sperm sayı ve motilitesinde de gruplar arasında fark gösterilememiştir. Yirmi iki bin ICSI siklusunu içeren gebelik ve canlı doğum oranlarıyla semen parametrelerinin ilişkisinin incelendiği bir çalışmada da gebelik ve canlı doğum oranlarıyla sperm sayı ve motilitesi arasında ilişki gösterilemezken, gebelik ve canlı doğum oranları için sperm morfolojisinin daha iyi bir prediktör olduğu bildirilmiştir (20). Bu bulgular çalışmamızı desteklese de, retrospektif olarak incelediğimiz verilerin arasında sperm morfolojisinin bulunmaması bir diğer limitasyondur.

Hasta sayısının az olması çalışmamızın en önemli limitasyonudur. Türkiye'de evlilik yaşının daha genç

olması ve ileri baba yaşında YÜT için başvuran hasta sayısının az olması nedeniyle daha geniş bir örneklem büyüklüğüne ulaşamamıştır. İlâveten SDF analizi gibi ileri tetkiklerin, maliyet nedeniyle hastalar tarafından nadiren tercih edilmesi nedeniyle sperm analizleri detaylandırılmamıştır.

Sonuç olarak YÜT uygulanan olgularda ileri baba yaşı artmış düşük oranlarıyla ilişkili olabilir, bu hasta grubunda siklus ve gebelik sonuçlarına etki eden faktörler değerlendirilirken sperm sayısı ve motilitesi dışında daha kapsamlı semen analizlerinin yapılması ve diğer parametrelerin de göz önünde bulundurulması gereklidir.

Çatışma Beyanı: Yazarların beyan edeceği herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Ana fikir/planlama:MK,GŞÇ; Analiz-yorum: MK,GŞÇ; Veri sağlama:AA; Yazım: MK; Gözden geçirme ve düzeltme: MK; Onaylama:MK,GŞÇ

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Ufuk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Değerlendirme Etik Kurulundan 27.04.2022 tarihli ve 12024861-28 sayılı 22.04.18.04/10

KAYNAKLAR

1. Khandwala YS, Zhang CA, Lu Y, Eisenberg ML. The age of fathers in the USA is rising: an analysis of 168 867 480 births from 1972 to 2015. Hum Reprod. 2017;32(10):2110–6.
2. Klonoff-Cohen H, Natarajan L. The effect of advancing paternal age on pregnancy and live birth rates in couples undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(2):507–51.
3. Pantos K, Athanasiou V, Stefanidis K, Stavrou D, Vaxevanoglou T, Chronopoulou M, et al. Influence of advanced age on the blastocyst development rate and pregnancy rate in assisted reproductive technology. Fertil Steril. 1999;71(6):1144–6.
4. Kleinhaus K, Perrin M, Friedlander Y, Paltiel O, Malaspina D, Harlap S, et al. Paternal age and spontaneous abortion. Obstet Gynecol. 2006;108(2):369–77.
5. Harlap S, Paltiel O, Deutsch L, Knaanie A, Masalha S, Tiram E, et al. Paternal age and preeclampsia. Epidemiology. 2002;13(6):660–7.
6. Khandwala YS, Baker VL, Shaw GM, Stevenson DK, Lu Y, Eisenberg ML, et al. Association of paternal age with perinatal outcomes between 2007 and 2016 in the United States: population based cohort study. BMJ. 2018;363:k4372.
7. McLernon DJ, Maheshwari A, Lee AJ, Bhattacharya S. Cumulative live birth rates after one or more complete cycles of IVF: a population-based study of linked cycle data from 178,898 women. Hum Reprod. 2016;31(3):572–81.
8. Luna M, Finkler E, Barritt J, Bar-Chama N, Sandler B, Copperman AB, et al. Paternal age and assisted reproductive technology outcome in ovum recipients. Fertil Steril. 2009;92(5):1772–5.
9. Aboulghar M, Mansour R, Al-Inany H, Abou-Setta AM, Aboulghar M, Mourad L, et al. Paternal age and outcome of intracytoplasmic sperm injection. Reprod Biomed Online. 2007;14(5):588–92.
10. Stone BA, Alex A, Werlin LB, Marrs RP. Age thresholds for changes in semen parameters in men. Fertil Steril. 2013;100(4):952–8.
11. de La Rochebrochard E, de Mouzon J, Thepot F, Thonneau P, French National IVFRA. Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France. Fertil Steril. 2006;85(5):1420–4.
12. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. Geneva. World Health Organization, 2021.
13. Gardner DK, Schoolcraft WB. In vitro culture of human blastocyst. In: Jansen R and Mortimer D, eds. Towards Reproductive Certainty: Infertility and Genetics Beyond. 2nd ed. Carnforth. Parthenon Press, 1999:377-88.

14. de La Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod.* 2002;17(6):1649-56.
15. FIVNAT (French In Vitro National). Pregnancies and births resulting from in vitro fertilization: French national registry, analysis of data 1986 to 1990. *Fertil Steril.* 1995;64(4):746-56.
16. Jaroudi S, Kakourou G, Cawood S, Doshi A, Ranieri DM, Serhal P, et al. Expression profiling of DNA repair genes in human oocytes and blastocysts using microarrays. *Hum Reprod.* 2009; 24(10):2649–55.
17. Halvaei I, Litzky J, Esfandiari N. Advanced paternal age: effects on sperm parameters, assisted reproduction outcomes and offspring health. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):110.
18. Whitcomb BW, Turzanski-Fortner R, Richter KS, Simon Kipersztok S, Stillman RJ, Levy MJ, et al. Contribution of male age to outcomes in assisted reproductive Technologies addressing methodological challenges. *Fertil Steril.* 2011;95(1):147-51.
19. Menezol Y, Dale B, Cohen M. DNA damage and repair in human oocytes and embryos: a review. *Zygote.* 2010;18(4):357–65.
20. Villiani MT, Morini D, Spaggiari G, Falbo AI, Melli B, La Sala GB, et al. Are sperm parameters able to predict the success of assisted reproductive technology? A retrospective analysis of over 22,000 assisted reproductive technology cycles. *Andrology.* 2022;10(2):310–21.