

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

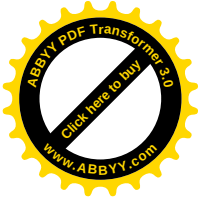
**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANABİLİM DALI' NA BAŞVURAN İNFERTİL
ÇİFTLERDE İN VİTRO FERTİLİZASYON
ENDİKASYONLARI VE GEBELİK ORANLARI**

Dr. Vahit Doğu KEMİK

(Tez danışmanı: Prof. Dr. Bülent BAYSAL)

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2010

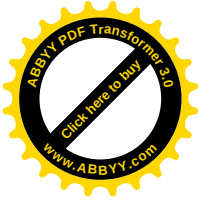


ÖNSÖZ

Kadın doğum asistanlık eğitimim süresince engin bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve imkanlarını hiçbir zaman esirgemeyen başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Sinan Berkman ve diğer bütün hocalarıma, özellikle tez hocam Prof. Dr. Bülent Baysal'a, her problemimizde her zaman yanımızda olan uzmanlarımız Doç. Dr. Samet. Topuz, Op. Dr. A. Cem İyibozkurt, Op. Dr. H. İbrahim Kalelioğlu ve Op. Dr. Funda Güngör' e asistan arkadaşlarıma, tezimi oluşturmamda katkısı olan Dr. Gülay Aktar' a ve bugünlere gelmemde emekleri olan, bana desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem ve babama en içten teşekkürlerimi sunarım.

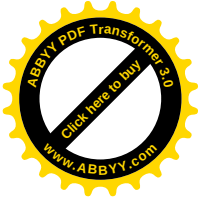
Dr.Vahit Doğu Kemik

Mayıs 2010



İÇİNDEKİLER

TEZ ÖZETİ.....	4
GİRİŞ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	7
MATERYAL ve METOD.....	31
BULGULAR.....	33
TARTIŞMA.....	44
SONUÇ.....	50
KAYNAKLAR.....	51



ÖZET

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi' ne Başvuran İnfertil Çiftlerde İn Vitro Fertilizasyon Endikasyonları

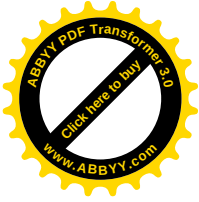
Bizim bu çalışmadaki amacımız kliniğimize başvuran infertil çiftlerde in vitro fertilizasyon ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu endikasyonları ve gebelik oranlarının incelenmesidir.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İnfertilite Polikliniği' ne Ağustos 2004 – Ağustos 2009 tarihleri arasında başvuran; in vitro fertilizasyon, intra sitoplazmik sperm enjeksiyonu/ embriyo transferi endikasyonu konulmuş 1249 çift, endikasyonlar ve infertilite etyolojileri açısından değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 1249 çiftin endikasyonları incelendiğinde; 566 çiftte (% 45,3) erkek faktörü, 369 çiftte (% 29,5) açıklanamayan infertilite, 314 çiftte (% 25,1) kadın faktörü tespit edildi. Kadın faktörü grubundaki 314 hastanın 61'inde (% 19,4) tuboperitoneal faktör, 68'sinde (% 21,6) oligoanovulasyon, 46'sında (% 14,6) endometriozis, 139' unda (% 44,3) tubal faktör tespit edildi.

Çalışmamızda açıklanamayan infertilite ve erkek faktörü oranları yüksek bulundu. Kadın infertilitesi oranları daha düşüktü. Kliniğimizin üçüncü basamak sağlık kurumu olması, İstanbul ve çevresinde sağlık kuruluşlarının sayıca fazla olması ve bu sağlık kuruluşlarına ulaşım imkanının kolay olması nedeniyle oligoanovulasyon nedenli infertilitenin tedavisinin bu sağlık kuruluşlarında yapıyor olması ve tedavi edilemeyen hasta grubunun kliniğimize yönlendirilmesi, kliniğimizde erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite oranlarının yüksek olmasına neden olabilir. Yüksek erkek faktörü oranı, erkeklerde eski dönemlere oranla giyim tarzında değişikliklerin olması ve testislerin vücuda daha yakın durması ve normalden sıcak olmasına ve tütün ve alkol ürünlerinin tüketiminin yüksek olmasına bağlı olabilir. Bölgemizin sanayi bölgesi olması, sanayide kullanılan kimyasalların kontrolsüz kullanımı ve bu maddelere maruz kalınması erkek infertilitesi ile ilişkilendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Endikasyon, İnfertilite, İn vitro fertilizasyon, Gebelik oranları



I. GİRİŞ

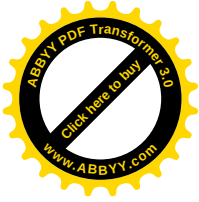
İnfertilite, çiftlerin bir yıl süre ile korunmaksızın düzenli cinsel ilişkide (haftada iki gün) bulunmasına rağmen gebe kalamamasıdır.(1)

İnfertilite sıklığı ve nedenleri toplumdan topluma değişkenlik gösterir. Fekundabilite, belirli bir zaman periyodunda, bir popülasyondaki gebelik oranları olarak tanımlanır. Fekundite ise tek menstrüel siklusta canlı doğum elde edilebilme yeteneği olarak tanımlanır. Sağlıklı bir çiftin, bir ayda gebe kalma şansı yaklaşık % 25'tir.(3) Yine sağlıklı çiftlerde gebeliğin oluşmadığı siklus sayısı ne kadar artarsa fekundabilite oranları da ters orantılı olarak azalmaktadır. Otuz bir yaş üstünde, yaş artımı ile fekundabilite oranları azalmaktadır.(13,8)

Çiftler, gebelik için belli bir süreye gereksinimleri olduğunu bilmelidirler. Normalde her ovulatar siklusta % 25 gebelik şansı vardır. Bu şans üç ayda % 57, altı ayda % 72, on iki ayda % 85 ve yirmi dört ayda % 93 olarak kabul edilmektedir.(3) Kadın fertilitesi ve yaşlanma arasındaki ilişki, infertilite nedenleri arasında en iyi tanımlanmış olanıdır. Kontrasepsiyonun yasaklandığı doğal yaşamı seçen topluluklarda yapılan çalışmalar infertilitenin yaşla beraber azaldığını gösteren en iyi kanıtlardır.(4) Kadınlarda fertilité 20-25 yaşlarında pik yapar, 35 yaşından sonra kaliteli oosit yapımı azalır, 40 yaşından sonra minimaldir. Erkeklerde ise 20-30 yaşlarında pik yapar, 40 yaşından sonra hafif azalır ve ileri yaşlara kadar devam eder.(5,6)

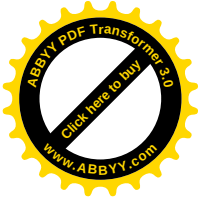
İnfertilitenin en sık sebepleri; ovulatar bozukluk, tubal- peritoneal patoloji ve erkek faktörleridir; uterin patolojiler seyrek görülmektedir ve geri kalanı ise nedeni açıklanamayan infertilitedir. Her birinin sıklığı yaşla birlikte değişmektedir. Genç kadınlarda ovulasyon bozuklukları daha sıktır, tubal ve peritoneal patoloji genç ve yaşlılarda eşit sıklıktadır. Erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite yaşlı çiftlerde daha sık görülmektedir.(7)

Yardımcı üreme teknikleri, infertilite sorununu çözmeye yönelik olarak geliştirilen birçok tekniği içerir. Hastanın yaşı, infertilitenin etyolojisi, süresi gibi birçok faktör göz önüne alınarak çifte çözüm olabilecek ve ekonomik olarak da çift ve uygulamayı yapacak olan ekip için en avantajlı tekniğin seçilerek uygulanmasında yarar



vardır. Bu yöntemlerden en yaygın olarak kullanılan IVF ve ICSI' dir.(3)

Bizim bu çalışmadaki amacımız kliniğimize başvuran infertil çiftlerin IVF-ICSI endikasyonlarının ve gebelik oranlarının incelenmesidir. Ülkemizde infertil çiftlerin endikasyonlarının sıklığı ile ilgili yeterli veri bulunmadığından çalışmamız bu açıdan kliniğimizin verilerini ortaya koymaktadır.



II. GENEL BİLGİLER

İnfertilite, çiftlerin bir yıl süre ile korunmaksızın düzenli cinsel ilişkide (haftada iki gün) bulunmasına rağmen gebe kalamamasıdır.(1) Üreme çağındaki çiftlerin % 10-15'inde infertiliteye rastlanır. İnfertilitenin sıklığı ve nedenleri bir toplumdan diğerine farklılık gösterir. Çiftlerin % 30-40' ında erkek, % 40-50'sinde ise kadın infertiliteden sorumludur. Yüzde 10-15 çiftte ise günümüzdeki mevcut standart tanısal testler ile izah edilemeyen (açıklanamayan) infertilite mevcuttur.(1,2)

Son 20 yılda infertilite alanında çarpıcı gelişmeler ve değişiklikler olmuştur. Bunlardan birisi başarılı tedavi olasılığı ve üreme üzerinde temel çalışma olanaklarını arttıran ART' nin gelişmesi; diğeri ise yardımla üreme teknikleri hakkında medya tarafından bilgilendirilen çiftlerin sayısındaki artış ve buna paralel olarak yardım arayışı içinde olan çiftlerin başvurularındaki artıştır.(3) Diğer bir nedende 35 yaş üzerinde olup infertilite konusunda yardım arayışı içinde olan kadınların sayısındaki artıştır. ABD'inde her beş kadından biri ilk çocuğuna 35 yaşından sonra sahip olmaktadır ki bu daha öncesine göre önemli bir değişikliktir. Bu artış, daha geniş bir evlenme yaş aralığından ve kadınların iş hayatına bağlı olarak gebeliklerini geciktirmelerinden kaynaklanmaktadır.

A- İnfertilite nedenleri

İnfertilitenin en sık sebepleri; ovulatuvar bozukluk, tubal ve peritoneal patoloji ve erkek faktörleridir; uterin patoloji genellikle seyrek görülmektedir ve geri kalanı ise nedeni açıklanamayan infertilitedir (Tablo 1). Her birisinin sıklığı yaşla birlikte değişmektedir. Genç kadınlarda ovulasyon bozuklukları daha sıktır, tubal ve peritoneal patoloji genç ve yaşlılarda eşit sıklıktadır. Erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite yaşlı çiftlerde daha sık görülmektedir.(7)

Tablo 1: İnfertilite nedenleri (7)

- | |
|---|
| 1. Kadına ait nedenler (% 40-45)
Ovulatuvar (% 30-40)
Tubal/Peritoneal Faktör (% 20-40)
Servikal ve İmmünolojik Faktörler (% 1-2)
Diğer |
| 2. Erkeğe ait nedenler (% 30-40) |
| 3. Açıklanamayan (% 10-15) |

1.Kadın faktörü

A-Ovulatuvar bozukluklar

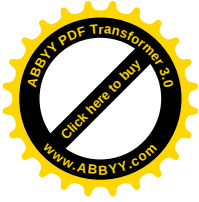
Kadına bağlı infertilitenin % 30-40'ını oluşturur. Anovulasyon, amenore ve adet düzensizlikleriyle kendini gösterir.

Ovulasyon, hipotalamus, hipofiz ve over aksının düzenli çalışmasıyla sağlanır. Bu aksın herhangi bir aşamasındaki bozukluk sonucu, anovulasyon oluşabilir. Anovulasyon tanısı konulur ise, ayırıcı tanıda hipotalamo-hipofizer bozukluklar, PKOS, anoreksiya nevroza, prematüre over yetmezliği, hipotiroidizm gibi hastalıklar düşünülmelidir. Anovulasyonun tipine göre, tedavi protokolleri değişmektedir.

Ovulasyonun tespitinde çeşitli yöntemler kullanılabilir. Bunlar:

a) Hikaye: 21-35 günde bir düzenli adet görmek ve adet öncesi göğüslerde şişkinlik, hassasiyet, dismenore gibi premenstrüel ve menstrüel semptomların varlığı muhtemel ovulasyonun belirtileridir.

b) LH Monitorizasyonu: Ovulasyon, LH yükselmeye başladıktan 34-36 saat, LH pikinden 10-12 saat sonra gerçekleşir. Bu nedenle LH yükselmesinin tespiti ile ovulasyonun varlığı ortaya konabilir.(36,37)

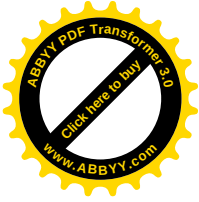


c) Bazal vücut ısı ölçümü: Siklusun ilk gününden itibaren, her sabah aynı saatte, yataktan kalkmadan vücut ısısının ölçülerek, bazal vücut ısı kartına işlenmesi yöntemiyle yapılır. Normal vücut ısı 36,5 °C civarında olup, preovulatuvar dönemde bu düzeydedir. Ovulasyondan sonra progesteron hormonu artar. Progesteronun termojenik etkisi sonucu, vücut ısısında 0,2-0,3 °C artış izlenir. Luteal fazda en az 10 gün süren artış vardır.

d) Midluteal serum progesteron ölçümü: Ovulasyon sonrası korpus luteumun oluşmasıyla birlikte luteinize olan granuloza hücrelerinden progesteron salgılanır. Bu nedenle serum progesteron düzeyinin yükselmesi ovulasyonun indirek bir bulgusudur. Progesteron ölçümü sekresyonun pik yaptığı midluteal dönemde yapılmalıdır.(13) Serum progesteronunun 3 ng/ml nin üstünde olması ovulasyonun göstergesidir. Luteal faz yetmezliği tanısında ise ovulasyondan sonraki 5-9. günler arasında 3 kez progesteron ölçümü yapılır. 3 ölçümün toplamı 30 ng/ml ya da tek ölçümde 10 ng/ml ise luteal faz yetmezliği yoktur.(39)

e) Endometrial biyopsi: Geç luteal dönemde, genellikle beklenen menstruasyondan 2-3 gün önce yapılır. Proliferatif endometriumun tesbit edilmesi, anovulasyonu gösterir. Siklus gününe göre 2 gün veya daha fazla gecikme, luteal faz yetmezliğini düşündürür.(13)

f) Ultrasonografik Monitörizasyon: Seri ultrasonografik takip ile dominant folikül gelişimi ve ovulasyondan sonra follikülün gerilemesi izlenerek ovulasyon olup olmadığı saptanabilir. Menstruasyonun 3. günü transvaginal USG ile overler ve overlerde antral foliküller değerlendirilmelidir. Siklusun 5-7. günü seçilen dominant folikül ovulasyona kadar 1-4 mm/gün büyüme gösterir. Ovulasyon genellikle folikül çapı 21-23 mm olduğunda gerçekleşir.(40,41)



WHO anovulasyon-oligomenoreli hastaları 7 gruba ayırmıştır (Tablo 2).

Tablo 2: Anovulasyon-oligomenore sınıflandırması

1. Grup 1: Hipotalamo- Hipofizer Yetmezlik.
2. Grup 2: Hipotalamo- Hipofizer disfonksiyon.
3. Grup 3: Ovaryan yetmezlik.
4. Grup 4: Konjenital veya Akkiz Genital Yol Bozuklukları.
5. Grup 5: Hipotalamo-Hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan hiperprolaktinematik infertil kadınlar.
6. Grup 6: Hipotalamo-Hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olmayan hiperprolaktinematik infertil kadınlar.
7. Grup 7: Hipotalamo-Hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan normoprolaktinematik infertil kadınlar.

1. Hipogonadotropik hipogonadizm

Hipogonadotropik hipogonadizm’de hipotalamus yeterli miktarda GnRH sekrete edemez veya yetersiz üretim veya yetersiz pitüiter gonadotropin salınımı ile beraber olan bozukluk vardır. Öyküde aşırı kilo kaybı, malnütrisyon sorgulanmalıdır. Hipogonadotropik hipogonadizm, fizyolojik gecikme, Kallmann sendromu, santral sinir sistemi tümörleri ve hipotalamik/pitüiter disfonksiyon durumlarında görülebilir.

Fizyolojik gecikme; fizyolojik ve konstitüsyonel puberte gecikmesi en sık izlenen formudur. Kallmann sendromu ise GnRH salgılanmasının izole eksikliğine neden olan otozomal dominant bir durumdur. Hipoozmi ve renk körlüğü ile birlikte dir.(13)

Laboratuar bulgularında FSH, LH <5 mIU/ml, E2 < 40pg/ml ve progesteron çekilme kanaması negatiftir. Vaginal ultrasonografide atrofik endometrium saptanır. Tedavide over stimulasyonu için FSH+LH aktivitesindeki HMG uygulamaları yapılmalıdır.

2. Polikistik over sendromu

PKOS doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur.(51) Multisistemik reproduktif-metabolik bir sendrom olarak tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometrial karsinom gibi uzun dönem sağlık riskleri taşır. Prevalansı yaklaşık % 6-8 olarak bildirilmektedir. İlk kez 1935 yılında Stein Leventhal tarafından, yedi hastadan oluşan bir seride polikistik overler ve amenore birlikteliği şeklinde rapor edilmiştir. (52)

En yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri, 1990 yılında NIH tarafından düzenlenmiş bir konferansta oluşturulmuştur. (Tablo 3)

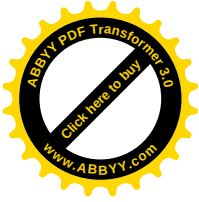
Tablo 3: 1990 NIH tanı kriterleri (81)

1. Kronik anovulasyon ve
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi

2003 yılında düzenlenen toplantıda NIH kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve “Rotherdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri” oluşturulmuştur (Tablo 4). Sendromun tanısının aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile konulması önerilir.(53,54)

Tablo 4: 2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri

1. Oligo-anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Polikistik overler ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi



PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterin kanama), hiperandrojenizm bulguları (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkar. (55) PKOS'de obezite sıklığı % 40-60 olarak bildirilmektedir.(51,55)

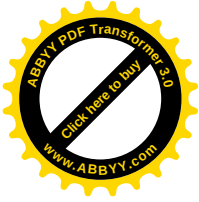
Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü olgularda tanı biyokimyasal ve ultrasonografik bulgularla desteklenmelidir. LH düzeylerinde ve LH/FSH oranında artış olabilir. Yaklaşık % 25-60 olguda hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanabilir.(56,57)

Ultrasonografik görüntülemelerde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla folikül olması ve/veya artmış over volümü (>10ml) polikistik over olarak tanımlanır. (53,54) Bu bulguların tek overde olması yeterlidir.

PKOS'nin etyopatogenezi net olarak bilinmediği için günümüzde mevcut tedavi seçenekleri de genellikle semptomatiktir. Bu anlamda, tedavi hedefleri hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması şeklinde sıralanabilir.

3. Hipergonadotropik hipogonadizm

Hipergonadotropik hipogonadizm FSH seviyelerinin artması ile karakterizedir (>20mIU/ml) ve ovaryan yetmezliği gösterir. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Genç kadınlarda en sık genetik nedenlidir (Turner sendromu). Yaşlı kadınlarda artmış FSH seviyesi overlerin yaşlanmasını ve perimenapozu işaret etmektedir.(80) Otuz yaşın altında saptanırsa karyotip tayini gerekir. Sekonder amenoreli, prematür ovaryen yetmezlikli kadınlarda kromozomal anomali oranının % 2-5 arasında olduğu düşünülmektedir. Eğer Y kromozomu varsa gonadların kaldırılması gerekir. Erişkinlerde en sık ovaryan yetmezlik nedeni otoimmünitedir. Bu açıdan hastalar incelenmelidir.(3,81)



B-Tubo-peritoneal infertilite nedenleri

Tubal ve peritoneal faktörler kadın infertilitesinin % 20-40'ından sorumludur.(3,13,18,19) Tubo-peritoneal infertiliteye sebep olabilecek patolojileri pelvik adhezyonlar, pelvik inflamatuvar hastalık, pelvik operasyonlar, ekstrasjenital orjinli enfeksiyonlar, genital tüberküloz, endometriozis, tubal polipler ve hidrosalpenks olarak sıralayabiliriz.

Tubal pasajı değerlendirmede kullanılan en yaygın yöntem olan histerosalpingografi'dir. HSG' nin tubal tıkanıklığı saptamada sensitivitesi % 80'lerde iken spesifitesi % 90'a yakındır. (42) HSG de bilateral tubal patoloji saptanmışsa ileri tetkik gerekir. Tubal ve peritoneal patolojilerin tanısında en iyi tetkik laparoskopidir. Tubal faktörlerin tedavisi cerrahidir. Ancak son zamanlarda YÜT'teki başarı oranlarının giderek artmasıyla, tubal faktör infertilitesinde cerrahi yaklaşım endikasyonları giderek azalmaktadır. (13)

1. Pelvik adhezyonlar

İnfertilite ile adhezyonlar arasındaki ilişki uzun süredir bilinmektedir.(23) Günümüzde halen adhezyon oluşumunu önleyen ideal bir teknik bulunmamaktadır. Adhezyon oluşumu azaltılabilmekte, ancak tamamen önlenememektedir. Bu nedenle adhezyon tedavisi veya adhezyolizis infertilite cerrahisinde önemli yer tutmaktadır.

Adhezyon, organ yüzeylerini anormal olarak birleştiren, içinde vaskülarizasyonun da olabileceği fibröz doku olarak tanımlanmaktadır. Adhezyon dendiğinde ilk olarak akla peritonun adhezyonları gelmekte ve peritonun herhangi bir hasara karşı verdiği cevap anlaşılmaktadır. Adhezyonun etyolojisinde peritona hasar vererek inflamasyona yol açan enfeksiyon, kimyasal irritasyon, cerrahi, endometriozis, radyasyon gibi değişik faktörler vardır. (23) Pelvik adhezyonların tanısında pelvik muayene, HSG ve USG bilgi verebilmektedir. HSG'de geç çekilen filmlerde kontrast maddenin peritondaki lokülasyonu peritubal adezyonları düşündürmelidir.(88)

2. Pelvik İnflamatuvar Hastalık

Vajen mukozası, vajen pH'sı ve de biyolojik yapısı ile içindeki bakterisid ve bakteriostatik enzimler nedeniyle servikal mukus, yukarı genital organları bakterilere karşı korumaktadır. Bu sistem bozulmadığı sürece iç genital organlarda enfeksiyon meydana gelmesi pek mümkün değildir. Kadında bu koruyucu sistem, östrojenlerin en az olduğu ve buna bağlı olarak da servikal mukusun hemen hemen hiç olmadığı menstruasyon esnasında son derece zayıftır. Bu dönemde olabilecek bir koitus durumunda, partnerdeki olası genital hastalık, kolaylıkla kadına geçecek ve tubalarda infertiliteye neden olacaktır.

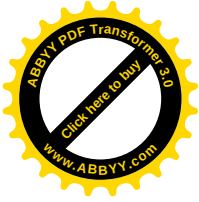
Buna ilave olarak doğum, düşük, küretaj gibi obstetrik girişimler veya premenstrüel probe küretaj, HSG ve intrauterin uygulamalar esnasında steril çalışılmadığında genital organların ve dolayısıyla tubaların enfekte olması her zaman mümkündür.

Bir PID atağı sonrası bile infertilite riski oldukça yüksektir. Bir çalışmada, bir PID atağı sonrası tubal infertilite insidansı % 12, iki atak sonrası % 23 ve 3 atak sonrası % 54 olarak bulunmuştur.(14) Tubal hasar saptanan hastaların % 50'sinde herhangi bir risk faktörüne rastlanmamıştır.(15)

3. Pelvik Operasyonlar

Pelvik cerrahide, mikrocerrahi kurallarına uyulmadığı takdirde, tubal infertiliteye neden olunur. Myomektomi, kistektomi, wedge rezeksiyon, metroplasti, dış gebelik operasyonu ve son seneler de sıkça uygulanan cerrahi laparoskopik girişimlerden sonra, tubaları etkileyen peritubal-ovaryal yapışıklıklar ve tubal infertilite olabilir.

İnfertilite cerrahisinde dikkat edilecek noktalar şunlardır: Girişimlerde tubal infertiliteye neden olmamak için dikkatli olunmalı ve atravmatik çalışılmalıdır. Fiziksel travmadan kaçınmak için gereksiz girişimlerden sakınılmalıdır. Gerek eller, gerek



aletler kullanılırken lüzumsuz hareketler yapılmamalıdır. Tuba serozası kolay reaksiyon veren ve bu nedenle postoperatif yapışıklıkların kolayca gelişebildiği bir dokudur. Tuba mukozası ise fazla damarlı ve frajildir. Yırtılma ve kanaması çok kolay olmaktadır. Kimyasal travma özellikle eldiven üzerindeki pudralardan olmaktadır. Bu pudralar genital organlar üzerine bulaşırsa, postoperatif olarak ciddi yapışıklıklar meydana gelir. Bu nedenle operasyon başlamadan önce tüm ekibin ve özellikle operatörün eldiven üzerindeki pudraları temizlemesi gerekir.

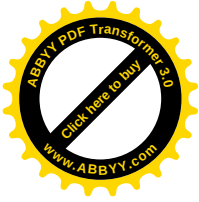
Tubal cerrahi iki etapta yapılır. Birinci etap preparasyondur. Uterus, tuba, overler çevre ve birbirleriyle olan yapışıklıklardan temizlenmelidir. Bu organlar arasındaki adhezyonlar açılırken atravmatik davranılmalı, kanamaya ve deperitonizasyona imkan verilmemelidir. Ayrıca adezyonların bir ucu kesilip bırakılmamalı, tamamı çıkarılmalıdır. Sadece adezyonların temizlenmesi ile % 50 gebelik elde edilir.(16)

İkinci etap ise tuba üzerine yapılan mikro cerrahi girişimdir. Burada nazık ve atravmatik çalışılmalıdır. Tuba üzerine yapılacak kesme işlemi damarsız sahalarda yapılmalıdır. Kanayan küçük damarların hemostazı bipolar elektrokoter kullanılarak sağlanır. Kullanılan suture materyali reaksiyon vermeyen tipte olmalıdır. Müdahale sırasında dokular serum fizyolojik ile yıkanarak hava ile temastan dokunun kuruması önlenmelidir.

Operasyondan sonra pelvis iyice yıkanıp kan ve fibrinden temizlenmeli, kanama olup olmadığı araştırılmalıdır. Terleme tarzında kendiliğinden durabilecek kanamalar postoperatif adhezyonlar için iyi bir nedendir. Bu bakımdan kesinlikle kanama odağı bırakılmamalıdır.

4. Ekstragenital Orjinli Enfeksiyonlar

Burada apandisit perforasyonu akla gelmelidir. Buna ilave olarak divertikülit veya başta mesane enfeksiyonu olmak üzere üriner sistem enfeksiyonlarının iç genital organlara geçmesi sonucu peritubal-ovarian yapışıklıklar ve tubal infertilite olabilir.



5. Genital Tuberkiiloz

Tüberküloz az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelere özgü bir hastalıktır. Bu nedenle bu ülkelerde daha sık görülmektedir. Genital tüberküloz sekonder organ infeksiyonudur. Primer odak akciğerlerde, bağırsaklarda veya başka bir organda olabilir. Aktif tüberkülozda medikal tedavi yapılmalıdır. Cerrahi tedavi daha çok ağrılara ve infertiliteye yönelik durumlarda ve latent dönemde yapılır.

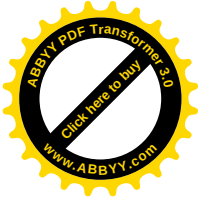
6. Endometriozis

Klinik olarak progresif bir hastalık olan endometriozis, endometrial dokunun, gland ve stroma olarak, uterus kavitesinin dışında yerleşmesine denir. En sık implantasyon yerleri, pelvik organlar ve periton olmakla birlikte, farklı doku ve organlarda da gözlenebilir. 30 yaş üzerinde siktir.

Endometriozisin fekunditeyi gerçekten etkileyip etkilemediği ve eğer etkiliyorsa bunu hangi mekanizmalarla yaptığı henüz netliğe kavuşmamıştır. Son yıllarda elde edilen bulgular göstermektedir ki endometriozis ile ilişkili infertilitede esas olarak dört faktörün rolü vardır. Bunlar bozulmuş folikülogenez, azalmış fertilizasyon, immünolojik faktörler ve implantasyon defektleridir.

Endometriozis tubada ya tuba lümenini tam olarak tıkayarak, ya da tuba mukozasında tahribat, fibröz doku artması nedeniyle tuba lümenini daraltarak infertiliteye neden olabilir. Endometriozis riski eğer birinci dereceden akrabalar, endometriozisle etkilenmişse 7 kat fazladır. (69,70)

Endometriozis prevalansı yüksek bir hastalıktır. Prevalans tahminleri tanı yöntemine, çalışmanın yapıldığı populasyonun cerrahi vakalar veya genel populasyon oluşuna ve endometriozisin tamamlanmasına göre değişmektedir. Tubal ligasyon yapılan asemptomatik kadınlarda endometriozis prevalansı % 2,5-8 arasında bulunmuştur. Prevalansın infertilite nedeniyle laparoskopi yapılan popülasyonda % 30-70 arasında, pelvik ağrı nedeniyle yapılan laparoskopide ise % 4,5-82 arasında değiştiği bildirilmektedir. (17)

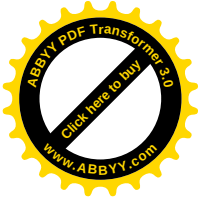


Subfertilitesi, dismenore, disparoni ve kronik ağrısı olan kadınlarda endometrioizisten şüphelenilmelidir. Yine de endometrioizis asemptomatik olabilir. Eğer ağrısız menstrüasyondan yıllar sonra başlayan dismenore varsa endometrioizis düşünölmelidir. Dismenore, sıklıkla menstrüel kanamadan önce başlar ve menstrüel dönem boyunca devam eder. Ağrı çoğu zaman bilateraldir, yayılımı değışkendir. Bazı kadınlarda yaygın endometrioizis olmasına rağmen, ağrı az veya hiç olmayabilir. Bazen de minimal endometrioizisi olup, siddetli ağrı tanımlayan hastalar görölebilir. Şiddetli pelvik ağrı, derin infiltrate endometrioizis ile uyumludur. (21,22) Endometrioizisli hastalarda ağrıya neden olası mekanizma, lokal peritoneal enflamasyon, doku hasarı ile birlikte olan derin infiltrasyon, adhezyon formasyonu, fibrotik kalınlaşma ve endometriotik implantlarda menstrüel kanın birikimi ve dokuların fizyolojik hareketine bağılı ağrılı çekilmedir. (22,23)

Ekstrapelvik endometrioizis, sıklıkla asemptomatik olduğı halde, ağrı ve palpabl bir kitlenin semptomlarının, pelvis dışında sıklık paternde ortaya çıkması ile karakterizedir. İntestinal kanal tutulumu (özellikle kolon ve rektum), ekstra pelvik hastalığın en sık rastlanan şeklidir.

Doğal siklularda endometrioizisin azalmış fertilizasyon oranları ile ilişkili olduğı gösterilmiştir. Endometrioizis, sıklıkla anovulasyon, anormal foliköler gelişim, luteal yetmezlik, premenstrüel lekelenme (luteinized unruptured follicle sendromu), galaktore ve hiperprolaktinemi ile birlikte görölebilir. Kontrollü retrospektif çalışmalarda endometrioizisin, normal spontan abortus oranı olan % 15-25 ile karşılaştırıldığında, % 40'a varan artmış spontan abortus oranı ile ilişkili olduğı görölmüştür.(24,25,26)

Endometrioizisli birçok kadında klinik inceleme esnasında hiçbir anormallik saptanmaz. Vulva, vagen ve serviks, endometrioizisin herhangi bir bulgusu yönünden incelenmelidir. Diğer endometrioizis bulguları, uterosakral ligamentler üzerinde veya cul-de sac'ta nodölarite, rektovaginal septumda ağrılı şişme ve unilateral (kistik) ovaryan büyümedir. Daha ileri hastalıkta uterus sık olarak fıkse, retroverttir, over ve fallop tüplerinin mobilitesi azalmıştır. Cul-de sac ve rektovaginal septumda derin infiltratif endometrioizis (periton altında 5 mm'den daha derin) kanıtı menstrüasyon sırasında araştırılmalıdır. Klinik incelemenin negatif sonuçlan olabilir. Bu nedenle endometrioizis tanısı laparoskopik olarak şüphelenilen lezyonlardan biyopsi ile her



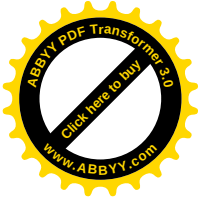
zaman konfirme edilmelidir. USG, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, ek ve doğrulayıcı bilgi sağlamada kullanılabilir, fakat primer tanı amacıyla kullanılmaz.

Günümüzde endometriozis ile ilişkili infertilitede cerrahi tedavi ve özellikle de laparoskopik cerrahi yaklaşım çok büyük önem kazanmıştır. Overler ve fallopian tüpler sıklıkla endometriozisten etkilenirler ve sonuçta tubo ovaryen ilişki bozulup ovumun tutulması ve transportu olumsuz etkilenir. Büyük boyutlardaki endometriomalar ovumun salınım ve tubalar tarafından tutulmasını engelleyecek kadar normal pelvik anatomiye bozabilir. Dolayısıyla, endometriozisin neden olduğu bu tür mekanik bozuklukların medikal tedaviye rezistan olduğunu düşünebiliriz. Metaanalizler de göstermektedir ki endometriozis ile ilişkili infertilitede cerrahi tedavi medikal tedaviye üstündür.(71,72)

Minimal endometriozis (Evre-1, skor: 1-5) ve hafif endometriozis (Evre-2, skor: 6-15) olgularında endometriozis infertilite ilişkisi tartışmalarla gitmekte ve farklı nedenler sorumlu tutulmaktadır. İleri evre endometriozis Evre-3: Orta, (skor 16-40) ve Evre-4: Ağır(skor>40) olgularında pelvik yapıyı mekanik olarak bozan ya da distorsiyone eden adezyonlar, fimbriyal distorsiyon, tubal daralma ya da oklüzyon (proksimal/distal tubal obstruksiyon) tubo-ovaryan motiliteyi ve ovum pick-up'ini bloke ediyorsa subfertilite ile bağlantılıdır.

Önceden fertil olgularda endometriozis % 4 gözlenirken (% 91'i Evre I-II, % 9'u Evre III-IV) infertil olgularda % 33 civarında izlenebilmektedir.(Evre I-II: % 58, Evre III-IV :% 32). Genel olarak fertil olgular arasında % 5-10, infertil olgular arasında % 20-40 görülebildiği kabul edilir. Endometriozisli olgulann % 30-50'sinde infertilite sorunu ile karşılaşılmaktadır.(59)

Geleneksel olarak endometriozis kaynaklı infertilite sorunu olan hastalara yaklaşım pensiplerini bekleme tedavisi, tıbbi tedavi ya da ciddi vakalarda cerrahi oluşturur. Medikal tedavilerle ilgili yapılan randomize çalışmaların fertilite ile ilişkili sonuçları metaanalizlerle değerlendirilmiştir. Tüm bu çalışmaların sonuçları göstermektedir ki; bu ilaçlardan hiçbirinin diğer bir ilaca ya da plaseboya üstünlüğü bulunmamaktadır. (73,74)



Endometriozis konusunda tam bir görüş birliğine varılmamış olmakla beraber değişik çalışmalar tarafından siklus başına gebelik oranlarının % 22-47 arasında olduğu bildirilmektedir. (77) Endometriumdaki intrinsek faktörler ve peritoneal sıvının gametler ve implantasyona olumsuz etkileri göz önüne alındığında implantasyon oranları halen beklenilenden düşük olmaktadır. (78,79)

YÜT son iki dekattır uygulamada olup endometriozise bağlı infertilitede kullanımı son zamanlarda yaygınlaşmıştır. Laparoskopik cerrahi tedavi yaklaşımı endometriozisle ilişkili infertilitede gebeliği sağlayamaz ise yardımcı üreme tekniklerinin kullanılması kaçınılmazdır. Tartışmalı bilgilere rağmen GnRH- analoğu uzun süreli kullanılan (IVF-ET den 3 ay önce başlanan) rejimlerde gebelik hızlarının standart tedavilerden daha üstün olduğu gösterilmiştir. (60) Ovarian endometriozis olgularında KOH açısından over cevabının daha düşük ve gerekli doz ampul sayısının yüksek olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak endometriozis-infertilite ilişkisi ve tedavisi tartışmalarla doludur. Günümüzdeki yaklaşım içinde medikal tedavinin yalnız cerrahi öncesi ve sonrası gebelik hızlarını arttırmadığı kabul edilmektedir. Erken evre (I-II) endometriozis olgularında tanısal değerlendirme sırasında odak rezeksiyon/ablasyonunun yapılması önerilmektedir.

Cerrahi yöntemler arasında laparoskopinin laparotomiye üstünlüğü gösterilememiş ancak cerrahinin hiç tedavi yapmama ya da medikal tedaviye göre daha üstün olduğu saptanmıştır. Bekleme tedavisine yanıtız olgularda 3-4 ay KOH ve IUI, uygulamaları tedavisiz ya da yanlış IUI yapılan olgulara göre daha etkin bulunmuştur.

Bekleme tedavisi, KOH+IUI, cerrahi tedavilere yanıtız olguya özgü olarak gerekirse 3 ay GnRH analog kullanımı sonrası IVF programları tedavi yaklaşımları olmalıdır.(60) Endometriozis hastalarında GnRH agonistleri ile uzun ve kısa protokolleri karşılaştıran prospektif karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır. İki-üç hafta süren uzun protokole göre daha uzun süreli GnRH agonist tedavisi ile endometriozisin kontrol altına alınarak, IVF sikluslarının başlanması daha yararlı olmaktadır. Endometriozis hastalarında GnRH antagonist kullanımı sonuçları henüz değerlendirilmemiştir.

Endometrioma vakalarında cerrahi ya da transvaginal aspirasyon tedavisinin sonuçları ve over rezervi üzerine etkileri son yıllarda tartışma konularından birisini oluşturmaktadır. Endometriomalı hastalarda daha düşük sayıda M2 oositler elde edilmektedir. IVF öncesi endometriomaların alınmasının gebelik oranlarına yararlı olabileceği savunulsada, endometrioma için laparoskopik kistektomi uygulaması, rezidü over hacminde anlamlı düşüşe, dolayısıyla over rezervi ve fonksiyonunda azalmaya yol açmaktadır. (61,62) ICSI öncesi endometriomaların aspirasyonu, kullanılan gonadotropin miktarı, 17 mm üzerinde folikül ve elde edilen M2 oosit sayıları ile implantasyon ve gebelik oranlarını etkilememektedir. (63) IVF öncesi endometrioma için laparoskopik kistektomi uygulaması da siklus başına elde edilen embriyo sayısını, fertilizasyon, implantasyon, gebelik ve düşük oranlarını etkilememekte, dolayısıyla semptomatik olmayan hastalarda cerrahi komplikasyon riski ve maliyetin düşük olması nedeniyle doğrudan kontrollü ovaryan hiperstimülasyona geçilmesi önerilmektedir.(64)

Endometriosis progresif bir hastalık olarak görülür. Seri gözlemler sırasında altı aylık bir dönem sonunda detoriasyon (% 47), düzelme (% 30) ve eliminasyon (% 23) saptanmıştır. (27) Bir başka çalışmada, 12 aylık dönemde, ilerleyen endometriosis % 64, düzelen % 27 ve değişmeden kalan olgu oranı % 9 olarak bulunmuştur. Gebelik sırasında endometriosis karakteristikleri değişkendir ve ilk trimesterde büyüme eğilimindedir fakat daha sonra regrese olur. (28)

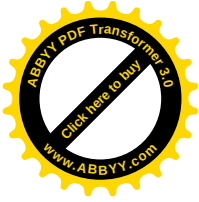
7. Tubal nedenler

Tubal polipler

Laparoskopik olarak kornulann şişkin olması ve yuvarlak bir görüntü vermesi polip lehinedir. Tubal poliplerin genellikle endometriosis, uterus hipoplazisi ve disovulasyon ile birlikte olabileceği ifade edilmektedir.

Hidrosalpenks

Hidrosalpenks tubalann sıvı ile dolması anlamına gelmektedir ve fimbrial ucun tıkanması sonucu distal kısmın sıvı ile distansiyonuna denmektedir. Fimbrial



obstruksiyonun sebebi sıklıkla pelvik inflamatuvar hastalık, appendiksin inflamasyonu veya endometrioizistir. (77)

İnfertilite, pelvik inflamatuvar hastalık, endometriozis bulguları ile başvuran veya pelvik cerrahi geçirmiş hastalarda hidrosalpenks düşünülmelidir. Bu grup hastalarda tanı sıklığı % 10 ile % 30 arasında değişmektedir.(87)

Tanı sıklıkla HSG ile konur. USG ile de tanı konulabilirse de hidrosalpenkslerin yarısından daha azı USG’de saptanabilecek kadar büyüktür. Tanı L/S veya L/T sırasında da konabilir. L/S tanı için değerlidir.

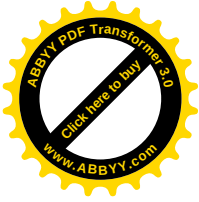
Hidrosalpenks varlığında IVF sonuçları daha düşük olmaktadır.(85,86) Retrospektif sonuçların incelendiği bir meta-analizde gebelik oranlarının % 50 azaldığı, spontan düşük oranının ise 2 kat arttığı gösterilmiştir.(85)

C-Servikal ve immünolojik infertilite

Çiftlerin % 3-5’inde infertilite nedenidir. Servikal mukusun yapısı, hormonal etkiye bağlı olarak sperm geçişini etkiler. Östrojen mukus üretimini arttırırken, progesteron baskılar.

Servikal faktörün, infertilite üzerine etkisini değerlendiren klasik yöntem postkoital testtir. Bu test, ucuz ve kolay yapılabilen bir tetkik olmakla birlikte, testin yapılışında ve değerlendirilmesinde kabul edilmiş bir standardizasyon yoktur. Yapılan çalışmalarda prognostik değerinin de düşük olduğu gösterilmiştir.(43) Postkoital testin etkinliğini araştıran, prospektif randomize kontrollü bir çalışmada; 2 yıllık izlem ve tedavi sonrası PKT yapılan ve yapılmayan çiftler arasında, gebelik oranları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.(17)

İnfertil kadınlarda otoantikör oranı fertil kadınlardan çok daha fazla bulunmuştur (% 15-45’e karşı % 1-4). (6) İmmunolojik infertilite yönünden değerlendirmek için, antisperm antikörlerin tanısında çok çeşitli testler mevcuttur (sperm aglütinasyon, sperm kompleman bağımlı immobilizasyon, mixed aglütinasyon testleri). Ancak, bu testlerin infertilite tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Bu testler, IVF ile fertilizasyon başarısızlığı



yüksek olan çiftlerde doğrudan ICSI yapılması için yol gösterici olabilir. (17)

D-Diğer nedenler

İnfertilite ile ilişkili diğer nedenler ise konjenital uterin anomaliler, edinisel uterin anomaliler, endometrial fonksiyon bozuklukları ve luteal faz defektidir.

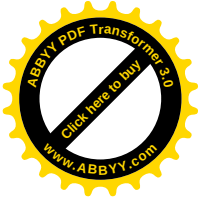
1. Konjenital uterin nedenler

Uterusun konjenital anomalilerinde, genellikle birinci ve ikinci trimesterde gebelik kaybı meydana gelmekle birlikte, blastokistin implante olduğu bölgede anomali varlığında implantasyon da etkilenebilmektedir. Uterin anomaliler AFS'nin 1988 sınıflandırmasına (58) göre Klas I (Müllerian Agenezis), Klas 2 (Unikornuat Uterus), Klas 3 (Uterus Didelphis), Klas 4 (Bikornuat Uterus), Klas 5 (Septat Uterus), Klas 6 (Arkuat Uterus), Klas 7 (DES ile ilişkili Anomaliler) olarak yedi gruba ayrılmışlardır.

Klas 5 Anomaliler (Septat Uterus), en sık görülen ve infertiliteye sebep olan konjenital uterin malformasyondur. Bu olgularda gebelik kayıp oranları oldukça fazladır. Uterin septumu olan ve tekrarlayan spontan abortusu olan kadınlarda cerrahi tedavi yapılmalıdır. Histeroskopik septum insizyonunun, spontan abortus oranlarını azalttığı tespit edilmiştir.(44)

Klas 6 Müllerian Anomaliler arkuat uterus olgularını kapsar. Genellikle klinik ve reproduktif sorun oluşturmazlar.

Klas 7 Müllerian Anomaliler intrauterin dietilstilbestrol (DES) maruziyetine bağlı oluşan konjenital anomalilerdir. Bunların % 70 inde, HSG de malformasyona rastlanmıştır. En sık T şeklinde uterus görülür.(45) DES'e maruz kalmış T şeklinde ya da hipoplastik uterusda cerrahi tedavi önerilmez. Bu kadınların implantasyon oranları düşük olduğundan IVF tedavi sonuçları genellikle kötüdür. (46)



2. Edinsel uterin nedenler

Uterusun edinsel anomalileri leiomyomlar, endometrial polipler ve intrauterin yapışıklıklardır. Leiomyomların infertilite ile ilişkisi net olarak ortaya konulamamakla birlikte; uterin kontraktiliteye ve komşuluğundaki implantasyon alanında vasküler ve moleküler değişikliğe sebep olarak infertiliteye neden olabilir. (47) İnfertilite nedeniyle abdominal myomektomi yapılan 138 hastayı kapsayan 12 prospektif çalışmanın metaanalizinde postoperatif 1 yıl içinde kümülatif gebelik oranları % 57-67 tespit edilmiştir. (48)

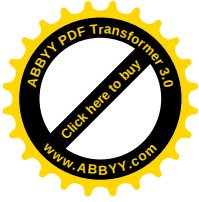
Endometrial polip, prevalansı % 3-5 olarak bilinsede, infertilitesi olan kadınlarda asemptomatik endometrial polip görülme sıklığının % 10'lara kadar çıkabileceği bildirilmiştir. (49)

İntrauterin yapışıklıklar (Ashermann Sendromu)'nın en önemli nedeni kavitenin küretajı ve intrauterin enfeksiyonlardır (tbc, schistosomia, mikobakteriler). İntrauterin yapışıklıklar embriyo implantasyonunu engelleyebilirler. Kavitedeki yapışıklığın yaygınlığına bağlı olarak adet düzensizlikleri, amenore ve spontan düşüklere neden olabilir. Tedavide histeroskopik rezeksiyon optimal yaklaşımdır. Hafif ve orta derecede intrauterin adezyonları olan 52 hastada, adhezyolizis sonrası % 90 gebelik oranı tespit edilmiş ve bu gebeliklerin % 85'i canlı doğumla sonuçlanmıştır. (50)

2. Erkek faktörü

Bir yıl içerisinde korunma olmaksızın cinsel ilişkiye rağmen gebe kalmayan çiftlerin oranı yaklaşık % 15 kadardır. Erkeğin bu durumdaki oranı saf olarak yaklaşık % 20 iken, kadın eş ile beraber ve açıklanamayan grup da içine alındığında bu oran % 50'lere varmaktadır.

Reproduktif yaştaki erkeklerin % 6'sında infertilite problemi ortaya çıkmaktadır. Bu olguların yaklaşık % 90'ında da bozulmuş spermatogenez vardır. Normalde fertil bir erkekte günde 120 milyon adet sperm yapılmaktadır. (29)

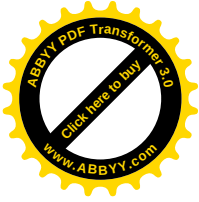


Dünya Sağlık Örgütü tarafından 7273 evli infertil çift üzerinde, infertilite nedenine göre yapılan bir çalışmada % 41 oranında kadın, % 24 oranında erkek, % 24 kadın ile erkek beraber ve % 11'inde de bir neden gösterilememiştir.(30) Buradan da anlaşılacağı gibi evli infertil çiftlerin % 48'inde mutlaka erkek faktörü işin içine girmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü erkek faktörünü etiyolojik gruplarına ve bu etyolojik grupları da testislere göre pretestiküler, testiküler ve posttestiküler olarak üç grupta (38), tedavi planlaması açısından üç grupta ve klinik geliş şekillerine göre de 5 grupta (32) sınıflandırılmaktadır.

Klinifelter sendromu, hipogonadotropik hipogonadizm, hiperprolaktinemi, erektil disfonksiyon ve diabetic nöropati pretestiküler nedenler arasında; kriptoorşidizm immotile silia sendromu testiküler nedenler; obstrüktif patolojiler ise posttestiküler nedenler arasında sınıflandırılmıştır.

Sayılan bütün bu nedenlere yönelik eğer yerine koyulabilecek bir tedavi yöntemi varsa bu uygulanabilir. Fakat nedeni belirlenemeyen ve % 30 yüksek orandaki bir populasyon için bu güne kadar ampirik tedavi yöntemlerine başvurulmuştur. Bu tedavilere örnek olarak, gonadotropinler, antiösrojenler, aromataz inhibitörleri, androjenler, testesteron rebaund tedavisi, antibiyotikler, antienflamatuar ajanlar, çeşitli vitaminler, kallikreinler, kaptopril ve tiroksin hormonu verilebilir. Son zamanlarda pure FSH tedavisinin IVF'te fertilizasyon oranlarını arttırdığına ait yayınlar vardır.(31) Yardımcı üreme teknolojileri işte bu idiyopatik hasta grubunda yeni bir çıkış açarak IVF endikasyonları içine erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite olgularını da katmıştır. En son olarak da ortaya çıkan mikroenjeksiyon teknikleri ile eskiden imkansız olarak tanımlanan olgularda bile fertilizasyon ve ardından gebelik elde edilebilmektedir. Bunlara örnek olarak; kriptospermi, Kartagener sendromu, % 0 motilite ve % 0 morfoloji grupları ile tüm obstrüktif azoospermiler verilebilir.



3. Açıklanamayan infertilite

İnfertilite nedenleri için yapılan tetkikler sonucunda herhangi bir neden saptanamaması olarak tanımlanır. Merkezler ve çalışmalar arasında değişkenlik olmakla beraber başvuran çiftlerin ortalama % 15'i açıklanamayan infertilite tanısı almakta ve açıklanamayan infertilite insidansı merkezler arasında infertilite referanslarındaki farklılıklar ve çalışmalara dahil edilen grup farklılıkları nedeniyle % 0 ile % 37 arasında değişmektedir. (65,66) Açıklanamayan infertilitesi olan çiftler değerlendirilirken bu gerçekler göz önüne alınmalıdır. Tedavi ve yaklaşımda en kritik nokta gerçek açıklanamayan infertilite vakalarının tanısının konması aşamasıdır.

Temel inceleme arasında 1992 AFS ve 1996 ESHRE pratik yaklaşım önerilerine göre semen analizi ile yeterli sperm üretiminin, çeşitli teknikler ile (HSG, ve/veya histeroskopi ve LS) endometrial kavitenin durumu ile tubal patensin gösterilmesi ve 21. gün serum progesteron veya endometrial biyopsi ile ovulasyonun tesbitinin yeterli olduğu düşünülmektedir. (67,68)

Açıklanamayan infertilite tedavi yaklaşımında genç (<35 yaş) ve kısa infertilite süresi (<2 yıl) olan grup haricinde bekle-gör tedavisinin uygulanması önerilmemektedir. Ancak çiftlere her konuda bilgi ve destek vermek en önemli konudur. Maliyet/etkinlik göz önüne alındığında canlı gebelik için kullanılan prosedürlerin ucuz ve kolaydan ileri tedavi tekniklerine doğru planlanması mantıklı gözükmemektedir.

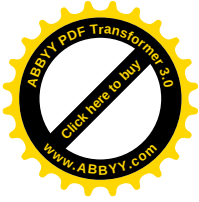
İnfertil çiftin değerlendirilmesi

1. Kadın hastanın değerlendirilmesi

Öykü ve fizik muayene

Kadın infertilitesinin araştırılmasında öykü ve fizik muayene çok önemlidir. Özellikle öykü ovulatuvar faktöre yönelik çok şey anlatabilir. Düzenli adet öyküsü % 91-97 ihtimalle ovulasyonun var olduğunu gösterir.

Hastanın fizik ve jinekolojik muayenesi yapılır. Herhangi bir patolojik bulgu



varsa kaydedilir. Jinekolojik muayenenin USG tetkiki ile tamamlanmalıdır. İnfertil hastanın değerlendirilmesinde yapılacak tetkikler; Ovulasyonun tetkiki, USG, HSG, laparoskopi, histeroskopi ve sonohisterografi'dir.

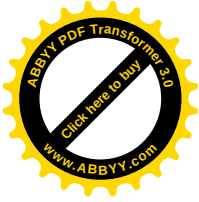
İnfertil hastanın değerlendirilmesinde laboratuvar önemli yere sahiptir. Menstrüel siklusun 3. günü bazal serum FSH ve E2 seviyelerinin tüm infertil hastalarda değerlendirilmesi gerekmektedir. FSH ölçümünün, olguların ovulasyon indüksiyonuna vereceği cevabın değerlendirilmesinde etkili, gebelik elde etme oranlarıyla iyi bir uyum gösteren, over rezervini en iyi şekilde ortaya koyan test olduğu kabul edilmektedir.(20) FSH değerleri <15 mIU/ml olan olgularda gebelik oranlarının, 15- 24,9 mIU/mL olan olgulara göre 2 kat, 25 mIU/ml olan olgulara göre 6 kat fazla olduğu bildirilmiştir.(20)

Bazal E2 seviyelerinin <40 ng/ml olması beklenir. Yüksek E2 seviyelerinin (>80ng/ml) tesbit edilmesi, elde edilen oosit sayısında ve gebelik oranlarında azalma ile birlikte olduğunu göstermektedir.(83) E2 ve FSH dışında infertil hastalarda LH, prolaktin, tiroid fonksiyon testleri ve androjenler (testesteron, serbest testesteron, dihidroepiandrosteron-sülfat) değerlendirilir.

Bütün jinekolojik hastaların değerlendirilmesinde olduğu gibi infertil hastaların da ilk değerlendirilmesinde transvaginal USG önemli bir tanı aracıdır. Transvaginal USG uterin kavite ve endometriumun değerlendirilmesinde, vakaların % 70'inde transabdominal ultrasona göre daha fazla bilgi verir. USG ile Müller sistemine ait konjenital anomaliler, intramural ve submüköz myomlar, endometrial polipler, endometriomalar veya dermoid kistler görülebilir.

HSG, infertilite araştırmasının temel taşı oluşturur. Uterin kavitenin boyutu ve şekli hakkında bilgi vermektedir. Menstrüel kanamadan 2 -5 gün sonra yapılarak, erken gebelik riskini elimine etmek gerekir. % 1 enfeksiyon komplikasyonu mevcuttur.

İnfertilite araştırmasında erken dönem çekilecek HSG ile uterin anomaliler ve intrauterin lezyonlar, intramural oklüzyonlar ve/veya intramural lezyonlar (tubal açıklık korunmuş olsa dahi), distal tubal oklüzyon ve bu olgularda gebelik açısından prognostik önemi olan intratubal mukozal katlantılar değerlendirilebilir. Proksimal ve distal tubal tıkanıklık varlığını açık biçimde gösterir. Ayrıca endometrial polipler, fibroidler,



septum varlığı ve diğer anomaliler gibi uterusun yapısal patolojileri hakkında da fikir verir. İyi yapılırsa uterus ve tubaların motilitesini de ortaya koyabilir. Tanısal faydasının yanında tedavi edici etkisi de bulunmaktadır.

Tubal ve peritoneal hastalıkların tanısında “altın standart” laparoskopidir. Laparoskopi sırasında bütün pelvik organlar, subseröz ve intramural myomlar, peritubal ve periovarian adhezyonlar ve endometriozis olup olmadığı görülür. HSG’deki anormal bulguların doğruluğunun saptanması için laparoskopi uygulanmalıdır. Laparoskopi sırasında metilen mavisi veya indigo karmen gibi bir boya maddesi serviksten verilip, fimbrial geçişine bakılarak tubal açıklık değerlendirilir. Bu sırada tüpler ve fimbrial yapılar daha iyi olarak değerlendirilir. Ayrıca gelişmiş optik ve büyütme sistemi ile operatif cihazlar yardımıyla tubal obstruksiyon, pelvik adhezyon ve endometriozis tanısı konulup, aynı anda tedavi edilebilir. Klasik infertilite araştırmasında kadında önerilen en son tetkik laparoskopi ile endometriozisin ve diğer pelvik patolojilerin araştırılmasıdır.

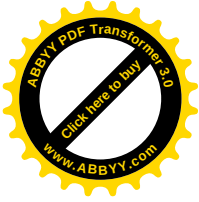
Histeroskopi fertiliteye olumsuz etkisi olan intrauterin patolojilerin tanı ve tedavisinde kesin sonuç veren bir yöntemdir.(3) Kadında histeroskopi genellikle ileri evre bir tetkik yöntemi olarak kabul edilmektedir. HSG ve histerosonografiden daha detaylı bilgi verir. Bunlarda gözden kaçırılmış intrauterin patolojiler saptanabilir. Eğer HSG veya sonohisterografide bir patoloji görülmüş ise tanısal ve operatif histeroskopi yapılabilir. Histeroskopi ile intraservikal ve intrauterin lezyonlar değerlendirilir ve aynı seansta cerrahi işlem uygulanabilir.(75)

Tubal açıklığı değerlendiren bir başka yöntem ise sonohisterografi’dir. Uterus kavitesini değerlendirmede faydalıdır, fakat tubaların durumu hakkında değeri sınırlıdır.

2. Erkek hastanın değerlendirilmesi

Hastanın öyküsü ayrıntılı olarak alınmalıdır. İnfertilite öyküsü, cinsel yaşam öyküsü, çocukluk çağı hastalıkları ve gelişim öyküsü, enfeksiyonlar, geçirilmiş operasyonlar, gonadal toksinlere maruziyet, sistemik hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve aile öyküsü alınmalıdır.

Erkek infertilitesi değerlendirilirken tıbbi ve üreme öyküsü, bir ürolog ya da bu



konuda uzman kişi tarafından yapılmış fizik muayene ve en azından iki semen analizi gereklidir. Sonuca göre infertilitenin etyolojisine göre ek testler istenebilir. Bu testleri; ek semen analizi, endokrin değerlendirme, postejakulatuar idrar analizi, ultrasonografi, semen ve spermle ilgili özel testler ve genetik tarama olarak sayabiliriz.

Yardımla reme teknikleri

İnfertilite sorununu ozmeye yönelik olarak geliştirilen birçok tekniği içerir. Hastanın yaşı, infertilitenin etyolojisi, süresi gibi birçok faktör göz önüne alınarak ifte çözüm olabilecek ve ekonomik olarak da çift ve uygulamayı yapacak olan ekip için en avantajlı tekniğin seçilerek uygulanmasında yarar vardır. Bu yöntemlerden ilk geliştirilen ve en yaygın olarak kullanılanı *in vitro* fertilizasyondur.(3)

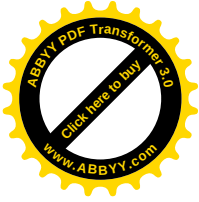
IVF-ET: Çeşitli ajanlarla ovulasyon indüksiyonunu takiben oositlerin alınması, laboratuarda fertilizasyonu takiben oluşan embriyonun uterusu transservikal yerleştirilmesi işlemidir.(1,84,82)

ICSI: Tek bir spermin çok ince bir pipet yardımıyla oosit sitoplazmasına enjekte edilmesidir.(9,10,11) ICSI’de kullanılan spermier ejakulattan elde edilebileceği gibi azospermik bireylerde epididimisten (MESA, PESA) ya da testisten (TESE) elde edilebilir.

İn vitro fertilizasyon

IVF, oositlerin overlerden toplanıp, ekstrakorporal olarak fertilize edilip oluşan embriyonun uterus içerisine yerleştirildiği bir yardımcı üreme tekniğidir. IVF teknikleri kullanılarak daha fazla sayıda hareketli spermin oositlerle küçük kültür ortamlarında birlikte enkübe olmaları sağlanır ve böylece döllenme şansı artmış olur. Endikasyonlar tubal faktör, endometriozis, erkek faktörü, açıklanamayan infertilite, immünolojik infertilite olarak sınıflanabilir.

IVF uygulamalarında başarıyı etkileyen major faktörlerden birisi hastanın yaşıdır. Yaş 35’in üzerinde olduğu zaman negatif yönde etkileyici bir parametre

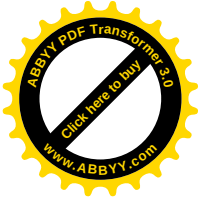


olabilmektedir. Özellikle ovaryan cevabın azalması, gelişen folikül sayısının ve elde edilen oosit sayısının yeterli ve uygun kalitede olmaması 40 yaş altında 3'ten fazla folikülü olanlarda canlı doğum oranlarının % 32'lerden, 40 yaş üzerinde 3'den az folikülü olanlarda % 4'lere düşmesine neden olmaktadır. (76)

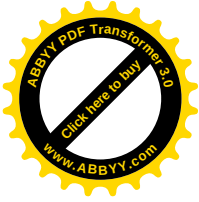
IVF uygulamaları ilk olarak tamir edilemeyen tubal hasarı olan çiftlere yardımcı olmak adına geliştirilmiş ise de günümüzde pek çok endikasyon için kullanılmaktadır. Ciddi tubal hasar, ileri erkek faktörü gibi başka yolla tedavi edilemeyecek mutlak endikasyonların yanında diğer tedavilerin başarısız olduğu multifaktöriyel infertilite durumlarında da kullanılmaktadır. Açıklanamayan infertilite, infertilite nedenlerinin % 10-15'ini oluştururlar. Yardımcı üreme tekniklerinden önce bu hastalara klomifen sitrat ve/veya gonadotropinlerle Oİ ve IUI uygulanabilir. IVF başarısı bu hastalar için iyidir.(33) Son yıllarda infertiliteye yönelik tedavilerde IVF ve ART'de ciddi yenilikler ve ilerlemeler olmuştur. YÜT ile; prematür over yetmezliği veya ileri yaşta over rezervinin tükendiği durumlarda oosit bağışı ile çiftlere çocuk sahibi olma imkanı sunulmaktadır. Bunun yanında; over rezervi normal ama müllerian agenezi, ciddi intrauterin yapışıklık, histerektomi geçirme gibi uterin problemi olan çiftlerde de taşıyıcı annelik sistemi ile kendi oositlerinden yapılan YÜT uygulamaları kişinin genetik devamlılığına olanak sağlamaktadır. Bu gün için IVF uygulamaları ile % 30 oranında canlı doğum oranı elde edilebilmektedir. (12)

İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu

Tek bir spermin çok ince bir pipet yardımıyla oosit sitoplazmasına enjekte edilmesi olarak tanımlanan ICSI yönteminin yardımcı üreme tekniklerine katılması önemli bir başarı olmuştur. Erkek faktörü infertilitesinde önemli bir dönem başlamış, embriyologların oosit ve sperm ile daha yakından çalışması sağlanmıştır. 1978'de elde edilen ilk IVF bebeği ile, tubal faktör nedeniyle infertil olan çiftlere döllenme olasılığı sağlanmıştır. Bununla beraber IVF yapılmasına karşın fertilizasyon başarısızlığına bağlı olarak gebelik elde edilemeyen önemli sayıda hastalarda fertilizasyonu sağlamak için çeşitli mikromanüplasyon teknikleri geliştirilmiştir. İnsan oositlerinde ilk ICSI



uygulamasý ilk kez Lazendorf ve arkadaşlarınca (1998) gerçekleştirilmiştir.(34) ICSI kullanılarak ilk insan gebeliği Palermo ve arkadaşlarınca 1992’de bildirilmiş ve yardımcı üreme alanında yeni bir dönem başlamıştır.(35)



III. MATERYAL VE METOD

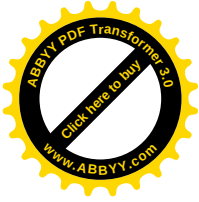
Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İnfertilite Polikliniği' ne Ağustos 2004-Ağustos 2009 tarihleri arasında başvuran ve *in vitro* fertilizasyon endikasyonu konmuş olan 1249 çift retrospektif olarak incelendi.

Bu çiftlerden, kadınlarda infertilite etyolojisini araştırmaya yönelik yapılan yaş, fizik muayene, jinekolojik muayene, evlilik süresi, endometriozis ve endometrioma mevcudiyeti, endikasyonu olan hastalara yapılan laparotomi, laparoskopi ve histeroskopi operasyonları, uygulanan toplam siklus sayısı her siklusta toplanan oosit sayısı ve transfer edilen embriyo sayısı, gebelik sonuçları -tekil veya çoğul gebelik- ve infertilite tipi incelendi.

Çiftlerin IVF uygulaması için endikasyonları değerlendirildi. Erkeklerde yapılan spermiogram sonucu sperm sayısı 10 milyon/ml altında olan hastalar erkek faktörü grubuna alındı. Kadın faktöründe tuba peritoneal infertilite, oligoanovulasyon, endometriozis, tubal faktör ve polikistik over açısından hastalar değerlendirildi. Yapılan tetkikler sonucu infertilite nedeni saptanamayan çiftler açıklanamayan infertilite grubuna alındı ve sonuçları değerlendirilip kaydedildi.

Hastaların öyküsünde, yaşı, evlilik süresi, infertilite süresi, adet düzeni, geçirmiş olduğu operasyonlar, boyu, kilosu sorgulandı. Fizik muayene ve jinekolojik muayene ile hastalar değerlendirildi. Erkeğin yaşı, mesleği, varikosel operasyonu öyküsü, eşlik eden hastalık, sigara veya alkol kullanımı sorgulandı. Spermiogram tetkiki ve takiben üroloji konsültasyonu istendi.

Hastalara çekilmiş olan HSG' ler değerlendirildi. Bilateral tubal obstrüksiyon, hidrosalpenks, endometrial patoloji, uterin anomali ve tek taraflı tubal obstrüksiyon varlığı değerlendirildi. Endikasyonu olan hastalarda yapılan laparotomi, laparoskopi ve histeroskopi sonuçları değerlendirildi. Pelvik yapışıklık, endometriozis gibi infertilite ile ilişkili olabilecek patolojiler araştırıldı. Laparoskopi ile pelvik yapışıklıklar, PCOS açısından overler, endometriozis ve tubal geçiş değerlendirildi. Histeroskopi yapılan hastalarda servikal kanal, uterin kavite, kornuların değerlendirildi.



İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test kullanıldı. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma Ağustos 2004-Ağustos 2009 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 1249 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 18 ile 45 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 31.06 ± 5.34 'tür.

Tablo 1: Demografik Özelliklerin Dağılımı

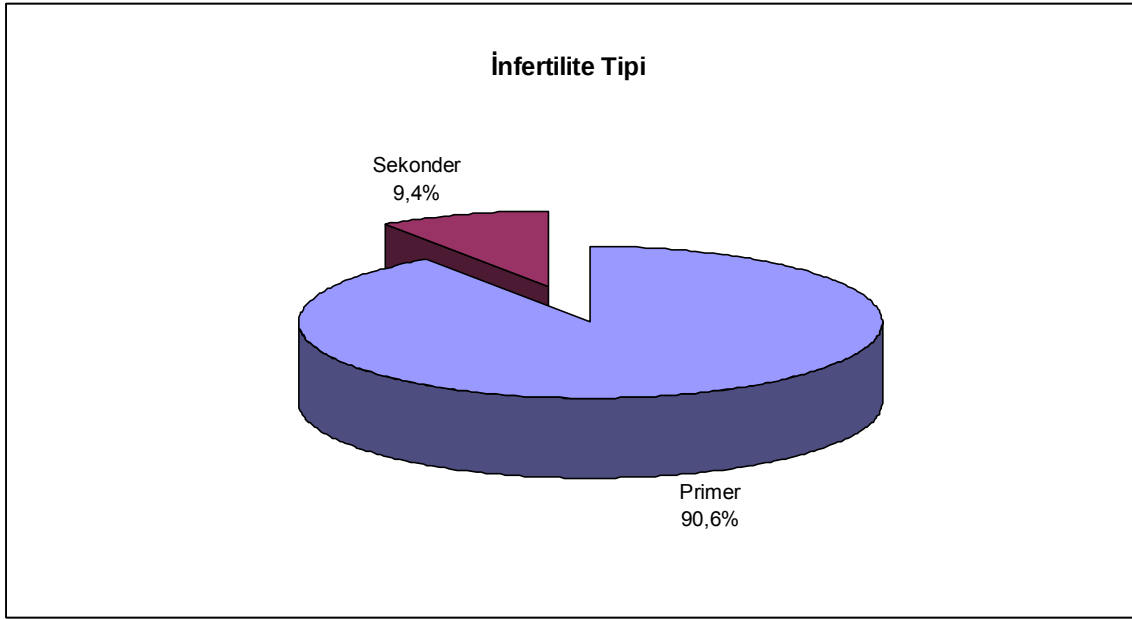
		Min-Max	Ort $\pm$ SD (Medyan)
Evlilik Süresi (Yıl)		1-25	7,46 $\pm$ 4,88 (6)
		n	%
İnfertilite Tipi	Primer	1132	90,6
	Sekonder	117	9,4
Endometriozis	Var	81	6,5
	Yok	1168	93,5
Endometrioma	Var	33	2,6
	Yok	1216	97,4

Olguların evlilik süreleri 1 ile 25 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 7.46 $\pm$ 4.88 yıl, medyanı 6 yıldır.

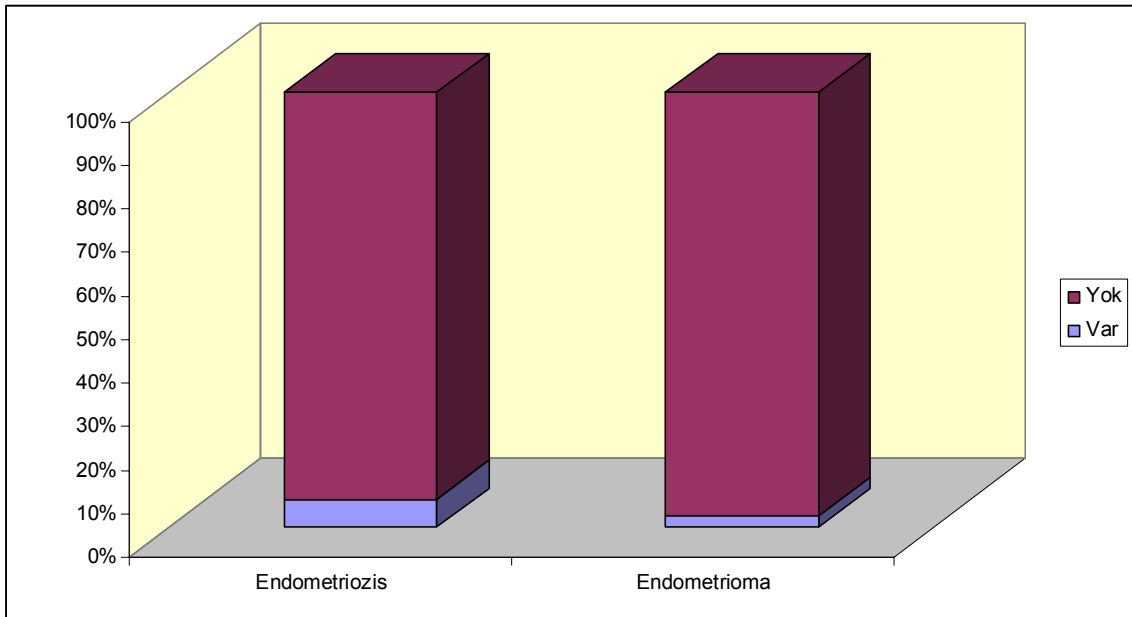
Olguların %90.6'sında (n=1132) primer infertilite, %9.4'ünde (n=117) sekonder infertilite görülmektedir.

Olguların %6.5'inde (n=81) endometriozis görülmekte iken, %93.5'inde (n=1168) görülmemektedir.

Olguların %2.6'sında (n=33) endometrioma görülmekte, %97.4'ünde (n=1216) ise görülmemektedir.



Şekil 1: İnfertilite tiplerine göre dağılım

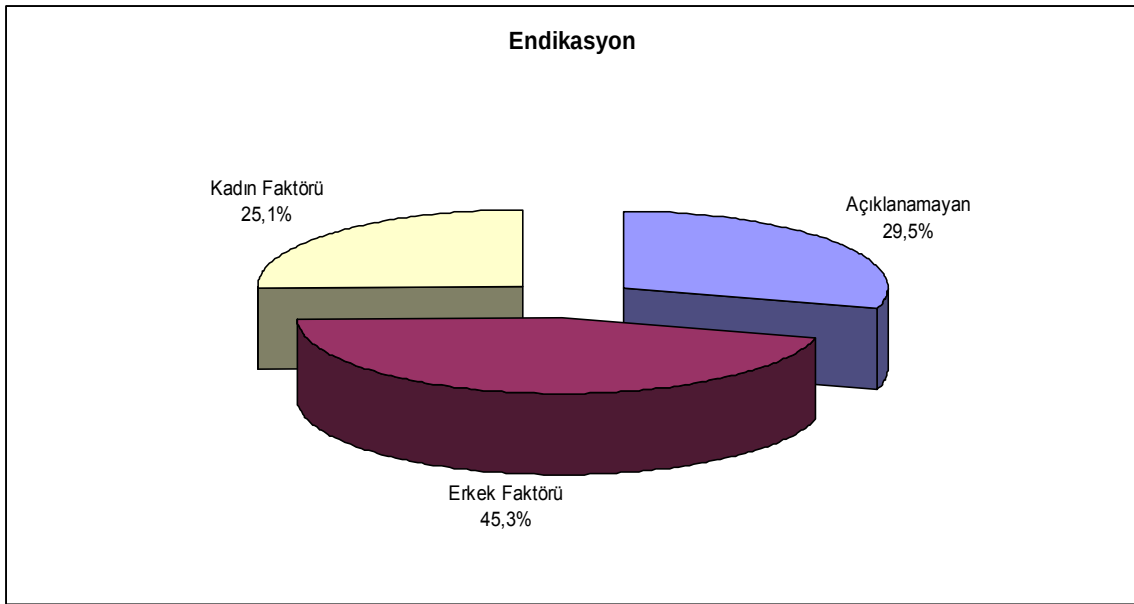


Şekil 2: Endometriozis ve endometriomaya göre dağılım

Tablo 2: Endikasyonların Dağılımı

Endikasyon	n	%
Açıklanamayan	369	29,5
Erkek Faktörü	566	45,3
Kadın Faktörü	314	25,1
Anovulasyon	2	0,6
Endometriozis	46	14,6
Polikistik Over	66	21
Tubal Faktör	139	44,3
Tubooperitoneal	61	19,4

Endikasyonların %29,5'i (n=369) açıklanamayan; %45,3'ü (n=566) erkek faktörüdür. Endikasyonların %25,1'i (n=314) kadın faktörüdür. Kadın faktörlerinin %0,6'sının (n=2) anovulasyon, %14,6'sının (n=46) endometriozis, %21'inin (n=66) polikistik over, %44,3'ünün (n=139) tubal faktör, %19,4'ünün (n=61) ise tubooperitoneal faktör olduğu görülmektedir.



Şekil 3: Endikasyonların dağılımı

Tablo 3: Tubooperitoneal faktör varlığında endometriozis ve endometrioma oranları

Tubooperitoneal (n=61)			
		n	%
Endometriozis			
	Var	29	47,5
	Yok	32	52,5
Endometrioma			
	Var	12	19,7
	Yok	49	80,3

Tubooperitoneal faktör olgularının %47.5'inde (n=29) endometriozis görülmekte iken, %52.5'inde (n=32) görülmemektedir.

Tubooperitoneal faktör olgularının %19.7'sinde (n=12) endometrioma görülmekte iken, %80.3'ünde (n=49) görülmemektedir.

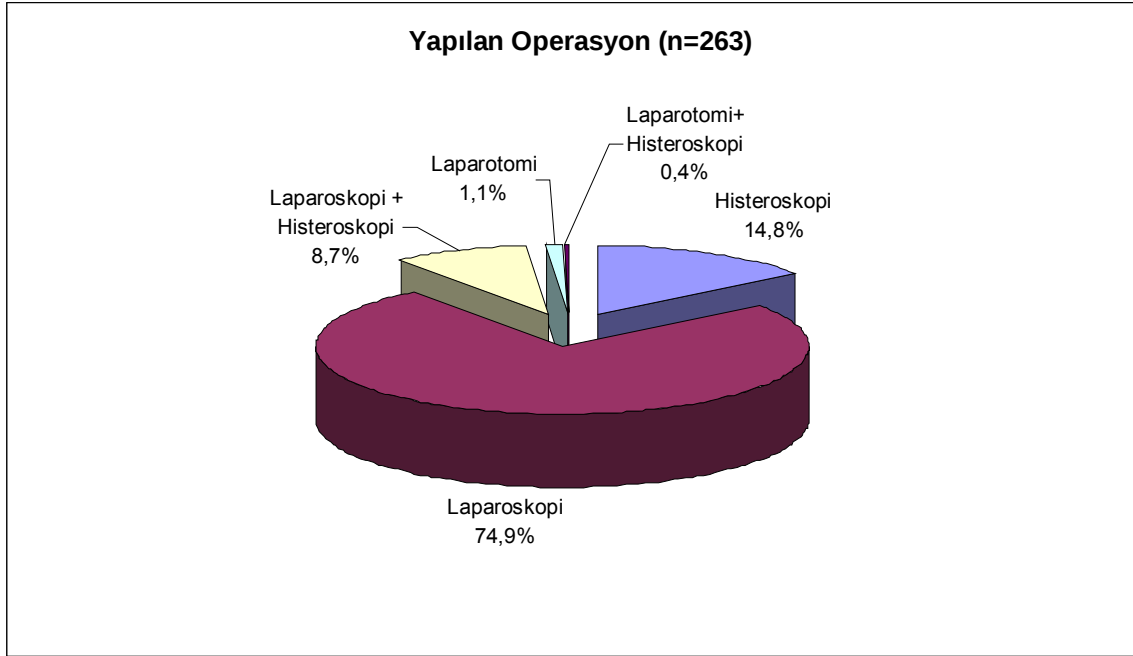
Tablo 4: Operasyon Yapılma Durumu ve Yapılan Operasyon Tipi Dağılımı

		n	%
Operasyon	Var	263	21,1
	Yok	986	78,9
Yapılan Operasyon (n=263)	Histeroskopi	39	14,8
	Laparoskopi	197	74,9
	Laparoskopi + Histeroskopi	23	8,7
	Laparotomi	3	1,2
	Laparotomi+ Histeroskopi	1	0,4

Olguların %21.1'i (n=263) operasyon geçirmişken, %78.9'u (n=986) geçirmemiştir.

Operasyon geçiren olguların %14.8'ine (n=39) histeroskopi, %74.9'una (n=197) laparoskopi, %8.7'sine (n=23) laparoskopi ve histeroskopi, %1.2'sine (n=3) laparotomi;

%0.4'üne (n=1) ise laparotomi ve histeroskopi yapılmıştır.



Şekil 4: Yapılan operasyonların dağılımı

Tablo 5: Siklus sayısı, toplanan oosit ve transfer edilen embriyo sayılarının dağılımı

		N	%
Siklus Sayısı	1 Siklus	923	73,9
	2 Siklus	257	20,6
	3 Siklus	69	5,5
		Min-Max	Ort±SD (Medyan)
1. Kez Toplanan Oosit Sayısı		1-48	11,32±7,12 (10)
2. Kez Toplanan Oosit Sayısı		1-36	12,13±7,21 (11)
3. Kez Toplanan Oosit Sayısı		1-32	11,38±7,41 (10)
Total Toplanan Oosit Sayısı		1-88	15,17±12,03 (12)
1. Kez Transfer Edilen Embriyo Sayısı		0-8	2,71±0,85 (3)
2. Kez Transfer Edilen Embriyo Sayısı		1-6	2,67±0,74 (3)
3. Kez Transfer Edilen Embriyo Sayısı		1-5	2,74±0,63 (3)
Total Transfer Edilen Embriyo Sayısı		0-13	3,55±1,85 (3)

Olguların %73.9'ünde (n=923) bir siklus, %20.6'sına (n=257) iki siklus, %5.5'inde (n=69) ise üç siklus görülmektedir. Toplam 1249 olguda toplam 1644 siklus yapılmıştır.

Birinci kez toplanan oosit sayısı 1 ile 48 arasında değişmekte olup, ortalaması 11.33 ± 7.12 , medyanı 10'dur.

İkinci kez toplanan oosit sayısı 1 ile 36 arasında değişmekte olup, ortalaması 12.13 ± 7.21 , medyanı 11'dir.

Üçüncü kez toplanan oosit sayısı 1 ile 32 arasında değişmekte olup, ortalaması 11.38 ± 7.41 , medyanı 10'dur.

Total toplanan oosit sayısı 1 ile 88 arasında değişmekte olup, ortalaması 15.17 ± 12.03 , medyanı 12'dir.

Birinci kez transfer edilen embriyo sayısı 0 ile 8 arasında değişmekte olup, ortalaması 2.71 ± 0.85 , medyanı 3'tür.

İkinci kez transfer edilen embriyo sayısı 1 ile 6 arasında değişmekte olup, ortalaması 2.67 ± 0.74 , medyanı 3'tür.

Üçüncü kez transfer edilen embriyo sayısı 1 ile 5 arasında değişmekte olup, ortalaması 2.74 ± 0.63 , medyanı 3'tür.

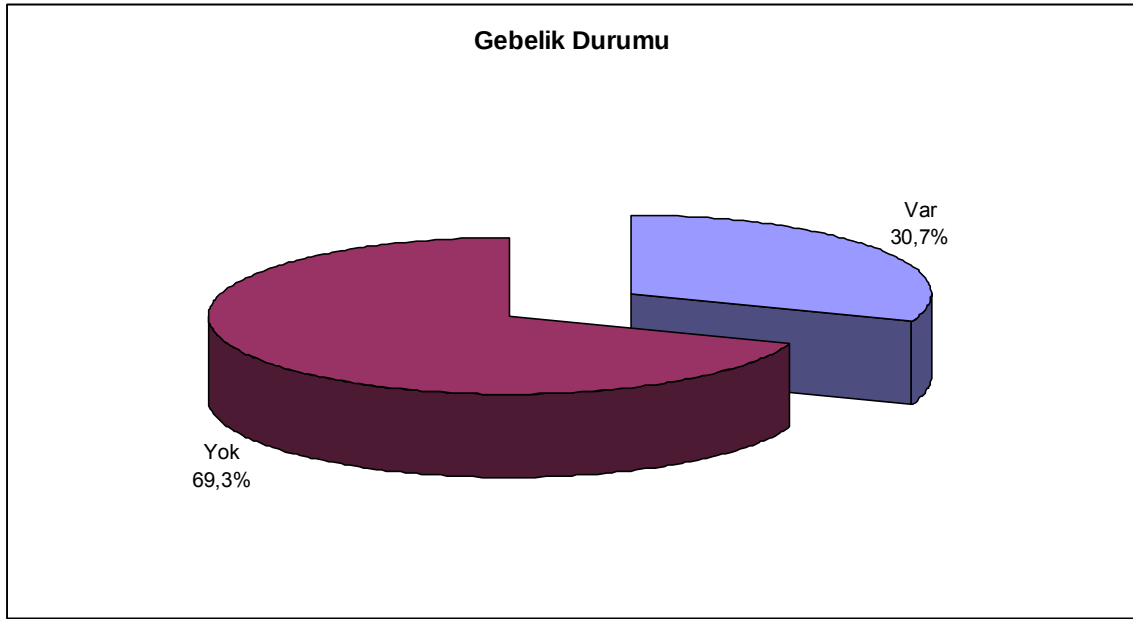
Total transfer edilen embriyo sayısı 0 ile 13 arasında değişmekte olup, ortalaması 3.55 ± 1.85 , medyanı 3'tür.

Tablo 6: Gebelik durumuna göre dağılımlar

		n	%
Gebelik	Var	384	30,7
	Yok	865	69,3
Kaçız	Tekiz	318	82,8
	İkiz	54	14,1
	Üçüz	10	2,6
	Dördüz	2	0,5

Olguların %30.7'sinde (n=384) gebelik görülmekte iken, %69.3'ünde (n=865) görülmemektedir.

Gebelik görülen olguların %82.8'inde (n=318) tekiz, %14.1'inde (n=54) ikiz, %2.6'sında (n=10) üçüz, %0.5'inde (n=2) dördüz gebelik görülmektedir.

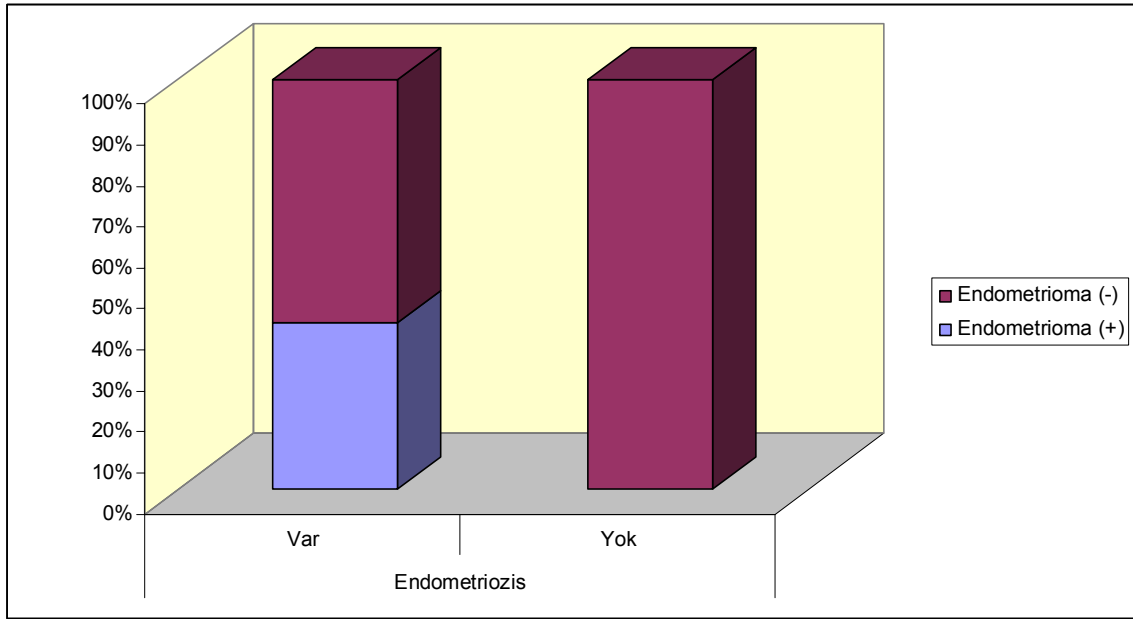


Şekil 5: Gebelik durumu dağılımı

Tablo 8: Endometriozis ile endometrioma değerlendirmesi

		Endometriozis		p
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Endometrioma	Var	33 (%40,7)	0 (%0)	0,001**
	Yok	48 (%59,3)	1168 (%100)	
Ki-Kare test kullanıldı		**p<0.01		

Endometriozis ile endometrioma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmektedir ($p<0.01$); endometriozis görülen olguların %40,7'sinde endometrioma görülmektedir. Endometriozis görülmeyen 1168 olgunun tamamında ise endometriomada görülmemektedir.

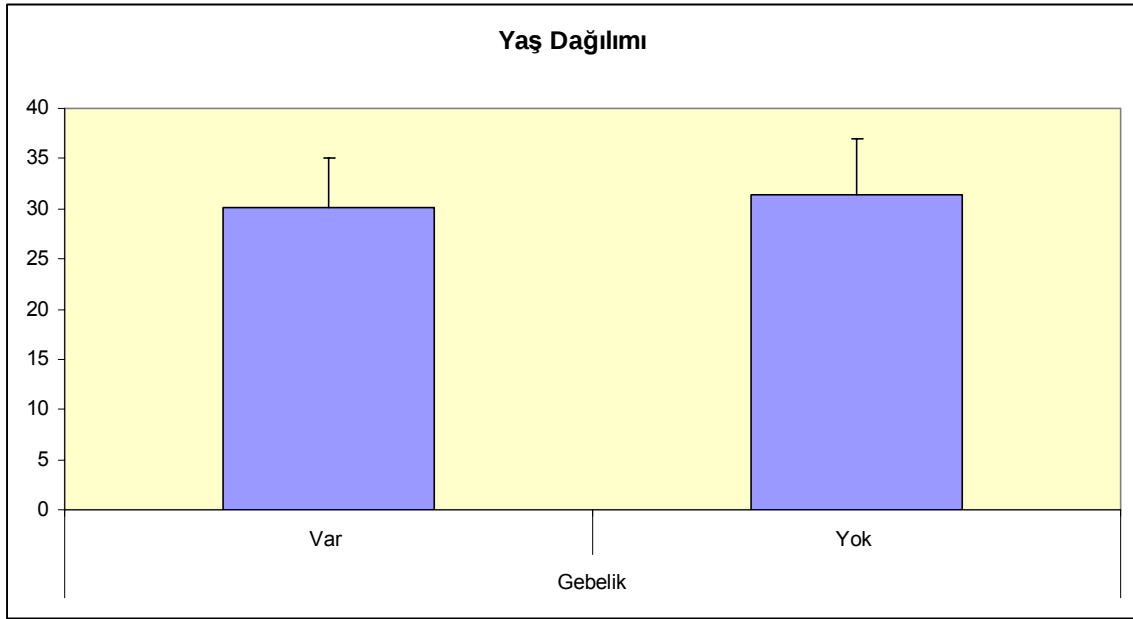


Şekil 6: Endometriozis'e göre endometrioma dağılımı

Tablo 9: Gebeliğe İlişkin Değerlendirmeler

		Gebelik		p
		Var (n=384)	Yok (n=865)	
		Ort±SD	Ort±SD	
⁺ Yaş		30,17±4,91	31,46±5,48	0,001**
		n (%)	n (%)	
Operasyon	Var	71 (%18,5)	192 (%22,2)	0,138
	Yok	313 (%81,5)	673 (%77,8)	
Endometriozis	Var	21 (%5,5)	60 (%6,9)	0,331
	Yok	363 (%94,5)	805 (%93,1)	
Endometrioma	Var	12 (%3,1)	21 (%2,4)	0,478
	Yok	372 (%96,9)	844 (%97,6)	
Ki-Kare test kullanıldı		*Student t test	**p<0.01	

Gebelik görülmeyen olguların yaş ortalaması gebelik görülen olguların yaş ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (p<0.01).

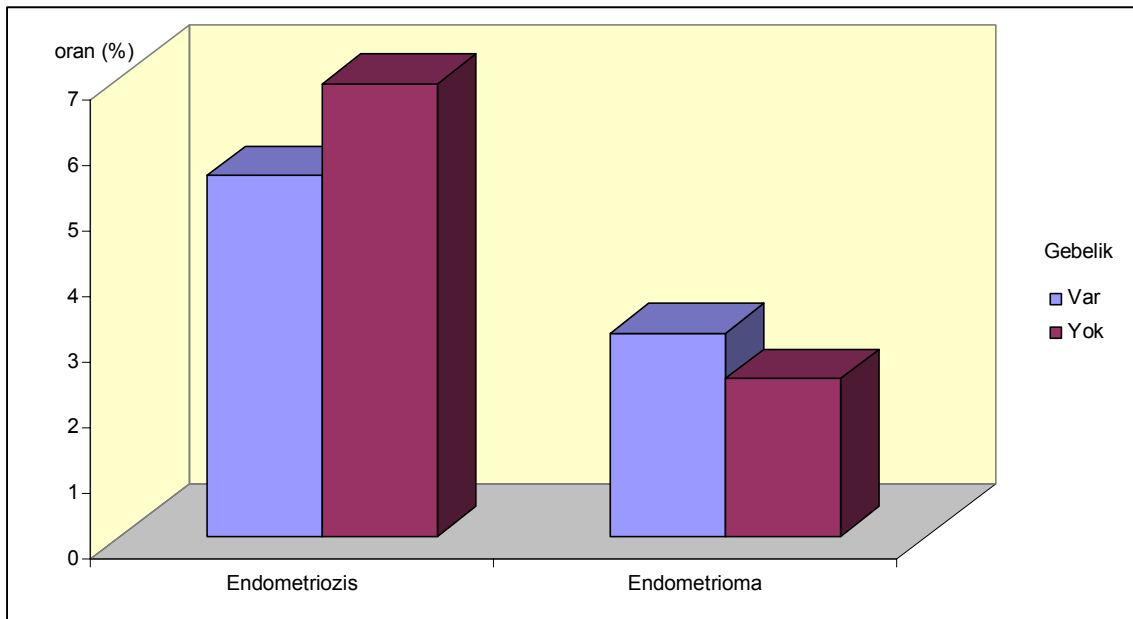


Şekil 7: Gebelik durumuna göre yaş dağılımı

Gebelik görülme durumuna göre operasyon yapılma durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Gebelik görülme durumuna göre endometriozis görülme durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Gebelik görülme durumuna göre endometrioma görülme durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).



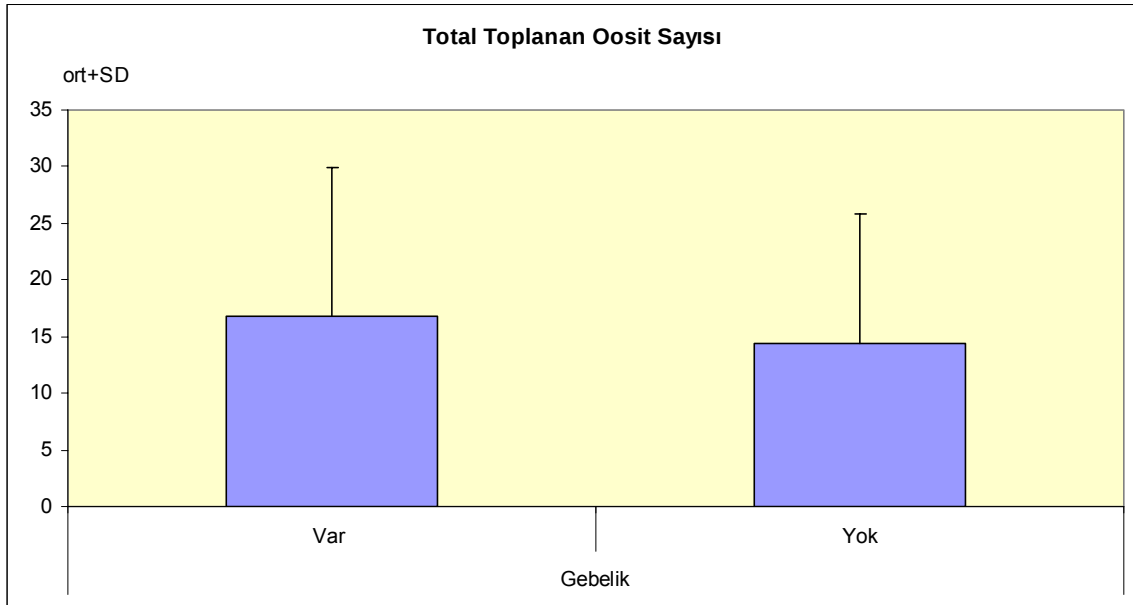
Şekil 8: Gebelik durumuna göre endometriozis ve endometrioma oranları

Tablo 10: Gebeliğe İlişkin Değerlendirmeler

		Gebelik		p
		Var (n=384)	Yok (n=865)	
		n (%)	n (%)	
•Siklus Sayısı				
	1 Siklus	279 (%30,2)	644 (%69,8)	0,299
	2 Siklus	78 (%30,4)	179 (%69,6)	
	3 Siklus	27 (%39,1)	42 (%60,9)	
		Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Total Toplanan Oosit Sayısı		16,79±13,15 (14)	14,36±11,22 (11)	0,001
Total Transfer Edilen Embriyo Sayısı		3,79±1,78 (3)	3,45±1,87 (3)	0,001
•Ki-Kare test		**Mann-Whitney U test		**p<0.01

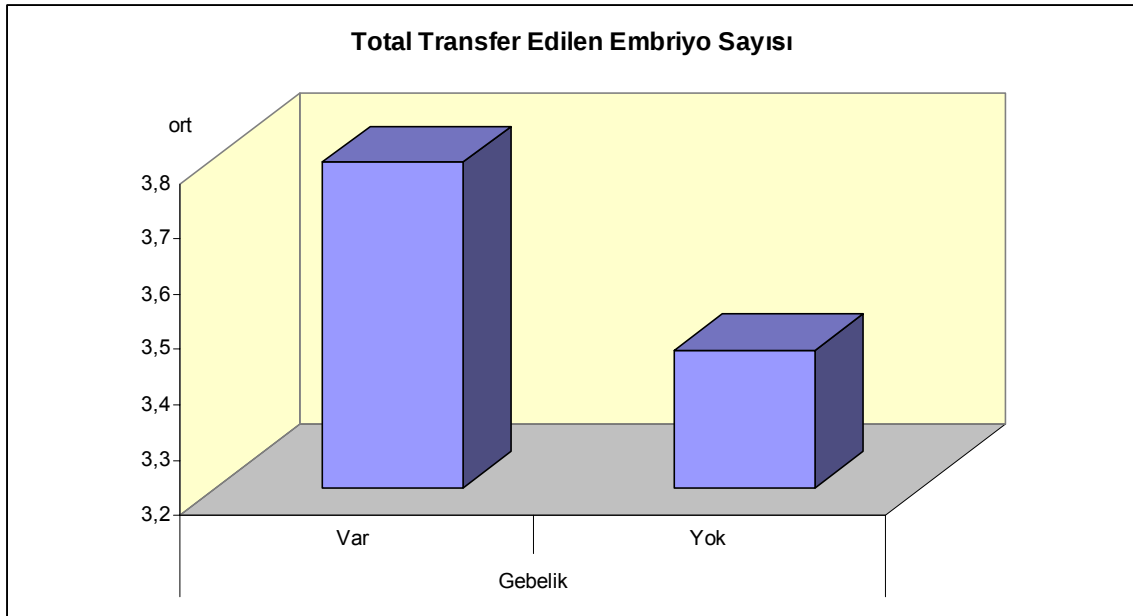
Gebelik görülme durumuna göre siklus sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Gebelik görülen olgulardan toplanan total oosit sayısı gebelik görülmeyen olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0.01$).



Şekil 9: Gebelik durumuna göre toplanan toplam oosit sayısı dağılımı

Gebelik görülen olgularda total transfer edilen embriyo sayısı gebelik görülmeyen olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p < 0.01$).



Şekil 10: Gebelik durumuna göre total transfer edilen embriyo dağılımı

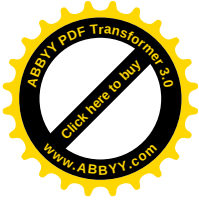
Tablo : Endikasyonlara göre gebelik oranı değerlendirilmesi

Gebelik	p
---------	---

	Var (n=384)	Yok (n=865)	
	n (%)	n (%)	
Açıklanamayan	125 (%32,6)	244 (%28,2)	0,120
Erkek Faktör	162 (%42,2)	404 (%46,7)	0,139
Kadın Faktör	97 (%25,3)	217 (%25,1)	0,948

•*Ki-Kare test*

Endikasyonlar arasında (açıklanamayan infertilite, erkek faktörü ve kadın faktörü) gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).



5. TARTIŞMA

İnfertilite nedenlerinin sıklığı incelendiğinde farklı çalışmalarda değişik sonuçlar görülmektedir. Çalışmanın yapıldığı toplum, çalışmaya alınan hasta grupları, çalışmanın yapıldığı hastanenin hizmet düzeyi infertilite nedenleri ile ilgili farklı sonuçlar ortaya çıkarmaktadır.

Günümüzdeki IVF-ICSI/ET endikasyonları çok geniş bir spektrum oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri 2004-2006 yılları arası ART verileri incelendiğinde hastaların % 12'sinde açıklanamayan infertilite; % 24'ünde erkek faktörü; %32' sinde kadın faktörü tespit edilmiştir. (89,90,91) ART 2004-2006 verileri ile kliniğimizin verileri karşılaştırıldığında erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite oranlarımız yüksek, kadın infertilitesi oranlarımız daha düşük bulundu.

2004-2006 ART verileri incelendiğinde 35 yaşın altındaki hastalarda en sık görülen infertilite nedeni erkek faktörü ve tubal faktördür. Bunları sırasıyla anovulasyon ve endometriozis takip etmektedir. Yaş ilerledikçe ovaryan yanıtıslık diğer faktörlerin yerini almakta ve tedavi hastalarının önemli bir grubunu oluşturmaktadır. Erkek faktörü oranları 35 yaş altı % 24'lerde iken 42 yaş üstü grupta % 6,7'lere kadar düşmektedir. Ovaryan yanıtıslık ise 35 yaş altı grupta %2'lerden 42 yaş ve üstü grupta %30 lara kadar çıkmaktadır. (89,90,91) Bizim çalışmamızda erkek faktörü oranı % 45,3 bulunmuştur. ART verileri ile karşılaştırıldığında erkek faktörü oranımız oldukça yüksek saptandı. ART verilerinde tubal infertilite oranları 35 yaş altı grupta % 12 iken, 42 yaş üstü grupta % 6 olarak saptanmış. Bizim tuboperitoneal infertilite oranımız % 16 bulundu. Bu oran ART verileri ile yakındır. ART verilerinde ovulatuvar disfonksiyon oranları 35 yaş altı % 9' lardan yaş ilerledikçe % 1-2'lere inmektedir. (89,90,91)

Bizim çalışmamızda oligoanovulasyon oranı % 5 olarak bulunmuştur. Bu oran 2004-2006 ART verilerine göre düşük bir orandır. ART verilerinde endometriozis oranları 35 yaş altı grupta % 7' lere iken yaş ilerledikçe % 1-2 lere kadar inmektedir. Bizim çalışmamızdaki endometriozis oranımız % 3.7 bulunmuştur. Bu oran ART verileri ile karşılaştırıldığında düşük bir orandır.

Bizim çalışmamızın sadece kendi kliniğimizle sınırlı olması ve çalışmanın daha küçük bir hasta grubuyla yapılmış olması ve kliniğimizin üçüncü basamak sağlık kurumu olması kliniğimize başvuran hastaların dış merkezlerde tedavi edilemeyen hasta gruplarından oluşuyor olması 2004-2006 ART verilerindeki hasta gruplarından daha farklı sonuçlar elde edilmesine neden olmuş olabilir. Kliniğimizde çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması da dikkate alındığında (Ort. yaş $31.06 \pm 5,34$) kliniğimizin sonuçlarının bu şekilde çıkması normal olarak yorumlanabilir.

Kadın fertilitesi ve yaşlanma arasındaki ilişki, infertilite nedenleri arasında en iyi tanımlanmış olanıdır. Kadınlarda fertilité 20-25 yaşlarında pik yapar, 35 yaşından sonra kaliteli oosit yapımı azalır, 40 yaşından sonra minimaldir. Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması $31.06 \pm 5,34$ olarak bulunmuştur. Çalışmamızda gebelik oranlarını etkileyen parametrelerden bir tanesi de yaş olarak bulundu ($p:0.001$). SART 2003-2007 verileri incelendiğinde 35 yaş altında gebelik oranları %42' lerce iken 35-40 yaş aralığında bu oran % 26-35; 40 yaş üzerinde % 17 olarak bildirilmiştir.

Hourvitz ve arkadaşlarının İsraill' de yaptığı çalışmada 1998 ve 2006 yılları arasında 42 yaş ve üstündeki IVF hastaları 35 yaş altındaki hasta grubu ile retrospektif olarak karşılaştırılmış. 42 yaş ve üstündeki 459 hastaya 843 IVF denemesi yapılmış. 42,43 ve 44 yaş için klinik gebelik oranları siklus başına 7.7%, 5.4% ve 1.9% olarak bulunmuş. 44 yaşındaki hastalardan sadece 1 tanesinin gebeliği doğumla sonuçlanmış. 45 yaş üzerindeki hastalara uygulanan 54 siklusta gebelik elde edilememiş. (92)

Fransa' da 1973 ve 1980 yılları arasında Centres d'Etude et de Conservation du Sperme Humain Kliniği' ne başvuran eşleri steril olan ve donör spermi kullanılan 2193 çift arasında yapılan çalışmada, hastalar yaşları göz önüne alınarak 4 gruba ayrılmış. 25 yaş ve altındaki 371 hasta, 26-30 yaş arasındaki 1079 hasta, 31-35 yaş arasındaki 599 hasta ve 35 yaş üzeri 144 hasta karşılaştırılmış. 12 siklus sonra fekundabilite oranları karşılaştırıldığında 25 yaş altı ve 26-30 yaş arası grup arasında anlamlı farklılık saptanmazken 30 yaşından sonra fekundabilite oranlarının azaldığı ve 35 yaş ve üzerindeki hasta grubunda anlamlı düşüş gösterdiği izlenmiştir. (31 yaş altı grupta donör spermi ile başarı oranı 73%, 31-35 yaş arası grupta 61% ($p0.03$) ve 35 yaş üstü grupta %54 ($p0.001$).olarak bulunmuş). (93)

Van Noord ve arkadaşları tarafından Hollanda’ da iki ayrı infertilite kliniğine başvuran, eşleri azospermik, nullipar ve daha önce donör inseminasyonu yapılmayan 751 hasta ile yapılan çalışmada 555 hastada gebelik elde edilirken 461 hasta doğum yapıyor. 20-31 yaş arasındaki grupla karşılaştırıldığında 31 yaş ve üzerindeki grupta 12 siklus sonra fekundite oranlarında belirgin azalma (0,74-0,54) gözleniyor. 25 yaş ile karşılaştırıldığında 35 yaşında fekundabilite oranlarında yarı yarıya azalma izlenmiş. (94)

Bu veriler infertilite yaş ilişkisini açık olarak ortaya koymaktadır. Çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşı $31,56 \pm 5,09$ olarak bulunmuştur ve gebelik oranlarını etkileyen parametrelerden olduğu görülmüştür ($p:0,001$).

Üreme çağındaki çiftlerin % 10-15’inde infertiliteye rastlanır. Çiftlerin % 40-50’sinde ise kadın infertiliteden sorumludur. Kliniğimizde endikasyonların %25.1’i ($n=314$) kadın faktörüdür. Kadın faktörlerinin %0.6’sının ($n=2$) anovulasyon, %14.6’sının ($n=46$) endometriozis, %21’inin ($n=66$) polikistik over, %44.3’ünün ($n=139$) tubal faktör, %19.4’ünün ($n=61$) ise tubooperitoneal faktör olduğu görülmektedir.

Kliniğimizin üçüncü basamak sağlık kuruluşu olması nedeniyle başvuran hastalar dış merkezlerde tedavisi denenmiş ancak başarılı sonuçlar alınamayan hastalardan oluşmaktadır. Tubal ve peritoneal faktörler kadın infertilitesinin % 20-40’ından sorumludur.(3,13,18,19) Kliniğimiz verilerinde kadına ait nedenlere bakıldığında ovulatuvar bozukluk oranlarının düşük (%5.4): tuboperitoneal faktör oranlarının yüksek (%63.7) olması hastanemizin üçüncü basamak sağlık kuruluşu olması nedeniyle ovulatuvar bozuklukların dış merkezlerde tedavi ediliyor olması ve tedavi edilemeyen hastaların kliniğimize yönlendirilmesi ile ilişkili olarak yorumlanabilir.

Endometriozis varlığı fertilitiyi kötü yönde etkilemektedir. Endometriozis; tuba over ilişkisini bozarak, oosit gelişimini veya erken embriyogenezisi etkileyerek, yada endometriyal reseptiviteyi azaltarak fertilitiyi bozabilir.(95,96) Endometriozis fertil olgularda % 4 gözlenirken infertil olgularda % 33 civarında izlenmektedir. Genel olarak fertil olgular arasında % 5-10, infertil olgular arasında % 20-40 oranında görüldüğü

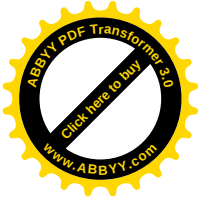
kabul edilir. Endometriozisli olguların % 30-50'sinde infertilite sorunu ile karşılaşmaktadır.(91) Çalışmamızda olguların %6.5' inde (n=81) endometriozis görülürken, %93.5' inde (n=1168) endometriozis görülmemektedir. Endometriozisli 81 olgunun 33' ünde (%40.7) endometriomaya rastlanmıştır. Tuboperitoneal faktör olgularının endometirozis ile olan ilişkisi incelendiğinde toplam 61 olgunun 29' unda (%47.5) endometriozis ve 12' sinde (%19.7) endometrioma saptanmıştır. Çalışmamızda gebelik görülme durumuna göre endometriozis ve endometrioma görülme durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$), ($p>0.05$).

Kliniğimize başvuran hastaların %21.1'i (n=263) operasyon geçirmişken, %78.9'u (n=986) geçirmemiştir. Operasyon geçiren olguların %14.8'ine (n=39) histeroskopi, %74.9'una (n=197) laparoskopi, %8.7'sine (n=23) laparoskopi ve histeroskopi, %1.2'sine (n=3) laparotomi; %0.4'üne (n=1) ise laparotomi ve histeroskopi yapılmıştır. Çalışmamızda gebelik görülme durumuna göre operasyon yapılma durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Jones ve ark. tarafından İngiltere' de yapılan ve 2002 yılında yayımlanan bir çalışmada ortalama 4.8 cm endometrioma kisti olan ve hastaların %74.4' ünü evre 4 endometriozisin oluşturduğu, yarısına daha önce IVF denemesi yapılmış 38 hastadan oluşan bir gruba laparoskopik kistektomi uygulanıyor. Kümülatif gebelik oranı 15/38 (39.5%), ve evre 4 endometriozisi olan hastalarda gebelik oranı 11/28 (39.3%) olarak saptanmış ve endometrioması olan hastalarda cerrahi girişimin yararlı olduğu belirtilmiştir.(97)

Suganuma ve ark. yaptığı ve 2005 yılında yayımlanan bir çalışmada ise IVF/ ET öncesi endometrial kist aspirasyonunun toplanan oosit sayısını azalttığı bulunmuş. Tekrarlayan başarısız IVF ET siklusları sonrası kist aspirasyonunun faydalı olabileceği belirtilmiştir. (98)

Suzuki ve ark. Japonya' da yaptıkları bir çalışmada endometrioması olan, endometirozisi olup endometrioması olmayan ve tubal faktör nedeniyle IVF uygulanan üç hasta grubu karşılaştırılmış. Endometriozis ve endometrioma varlığında toplanan oosit sayısının tubal faktör grubuna göre az olduğu, toplanan oosit sayısının kist



hacminden bağımsız olduğu, ancak fertilizasyon, implantasyon ve gebelik oranlarına etkisi olmadığı belirtilmiştir.(99)

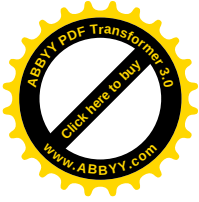
Gebelik görülme durumuna göre siklus sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). Van Noord ve arkadaşları (94) tarafından Hollanda’daki iki ayrı infertilite kliniğine başvuran, eşleri azospermik, nullipar ve daha önce donör inseminasyonu yapılmayan 751 hasta ile yapılan çalışmada 12 siklus sonra 20-31 yaş arasındaki grupta fekundabilite oranı 0.74; 31 yaş ve üzerindeki grupta fekundabilite oranı 0.54 olarak bulunuyor. 24 siklus sonra iki grup arasındaki fekundabilite oranlarında azalma izlenmiştir. (0.85,0,75).

Gebelik görülen olgulardan toplanan total oosit sayısı gebelik görülmeyen olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Gebelik görülen olgularda total transfer edilen embriyo sayısı gebelik görülmeyen olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Pandian ve arkadaşlarının (100) 2003 yılında yaptıkları bir derlemede iki embriyo transfer edilen hastalardaki klinik gebelik oranları ($p = 0.006$) ve canlı gebelik oranları ($p=0.02$) tek embriyo transferi yapılan hastalara oranla anlamlı bulunmuş. Ancak iki embriyo ile dört embriyo transferi yapılan bir çalışmada klinik gebelik oranları ile çoğul gebelik oranları arasında anlamlı bir farklılık bulunamamış ($p=0.6$, $p = 0.28$).

2005 ve 2006 yılı Amerika birleşik Devletleri ART verilerine baktığımızda 35 yaş altı grupta 2 veya 3 embriyo transferi yapılırken, 40 yaş ve üstü grupta 4 ve üzeri embriyo transferi tercih edilmektedir.(90,91)

Baruffi ve arkadaşlarının 1995-2008 yılları arasında veritabanlarını inceleyerek yapmış oldukları bir metaanalizde tek embriyo transferi ile iki embriyo transferin arasında implantasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiş ancak devam eden gebelik oranları ile canlı doğum oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır.(101)

Kably Ambe ve arkadaşları tarafından Brezilya’da 172 hasta arasında yapılan bir çalışmada toplanan oosit sayısı arttıkça –ideal sayı 10-15 olarak bildirilmiş- gebelik oranlarının toplanan oosit sayısının artışına paralel olarak arttığı gösterilmiştir.(102)



Avustralya’ da Tevfik Yoldemir ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 201 hasta retrospektif olarak incelenmiş. Toplanan oosit sayılarına göre hastalar 3 gruba ayrılmış.(1-5, 5-10, 10-15 oosit). Üç grup arasında klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları arasında anlamı farklılık bulunamamış. (103)

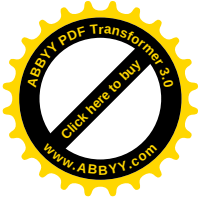
Açıklanamayan infertilite tedavi ve yaklaşımında en kritik nokta gerçek vakaların tanısının konması aşamasıdır. Çalışmamızda açıklanamayan infertilite oranı % 28.2 olarak bulundu.

Erkek faktörü infertilite etyolojisinde önemli bir kısmı oluşturmaktadır. Erkek faktörünün infertilitedeki oranı saf olarak yaklaşık % 20; 2003-2007 SART verileri incelendiğinde erkek faktörü oranı %16-17’ ler düzeyindedir. Çalışmamızda bu %45’ tir. Erkeğin değerlendirilmesinde ilk aşama spermiogram ve hastanın üroloji ile konsültasyonu olmalıdır. Kliniğimizde erkek faktörünün yüksek çıkması üçüncü basamak sağlık kurumu olmamızla bağlantılı gözükmektedir.

Çalışmamızda gebelik oranımız %30.7 dir. Gebelik görülen olguların %82.8’inde (n=318) tekiz, %14.1’inde (n=54) ikiz, %2.6’sında (n=10) üçüz, %0.5’inde (n=2) dördüz gebelik görülmektedir.

2004 Avrupa verilerine bakıldığında 14 ülkede 248.937 IVF/ICSI siklusunda gebelik oranları %26.6 ile %30.1 arasında değişmektedir. Tekiz, ikiz ve üçüz doğum oranları % 77.2, % 21.7 ve %1 olarak bildirilmiştir. (104)

2006, Amerika Birleşik Devletleri ART verileri incelendiğinde toplam 138,198 ART denemesinde %44 gebelik oranı bildirilmiştir. Çoğul gebelik oranı da %30.6 olarak bildirilmiştir. (91)

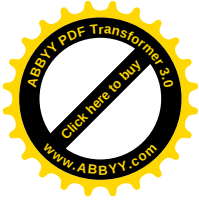


SONUÇ

Çalışmamızda erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite oranlarımız literatürden yüksek, kadın faktörü oranlarımız ise düşük bulundu. Kadın faktörü grubu incelendiğinde oligoanovulasyon olguları Oİ ve IUI ile dış merkezlerde kolayca tedavi edilebildiği için kliniğimize başvuran ve çahşmaya alınan oligoanovulasyon olgularının sayısının az olduğu görüldü. Fakat kadın faktör ii grubu içinde tedavisi zor olan tubal faktör ve tubo-peritoneal infertilite oranları yüksek bulundu. Erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite oranlarının yüksek olması da primer ve sekonder merkezlerde tetkikleri yapılan hastaların tedavi edilemeyip tersiyer merkezlere gönderilmesinden kaynaklanmaktadır.

İstanbul ili genelinde sağlık hizmeti veren merkezlerin yoğunluğu ve sağlık hizmetlerine ulaşımın kolaylığı dikkate alındığında ve kliniğimizin de İstanbul’ daki sayılı üçüncü basamak sağlık kurumlarından biri olması nedeniyle beklenen bir sonuçtur.

Gebelik oranlarına bakıldığında ise in vitro fertilizasyon endikasyonlarına göre elde edilen gebelik oranlarında her üç neden için anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Avrupa verileri ile karşılaştırıldığında gebelik oranlarımız benzer sonuçlar gösterirken, ABD verileri ile karşılaştırıldığında gebelik oranlarımız transfer edilen embriyo sayılarımız yakın olmasına rağmen düşük bulunmuştur. Bu sonuç, ABD verilerin ülke genelindeki çok sayıda klinikten toplanmasına ve buna bağlı olarak çalışma grubunun kliniğimizin çalışma grubuna oranla daha geniş olması ile yorumlanabilir.



KAYNAKLAR

1. **Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Öneroğlu LS.** *Erkeğe bağlı infertilite, Androloji. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.* Ed. Ankara: Güneş, **1996**.s 1119-1129,1287.

2. **Shoham Z, Di Carlo C, Patel A, Conway GS, Jacobs HS.** Is it possible to run a succesful ovulation induction program based solely on ultrasound monitoring? The importance of endometrial of endometrial measurements. *Fertil Steril* **1991**; 56:836-841.

3. **Speroff L, Glass N. H. Kase R.G.** *Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility.* 7nd edition. **2007**: 84, 171, 213, 236, 1013, 1026, 1142, 1143, 1075, 1097, 1133.

4. **Tietze C.** Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. *Fertil Steril* **1957**, 8:89.

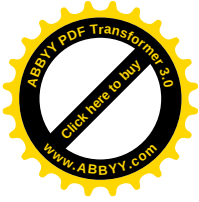
5. **Hugues JN.** Ovarian stimulation for assisted reproductive Technologies. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds), Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting. Geneva: WHO, **2002**, 102-105.

6. **Forti G, Krausz C.** Evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **1998**; 83(129:4177-4188.

7. **Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Solues MR.** The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol* **1999**; 181:952,

8. **Van Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, Habbema JD, te Velde ER, Karbaat J.** Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *BMJ* **1991**;302:13611-5.

9. **Letoon J, Parazzini F.** A controlled study between the use of gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization and embriyo transfer in the management of idiopathic and male infertility. *Fertil Steril* **1987**;48:3, 605-609.



10.**Kruger TF.** Predictive value of abnormal sperm morphology in *vitro* fertilization. *Fertil Steril* **1988**; 49:112-116.

11.**Oehninger S, Weeck L, Lazdendorf S.** Intracytoplasmic sperm injection: achievement of high pregnancy rates in couples with severe male factor infertility in dependent primarily upon female and not male factors. *Fertil Steril* **1995**; 64: 2,977-981.

12.**Tıraş MB, Aybar F.** İnvitro Fertilizasyon (ivf)-intrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu (icsi) Endikasyonları. Türkiye Klinikleri, *J Surg Med Sci* **2006**, 2(5):37-41

13.**Berek J.S.** İnfertilite (In), Berek J.S: İnfertilite, Adashi E. Y, Hillard P.A Novak Jinekoloji, Nobel Kitabevi 12.Baskı **1998**; 918-925, İstanbul.

14.**Westrom L,** Incidence, prevalence and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequence in industrialized countries, *A. J. Obstet. Gynecol* **1980**; 138, 880-892.

15.**Rosenfeld D.L, Seidman S.M, Bromson R.A, Scholl G.** ‘Unsuspected chronic pelvic inflammatory disease in the infertile female. *Fertil Steril* **1983**;39, 44-48.

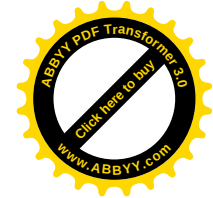
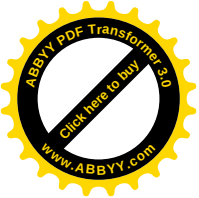
16.**Borreman E, Palmer R.** La prevention des adherences post operaties en gynecologie. *Fraç. Gynecol* **1964**; 34,511-519.

17.**Guidice LC, Kao LC.** Endometriozis. *Lancet* **2004**;364:1789-99.

18.**Blackwell RE.** Clinical aspects of aging of the female reproductive system. In: Steinkampf MP. Infertility: Causes, diagnosis and treatment. In: Soules M (ed), Problems in Reproductive Endocrinology and Infertility, New York, NY, **1989**.

19.**Musich J, Behrman S.** Surgical management of tubal obstruction at the uterotubal junction. *Fertil Steril* **1983**; 40:423-440.

20.**Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z.** Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in *vitro* fertilization



outcome. *Fertil Steril* **1989**;51:651-4.

21.**Koninckx PR, Meulaman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ.** Suggestive evidence that pelvic endometriosis a progressive disease, whereas deeply infiltration endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* **1991**;55:759-65

22.**Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR.** Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* **1990**;53:978-83.

23.**Barlow DH, Glynn CJ.** Endometriosis and pelvic pain Baillieres. *Clin Obstet Gynaecol* **1993**;7:775-90.

24.**Naples JD, Batt RE, Sadigh H.** Spontaneous abortion rate in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* **1981**;57:509-12.

25.**Olive DL, Franklin RR, Gratkins LV.** The association between endometriosis and spontaneous abortion. A retrospective clinical study. *J Reprod Med* **1982**;27 :333-6.

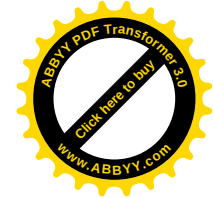
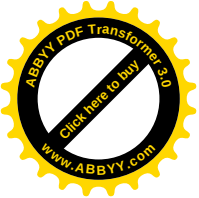
26.**Wheler JM, Johnston BM, Malinak LR.** The relationship of endometriosis to spontaneous abortion. *Fertil Steril* **1983**;39:656-60.

27.**Thomas EJ, Cooke ID.** Impact of gestrinone on the course of asymptomatic endometriosis. *BMJ* **1987**;294:272-4.

28.**McArthur JW, Ulfeder H.** The effect of pregnancy upon endometriosis. *Obstet Gynecol Surv* **1965**;20:709-33

29.**Bernard Jegou, Charles Pineau, Jorna Toppari.** Spermatogenesis *in vitro* in mammals. In Assisted Reproductive Technology. Jonge CD, Barrat CLR, eds. Cambridge University Press: Cambridge. **2002**;3-25.

30.World Health Organization: WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. P:7, Cambridge University Press **1993**, Cambridge.



31.**Acosta A, Khalifa E, Oehninger S.** Pure human follicle stimulating hormone has a role in the treatment of severe male infertility by assisted reproduction. Norfolk's total experil **1992**.

32.**Anthony V Hirsh.** The investigation and therapeutic options for infertile men presenting in assisted reproduction: the Bourn Hall quide the clinical and laboratory practice. Second ed, Brinsden PR, ED. New York: Parthenon Publishing. **1999**; 27-52.

33.**The Boston IVF Handbookof infertility:** a practical guide for practitioners who care for infertile couples. In: Bayer SR, Alper MM, Penzias AS, eds. New York: The Parthenon Publishing Group, **2002**.

34.**Lazendorf S, Maloney M, Ackerman S, Acosta A, Hodgen G.** Fertilizing potential of acrozome-defective sperm following microsurgical injection into eggs. Gamete Res **1998**; 19:329-37.

35.**Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC.** Pregnancies after intracitoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* **1992**; 340: 17-8.

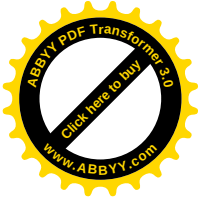
36.World Health Organization. Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol 17b luteinizing hormone, follicle stimulating hormon and progesteron. *Am J Obstetrics and Gynecology* **1980**;138:383-390

37.Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab* **1983**;57(4):792-6.

38.**Kretser DM, Baker HWG.** Human Infertility: The male factor. *In Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology.* Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. Lippincott-Raven: New York. **1996**; 2031-61

39.**Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR.** Luteal phase defect: The sensivity and spesivity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril* **1994**;62:54

40.Preovulatory follicular size: a comparison of ultrasound and laparoscopic measurements. *Fertil Steril* **1980**;34(1):24-26



41. Morphological and functional relations of Graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements. *Br J Obstet Gynaecol* **1981**;88(2):81-90.

42. **Krynicky E, Kaminski P, Symanski R.** Comparison of hysterosalpingography with laparoscopy and chromopertubation. *J Am. Assoc. Gynec. Laparoscopy* **1996**;3(4):22-23

43. **Jette NT, Glass RH.** Prognostic value of the postcoital test. *Fertil Steril* **1972**;23:29-32

44. **Homer HA, Li TC, Cooke ID.** The septate uterus: review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* **2000**;73:1-14

45. **Kaufman RH, Adam E, Binder GL.** Upper genital tract changes and pregnancy outcome in offspring exposed in utero to diethylstilbestrol. *Am. J. Obstetrics Gynecology* **1980**;137:299-30

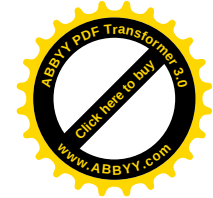
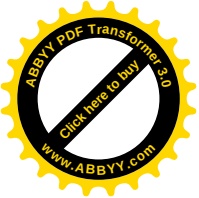
46. **Pal L, Shifren JL, Isaacson KB.** Outcome of IVF in DES-exposed daughters: experience in the 90's. *J Assis. Repro Gen* **1997**;14:513-517

47. **Richards PA, Richards PD, Tiltman AJ.** The ultrastructure of fibromyomatous myometrium and its relationship to infertility. *Human Reproduction Update* **1998**;4:520-525

48. **Vercellini P, Maddelena S, De Giorgi O.** Abdominal myomectomy for infertility: a comprehensive review. *Human Reproduction* **1998**;13:873-879

49. **Shalev J, Meizner I.** Predictive value of transvaginal sonography performed routine diagnostic hysteroscopy for evaluation of infertility. *Fertil Steril* **2000**;73:412-417

50. **Ismajovich B, Lidor A, Confino E, David MP.** Treatment of minimal and moderate intrauterine adhesions (Asherman's syndrome). *J Reprod Med* **1985**;30(10):769-72.



51. **Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO.** The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* **2004**; 89:2745-9.

52. **Stein IF, Leventhal ML.** Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstetrics and Gynecol.* **1935**; 29:181-91.

53. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PKOS Consensus Workshop Group. Revised **2003** consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, **2004**; 81:19-25.

54. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PKOS Consensus Workshop Group. Revised **2003** consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PKOS). *Hum Reprod* **2004**; 19:41-7.

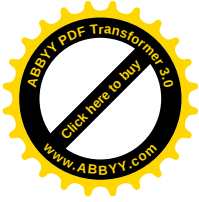
55. **Goldzieher JW, Green JA.** The polycystic ovary I. Clinical and histological features. *J Clin. Endocrinol Metab* **1961**;22:325-38.

56. **Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A.** Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* **1989**; 38:1165-74.

57. **Legro RS, Finegood D, Dunaif A.** A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **1998**; 83:2694-8

58. Amerikan Fertility Society classification of adnexal adhesions, distal tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, mullerin anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* **1988**;49:944-55.

59. **Hooghe MT, Debrock S, Hill AJ, Meuleman C.** Endometriosis and subfertility: Is the relationship Resolved? *Seminars in Reprod. Med* **2003**;21(2):243-253



60. **Surrey SE, Silverberg MK, Surrey WM, Schoolcraft BW.** Effect of prolonged GnRH –a therapy on the outcome of IVF-ET in patients with endometriosis. *Fertil Steril* **2002**;78:699-702

61. **Wong BC, Gillman NC, Oehninger S, Gibbons WE, Stadtmauer LA.** Reult of in vitro fertilization in patients with endometriomas: is surgical removal beneficial? *Am Obstet Gynecol* **2004**; 191:597-606.

62. **Exacoustos C, Zupi E, Amandio A.** Laparoscopic removal of endometriomas: sonographic evaluation of residual functioning ovarian tissue. *Am J Obstet Gynecol* **2004**;191:68-72.

63. **Pabucu R, Onalan G, Goktolga U, Kucuk T, Orhon E, Ceyhan T.** Aspiration of ovarian endometriomas before intrasytoplazmic sperm injection. *Fertil Steril* **2004**; 82: 70-711.

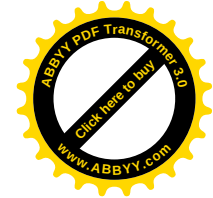
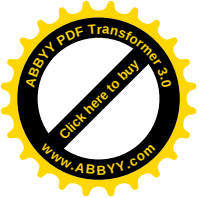
64. **Garcia Velasco JA, Mahutte NG, Corona J.** Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not imrove fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril* **2004**; 81:1194-1197.

65. **Templeton AA, Penney GC.** The incidence, characteristics, and prognosisof patients whose infertility is unexpained. *Fertil Steril* **1982**;37:175-82.

66. American Fertility Society. Investigations of the infertile couple. Birmingham, American Society for Reproductive Medicine **1992**.

67. **Collins JA, Corsignani PG.** Unexplained infertility: A review of diagnosis, prognosis, trearment efficacy and management. *Int J Gynecol Obstet* **1992**;39:267-75.

68. ESHRE Capri Workshop. Guidelines to the prevelance, diagnosis, treatment and management of infertility. *Hum Reprod* **1996**; 11:1775-807.



69. Fishel S, Aslam I, Lisi F, Rinaldi L, Timson J, Jacobson M, Gobetz L, Green S, Campbell A, Lisi R. Should ICSI be the treatment of choice for all cases of *in vitro* conception? *Hum. Reprod.* **2000**;15:1278-83.

70. The practice Committee of the American Society for reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* **2004**; 82:40-5

71. Kim AH, Adamson GD. Surgical treatment options for endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* **1999**; 42:633-44.

72. Winkel CA. Combined medical and surgical treatment of women with endometriosis. *Clin Obstet. Gynecol* **1999**;42:645-63.

73. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001;345:266-75.

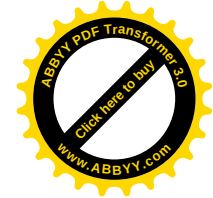
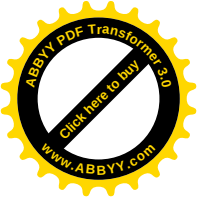
74. Bayer SR, Seibel MM, Saffan DS, Berger MJ, Taymor ML. Efficacy of danazol treatment for minimal endometriosis in infertile women: A prospective, randomized study. *J Reprod Med* **1988**;33:179-83

75. Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Hum Reprod* **1996**;11(9):1892-6.

76. Biljan MM, Buckett WM, Dean N, Philips SJ, Tan SL. The outcome of IVF-embryo transfer treatment in patients who develop three follicles or less. *Hum Reprod* **2000**;15(10):2140-4.

77. Mahutte NG, Arici A. Endometriosis and assisted reproductive technologies: are outcomes affected? *Curr Opin Obstet Gynecol* **2001**;13(3):275-9.

78. Simon C, Gutierrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarin JJ, Remohi J, Pellicer A. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from *in-vitro* fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* **1994**;9(4):725-9



79.**De Croo I, Van der Elst J, Everaert K, De Sutter P, Dhont M.** Fertilization, pregnancy and embryo implantation rates after ICSI in cases of obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* **2000**;15(6):1383-8.

80.**Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF.** Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* **1986**;67:604-6.

81.**Conway GS, Kaltass G, Patel A.** Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* **1996**;65:337-41.

82.**Van Steirtegham A, lice J, Nagy Z.** Use of assisted fertilization. *Hum Reprod* **1993**;8: 1784-1788.

83.**Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ.** Prognostic value of day 3 estradiol on in *vitro* fertilization outcome. *Fertil Steril* **1995**;64:1136-40

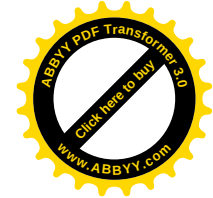
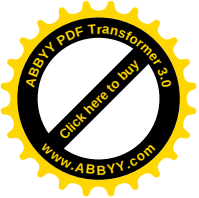
84.**Sigman M.** Assisted Reproductive tecnics and Male infertility. *The Urologic Clinics of North America* **1994**; 21:3, 505-515.

85.**Zeyneloğlu HB, Arici A, Olive DL.** Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in *vitro* fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* **1998**; 70:492-9.

86.**Camus E, Poncelet C, Goffinet F.** Pregnancy rates after in-v,tro fertilization in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx; a meta-analysis of published comparative studies. *Hum Reprod* **1999**; 14:1243-9.

87.**Mansour R, Aboulghar M, Serour GI.** Controversies in the surgical management of hydrosalpinx. *Curr Opin Obstet Gynecol* **2000**;12(4):297-301.

88.**Blacker CM, Diamond MP.** Pelvic adhesions and infertility. In: Infertility: A comprehensive text. Seibel MM (ed). 2. Baskı, Appleton & Lange, Connecticut, Amerika, **1997**; 655-68.



89. **Victoria Clay Wright, Jeani Chang, Gary Jeng, Michael Chen, Maurizio Macaluso**, Assisted Reproductive Technology Surveillance United States 2004. MMVR Surveillance Summaries, 2007; 56(SS06);1-22

90. **Victoria Clay Wright, Jeani Chang, Gary Jeng, Michael Chen, Maurizio Macaluso**, Assisted Reproductive Technology Surveillance United States 2005. MMVR Surveillance Summaries, 2008; 57(SS05);1-23

91. **Saswati Sunderam, Jeani Chang, Lisa Flowers, Aniket Kulkarni, Glenda Sentelle, Gary Jeng, Maurizio Macaluso**, Assisted Reproductive Technology Surveillance United States 2006. MMVR Surveillance Summaries, 2009; 58(SS05);1-25

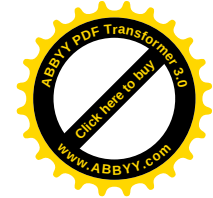
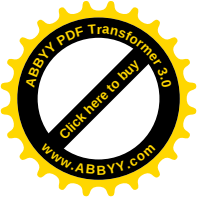
92. **Hourvitz A, Machtinger R, Maman E, Baum M, Dor J, Levron J**, Assisted reproduction in women over 40 years of age, Reproductive Biomedicine Online, Volume 19, Number 4, October 2009, 599-603(5)

93. **Schwartz D, Mayaux MJ**, Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands, New England Journal of Medicine, 1982 Feb 18;306(7):404-6.

94. **van Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, Habbema JD, te Velde ER, Karbaat J**. Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. British Medical Journal, 1991 Jun 8;302(6789):1361-5.

95. **Toya M, Saito H, Ohta N, Saito T, Kaneko T, Hiroi M**. Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* **2000**;73:344-50.

96. **Illera MJ, Juan L, Stewart CL, Cullinan E, Ruman J, Lessey BA**. *Effect of peritoneal fluid from women with endometriosis on implantation in the Mouse model.* *Fertil Steril* **2000**;74:41-8.



97. **K.D.Jones, C.J.G.Sutton**, *Pregnancy rates following ablative laparoscopic surgery for endometriomas*, Human Reproduction, March 2002, Vol. 17, No. 3, 782-785,

98. **Suganuma N, Wakahara Y, Ishida D, Asano M, Kitagawa T, Katsumata Y, Moriwaki T, Furuhashi M**. *Pretreatment for ovarian endometrial cyst before in vitro fertilization*, *Gynecol Obstet Invest*. 2002;54 Suppl 1:36-40; discussion 41-2

99. **Suzuki T, Izumi S, Matsubayashi H, Awaji H, Yoshikata K, Makino T**. *Impact of ovarian endometrioma on oocytes and pregnancy outcome in in vitro fertilization*, *Fertil Steril*. 2005 Apr;83(4):908-13.

100. **Pandian Z, Bhattacharya S, Ozturk O, Serour GI, Templeton A**. *Number of embryos for transfer following in-vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2.

101. **Baruffi RL, Mauri AL, Petersen CG, Nicoletti A, Pontes A, Oliveira JB, Franco JG Jr**. *Single-embryo transfer reduces clinical pregnancy rates and live births in fresh IVF and Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) cycles: a meta-analysis*. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009 Apr 23;7:36.

102. **Kably Ambe A, Estévez González S, Carballo Mondragón E, Durán Monterrosas L**. *Comparative analysis of pregnancy rate/captured oocytes in an in vitro fertilization program*, *Gynecol Obstet. Mex*. 2008 May;76(5):256-60.

103. **Yoldemir T, Fraser IS**. *The effect of retrieved oocyte count on pregnancy outcomes in an assisted reproduction program*, *Arch Gynecol Obstet*. 2010 Mar; 281(3):551-6.

104. **A. Nyboe Andersen¹, V. Goossens, A.P. Ferraretti, S. Bhattacharya, R. Felberbaum, J. de Mouzon, K.G. Nygren**, *Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE*, *Hum Reprod*. 2008 Apr;23(4):756-71.