T.C.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİL HASTALARIN IVF İLE TEDAVİSİNDE AKUPUNKTURUN YERİ

Songül Ece GÖNEN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Bünyamin BÖREKÇİ

Eş Danışman: Prof. Dr. Fatih AKÇAY

ERZURUM-2016

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 07.04.2016 tarih ve 1600086267 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Arş.Gör.Dr.Songül Ece GÖNEN`nin **"Açıklanamayan İnfertil Hastaların IVF ile Tedavisinde Akupunkturun Yeri"** konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 13 / 04 / 2016 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof.Dr.Metin İNGEÇ
Jüri Başkanı

Doç.Dr.Paşa ULUĞ
Jüri Üyesi

Prof.Dr.Bünyamin BÖREKÇİ
Jüri Üyesi

ONAY

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Araştırma Görevlilerinden dr. Songül Ece GÖNEN'e ait "Açıklanamayan İnfertil Hastaların IVF ile Tedavisinde Akupunkturun Yeri" isimli bilimsel tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 02.06.2015 tarih ve 04/13,B.30.2.ATA.0.0.1.00/30 sayılı, ayrıca Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi kurulunun 10.03.2015 tarih ve 02 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **vi**
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ ..... **vii**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **viii**
TEŞEKKÜR ..... **x**
ÖZET ..... **xi**
ABSTRACT ..... **xiii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Akupunktur **4**
2.1.1. AkupunkturunTarihçesi **4**
2.1.2. Akupunktur Noktaları **4**
2.1.3. Akupunktur Nasıl Etki Eder: **8**
2.1.3.1. Sübjektif Etkiler **8**
2.1.3.2. Objektif Etkiler **8**
2.1.4. Sinir Sistemi Üzerine Etkisi **8**
2.1.5. İmmün Sistem Üzerine Etkileri **9**
2.1.6. Metabolizma Üzerine Etkileri **9**
2.1.7. Gastrointestinal Sisteme Etkileri **10**
2.1.8. İğneleme Teknikleri **10**
2.1.8.1. Ağrı Sendromlu Hastalıklarda **10**
2.1.8.2. Hemipleji Rehabilitasyonunda **10**
2.1.8.3.Ruhsal Ve Psikolojik Hastalıkların Tedavisinde **10**
2.1.8.4. Obezite Tedavisinde Kullanımı **11**
2.1.8.5. İnfertilite Tedavisinde **11**
2.2. İnfertilite **11**
2.2.1.Giriş **11**
2.2.1.1. İnfertilite Nedenleri **13**
2.2.1.2. Erkek İnfertilitesi **13**

2.2.1.3. Kadın İnfertilitesi 15
2.2.1.3.1. Yaşla Azalan Fertilite Oranları, Fizyolojisi ve Mekanizması 15
2.2.1.3.2. Ovulatuar Bozukluklar 15
2.2.1.3.3. Hipogonadotropik Hipogonadizm 18
2.2.1.3.4. Hipergonadotropik Hipogonadizm 20
2.2.1.3.5.Tubo-Peritoneal İnfertilite 20
2.2.1.3.6. Pelvik Adezyonlar-Intrauterin Sineşiler 21
2.2.1.3.7.Pelvik İnflamatuar Hastalık 21
2.2.1.3.8. Pelvik Operasyonlar 22
2.2.1.3.9.Ekstragenital Orjinli Enfeksiyonlar 22
2.2.1.3.10. Genital Tüberküloz 22
2.2.1.3.11. Endometriozis 22
2.2.1.3.12. Tubal Nedenler 24
2.2.1.3.12.1. Tubal Polipler-Tubal Tıkanıklıklar 24
2.2.1.3.12.2. Hidrosalpinks 25
2.2.1.3.12.3.Servikal ve İmmünolojik İnfertilite 25
2.2.1.3.14. Diğer Nedenler 26
2.2.1.3.14.1. Konjenital Uterin Nedenler 26
2.2.1.3.14.2. Müllerian Anomalilerin Sınıflandırılması 26
2.3. Folikül ve Ovum Gelişimi: 29
2.4. Ovulasyon İndüksiyonu 29
2.5. Kontrollü Ovaryan Hiperstimulasyon 30
2.5.1. YÜT Siklusunda Tedavi Protokolü 38
2.5.1.1. Ovulasyonun Tetiklenmesi 39
2.5.1.2. Luteal Faz Desteği 39
2.6. Kontrollü Ovarian Hiperstimülasyonun Monitorizasyonu: 40
2.7. Folikül Aspirasyonu Nasıl Yapılır? 41
2.8. Oosit Kültürü 41
2.9.İn Vitro Gelişen Embriyolarda Kalite, Fragmantasyon, Gradeleme ve Transfer 42
3. OVER REZERVİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ 46
3.1. Over Rezervini Etkileyen Başlıca Nedenler 47
3.2. Over Rezervinin Değerlendirilmesi: 47

3.2.1.Yaş: 48
3.2.2. FSH: 48
3.2.3. E2: 48
3.2.4. Klomifen Sitrat Testi: 48
3.2.5. EFORT Test; Gonadotropin Stımulansı Cevap Testi: 49
3.2.6. GAST; GnRH Analoğu Stimulasyon Testi; 49
3.2.7. Over Volümü Ve Antral Folikül Sayısı: 49
3.2.8. Antimüllerian hormon (MİF) 49
4. NEDENİ BİLİNMEYEN İNFERTİLİTE 51
5. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ 54
5.1.Kadın Hastaların Değerlendirilmesi 54
5.1.1. Öykü ve fizik muayene 54
5.1.2. Labarotuar 54
5.1.3. İnfertil Kadınlarda Ultrason 54
5.1.4. Histerosalpingografi 54
5.1.5. Laparaskopi 55
5.1.6. Histeroskopi 55
5.1.7. Salin İnfüzyon Sonografisi (Sonohisterografi) 55
5.2.Erkek Hastaların Değerlendirilmesi 55
5.2.1. Tıbbi Anamnez 55
5.2.2. Fizik Muayene 56
5.2.3. Semen Analizi 56
5.2.4. Genetik testler 62
6. GEREÇ VE YÖNTEMLER 64
6.1. Çalışma Tasarımı 64
6.2. Örneklem Seçimi 64
6.2.1.Çalışmaya alınma kriterleri: 64
6.2.2.Çalışma alınmama kriterleri 65
7. VERİ ANALİZİ VE İSTATİSTİK 66
8. METOD 67

9. BULGULAR 69
10. TARTIŞMA 78
11. SONUÇ VE ÖNERİLER 82
KAYNAKLAR 83

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1.Uterin Anomali Tipleri 28
Tablo 2.2. Embriyon Değerlendirme Tablosu..... 44
Tablo 5.2. Semen Analizi: Referans değerler 57
Tablo 5.3. Klinik Tablo ile Testosteron, LH, FSH ve PRL İlişkileri..... 58
Tablo 9.1. Katılımcıların İn Vitro Fertilizasyon Öncesi Tanımlayıcı Değişkenleri 69
Tablo 9.2. Tanımlayıcı Numerik Değişkenlerin Karşılaştırılması..... 70
Tablo 9.3. Tanımlayıcı Kategorik Değişkenlerin Karşılaştırılması 71
Tablo 9.4. Vaka ve Kontrol Grubu Oransal ve İstatistiksel Beta Hcg Karşılaştırılması 71
Tablo.9.5. Veri Ortalamalarına Göre Beta Hcg Sonuçlarının Karşılaştırılması 72
Tablo 9.6. Embriyo Sayısı ve Beta Hcg Pozitifliği..... 72
Tablo 9.7. Gruplar Arası Primer Seconder İnfertilite ve Beta Hcg Karşılaştırılması 74

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Akupunktur Nokta ve Meridyenleri 1 5
Şekil 2.2. Akupunktur Nokta ve Meridyenleri 2 6
Şekil 2.3. Akupunktur Nokta ve Meridyenleri 3 7
Grafik 2.1. Hipotalamo-hipofizo-ovaryan aks daki hormonal değişiklikler 16
Grafik 2.2.Bir mesturel siklus boyunca bazal vucut ısısında oluşan değişimler 17
Grafik 9.1. transfer edilen embriyo sayısının, Beta hcg pozitifliği üzerindeki etkisi 73
Grafik 9.2. Her iki grup arası, transfer edilen embriyo sayıları açısından, B-hcg pozitifliği karşılaştırılması 74
Grafik 9.3. Gruplar arası Total Motil Sperm Sayısı dağılımı 75
Grafik 9.4. IVF sonrası gruplar arası gebelik elde edilme oranları 76

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH : Adrenokortikotropik Hormon

ACU :Akupunktur

AFS : American Fertility Society

AMH :Anti-Müllerian Hormon

BMI :Body Mass İndex

DES : Dietilstilbestrol

DNA : Deoksiribonükleik Asit

E2 : Estradiol

ET : Embriyo Transferi

FSH :Folikül Stimülan Hormon

GIFT : Gamete Intrafallopian Transfer

GnRH :Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

HCG :Human Chorionic Gonadotropin

HMG : Human Menopausal Gonadotropin

ICSI : Intracytopllasmic Sperm Injection

IGF2 : Immune growth factor 2

IUI : Intrauterine Insemination

IVF : In Vitro Fertilization

LH : Lüteinizan Hormon

NIH : National Institutes of Health

NK : Natural Killer

OHSS : Overian Hiperstimulasyon Sendromu

OPU : Oocyte Pick Up

PID : Pelvik İnflamatuar Hastalık

PKOS : Polikistik Over Sendromu

POST : Peritoneal Oocyte and Sperm Transfer

PZD : Partial Zona Dissection

SUZI : Subzonal Insemination

TBC : Tuberküloz

TET : Tubal Embriyo Transfer

TMSS : Total Motil Sperm Sayısı

TSH : Tiroid stimulan hormon

TVUSG : Transvajinal Ultrasonografi

USG :Ultrasonografi

ÜYTE : Üremeye Yardımcı Tedavi

VEGF : Vasculoendothelial Growth Factor

WHO : World Health Organization

YÜT : Yardımcı Üreme Teknikleri

ZIFT : Zygote Intrafallopian Transfer

β hCG : Beta Human Chorionik Gonadotropin

sa : Saat

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini bizlere aktarmak içinçaba ve hoşgörü sarf eden, mesleki, etik ve insani değerlerini her zaman örnek alacağım, sayın pek kıymetli hocam Prof.Dr. Bünyamin BÖREKÇİ' ye;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel ve manevi desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübeleriyle bana destek olan, çok kıymetlihocalarım; Prof. Dr.Metin İNGEÇ, Prof.Dr. Yakup KUMTEPE, Prof.Dr. Ragıp Atakan AL, Yrd. Doç.Dr. Mehmet YILMAZ, Yrd. Doç.Dr. E.Ömer YAPÇA'ya ve diğer hocalarıma;

Hastanemiz Biyokimya ABD' de görevli, ayrıca akupunktur konusunda uzmanlaşan sayın hocam Prof.Dr. Fatih AKÇAY' a ve tezimi hazırlarken yardım ve desteğini esirgemeyen Dr. Sultan ZORTUL' a, tezimin düzenlemesinde yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Müh. Sadık HOCAHAN'a,

Uzmanlık tezimin hazırlanmasına büyük katkıları olan hastanemiz infertilite bölümü ve diğer bölümler çalışanlarına,

Bana hayatımın her döneminde maddi ve manevi her açıdan destek olan, üzerimde sonsuz emekleri olan sevgili aileme sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. Songül Ece GÖNEN

ÖZET

1. AMAÇ

Günümüz toplumunda infertilite geniş kesimleri ilgilendiren bir sorun haline gelmiştir. Ayrıca stres, endişe ve depresyonun IVF başarısını azalttığı, öte yandan psikolojik desteğin başarı oranını arttırdığı gözlemlenmiştir. Akupunktur ise tam da bu aşamada yardımcı üreme teknikleri IVF tedavisi görecek hastaların yardımına koşan bir yöntem haline gelmiştir. Biz de bu çalışmada, akupunkturun IVF başarısına katkısını araştırmayı amaçladık.

2. METOD

Prospektif ve randomize olarak planlanan çalışmamıza, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nin bünyesinde yer alan tüp bebek merkezinde, nedeni bilinmeyen infertilite tanısı almış olan toplam 60 hasta dâhil edildi. Ovulasyon indiksiyonu için hastalara rFSH (Gonal-F®) hiperstimulasyonu engellemek içinde hastalara cetrorelix başlandı. Hastalara ovulasyon indiüksiyonu başlamadan önce adetinin 2. – 3. Günü transvajinal ultrasonografi ile endometrium kalınlığı ölçüldü ve antal folikül sayısı belirlendi. İndüksiyonun 2. – 5. günlerinden itibaren transvajinal ultrasonografi ile folikül boyutları, sayısı, serum estradiol seviyeleri 1-3 gün aralıklarla takip edildi. Önde gilen folükül 18 mm'e ulaştığında ya da iki adet 17 mm ve üzeri folikül izlendiğinde ovulasyonun tetiklenmesi için hCG (ovitrelle ®) uygulandı. Ovulasyon tetiklenmesini takiben 36-36 saat sonar OPU işlemi gerçekleştirildi. Hastalar her biri 30'ar kişi içeren iki gruba ayrıldı. Çalışma grubuna IVF ve akupunktur beraber uygulanırken kontol grubuna ise sadece IVF uygulandı. Hastalara embriyo transferinden bir saat önce,Çin tıbbında, infertile hastalarda uterin kan akımını arttırdığına ve anksiyolitik etkisi olduğğuna inanılan: Du4, Ren6, St36, Sp6, Sp8, Lr3, Du20, St29 noktalarına, transferden bir saat sonra ise Du4, Ren6, St36, Sp6, Sp10, Li4 noktalarına steril ve bilateral biçiminde intradermal iğneleme ile akupunktur yapıldı.

Embriyo transferinden 12 gün sonra β-hCG değeri ölçülerek, çalışmamızda araştırdığımız gebelik oluşumu sonuçları tespit edildi.

3. BULGULAR

Çalışmamızda 30 nedeni bilinmeyen infertil hastaya, embriyo transferinden bir saat önce ve sonra olmak üzere akupunktur uygulandı. Çalışmamızda karşılaştırdığımız iki grub arasında β-hCG pozitifliği açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark olmamasına ragmen; β-hCG pozitifliği çalışma grubunda %43,3, control grubunda %36,7 olarak bulunmuştur.

4-SONUÇ

Yaptığımız çalışma sonucunda, akupunktur yapılan IVF hastalarının gebelik oluşumu açısından başarı oranı, kontrol grubundan yüksek bulunmuştur; fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bunun sebeblerinden biri seçilen akupunktur prosedürü olabileceği gibi diğer bir nedense hasta sayısının yetersizliği olabilir. Sonuç olarak ilerki çalışmalarda daha büyük çalışma-kontrol grupları ve daha farklı akupunktur yöntemlerine duyabilir.

Yıl ,117 sayfa
Anahtar Kelimeler : infertilite,Akupunktur,IVF

ABSTRACT

1. AİM

Infertilityb is an important problem extensively concerning individuals in today's world. It has been observed that stress, anxiety and depression decrease in vitro fertilization success, but psychologica support increases IVF succes rate. At this point, acupuncture turns out tobe a very helpful method for patients who take IVF treatment with assisted reproductive techniques. In this study, we aimed to investigate the contribution of acupuncture to IVF sucsess rate.

2. METHOD

This randomly and prospectively designed study inclueds 60 patients diagnosed with unexplained infertility in IVF unit in Atatürk University Research Hospital. For ovulation induction, rFSH(Gonal-F) and for inhibition of hyperstimulation cetrorelix (cetrotide) were given to the patients. The endometrium thicness was measured by transvaginal ultrasonography in the 2th-3th days of menstruel bleeding before starting ovulation induction and antral follicle count was detected. Follicle sizes and counts, serum estradiol levels were determined by transvaginal ultrasonography at the 1th-3th day-intervals begining from 3th-5th days of the induction. Beta-HCG (ovitrelle^^) was injected to stimulate ovulation when front-runner follicle becomes 18mm diameter or when two or more follicles with diameter equal to or greater than 17 mm.Oocyte pick up procedure was applied after 34-36 hours following the stimulation of ovulation.

The patients were randomly divided into two groups, each having 30 subjects. The study group received IVF plus acupuncture and the control group recived only IVF. In the study group acupuncture with steril intradermal needles was applied to Du 4,Du 20,Ren 6,Pc 6,Sp 8,Liv 3 and St 29 points one hour before embryo transfer and, Du 4,Ren 6,St 36,Sp 6,Sp 10,Li 4 points one hour after embryo transfer. These points are belived to increase uterine blood flow and also have anxiolytic effects according to traditional Chinese medicine. The points were punctured bilaterally and stayed for 30 minutes and than carefully removed. The pregnancy outcome was evaluated 12 days after embryo transfer by measuring Beta HCG levels.

3. RESULTS

In this study acupuncture was applied to 30 patients with unexplained infertility one hour before and one hour after embryo transfer. In the statistical conperison, although there was no significant difference between the study and control groups in terms of Beta-HCG positivity; the positivity rate was 43,3% in the study group and 36,7% in the control group.

4. COUNCLUSION

The data of the present study reveoled that the success rate ın IVF application was higher ın the acupuncture-receiving group than in the control group; even this difference did not reach to any statistical significance. This may be attributed the acupuncture procedure or the small number of the groups. Therefor, further studies are needed with larger groups and another acupuncture procedures to clarify this condition.

2016, 117 pages
Keywords: Infertility, acupuncture, IVF

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, herhangi bir kontraseptif yöntem kullanmaksızın 1 yıllık aktif cinsel ilişkiye rağmen gebe kalınamaması olarak tanımlanmaktadır (US Congress Office of Technology Assesment 1988) (1).

İnfertilitenin toplumdaki sıklığı giderek artmakla birlikte şu an için oran yaklaşık %10 ila %15'dir (1). Tabi bu orana infertilite tanımının etkisi vardır ki bu tanım yukarda yapılmıştır ve bir yıllık korunmasız koitustan bahsedilmektedir.

Günümüzde infertil çiftlerin yardımına yardımcı üreme teknikleri koşmaktadır. İlk günkü kullanımlarından bugüne tüm dünyada yaklaşık 100.000 canlı doğum yardımcı üreme teknikleri kullanılarak elde edilmiştir. Günümüzde başta tüp bebek merkezlerinde olmak üzere kullanılan başlıca yardımcı üreme teknikleri; IUI (Intrauterin Insemination), IVF (In Vitro Fertilization), ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection), GIFT (Gamete Intrafallopian Transfer), ZIFT (Zygote Intrafallopian Transfer), PZD (Partial Zona Dissection), SUZI (Subzonal Insemination), TET (Tubal Embriyo Transfer) ve POST (Periyoneal Oocyte and Sperm Transfer)'u içerir.

İnfertilite nedenlerişu başlıklar ve yüzdeler altında toplanır; %35 male faktör, %35 tubal ve pelvik patolojiler, %15 ovulasyon bozukluğu, %10 sebebi bilinmeyen infertilite, %5 anatomik (tüm uterus, tuba, serviks ve diğer anatomik faktörler dâhil), enfeksiyöz ve diğer endokrin nedenler. Kadın infertilitesi sebepleri ise %40 ovulaslasyon bozukluğu, %40 tubal ve pelvik patoloji, %10 sebebi bilinmeyen infertilite, %10 diğer nedenlere (anatomik, enfeksiyöz, endokrin ve çevresel faktörler) bağlıdır (2).

Yardımcı üreme teknikleri ile başarılı gebelikler elde edilebilmesi için, disipliner ve ayrıntıcı sıkı bir çalışma gerekmektedir. Böylece çiftler hem kadın hem erkek olmak üzere her türlü sistemik muayeneye ek olarak duygu durumları ve özellikle anksiyete değerleri açısından detaylıca değerlendirilmeli; uygun tedavi ve yöntem seçilmeye çalışılmalıdır.

İnfertil çiftlerde spontan gebelik olasılığa da vardır. Bir yıllık infertilitesi olan çiftlerin yaklaşık yarısında takip eden bir yıl içinde spontan gebelik oluşur (2).

İnfertilitenin başlıca sebepleri bilinmekle birlikte, yukarda anlatıldığı üzere kalan %10 içerisinde değerlendirilen fakat diğer tüm nedenleri de agreve ettiği düşünülen psikososyal nedenlerin, infertilite sebepleri arasında bulunduğu kabul edilmekte ve bununla ilgili birçok çalışma yapılmaktadır.Tabiiki infertilitenin oluşumunda psikososyal sorunların da başlı başına bir neden olabileceği göz ardı edilmemelidir ve hatta psikososyal sorunların ve infertilitenin birbirini içinden çıkılması zor bir çıkmaza soktuğu da söylenebilir. Şöyle ki aralarındaki nedensellik birbirilerini etkilemeleri ve hatta agreve etmeleri açısından en basit olarak "infertilitenin tanı ve tedavi süresi dahi başlı başına bir psikososyal soruna neden olmaktadır" şeklinde örneklendirilebilir (3).

Yapılan çalışmalarda, infertil çiftlerin anksiyete ve depresyon oranlarının infertil olmayan çiftlere göre çok daha yüksek olduğu ve tüm bunların infertilitenin oluşumuna birçok açıdan (cinsel isteksizlik, cinsel işlev bozukluğu, anovulasyon ve hatta değişen hormonal parametreler vb.) sebep olduğu ortaya çıkarılmıştır (3).

Yani kısacası, stres, endişe ve depresyonun IVF başarısını azalttığı, öte yandan psikolojik desteğin başarı oranını arttırdığı gözlemlenmiştir. Çiftler IVF sikluslarını en az stresli dönemlerinde planlamalıdır. İşte akupunktur uygulamaları da tam bu aşamada kadın stres faktörlerini azaltmada ve anksiyeteyi gidermede, ayrıca uterin kan akımını ve blastokist implantasyonunu arttırarak (connexin 43 yolu ile) IVF başarısını arttırmaya yardımcı olmaya çalışmaktadır. Akupunktur yapılması ile kanda ve merkezi sinir sisteminde seviyesi yükselen endojen opioidlerin ve özellikle enkafelinlerin psikolojik ve ruhsal durumu düzenlemede etkili olduğu belirtilmektedir. Ayrıca zaten enkafalinlerin; anksiyete, depresyon ve konvulzyon tedavisinde etkileri olduğu bilinmektedir (4).

Ayrıca akupunktur uygulamaları ile merkezi sinir sisteminde seviyesi yükselen seratonin de bireye daha mutlu ve halinden memnun hissettirdiği, iştah ve sexuel dürtüleri normalleştirdiği ve psikomotor dengeyi sağlamaya yardımcı olduğu belirtilmiştir (5) ve hatta akupunkturun motor fonksiyonları iyileştirici etkisi olduğu göz önüne alınarak, facial paralizi ve hemipleji rehabilitasyonunda da kullanım yeri bulmuştur(6).Akapuktur uygulanması sonucu plazma seviyesi yükselen enkafalin ve

seratonin ruhsal ve psikolojik durumu düzenlediği gözlenmiştir. Bu etkileri göz önüne alınarak depresyon ve anksiyete tedavilerinde kullanım alanı bulmuştur(7).

Literaturde birçok rapor dışı kısırlık tedavisinde, akupunkturun olumlu etkileri iddia edilmiştir ve hatta yapılan çalışmalardan birçoğunda sonuçlar beklenmedik oranda, akupunktur uygulamasının yüksek implantasyon başarısı ile bağdaştığını göstermiştir (8).Paulus ve arkadaşları embriyo transfer gününde hastalara geleneksel manuel akapuncture uygulamasında bulunmuş ve uygulanmayan gruba göre akupunktur uygulananlarda gebelik oranında anlamlı artış gözlenmiştir (9).

Biz de Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinin bünyesinde yer alan tüp bebek merkezimizde,nedeni bilinmeyen infertilite hastalarımıza, embriyo transfergününe denk gelecek şekilde, işlemden bir saat önce ve sonrası akupunktur uygulaması yapıp, embriyo transfer gününde yapılan akupunkturun IVF sonuçları üzerine etki mekanizması ve olumlu etkilerini araştırmayı amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akupunktur

2.1.1. AkupunkturunTarihçesi

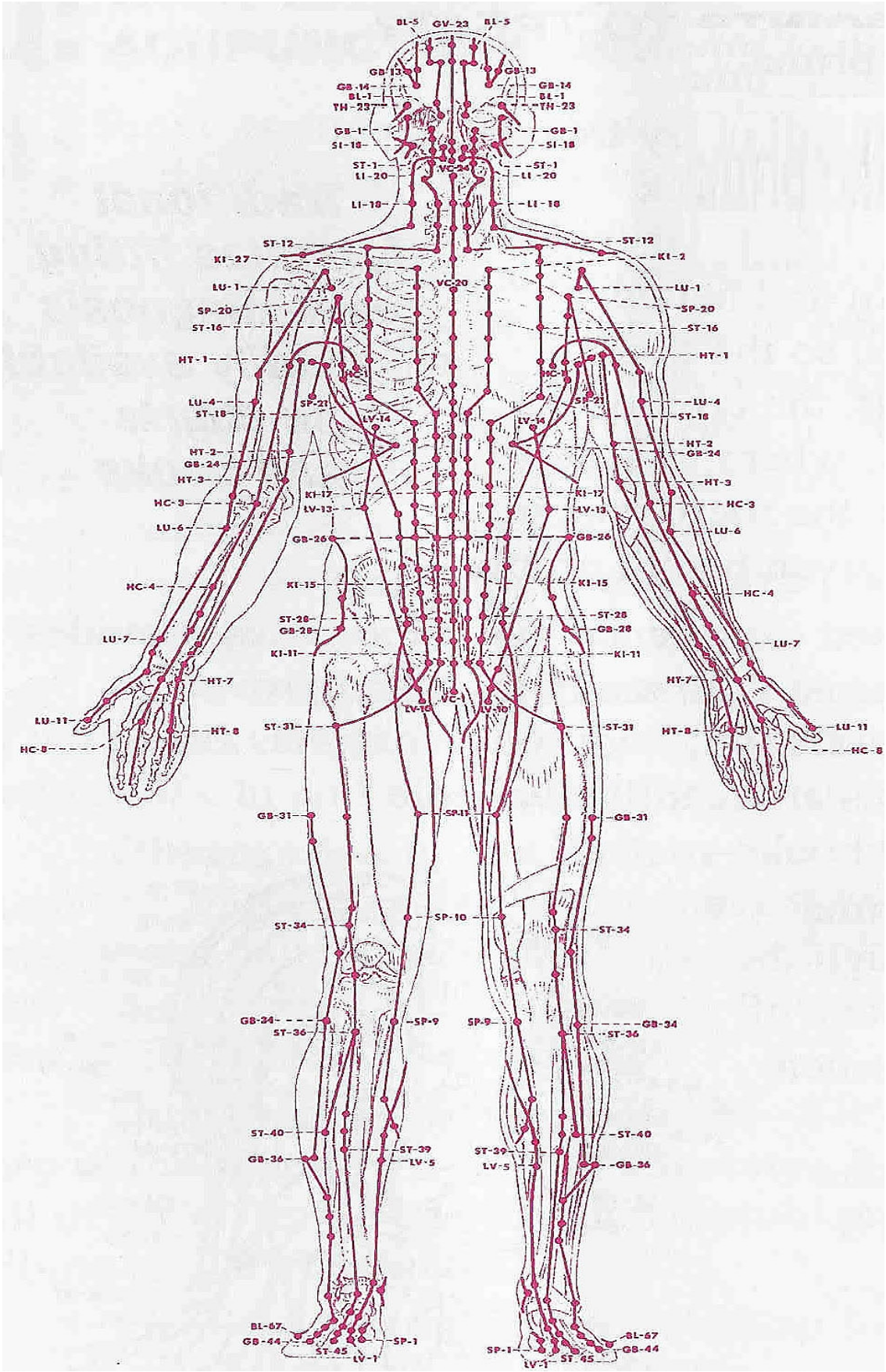
Akupunktur, tarihi geçmişi 3000 yıla dayanan, geleneksel bir Çin tıbbı yöntemidir (7). Bien adı verilen uygulama uzak doğuda taşların sivriltilerek derinin belli yerlerine batırılması ile yapılan bir çeşit tedavi yöntemi idi. Ayrıca ilk çağ kazılarında taş iğnelere de rastlanmıştır. M.Ö.1000'li yıllarda var olan Shang Hanedanlığına ait yazıtlarda akupunktur yöntemleriyle ilgili tıbbi terimler ve sunumlar yer almaktadır (10).Fakat Çin tıbbının hem pratik hem de teorik olarak asıl temelleri M.Ö. 206 ve M.S. 220 yılları arasında Han Hanedanlığı zamanına dayanır. Bunlardan bazıları akupunktur ile iğneleme yöntemleri, ying-yang, kanal teorileri ve beş element teorileridir (10).Akupunkturun Çin den dünyaya yayılımı ise 1965 yılındaki kültür devrimi ile başlar.

Bugün Avrupa'nın birçok ülkesinde akupunktur tıp fakültelerinde ders olarak anlatılmaktadır. Bunlardan en çok bilineni ise Viyana Tıp Fakültesi'nde Prof.Dr. Johannes Biscko tarafından kurulan akupunktur enstitüsüdür (11).

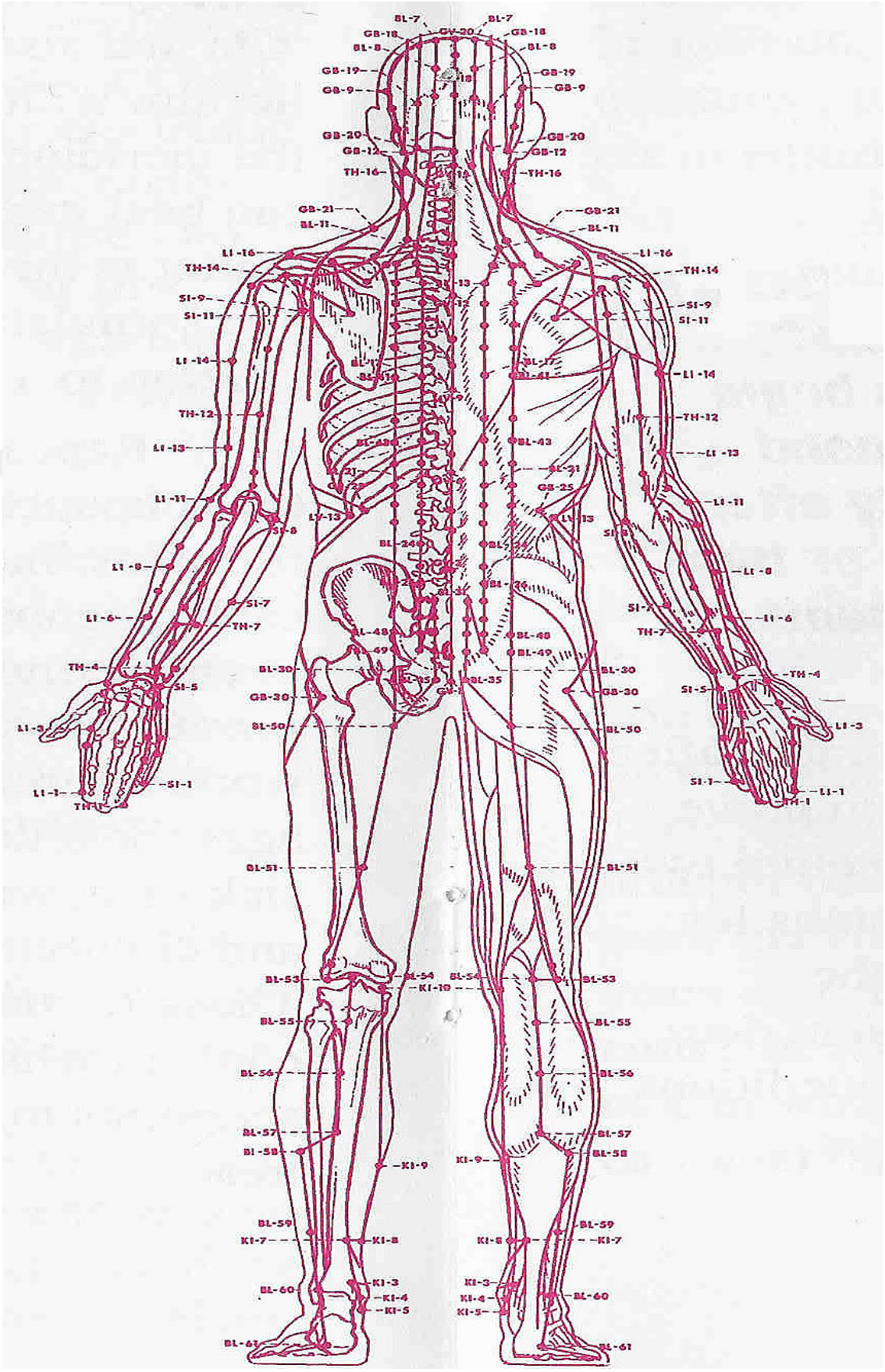
2.1.2. Akupunktur Noktaları

Pratikte ve teorikte akupunktur uygulamaları deri ve deri altı kas dokusuna yapılır ve hatta %80 kadarı tetik noktalar ile aynıdır (12). Bu noktalardan birçoğu ise muskuler motor noktalarıyla aynıdır (13) ve bu noktaların elektriksel direnci düşüktür (14). Düşük elektriksel dirence sahip olmalarından istinaden pratik kullanım için birçok cihaz geliştirilmiştir. Akupunktur tedavisinde uygulanan iğne çoğunlukla deride bulunan ve yavaş adapte olan reseptörleri uyarır. Örnek olarak P7 (D57) noktası iğnelenince golgi tendon veya basınç reseptörleri,P9 (D59), L11 (AC11),L1 (KB1) noktaları iğnelenince doku ve yine basınç reseptörleri,P6 (D56),L10 (AC10) noktalarında ise derin doku uyarımının sağlandığı görülmüştür(15).

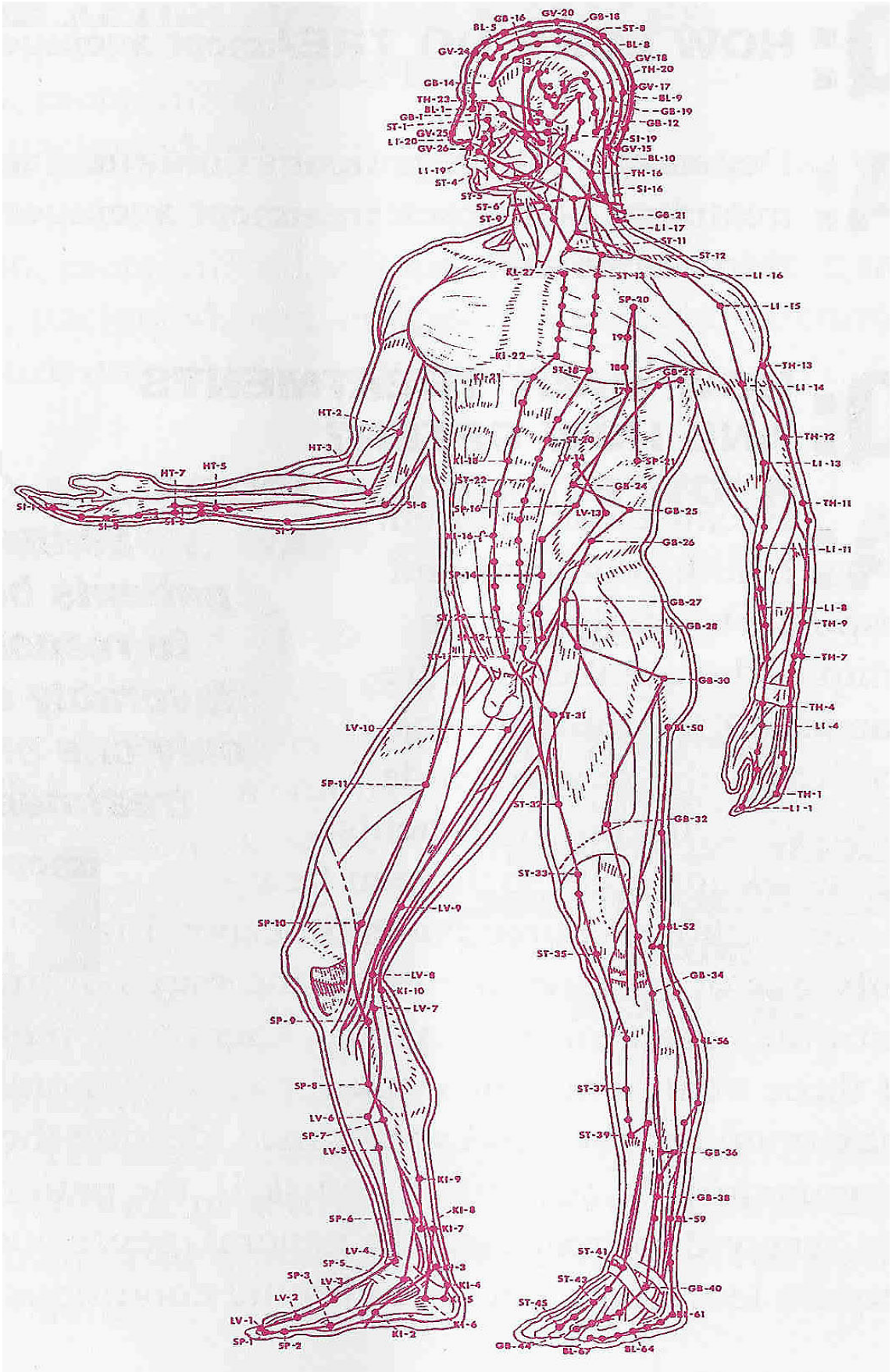
Tüm akupunktur noktalarının birleştirilmesi ile vücutta 12 çift ve 2 tek meridyen ortaya çıkar (16).



Şekil2.1. Akupunktur Nokta ve Meridyenleri 1 (226)



Şekil2.2. Akupunktur Nokta ve Meridyenleri 2 (226)



Şekil2.3. Akupunktur Nokta ve Meridyenleri 3 (226)

2.1.3. Akupunktur Nasıl Etki Eder:

Akupunktur iğnelemesine maruziyet ile 2 çeşit etki ortaya çıkar;

2.1.3.1. Sübjektif Etkiler

Çin tıbbı literatüründe "Deqi" olarak adlandırılan, iğne batırılmasıyla oluşan gerginlik, basınç, ısı ve acı hissi sübjektif etkiler arasına girmektedir(17).Ayrıca iğnenin batırıldığı noktada doku hasarı sonucu gelişen eritem de bir diğer sübjektif etkidir (18).

2.1.3.2. Objektif Etkiler

2.1.4. Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

Yapılan deneyler; insan (19) ve farelerde (20),akupunktur noktalarının akım verilerek uyarılması sonucu analjezi oluştuğunu göstermiştir. Bu analjezinin mekanizması ise beyin sapı retiküler formasyonda ve dorsal periaquaduktal gri bölgede nöronal aktivitenin inhibe olmasına bağlanmıştır ve hatta hipofizektomi yapılan deneklerde bu uygulamanın etkisini kaybettiği gösterilmiştir(21).

İğne ile akupunktur uygulanınca serbest sinir uçları yani ağrı reseptörleri aktive olur ve buna ek olarak ağrı kontrolünde etkili olan endojen opioidler salınır. Analjezi sağlayan nörotransmitterler beta endorfin, seratonin ve enkafalindir. Ve hatta rafe magnus, periaquaduktal gri madde ve periventriküler nukleuslardan köken alan liflerin çoğundan enkafalin salgılanır. Enkafalinin ise mevcut opioid reseptörleri içinden delta ve mü reseptörlerine afinitesi vardır(22).Mü reseptörlerine bağlanınca supraspinal, delta reseptörlerine bağlanınca ise spinal düzeyde analjezi sağlarlar. Elektro akupunkturun analjezik etkisi beta endorfinlerin hipofizden salgılanmasına yol açması (21) ve plazmada ve merkezi sinir sisteminde yüksek konsantrasyonlara çıkmasına bağlanmıştır (23,24). Ayrıca ACTH'nın da uygulama ile plazmada yükseldiği görülmüştür (25).Özelikle elektro akupunktur uygulamalarının yüksek beta endorfin düzeyleriyle ilgili olduğu ve analjezi tedavisinde daha etkin olduğu görülmüştür (26).Ayrıca elektro akupunktur etkisinin hipofizektomi (21) ve naloksan ile (27) kaldırılabildiği gözlenmiştir.

Akupunktur yapılması ile plazmada ve merkezi sinir sisteminde seviyesi yükselen endojen opioidlerin ve özellikle enkafelinlerin psikolojik ve ruhsal durumu

düzenlemede etkili olduğu belirtilmektedir. Ayrıca zaten enkafalinlerin; anksiyete, depresyon ve konvulzyon tedavisinde etkileri olduğu bilinmektedir(28).Akupunktur uygulamaları ile merkezi sinir sisteminde seviyesi yükselen seratonin de bireye daha mutlu ve halinden memnun hissettirdiği, iştah ve sexuel dürtüleri normalleştirdiği ve psikomotor dengeyi sağlamaya yardımcı olduğu belirtilmiştir (29) ve hatta akupunkturun motor fonxyonları iyileştirici etkisi olduğu göz önüne alınarak, facialparalizi ve hemipleji rehabilitasyonunda da kullanım yeri bulmuştur (30).

Bilim insanların akupunkturun esas etkisinin beyin tarafından düzenlendiği görüşüne ağırlık vermektedirler(31).Ayrıca elektro akupunktur uygulamasının sinir hücre aksiyon potansiyelini güçlü bir şekilde değiştirdiğini gösteren deneyler mevcuttur (24).

2.1.5. İmmün Sistem Üzerine Etkileri

Akupunktur immun sistem üzerine beta endorfin, metionin ve enkafalin üzerine yaptığı değişimlerle etki ettiği düşünülmektedir. Lökositler propiomelanokortinm-RNA'sına sahiptir ve öncül moleküllerden ACTH ve beta endorfin salgılayabilirler. Ayrıca immun savunma sistemi hücrelerinin birçoğunda endojen opioid reseptörleri bulunmuştur. İmmun sistem ve nöroendokrin sistemin opioid reseptörleri arasında da biokimyasal olarak uyum gözlenmiştir (32).Metionin ve enkafalin (ki bunlar alfa endorfinlerdir) antikor yapımında etkisi olduğu gözlenmiştir (33). Ayrıca metioninin yaşlı farelerde immun sistemi onardığı da gösterilmiştir. Yu ve arkadaşları fareler üzerinde çalışmış ve ST36 noktasına 3 gün, günde bir saat elektro akupunktur uygulayıp, bu uygulamanın dalak NK hücre aktivitesini, interferon gama ve interlökin 2 düzeylerini arttırdığı gözlenmiştir(34).

Akupunktur uygulamasının immun sistem üzerine etkileri plazmada seviyesi yükselen endojen opidlere bağlanmaktadır.

2.1.6. Metabolizma Üzerine Etkileri

Akupunktur uygulamaları ile seviyesi yükselen beta endorfinlerin lipolitik etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bununla ilgili tavşan deneyleri de mevcuttur (35). Diyabetik ratlarda REN12 (AD12) noktalarına yapılan elektro akupunkturun kan glikozu düşürücü etkisi olduğu gözlenmiştir. Bu etkisinde ise

plazmadaki beta endorfinin insulin düzeyini arttırıcı etkisinin rol oynadığı düşünülmektedir(36).

2.1.7. Gastrointestinal Sisteme Etkileri

Akupunktur uygulanmasından sonra yükselen beta endorfinlerin besin alımından sonra gastrik asit salgılanmasını inhibe ettiği gözlenmiştir (23) ve ayrıca kulak akupunkturu ile vagusun auricular dalının uyarılması sonucu ve mide düz kas tonusunu arttırdığıgibi bilgiler de mevcuttur (37).

2.1.8. İğneleme Teknikleri

2.1.8.1. Ağrı Sendromlu Hastalıklarda

Günümüzde ağrı kliniklerinin çoğunda, ağrı tedavi edici bir yöntem olarak akupunktur kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde neredeyse her bir yılda bir milyon ağrı sendromlu hastaya akupunktur uygulanmaktadır(38). Yapılan çalışmalarda Ahanen ve arkadaşları özellikle gerilim tipi kas ağrısında akupunktur uygulamasının uzun süreli (28 hafta kadar) etkili olduğunu gösterilmiştir; ek olarak trigeminal nevralji, fibromyalji, dismenore, osteoartrit ve postoperatif ağrılarda da etkili olduğu gözlenmiştir (39,40).

2.1.8.2. Hemipleji Rehabilitasyonunda

Wong ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda hemiplejik hastalar 2 gruba ayrılmış ve bir gruba sadece klasik ve kapsamlı rehabilitasyon verilirken diğer gruba ilaveten akupunktur uygulanmıştır. Akupunktur uygulanan grubun hastanede kalma süresinin kısaldığı ve nörolojik- fonksiyonel iyileşmenin hızlandığı görülmüştür(30).

2.1.8.3.Ruhsal Ve Psikolojik Hastalıkların Tedavisinde

Akapuktur uygulanması sonucu plazma seviyesi yükselen enkafalin ve seratonin ruhsal ve psikolojik durumu düzenlediği gözlenmiştir. Bu etkileri göz önüne alınarak depresyon ve anksiyete tedavilerinde kullanım alanı bulmuştur (7).

2.1.8.4. Obezite Tedavisinde Kullanımı

Akupunktur uygulamalarının obezite tedavisinde, metabolizma ve iştah üzerine çok yönlü etkileri gösterilmiştir (41).Asamoto ve Tokoshige özellikle kulak akupunkturunun açlık hissinin kontrolüne yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir (42).Ayrıca yine kulağa uygulanan akupunkturun vagus sinirinin auricular dalını uyardığı ve iştahı baskıladığı gösterilmiştir (37).

2.1.8.5. İnfertilite Tedavisinde

Literaturde birçok rapor dışı kısırlık tedavisinde, akupunkturun olumlu etkileri iddia edilmiştir, ancak bunlardan sadece birkaç tanesi, titizlikle yürütülen prospektif-randomize çalışmalardır (43).

Bu prospektif randomize çalışmalarda; Stenor-Victom ve ark. oosit aspirasyonu sırasında hastaya anestetik madde yerine elektro-akupunktur uygulanması ya da bir anestezik madde olan alfentanil uygulanmasını karşılaştırmıştır. Sonuçlar beklenmedik oranda, akupunktur uygulamasının yüksek implantasyon başarısı ile bağdaştığını göstermiştir (44).

Daha sonra ise Paulus ve ark.embriyo transfer gününde hastalara geleneksel manuel akapuncture uygulamasında bulunmuş ve uygulanmayan gruba göre akupunktur uygulananlarda gebelik oranında anlamı artış gözlenmiştir.

Oosit toplama ya da embriyo transfer gününde yapılan akupunkturun etki mekanizması ve olumlu etkileri ise; embriyo kanlanmasını ve böylece kalitesini arttırarak endometrial koşulları implantasyon için optimize etmektir(45,46).

2.2. İnfertilite

2.2.1.Giriş

İnfertilite, herhangi bir kontraseptif yöntem kullanmaksızın bir yıllık aktif cinsel ilişkiye rağmen gebe kalınamaması olarak tanımlanmaktadır (US Congress Office of Tecnology Assesment 1988). Üreme yaş grubundaki çiftlerin %10-15'i bu durumdan etkilenmektedir (1). İnfertilite tanımı primer ve sekonder olmak üzere 2 büyük gruba ayrılabilir ve primer infertilite daha önce hiçbir şekilde gebeliğe bağlı hcg pozitifliğinin oluşmadığı durumları, sekonder infertilite ise daha önce en az bir

kez, sağlıklı ya da patolojik gebe kalmış olmayı içerir. İnfertilite nedenleri kabaca; kadın faktörleri (%46,7), erkek faktörleri (%19) ya da hem kadın hem erkek faktörlerini beraberce içeren infertilite (%18,2) ve nedeni bilinmeyen infertilite (%16,1) olarak sınıflanabilir (47).Bunlara ek olarak fekundabilite ve fekundite kavramlarının da infertiliteyi anlatmak ve anlamak için bilinmesi gerekmektedir. Fekundabilite tek bir mensturel siklusda gebe kalabilme oranını ifade eder ve sağlıklı çiftlerde bu oran %25'dir.Fekundite ise yine aynı zaman aralığında canlı bir doğum elde edilebilme olarak tanımlanır. Yani anlaşılacağı üzere, düzenli cinsel ilişkiye rağmen bir yıllık süreç ve sonrası için fekundabilite oranı, gebeliğin oluşmadığı siklus sayısıyla ters orantılıdır (48,49). Tam da bu aşamada kliniklere başvuran infertil çiftlerin yardımına, yardımcı üreme teknikleri koşmaktadır.

İlk günkü kullanımlarından bugüne tüm dünyada yaklaşık 100000 canlı doğum yardımcı üreme teknikleri kullanılarak elde edilmiştir.Günümüzde başta tüp bebek merkezlerinde olmak üzere, kullanılan başlıca yardımcı üreme teknikleri; IUI (Intrauterin Insemination), IVF (In Vitro Fertilization), ICSI (Intracytopllasmic Sperm Injection), GIFT (Gamete Intrafallopian Transfer), ZIFT (Zygote Intrafallopian Transfer), PZD (Partial Zona Dissection), SUZI (Subzonal Insemination), TET (Tubal Embriyo Transfer) ve POST (Peritoneal Oocyte and Sperm Transfer)'u içerir.

İlk defa kullanılmaya başlandığı günden bu yana yardımcı üreme teknikleri, adeta yaklaşık 120 yıl içerisinde hızlı bir evrim geçirmiş ve ilerlemiştir.1890'larda tavşanlar kullanılarak yapılan deneylerle başlayan embriyo transferleri, günümüzde invitro fertilizasyonla insanların fertilite potansiyellerini arttırmaya yönelik kullanılır hale gelmiştir. İnsan oositleriyle yapılan ilk invitro fertilizasyon 1969 yılında Edwards ve ark.(50) tarafından gerçekleştirilmiştir. Akabinde 1976 yılında yine Edwards ve Staptoe tarafından gerçekleştirilen ilk başarılı IVF ile bir ektopik gebelik elde edilmiş ve nihayet 1978 yılında yine aynı ekip tarafından Cambrige de Laoise Brown adlı ilk sağlıklı bebek IVF yöntemi kullanılarak dünyaya gelmiştir (50).

Yardımcı üreme teknikleri ile başarılı gebelikler elde edilebilmesi için, disipliner ve ayrıntıcı sıkı bir çalışma gerekmektedir. Böylece çiftler hem kadın hem erkek olmak üzere detaylıca değerlendirilmeli, uygun tedavi ve yöntem seçilmeye

çalışılmalıdır. Başvuran çiftlerde değerlendirilmesi gereken en önemli parametrelerden ilki ise over rezervidir.

İnfertil çiftlerde spontan gebelik olasılığı da vardır. Bir yıllık infertilitesi olan çiftlerin yaklaşık yarısında takip eden bir yıl içinde spontan gebelik oluşur (2). Doğum kontrol yöntemi kullanmayan sağlıklı çiftlerin %57'si ilk 3 ayda, %72'si 6 ay içinde, %85'i 1 yılda, %93'ü ise 2 yılda sağlıklı gebelik elde edebilmiştir.%7-15'lik bir popülasyonda ise gebelik elde etmek daha uzun zaman almakta ya da hiç gebelik oluşmamaktadır(2).

İnfertil çiftlere yaklaşımda öncelikli olarak 2 temel amaca ulaşmak hedeflenmelidir; bunlardan ilki infertilitenin nedenini saptamak ikincisi ise mümkün olan en kısa sürede çözüme ulaşmak olmalıdır. Tabi bu sırada hem çocuk sahibi olamamaktan hem de tedaviden kaynaklanan stresörler nedeniyle infertil çift oldukça gergin ve endişeli olacaktır. Tedavi sürecinde bu duygu durum bozuklukları ve anksiyete nedeniyle de çift gerek psikiyatrik gerekse akupunktur gibi yardımcı tekniklerle desteklenmelidir.

2.2.1.1. İnfertilite Nedenleri

İnfertilite nedenleri şu başlıklar ve yüzdeler altında toplanır; %35 male faktör, %35 tubal ve pelvik patolojiler, %15 ovulasyon bozukluğu, %10 sebebi bilinmeyen infertilite, %5 anatomik (tüm uterus, tuba, serviks ve diğer anatomik faktörler dâhil), enfeksiyöz ve diğer endokrin nedenler. Kadın infertilitesi sebepleri ise %40 ovulaslasyon bozukluğu, %40 tubal ve pelvik patoloji, %10 sebebi bilinmeyen infertilite, %10 diğer nedenler (Anatomik, enfeksiyöz, endokrin, çevresel faktörlere) bağlıdır (2). Araştırmanın başında erkek faktörlerinin incelenmesi için semen analizi ve gerekirse genetik ve testis biyopsi örneklemesi, infertiliteye neden ya da nedenlerden biri erkek faktörü ise sonuca daha kısa sürede ulaşmaya yardımcı olur.

2.2.1.2. Erkek İnfertilitesi

Tek başına değerlendirildiğinde, toplumda infertilitenin 1/3'ü erkek kaynaklı iken diğer 1/3'üne ise erkek ve kadın birlikte neden olmaktadır. Yani infertil çiftlerin neredeyse yarısında erkek faktörü rol oynar. Erkek infertilitesi multisistemik bir biçimde, organik ya da ruhsal tüm sıkıntılar dâhil edilerek geniş bir anamnez ile

araştırılmaya başlanmalı, ürogenital ve fizik değerlendirme sonrası noninvazif yöntemlerden başlanarak laboratuar incelemelerle semen analizi yapılmalıdır. Bu analiz ise 3 günlük cinsel kaçınma sonrası elde edilen semenin en fazla 2 saat içerisinde incelenmesi ile elde edilir (51). Burda analiz edilen konsantrasyon ve motilite WHO veya Kruger kriterlerine göre değerlendirilmektedir.

WHO Kriterlerine Göre Standart Semen Analizi Bulguları:

Parametre	WHO 1999	WHO 2010
Semen hacmi (mL)	≥2	1,5
Toplam sperm (10^6 /ejakulate)	40	39 (33–46)
Sperm sayısı/ ml (10^6 / ml)	20	15 (12–16)
Total motilite (a+b) (%)	>50	40 (38–42)
Hızlı ileri hareketli,%	25	32 (31–34)
Vitalite (canlı spermatozoa, %)	75	58 (55–63)
Sperm morfoloji (normal form, %)		4 (3.0–4.0)
pH	≥ 7.2	≥7.2
Peroxidaz-pozitif lökosit (10^6 /ml)	<1.0	<1.0

(146)

Kruger'e göre normal morfoloji %4'den az, %4-14 ve %14 den fazla olarak sınıflandırılmaktadır. Normal morfoloji %4'den az olduğuna IVF ile her oosit başına fertilizasyon oranı %7,6 iken, %14'den büyük olanlarda oran %63,9'a yükselmektedir (52).

2.2.1.3. Kadın İnfertilitesi

2.2.1.3.1. Yaşla Azalan Fertilite Oranları, Fizyolojisi ve Mekanizması

Fetal yaşamda germ hücreleri hızlı bir mitoz geçirerek yaklaşık18. gebelik haftasında sayılarını 6-7 milyon oogoniaya çıkarmaktadır. Bu noktadan sonra germ hücre popülasyonunda gen ilişkili apoptozis ile hızlı bir azalma olur (53).

Birinci mayoz sonrası oosit oluştuktan sonra germ hücre sayısı doğumda 1-2 milyona, pubertede ise 300-500'bine düşer. Geri kalan yaşamın 40 yılında ise sadece 400-500 bin oosit kalıp, gerisi atreziye uğrar. Foliküler kayıp hızı 37-38 yaşına kadar sabittir fakat menopoz öncesi 10-15 yılda hızlanır. Menopozda ise artık 1000'den az sayıda folikül kalmıştır (54,55).

Yaşla birlikte luteal faz süresi ve LH düzeyi değişmezken, FSH düzeyleri arttıkça foliküler faz kısalır. Yani siklus sayısı aynıyken, süresi azalır (56).FSH düzeyi artıp FSH'nın foliküler gelişimi uyarması ile erken dönemlerde estrodiol düzeyleri de yükselir (57).Fakat bu yüksek E2 düzeylerinin asıl sorumlusu seçilen foliküllerden kaynaklanmaktan ziyade, dominant folikülün erken seçilmesi sonucu oluşmaktadır(58,59).

Yapılan çalışmalar yaş arttıkça sayıları zaten azalmış olan foliküllerin gonadotropin duyarlılıklarının da azaldığını göstermiştir. Buna rağmen, foliküllerden salınan, maturiteyi sağlamakla görevli e2 düzeyinin yaş arttıkça değişmediği gözlenmiştir (60).Yaşlı ve ovule bayanların genç ve mensturasyon gören bayanlardan farkı ise sikluslarının daha kısa ve sık olmasıdır. Yani foliküllerdeki gonadotropin duyarlılığı azalsa da FSH'nın artan değerleri bunu ileri yaşlarda kompanze etmektedir. Buradan da şu sonuca varılabilir ki yaşla birlikte azalan fertilite ve gebelik kayıpları daha çok foliküllerinde yaşlanması ve artan anoploidiye ve özellikle mayoz evresinde oluşan iğne formasyon ve fonksiyonundaki bozukluklara sekonderdir (61).

2.2.1.3.2. Ovulatuar Bozukluklar

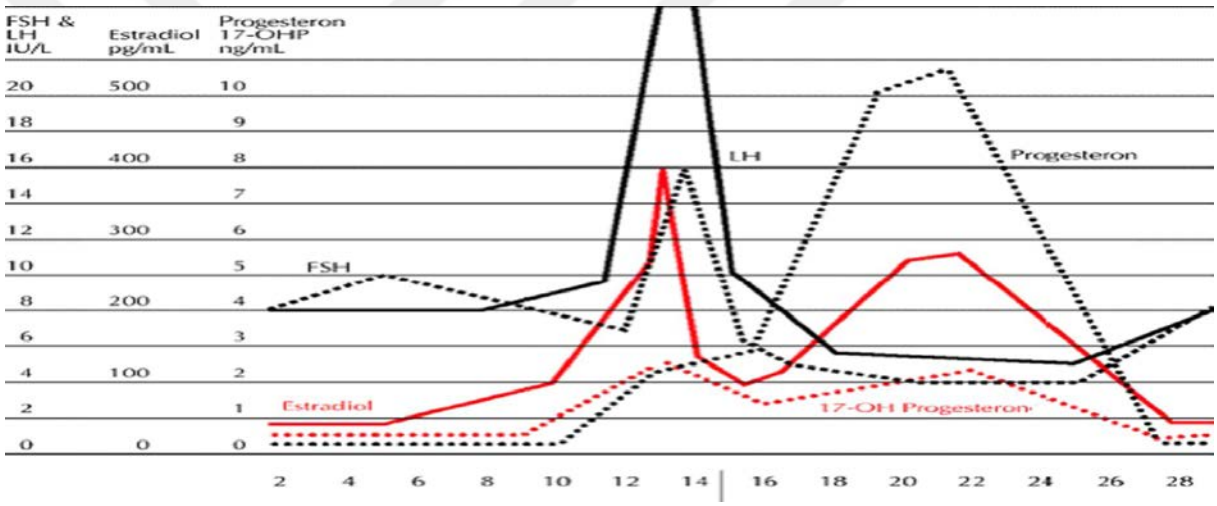
Başarılı bir ovulasyon için hipotalamus, hipofiz ve ovaryan aksın kusursuz işlemesi gerekmektedir, zincirdeki herhangi bir kırılma ya da eksiklik, başarısız ovulasyonla sonuçlanmaktadır ki bu da kendini adet görmeme ya da düzensiz adet

görme olarak gösterir. İnfertil hastada öncelikli olarak araştırılması gereken ovulasyonun olup olmadığıdır. Anovulasyonya da ovulatur anormallik şüphesi varlığında akla gelmesi gereken patolojiler, ilerleyen paragraflarda anlatılmıştır.

Ovulasyonun tespiti için kullanılan bazı yöntemler:

a) Öykü:21-35 gün aralığında düzenli siklusların varlığı ve de premenstürel ya da mensturel, göğüslerde ağrı ve hassasiyet, dismenore gibi bulgular ovulasyona delalet eder.

b) LH (lüteinizan hormon) Monitorizasyonu: Ovulasyon LH yükselmeye başladıktan 34-36,tepe noktasına ulaştıktan ise ortalama 11 saat sonra vukuu bulur, yani LH takip edilerek ovulasyonun varlığı ya da yokluğu anlaşılabilir



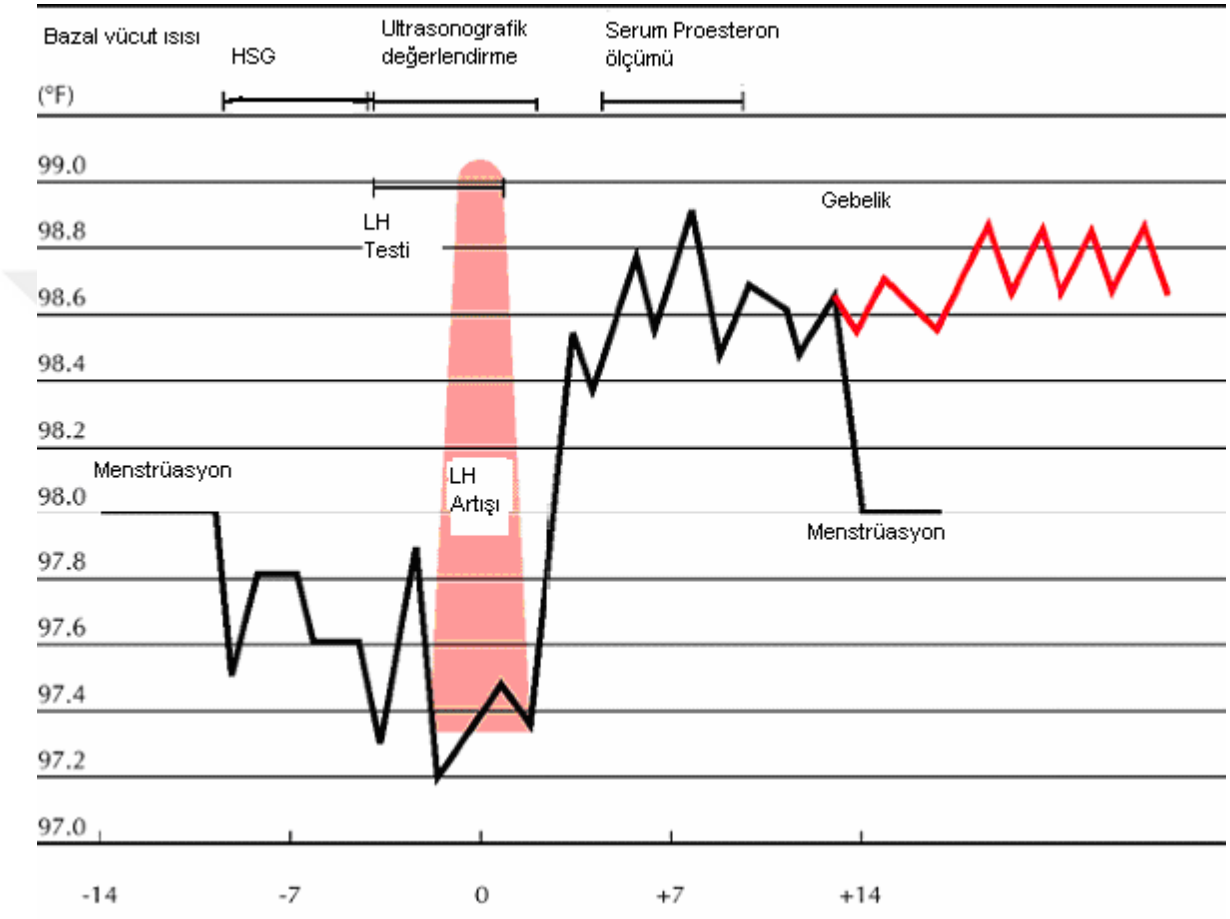
Grafik 2.1. Hipotalamo-hipofizo-ovaryan aks daki hormonal değişiklikler

c) Bazal Vücut Isısı Ölçümü: Ölçüm, siklusun ilk gününden başlanarak, her sabah aynı saatte yataktan kalmadan yapılan vücut bazal ısısı ölçümünün not edilmesi ile yapılır.

Normal düzeyi 36,5 derece olan vücut ısısı ovulasyondan sonra progesteronun yükselmesi ile yaklaşık 0,2-0,3 derece artar ve post ovulatuar yaklaşık 10 gün bu yükseklikte devam eder, yani tüm bir siklus boyunca ölçülen bazal vücut ısısı bifazik dalgalanma gösterir.

Eğer siklus boyunca grafi monofazik bir düzen çiziyorsa anovulasyonun, yükselme eğilimi 10 günden az sürüyorsa kesin olmamakla birlikte Luteal faz yetmezliğinin göstergesi kabul edilir.

Bir mensturel siklus boyunca bazal vücutısısında oluşan değişimlerin grafiği aşağıdaki gibidir(Grafik 2.2):



Grafik 2.2. Bir mensturel siklus boyunca bazal vücutısısında oluşan değişimler

d) Midluteal Serum Progesteron Ölçümü:Oosit ovulasyonundan sonra geriye kalan corpus luteumun granuloza hücreleri, LH etkisi ile luteinize olarak progesteron salgılamaya başlar. Salgılanan bu progesteronun miktarı midlutel dönemde pik yapar (62) ve midluteal dönemde yapılan ölçümde progesteron değeri 3ng/ml nin üzerinde ise bu ovulasyonu gösterir (63).

e) Endometrial Biyopsi:Luteal dönemin sonlarında, beklenen siklusdan ise 2-3 gün önce alınan endometrial biyopside proliferasyonun gösterilmemesi, anovulasyon lehinedir(62).

f) Ultrasonografik Monitörizasyon: Sıralı olarak bakılan usg'lerde; antralfoliküller, ovulasyonve corpus luteum saptanabilir.

Siklusun 3. günü TVUSG ile overler değerlendirilmelidir (64).

Siklusun 5-7. günü dominant folikül seçilir ve ovulasyona kadar günde 1-4 mm büyüme gözlenir.

Ovulasyon genelde folikül 21-23 mm çapa ulaştığında gerçekleşir (65).

Word Health Organization(WHO) anovulasyon-oligomenoreli hastaları 7 gruba ayırır:

Anovulasyon-oligomenore sınıflaması (62)

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 hiperprolaktinemik infertil kadınlar.

6. Grup 6: Hipotalamo-Hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olmayan hiperprolaktinemik infertil kadınlar.

7. Grup 7: Hipotalamo-Hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan,normoprolaktinemik infertil kadınlar.

2.2.1.3.3. Hipogonadotropik Hipogonadizm

Hipogonadotropik hipogonadizm; hipotalamusdan yetersiz GnRH sekresyon ya da üretiminin söz konusu olduğu ya da hipofiz (pituiter bez) den yetersiz gonadotropin salınımı sonucu gelişen bir durumdur.

Anamnezde; kilo kaybı ve malnutrisyon sorgulanmalıdır ayrıca fizyolojik puberte gecikmesi, Kallmann sendromu, santral sinir sistemi tümörleri ve hipotalamik/hipofizer disfonksiyon durumlarında görülebilir. En sık izlenen formu; fizyolojik gecikme (fizyolojik ve konstitüsyonel puberte gecikmesi)'dir.

GnRH salgılanmasının izole eksikliğine sebep veren otozomal dominant bir hastalık olan Kallmann sendromuna ise koku alma eksikliği ve renk körlüğü eşlik eder (62).

Polikistik Over Sendromu

Üreme çağındaki bayanlarda en sık gözlenen endokrin patoloji olan PKOS, anovulatuar infertilitenin de en sık nedenidir.

PKOS sadece ovulasyon bozukluğu değildir. Aksine multisistemik reprodüktif bir hastalık olup sıklıkla kendisine tip2 Diabetes Mellitus, dislipidemi ve kardiovasküler hastalıkların toplamı olan bir metabolik sendrom eşlik eder. Ayrıca uzun dönemde endometrium CA riskinde de artış söz konusudur. PKOS prevalansı yaklaşık %6-8'dir (67).

İlk kez 1935 yılında yedi hastadan oluşan bir seride polikistik overler ve amenore birlikteliği şeklinde Stein Leventhal tarafından rapor edilmiştir (68).

PKOS tanı kriterleri 1990 yılında National Institutes of Health (NIH) tarafından düzenlenmiştir (66) ki bunlar:

1. Kronik anovulasyon

2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesidir.

Roterdam tanı kriterleri ise 2003 yılında NIH kriterlerinin yeniden düzenlenmesi ile oluşturulmuştur, sendromun tanısının aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile konulması önerilmiştir (68,67).

Rotterdam tanı kriterleri: (68,67).

1. Oligo-anovulasyon

2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları

3. USG'de Polikistik over görünümünün mevcut olması ve diğer etyolojik nedenlerin ekarteedilmesi PKOS karşımıza genelde; infertilite, peripubertal dönemden itibaren başlayan menstruel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterin kanama),ve hiperandrojenizm bulguları (hirşutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ile çıkar (68).

PKOS'a %50-60 obezite eşlik eder (69,70)LH düzeylerinde ve LH/FSH oranında artış gözlenebilir ayrıca neredeyse %25-60 vakada hiperinsülinemi ve insülin direnci gözlenebilir (70,71).

Ultrasonografide 2-9 mm çaplı, 12 yada daha çok sayıda folikül olması ve/veya yüksek over volümü (>10ml) polikistik over olarak adlandırılır (68,67). Bahsedilen verilerin tek overde olması yeterlidir. Hastalığın etyo-patogenezi tam olarak bilinmediği için, tedavi de semptomatiktir.

Bu nedenle tedavide amaç; hiperandrojenizmin kontrol altına alınmaya çalışılması, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve infertilitenin çözülmesi şeklinde özetlenebilir.

2.2.1.3.4. Hipergonadotropik Hipogonadizm

Hipergonadotropik hipogonadizm de FSH seviyeleri artmıştır (>20mIU/ml) ve bu ovaryan yetmezlik göstergesidir. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir.

Hastalığın saptandığı yaş 30 ve altında ise karyotip tayini yapılmalıdır. En sık nedeni Turner Sendromu' dur. Yaşlı populasyonda ise FSH'nın artışı overlerin yaşlanmasını ve perimenapozu gösterir(72).

Sekonder amenoreli prematür ovaryan yetmezlikli kadınlarda kromozomal anomali oranı %2-5 arasında olduğu düşünülmektedir. Eğer Y kromozomu varsa gonadların kaldırılması gerekir.Erişkilerde en sık ovaryen yetmezlik nedeni otoimmün nedenlerdir (74).

2.2.1.3.5.Tubo-Peritoneal İnfertilite

Kadın kaynaklı infertilitenin %20-40'ından sorumludur (74,75). HSG (histerosalpingofrafi) tubal geçişi değerlendirmek için kullanılan en sık yöntem olup, siklusun 6-10.günleri arasında yapılır, sensitivitesi %80 iken spesifitesi %90'a yakındır (76). Alınan sonuç bilateral tubal patoloji lehine ise ileri tetkik gerekir ki periton ve salpenks kaynaklı patolojilerin değerlendirilmesinde en iyi yöntem laparoskopidir. Tubal faktörlerin tedavisi cerrahi olmakla beraber,YÜT deki başarı oranın artmasıyla tubal faktörlere cerrahi yaklaşım giderek azalmaktadır (77).

Salpenkslerle ilgili infertilite nedenlerinden bir kaçı:

1. Pelvik Adezyonlar
2. Pelvik İnflamatuar Hastalık (PID)
3. Pelvik Operasyonlar
4. Ekstragenital Orjinli Enfeksiyonlar
5. Genital Tüberküloz (TBC)
6. Endometriozis
7. Tubal Nedenler

♦Tubal Polipler (sadece tubal infertiliteye neden olur)

♦ Hidrosalpinks

2.2.1.3.6. Pelvik Adezyonlar-Intrauterin Sineşiler

Organ yüzeylerini anormal olarak birleştiren, içinde vaskülarizasyonun da olabileceği fibröz doku olarak tanımlanmaktadır. Etyolojisinde; enfeksiyon, kimyasal irritasyon, cerrahi, endometriozise bağlı travma sonrası oluşan adezyonlar vardır (78).

Günümüzde halen adezyon oluşumu azaltılabilmekte; ancak tamamen önlenememektedir. Intrauterin adezyonlar da (sineşi) en sık görülen semptomlar;menstürel siklus bozuklukları (hipomenore, amenore, dismenore) ve infertilitedir;diğerleri tekrarlayan gebelik kayıpları ve plasenta akreata ve varyantlarıdır (78,79).

Bu nedenle adezyon tedavisi veya adheziyolizis infertilite cerrahisinde önemli yer tutmaktadır.

2.2.1.3.7.Pelvik İnflamatuar Hastalık

Kadın iç genital organları servikal mukus, ph ve mukus içindeki enzimler ve ayrıca anatomik nedenler vb. birçok savunma sistemi ile enfeksiyonlara karşı koruma altındadır. Fakat mensturasyon gibi bu bariyeri bozacak durumlarda gerçekleşen koitus erkek partnerde bulunan ya da dış florada var olan enfeksiyonun kolayca iç genital organlara ulaşmasına neden olur, bu durum tubal infertilite ile sonuçlanır. Bununla birlikte doğum, düşük, kürtaj gibi obstetrik girişimler yada premenstrüel probe kürtaj, HSG ve Intrauterin uygulamalarda, steril çalışılmadığında iç genital organların ve dolayısıyla tubaların enfekte olmasına neden olabilir. Geçirilen tek PID

atağı sonrası bile infertilite riski yüksektir. Bununla birlikte tubal hasar saptanan hastaların %50'sinde herhangibir risk faktörüne rastlanmamıştır (77).

2.2.1.3.8. Pelvik Operasyonlar

Mikro cerrahi kurallarına uyulmadığı takdirde pelvik cerrahi girişim de tubal infertiliteye neden olur. Myomektomi, kistektomi, wedge rezeksiyon, metroplasti, ektopik gebelik operasyonu ve cerrahi laparoskopik girişimler gibi örnekler verilebilir.

2.2.1.3.9.Ekstragenital Orjinli Enfeksiyonlar

Perfore apandisit, divertükülit ya da üriner sistem enfeksiyonlarının iç genital organlara yayılmaları; peritubal-ovaryan yapışıklıklar ve tubal infertiliteye neden olabilir (79).

2.2.1.3.10. Genital Tüberküloz

Tüberkülozun genital organ tutulumu,sekonder organ tutulumuna bir örnektir ve az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülür. Primer odak akciğerlerde, bağırsaklarda veya başka bir organda olabilir. Tedavisi medikal ve cerrahi olarak iki şekilde yapılır.

Tüberküloz aktif ise tedavi medikaldır. Cerrahi ise çok daha ağır ve infertiliteye neden olabilecek olgularda, latent dönemde yapılır (80).

2.2.1.3.11. Endometriozis

Endometriozis, endometriumun, gland ve stroma halinde, uterus kavitesinin dışında yer almasıdır. Klinik olarak progresif bir hastalıkdır. En sık pelvik organlara ve peritona implante olmakla birlikte, çok faklı bölgelere de yayılabilir.

Endometriozisin neden olduğu infertilitede başlıca dört faktör rol oynar;

1) Bozulmuş folikülogenez,

2) Azalmış fertilizasyon,

3) İmmünolojik faktörler

4) İmplantasyon defektleri (81,82).

Endometriozis siyah ırkda daha az gözlenir. Asemptomatik olabileceği gibi, dismenore, disparoni ve kronik ağrıyla da seyredebilir. Sekonder dismenore endometriozisi akla getirir. Endometriozise bağlı dismenore sıklıkla mensturasyondan önce başlar ve mensturasyon boyunca devam eder. Ağrının karakteri ve yayılımı farklılık gösterse de çoğu zaman bilateraldir. Meydana getirdiği ağrının hastalığın yaygınlığı ve şiddeti ile alakası yoktur, bazen çok yayılımı olan hastalar asemptomatik olurken, çok az yayılımı bulunan hastalar şiddetli ağrı duyabilmektedir. Fakat yine de genel olarak şiddetli pelvik ağrı derin infiltrasyon gösteren endometriozisle birliktedir denebilir (83,84). Ağrıya neden olası mekanizma, lokal Peritoneal enflamasyon, doku hasarı ile birlikte olan derin infiltrasyon, adezyon formasyonu, fibrotik kalınlaşma ve endometriotik implantlarda menstrüel kanın birikimi ve dokuların fizyolojik hareketine bağlı ağrılı çekilmedir (84,85).

Pelvik organlar dışında yerleşen endometriozis sıklıkla asemptomatik olmakla birlikte, mensturel siklusla birliktelik gösteren siklik ağrılara neden olabilir. Ekstra pelvik tutulumun en sık gözlendiği yer, kolon ve rektum tutulumudur.Normal siklusları olan bayanlarda endometriozisin azalmış fertiliteye yol açtığı gösterilmiştir (86).

Endometrioz ise anovulasyon, anormal foliküler gelişim, luteal yetmezlik, premenstrüel lekelenme,(luteinize unrüptüre folikül sendromu), galaktore ve hiperprolaktinemi eşlik edebilir. Ayrıca yapılan kontrollü retrospektif çalışmalarda endometriozisin artmış spontan abortus oranı ile ilişkili olduğu görülmüştür (87,88,89).

Endometriozis kaynaklı infertilitenin üç primer mekanizması mevcuttur:

1.Ovule olan ovum yakalanmasını inhibe eden / engelleyen bozulmuş adneksiyal anatomi,

2. Oosit gelişimi ya da erken embriyogenezisin engellenmesi,

3. Azalmış endometrial reseptivite,

USG (ultrasonografi), Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme, bilgi sağlamada kullanılabilir; fakat primer tanı aracı değillerdir.

Endometriozisde güncel tanı ve tedavi yöntemi ise özellikle laparoskopik olmak üzere cerrahidir. Yapılan araştırmalar da göstermiştir ki endometriozis tedavisinde cerrahi tedavi medikal tedaviye üstündür (90,91). 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(skor16-40) veEvre-4: Ağır(skor>40) olgularında pelvik yapıyı mekanik olarak bozan ya da torsiyone nedeni adezyonlar, tubal oklüzyon (Proksimal/distal tubal obstruksiyon) tubo ovaryan motiliteyi ve fibrial ovum yakalanmasını bloke ediyorsa infertilite ile bağlantılıdır.

Önceden fertil olgularda endometriozis %4 gözlenirken (%91'i Evre I-II, %9'uEvre III-IV) infertil olgularda %33 civarında izlenebilmektedir.(Evre I-II: %58, EvreIII-IV :%32). Endometriozis ile ilgili tahminlerin çoğunluğu prevalansın pelvik ağrılı hastalarda %5-%20 arasında ve infertil kadınlarda %20-%40 arasında değişmekte olduğu şeklindedir, üreme çağındaki kadınlarda genel prevalansın %3-%10 arasında olduğu düşünülmektedir (92,93,94,95).

Günümüzdeki tedavi yaklaşımı medikal olarak; oral kontraseptifler, progestajenler, androjenler, nonsteroid antienflamatuarlar ve GnRH analogları kullanımı olup nadiren opioid ve antidepresanların da ilave edildiği durumlar olabilmektedir. Endometriomada ise medikal tedavinin bir faydası gösterilememiştir. Medikal tedavinin tek başına cerrahi öncesi ve sonrası gebelik hızlarını arttırmadığı kabul edilmektedir. Cerrahi yöntemler arasında laparaskopi laparatomiye üstündür, geniş enterolizis veya geniş bağırsak rezeksiyonu dahi LS olarak yapılabilmektedir (96,97). Endometriozis progresif bir hastalıkdır.Seri gözlemler sırasında altı aylık bir dönem sonunda detoriasyon (%47), düzelme (%30) ve eliminasyon (%23) saptanmıştır (98).

2.2.1.3.12. Tubal Nedenler

2.2.1.3.12.1. Tubal Polipler-Tubal Tıkanıklıklar

İnfertilitenin en sık gözlenen nedenlerinden biri tubal ve peritoneal patolojiler olup, infertil çiftlerin %30-35' inde gözlenmektedir (99).

Laparoskopide şişmiş kornular ve elipsoid bir şekil tubal polipi düşündürür. Tubal poliplere ise genelde endometriozis, uterus hipoplazisi ve disovulasyon eşlik eder.

2.2.1.3.12.2. Hidrosalpinks

Salpenkslerin distal kısmının tıkanmasına sekonder tubaların sıvı ile dolması olarak tanımlanabilir, tubalar ileri derecede distandü olabilir. Sebep sıklıkla pelvik inflamatuar hastalık, appendiksin enflamasyonu veya endometriozistir (100).

Tanı sıklıkla HSG ile konur, L/S nin de tanısal değeri büyüktür. Hidrosalpenksi olan hastalarda infertilite oranları artmıştır.

2.2.1.3.12.3.Servikal ve İmmünolojik İnfertilite

Servikal mukusun yapısal olarak sperm geçişini engellediği durumlarda görülür, sıklığı %3-5 arasındadır. İnfertilite araştırılırken servikal faktörden şüpheleniliyorsa yapılması gereken test; post koital testtir. Yaklaşık üç günlük cinsel kaçınma sonrası yapılan koitten sonra servikal kanaldan mukus örneklemesi yapılır, mukus ve spermler incelenir. İnceleme için en ideal zaman post koital 4-6 saat içerisindeki zaman dilimidir.

İncelemede gözlenmesi gereken ana parametreler;

1)0,1 ml ya da daha fazla alınan materyalin sünme derecesi yani spinbarket testi 8cm ve üstünde olmalı,

2) Alınan materyal içinde lökosit sayısı mikroskoptaki her bölmede 5'den az olmalı,

3)Her büyük büyütme alanında 2 den az olmayacak sayıda hareketli sperm gözlenmelidir. Eğer motil spermler mevcutsa test pozitif, değilse negatif kabul edilir.

Tüm bunlarla beraber post koital test ucuz ve basit bir test olmasına karşın, prognostik değeri düşüktür(101).

İmmünolojik infertilite araştırmalarında ise infertil kadınlardaki oto antikor oranlarına bakılmıştır ve bu oran infertil olamayan kadınlarla karşılaştırılınca çok daha yüksek bulunmştur (%15-45'e karşı %4).

2.2.1.3.14. Diğer Nedenler

Edinsel uterin anomaliler, konjenital uterin anomaliler, endometrial fonksiyon bozuklukları ve luteal faz defektleri sayılmaktadır.

2.2.1.3.14.1. Konjenital Uterin Nedenler

Konjenital uterin anomalilerde, genellikle ilk ve ikinci trimesterde gebelik kaybı ve implantasyon defekti olabilir. Uterin anomaliler AFS'nin (American FertilitySociety) 1988 sınıflandırmasına göre şu şekildedir ve Tablo 2.1'de belirtilmiştir.(102)

2.2.1.3.14.2. Müllerian Anomalilerin Sınıflandırılması

Klas I (agenezis/hipoplazi)

A Vaginal

B Servikal

C Fundal

D Tubal

E Kombine

Klas II (unikornuat)

A Kominikan

B Nonkominikan

C Kavitesiz

D Horn'suz

Klas III (didelphys)

Klas IV (bikornuat)

A Komplet

B Parsiyel

Klas V (septat)

A Komplet

B Parsiyel

Klas VI (arkuat)

Klas VII (DES ilişkili)

Klas I Müllerian Anomaliler (Müllerian Agenezis): Klas I müllerian anomaliler uterus, serviks ve/veya vajinanın tek başına veya kombine disgenezi veya agenezisini içerir. Klas I müllerian anomalilerin olduğu 544 olguluk bir seride; olguların % 8'i izolevaginal agenezis, %83'ü Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser sendromu ve %9'utestiküler feminizasyona bağlı müllerian agenesis olguları idi (103).

Klas II Müllerian Anomaliler (Unikornuat Uterus): Tek taraflı bir anomali olup; bir müllerian kanalın gelişmesindeki bozukluğa bağlıdır. Değişmiş uterus şekli anormal prezantasyon, Intrauterin gelişme geriliği, prematür doğum, servikal yetmezlik gibi obstetrik komplikasyonların artmasına sebep olur(104,105). Unikornuat uterusa % 40 üriner sistem anomalisi eşlik eder.

Klas III Müllerian Anomaliler (Uterus Didelfis): Klas III müllerian anomaliler spekulum muayenesinde iki serviks görülmesiyle kolayca tanınabilirler ve olguların çoğunda obstrukte hemivagina (genelde aynı tarafta renal agenezi) saptanır.

Klas IV Müllerian Anomaliler (Bikornuat Uterus): Klas IV mülleri ananomaliler komplet ve parsiyel uterus bikornus olguları olmak üzere iki grupta incelenirler. Gebelik sonuçları genelde normale yakındır. Uterus bikornus olgularını septat uterus olgularından tek başına HSG ile ayırt etmek mümkün değildir.

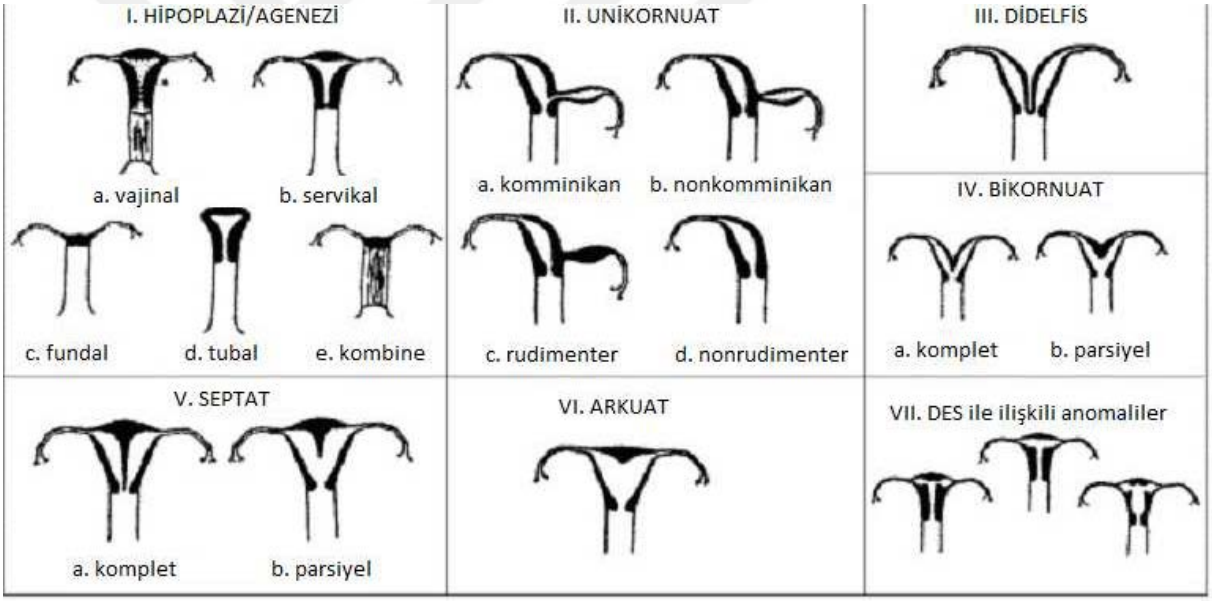
Klas V Müllerian Anomaliler (Septat Uterus): En sık görülen ve infertiliteye sebep olan konjenital uterin malformasyondur. Bu olgularda erken gebelik kayıp oranları oldukça fazladır. Uterin septumu olan ve tekrarlayan spontan abortusu olan kadınlarda cerrahi tedavi yapılmalıdır. Histeroskopik septum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

Klas VI Müllerian Anomaliler (Arkuat Uterus): Klas VI müllerian anomaliler arkuat uterus olgularını kapsar. Genellikle klinik ve reprodüktif sorun oluşturmazlar.

Klas VII Müllerian Anomaliler (DES ile ilişkili Anomaliler): Klas VIImüllerian anomaliler intrauterin dietilstilbestrol (DES) maruziyetine bağlı oluşankonjenital anomalilerdir. Bunların % 70'inde, HSG de malformasyona rastlanmıştır. Ensık T şeklinde uterus görülür (106).

DES'e maruz kalmış T şeklinde ya da hipoplastik uterusta cerrahi tedavi önerilmez. Bu kadınların IVF tedavi sonuçları genellikle kötüdür. İmplantasyon oranları oldukça düşüktür (107).

Tablo 2.1. Uterin Anomali tipleri



p) Edinsel Uterin Nedenler

Kısaca özetlemek gerekirse:

1) leiomyomlar,

2) endometrial polipler

3) intrauterin yapışıklıklar olarak 3 ana başlık altında toplanabilir.

2.3. Folikül ve Ovum Gelişimi:

Foliküler gelişimin gonadotropik hormonlardan bağımsız olduğu yaklaşık üç aylık bir dönemde (Ovulasyon öncesi 3 ay) her overde yaklaşık 300 civarında folikül büyümeye ve gelişmeye başlar.

300 folikülden sadece 30 kadarı antral folikül aşamasında, FSH etkisine hazır hale getirilir. Bunlardan ise ancak bir tanesi dominant folikül olacak, diğerleri atreziye uğrayacaktır. Dominant folikül olarak seçilen folikül, foliküler fazın sonunda 20 mm'lik boyutlara ulaşır. Primer oosit ovulasyon tetiği çekilene kadar mayozun profazında diploten safhasında bekler. FSH etkisi altında foliküller gelişimini arttırdıkça E2 düzeyi de artar ve LH seviyesi gittikçe artmaya başlar. Pik yapan LH değerlerinde ovulasyon gerçekleşir, bu aşamada 1.mayoz da tamamlanmıştır.

Ovulasyondan sonra oluşan sekonder oosit ise 2.mayozun metafaz aşamasında bekler. Ovule olan folikülün içeriği 45 dk içinde tamamen boşalır. Ovumun ovulasyondan sonra yaklaşık 3dk içinde tubaya ulaştığı gözlenmiştir. Daha sonra 30 sa içinde ampullaya ulaşıp 30 sa'da burada kaldıktan sonra döllenme gerçekleşirse, oosit 2.mayozu tamamlar. Fertilizasyonu takiben 3.günde embriyo kaviteye ulaşır ve 72 sa içinde implantasyon gerçekleşir (108).

Normal bir mensturel siklusdan gelişen foliküller 5-7. günlerde ilk olarak görülmeye başlar. Dominant folikül ise 8-10. günlerde belirir. Preovulatuar dominant folikül 14-28 mm,ortalama 20-24 mm çapındadır. Atreziye uğrayan diğer foliküller ise en çok 14 mm olurlar. Yumurtlamadan önceki son 5 günde folikül çapı günlük 2-3mm artar (109).

2.4. Ovulasyon İndüksiyonu

Ovulasyon indüksyonunda geliştirilmek istenen asıl folikül sayısı bir ya da iki iken, yardımcı üreme teknikleri kullanılarak yapılan kontrollü ovaryan hiperstumilasyonda ise overlerden mümkün olan en yüksek sayı ve kalitede oosit geliştirilmesi amaçlanmaktadır.

Her olgu kendi içinde incelenmeli ve yaş, endokrin tablo, şahsa mahsus özellikler ve durumlar vs. incelenerek uygun protokoller seçilmelidir.

Eğer varsa bir önceki ovulasyon indüksyonu ya da ovaryan hiperstumilasyona verilen cevap değerlendirilmelidir. Tedavi başlangıç dozunda dikkate alınan parametreler öncelikli olarak; yaş, BMI, bazal FSH ve antral folikül sayısıdır.

Başlangıç Dozlarının Belirlenmesinde:

USG ile belirlenen over rezervi

Yaş

Bazal FSH, E2

Vücut kitle indeksi

Geçirilmiş over cerrahisi

Overlerde kist veya kitle varlığı

Daha önceki tedavilere verdiği yanıt araştırılmalıdır.

Ovaryan yetmezliğin erken göstergelerinden biri yüksek FSH seviyelerine normal değerlerde E2 seviyelerinin eşlik ediyor olmasıdır.

Mensturasyonun 3.gününde FSH seviyesinin 15 pg/ml' yi geçmemiş olması istenir (109)

2.5. Kontrollü Ovaryan Hiperstimulasyon

Ovaryan stimülasyon yalnızca amenore ya da anovulasyon olgularında değil, erkek, tubal ya da nedeni bilinmeyen infertilite durumlarında da kullanılmaktadır. Uterin kaviteye birden fazla embriyo aktarılarak,gebelik oranının yükseldiğinin fark edilmesiyle,kaliteli yumurtaların seçilmesine imkan sağlayacak ve mümkün olduğunca çok follikülün elde edilebileceği KOH rejimleri önem kazanmıştır. KOH da amaç çoğul öncül foliküllerin eşik düzeyini azaltarak dominant folikül seçim proçesini ortadan kaldırmaktır (2,147,49).

Östrojen Antagonistleri

Östrojen antagonistleri ya da diğer adıyla anti östrojenler,DES ile yapısal yakınlığı bulunan nonsteroidal bileşiklerdir. Bunların içinde ovulasyon indüksiyonu için en sık kullanılanı klomifen sitrattır. Diğerleri ise siklofenil ve tamoksifendir (2,49).

Klomifen Sitrat (KS)

Klomifen sitrat bir trifeniletilen derivesidir. Zuklomifen ve enklomifen adlı iki izomerin birleşmesinden oluşur. Enklomifenin antiöstrojenik aktivite potansiyeli daha yüksektir. KS östrojen reseptörüne bağlanır ve bu reseptörü birkaç haftaya kadar bloke eder. KS tek doz oral alımının 30 gün sonrasında dahi plazmada kayda değer oranlardaki konsantrasyonda bulunmuştur (2,49).

Etki mekanizması: KS ovaryen stimulasyon elde etmek için genellikle ilk tercih edilen ajandır. İlacı kullanacak hastalarda, etki mekanizması gereği, hipotalamik-pitüiter-ovaryen aksın çalışıyor halde olması gerekmektedir. KS, güçsüz bir sentetik östrojendir; fakat ovulasyon indüksiyonu amacıyla verilen düzeylerde antiöstrojenik etki gösterir. Hipotalamusta ise ajan östrojen reseptörlerine uzun süreli bağlanıp bloke eder ve böylece fizyolojik ovaryen hipotalamik feedback yolun fonksiyonu azalır. Bazı anovulatuar hastalarda bu yolla GnRH salınımının arttırdığı tespit edilmiştir. Yükselen GnRH hormonu sayesinde hipofizden gonadotropin salınımı uyarılır. Ek olarak klomifen sitrat hipofiz ve overi direk etkileyerek ovulasyonu uyarabilir (148, 182).

Klomifen sitratın serviks ve endometriumda antiöstrojenik etkisi tartışmalı olup eksojen östrojen ilavesi gündeme gelmiştir (184, 185).

Vajendeki kornifikasyonu yavaşlatır, servikal mukus ve endometriumda ise östrojen etkisini antagonize eder. KS'nin major etkisini ise hipotalamusta hücre içi östrojen reseptörlerinin konsantrasyonunu etki ederek hipotalamik aktiviteyi düzenlenmesiyle gösterir (186).

KS kullanımı için ideal hasta seçimi: Kullanımı kolay ayrıca yan etkileri azdır.Başlıca kullanım yeri, hipotalamo-hipofizer aksı fizyolojik,mevcut fizyolojik östrojen üretimiyle kolere, progesteronlara fizyolojik çekilme kanaması ile cevap veren, oligoanovulatuar hastalardır (187, 188).

Kullanım şekli: İlaç 50 mg dozunda, tablet şeklinde piyasada mevcuttur, genelde 50 mg/gün dozunda başlanır. Genel olarak ilaca başlangıç zamanı siklusun 3-5. günüdür, 5 gün boyunca kullanılır (49).

Ovulasyon oluşup oluşmadığının tespiti, luteal fazda (Adetin 21-23. günü) verilen kanda saptanan progesteron düzeyi (5ng/dl den büyük) ya da endometrial

örnekleme ile saptanır. Ovulasyon oluşmadıysa bir sonraki mensturel dönemde doz 50 mg daha arttırılır. FDA (Food and Drug Administration) max ilaç düzeyi olarak 100 mg/gün dozu önermekte fakat, %11,8 hastada 150 mg/gün ve üzerindeki dozlar ile ovulasyon oluşabilmektedir (189).

Pulsatil Gonadotropin Serbestleştirici Hormon (pGnRH)

Fizyolojiyi taklit eder şekilde pulsatil şekilde dışarıdan verilen GnRH, genelde WHO Grup 1 hastalarda mono foliküler ovaryen cevaba neden olur ayrıca böyle hastalarda ilk tercih edilmesi uygun olan tedavidir. Fakat pahalı infüzyon pompalarına gerek duyulması ve hekimlerin bu konuda deneyimlerin yeterli sayıda olmaması nedeni ile yaygın kullanımı yoktur (190).

Eksojen Gonadotropinler

Son yıllarda kullanım endikasyon ve çeşitlerinde artma olmuştur. Günümüzde klinik kullanıma girmiş gonadotropinler şunlardır:

1. İnsan menopozal gonadotropini (HMG)
2. Saf folikül stimüle edici hormon (pFSH)
3. Rekombinant FSH (recFSH)
4. İnsan koryonik gonadotropin (hCG)

İnsan Menopozal Gonadotropin (hMG)

Hmg menopozal dönemdeki bayan idrarından elde edilir, 75 IU FSH ve 75 IU LH ihtiva eden gonadotropinlerdir. hMG'lerin oral yoldan kullanımları bulunmamaktadır, intramüsküler kullanılırlar. Piyasada 75 IU FSH ve 75 IU LH içeren ampüllerde bulunurlar. WHO sınıflandırması gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonuna uygun olan iki grup hasta belirtmektedir. WHO Grup 1 ve WHO Grup 2. Diğer endikasyonlar içinde ise sebebi bilinmeyen infertilite, erkek infertilitesinde intrauterin inseminasyona adjuvan olarak, luteal faz yetmezliği, düşük düzey endometriosiste ampirik olarak, yardımcı üreme tekniklerinde kontrollü ovaryen hiperstimulasyon amacı ile bulunur (2,49,147,191).

Etki mekanizması: KS la karşılaştırıldığında etki mekanizması daha net açıklanmıştır. Tedavinin başarı gösterebilmesi için fonksiyonel overlere gerek vardır

çünkü dışarıdan alınan hMG fizyolojik salgılanan gonadotropinlerin yerine geçer ve ovulasyon indüksiyonu yapar.

Spontan sikluslardaki gibi FSH öncelikli olarak granuloza hücreleri, LH ise teka lütein hücrelerine etki ederek follikülogenezi stımule eder. Tedaviye oosit olgunlaşmasının oluşması, ovulasyonun tetiklenmesi, korpus luteum oluşum ve devamı için hCG eklenir. Hipogonadotropik hipogonadizmli hastalarda tedavi yüksek başarılı olup altı siklusdan sonra %91,2 oranında gebelik oluşmaktadır (191).

Follikül Stimüle Edici Hormon (FSH)

FSH ve LH içerikli, düşük spesifisiteli ve alerjik reaksiyonlara sebep veren diğer üriner proteinleri de içeren, insan menopozal gonadotropini (hMG) senelerdir kullanılmaktadır. Rekombinant teknolojinin gelişimi, LH ve FSH'nın tek başına olan rollerini de ayırabilmek mümkündür (147,49).

Gonadotropinler, kullanılan GnRH analog rejimine ve overin tahminsel cevabına göre seçilir. Örneğin, hipogonadotropik hipogonadizmde hMG preparatları gerekli östrojen üretimi ve endometrial olgunlaşmanın sağlaması nedeniyle seçilir (192).

Saflaştırılmış insan idrar FSH'sı (u-hFSH) %95'ten fazla saf FSH ve 9000 IU FSH/mg ihtiva eder. İlerleyen zamanlarda, rekombinant DNA teknolojisiyle saf insan FSH'sı follitropin alfa ve follitropin β üretilmiştir. r-hFSH'sı %99'dan fazla oranda saf FSH ve 10000 IU FSH/mg spesifik aktiviteye sahiptir (192).

Çeşitli çalışmalarda ve meta analizlerde toplam oosit sayısı, FSH tüketimi ve süresi, gebelik oranları açısından r-FSH'nın üriner ürünlere göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (193, 194).

Gonadotropin başlangıç dozunun seçilmesinde kullanılması gereken ve over cevabını belirleyen faktörler aşağıdadır:

-Kadın yaşı: Yaş tek başına en önemli faktördür. Yaş yükseldikçe verilmesi gereken gonadotropin miktarı da yükselir.

-Over rezervi: Düşük over rezervli hastalarda yüksek dozlarla tedaviye başlanır.

-Beden kitle indeksi (Body Mass Index=BMI): Overin gonadotropinlere ovulasyon cevabı, BMI ile ters orantılıdır.

-Sigara içiciliği: Fertilitedeki kötüye gidiş ve geç konsepsiyon, yumurta sayısında azalma, implantasyon başarısızlığı ve erken gebelik kayıpları ile ilgilidir. YÜT sikluslarında sigara içenler sigara içmeyenlere göre daha yüksek doz gonadotropine ihtiyaç gösterirler (195).

-Önceki ovulasyon indüksiyonu veya KOH cevabı her ne kadar hem FSH hem de LH normal foliküler östrojen sentezi için gerekli olsa da süperovulatuar sikluslarda FSH, tek başına GnRHa kullanılsa bile östrojen üretimi için yeterli olmaktadır (2,5,137). Diğer taraftan IVF siklusundaki hipogonadizmli hastalarda LH'tan yoksun ortamda gelişen oositlerde fertilizasyonun aynı hastaların FSH+LH kombine tedavisi ile elde edilen fertilizasyondan daha düşük olduğu görülmüştür (196).

Bazı araştırmacılar geç folliküler fazda LH'ın folliküler büyümeyi kontrol ettiğini ve LH konsantrasyonları>0,5-1 mIU/l olması ile folliküler sıvı E_2 seviyesi, oosit miktarı ve fertilizasyonun daha iyi olduğunu ileri sürmektedir (196).

Folliküler gelişim ve steroidogenez için gereken LH miktarı çok azdır. Çünkü steroidogenezin devamı için LH reseptörlerinin %1 inden azının tutulması kafidir. Hipogonadotropik hipogonadizmli hastalardaen düşük etkin doz olan 75 IU ile yeterli folliküler matürasyon ve endometrial kalınlık sağlanabilir.(197).

Kullanılan Gonadotropinler

1.Üriner FSH (ürofollitropin)

-Saflaştırılmış ürofollitropin (pFSH)

Bir ampülde 75 IU FSH, 1 IU den az LH içerir

-İleri derecede saflaştırılmış ürofollitropin(hpFSH)

Bir ampülde 75 IU FSH, 0.1 IU den az LH içerir

2.Rekombinant FSH

-Follitropin alfa

Bir ampülde 75 IU FSH içerir,LH içermezler.

-Follitropin β

Bir ampülde 75 IU FSH içerirler,LH içermezler.

3.Rekombinant LH

-Lutropin alfa

Flakon başına 75 IU LH içerirler. FSH içermezler.

4.Ekstrakte üriner HMG

-Menotropin

Bir ampülde 75 IU FSH, 75IU LH içerirler.

Ovulasyon induksyonu için gonadotropin kullanım endikasyonları aşağıdadır:

-WHO grup I hastalar

-PKOS' lu ve klomifen indüksiyonu başarısız olanlar

-Açıklanamayan infertilitede ampirik tedavi

-Erken evre endometriosisli hastalar

-IVF sikluslarında multifolliküler gelişim sağlanması isteği

Ovulasyon indüksiyonunda r-FSH ile beraber rekombinant insan LH (r-hLH)' ının da kullanımı araştırılmıştır. WHO grup I anovulasyonlu hastalarda bazal serum seviyesi 1,2 mIU/ml'den az olduğu için, r-LH eklenmesi ile tedavinin etkinliği artabilir gibi görülmektedir (198).

a) Gonadotropinler + Metformin: FSH ve metforminin kombinasyonu ile daha kontrollü folliküler gelişim elde edilmiştir. Tek başına FSH'ya göre daha az miktarda dominant Follikül elde edildiği (2,4'e karşı 4,5), max. östrojen konsantrasyonunun daha düşük olduğu (1,6' ya karşı 2,6) ve siklus iptal oranının daha az olduğu (%0' a karşı %32) gösterilmiştir (199).

b) Gonadotropinler + GnRH Analogları: r-FSH ve GnRHa beraber kullanılması ile siklus başına gebelik oranlarının daha yüksek (%0 a karşı %33) ve gebelik kaybı oranının daha düşük olduğu gözlenmiştir (199).

c)Gonadotropinler + Aromataz İnhibitörleri: Letrazolün ihtiyaç duyulan gonadotropin düzeyini düşürdüğü gözlenmiştir (200).

Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Agonistleri (GnRHa)

Östrojen, androjen ve gonadotropinleri yüksek olanların ovulasyon indüksiyonuna iyi cevap vermedikleri fark edilince endojen hormon üretimlerinin kontrol altında tutulmasının faydalı olacağı düşünülmüştür. Bu amaçla GnRHa kullanılmaktadır. GnRHa, gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu protokollerinde kullanılırlar.

Agonistler, hipofizer GnRH reseptörüne bağlanır, kısa bir süre FSH ve LH salınımını yükseltirler. Sonra hipofizi baskılayarak gonadotropinler ve buna bağlı olarak overlerden steroid hormon salgılanmasının azalmasına neden olurlar (2, 200).

Gonadotropinler kullanılarak sağlanan ovulasyon indüksiyonunda GnRHa uygulamasının iki yöntemi vardır. Birincisi kısa protokol, ikincisi uzun protokol olarak adlandırılır(2, 200).

Kısa Dönem GnRHa Protokolü

Kısa dönem protokolünde GnRH ya erken foliküler fazda başlanır. GnRHa'nın flare up etkisinden folliküler gelişim için yararlanılıp daha sonra günlük kullanımla pituiter desensitizasyon etkisinden yararlanılır. Kısa dönem protokolünde ,GnRHa'nın endojen LH yükselmesini engellediği varsayılarak 3 günlük (ultra-kısa protokol) ve 7 günlük kullanımla, oosit toplama zamanını belirlemek gibi ayarlar da yapılmıştır (2, 200,201).

Uzun Dönem GnRHa Protokolü

Bir önceki siklusun erken foliküler fazında ve luteal fazında, GnRHa verilmesi ile hempituiter hem de ovaryan desensitizasyon sağlanır. GnRHa enjeksiyonu, hCG verilene dek devam eder. Derlenen randomize çalışmaların meta analizi; GnRHa'nın IVF iptal düzeyini azalttığı, oosit sayısını ve klinik gebelik oranlarını yükselttiği gözlenmiştir. Kısa ve uzun dönem protokolleri karşılaştırıldığında, yapılan çalışmalarda anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (201,202).

GnRHa'nın yan etkileri ve dez avantajları ise; kronik uygulama gerekliliği olması, flare-up (over kistleri) veya desensitizasyondan (over tükenmişlik sendromu)'dur (203).

Klinik kullanımı olan GnRH Agonistleri:

Leuprolid asetat sc

Triptorelin asetat sc

Nafarelin asetat intranasal

Buserelin asetat sc/ intranasal

Goserelin asetat sc

Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Antagonistleri:

GnRH'nın sentetik analogları olan bu ilaçlar pituiter GnRH reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanırlar fakat GnRH reseptör çapraz bağlanmasını ve dolayısı ile kalsiyum aracılı gonadotropin salınımını yapamazlar. Böylece LH salgılanması üzerinde ilk flare up etkisi olmadan güçlü, kısa sürede ve geri dönüşümlü süpresyona yol açıp, desensitizasyon periodu gerektirmezler (204,205).

Agonistlerle karşılaştırıldığında etkileri doza bağlı olup ,etki mekanizmaları endojen GnRH ile antagonist arasındaki dengeye bağlıdır (196).

Günümüze kadar 3 jenerasyon antagonist kullanılmıştır. İlk ikisi histamin salınımına da neden olduğu için, geçici sistemik ödem ve enjeksiyon bölgesinde enflamasyon (1. jenerasyon) veya sadece lokal reaksiyona (2. jenerasyon) neden olmaktadırlar.

Üçüncü jenerasyonun histamin salınım etkisi daha az olup antiovulatuar etkisi 2. jenerasyonla aynıdır. Üçüncü jenerasyon antagonistlerden üzerinde en çok çalışma olanlar cetrorelix ve ganirelixtir.GnRH antagonistleri ile ilgili iki tedavi rejimi mevcuttur:

Multiple Doz GnRH Antagonisti Kullanımı

GnRH antagonisti enjeksiyonları, orta folliküler fazdan (siklusun 5 ya da 6. günü) başlanarak hCG gününe kadar düşük dozda günlükolarak yapılır (205).

Antagonist verildiktensonra, cetrorelix için 6 saat, ganirelix için 4 saat içinde hipofizer baskılanma tamamen etkin olup, LH seviyesi %74 oranında düşerek <1-2 mIU/l seviyesine iner (196).

Cetrorelixle ve ganirelixle yapılan çalışmalarda bu etki için 0,25 mg'ın yeterli olduğu bildirilmiştir (203).

GnRH antagonistini önde giden follikül boyutuna göre başlamanın sabit günde başlamak kadar etkin olduğu ve bu yöntemle daha az antagonist kullanımı gerektiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (206).

Tek Doz GnRH Antagonisti Kullanımı

Normal ovulasyona sahip kadınlarda büyük doz , tek sefer antagonist ve geç folliküler dönemde kullanımının spontan LH artışını geciktirdiği görülmüştür(207).

3-5 mg sc cetrorelix ile LH artışı 6-17 gün, LH yükselmesinin başında uygulanırsa 3 gün LH artışı engellenebilir (208).

GnRH antagonistleri ile GnRHa uzun protokolle karşılaştırmalı çalışmalarda sonuçlar net değildir. Çok merkezli yapılan çalışmalarda gebelik oranları, over follikül sayısı, toplanan oosit sayıları agonist protokolüne göre daha az bulunmuştur (209).

Kullanılan antagonistler :

-Cetrorelix
-Ganirelix

2.5.1. YÜT Siklusunda Tedavi Protokolü

Tedaviye spontan ya da ilaçla başlatılan siklusun 2, 3 veya 4. günü, hastaya göre uygun olan dozda, endojen östrojen aktivitesi olan hastalarda, gonadotropinler ile başlanır. Mensturasyonun 6. veya 7. gününe kadar aynı oranda devam edilir ve kan estradiol düzeyine bakılarak ovaryen cevap değerlendirilir. Eğer cevap yoksa 3-4 gün süresince günlük gonadotropin dozu yükseltilerek estradiol düzeyleri yükselince ya da max. doza ulaşıncaya kadar devam edilir. Overler tedaviye beklenen yanıtı verince, ilaca aynı düzeyde devam edilir.

TVUSG ile 2-3 günde bir Follikül çapı, sayısı ve kalitesi takip edilir ayrıca serum estradiol düzeylerine bakılır. En büyük Follikül çapı 16-18 mm e ulaştığı zaman ve serum estradiol düzeyi matür Follikül başına 150-250 pg/ml olduğu zaman over yanıtı anlamlı kabul edilir. Follikülogenezi ve oosit matürasyonuna bağlı olan serum estradiol düzeyleri genel olarak 600 pg/ml'den yüksek olmalı ve 1500-2000 pg/ml yi aşmamalıdır. İstenen Follikül çapı ve estradiol düzeyleri sağlanınca 5000-10000 IU hCG intramüsküler olarak verilir. Ovulasyonun 36 saat sonra olması beklendiğinden cinsel ilişki veya inseminasyon zamanı buna göre belirlenir.

Follikülogenezisin tamamlanması için geçen süre yaklaşık 10-15 gün kadardır. Eğer gebelik elde edilmemişse bir sonraki siklusta gonadotropin dozu yükseltilebilir. Gebelik oranlarının yükselmesi ve tedavi maliyetinin düşmesi için değişik rejimler önerilmiştir (210).

2.5.1.1. Ovulasyonun Tetiklenmesi

hCG: GnRHa ile gerçekleşen IVF protokollerinde LH artışı sağlamak için üriner hCG (u-hCG) kullanılır. Bu ürün idrardan elde edilen diğer ürünler dezavantaj taşıdığından saf yapıda rekombinant teknolojiyle hCG (r-hCG)üretilmiştir. Bu ürünün 250 mikrogramı 5000 IU u-hCG'ye eşdeğerdir. Çalışmalarda toplanan oosit sayısı ve matür oosit sayısı konusunda çelişkili sonuçlar olmakla birlikte ortak nokta hCG sonrası serum progesteron konsantrasyonun, r-hCG ile daha yüksek olduğu yönündedir (211,212,213).

Rekombinant LH (r-hLH): r-hLH ın yarılanma ömrü 2 saat iken uhCG'nin 24 saat olup aralarında 10 kat fark ve yaklaşık 7 günlük aktivite farkı mevcuttur. Daha uzun ömrü ve yüksek afinitesi nedeni ile u-hCG ile GnRHa' ya veya LH' ya göre OHSS riski daha yüksektir (211).

GnRHa ile indüklenen endojen LH artışı indirekt mekanizmaya ve hastanın kendi pituiter cevabına bağlıdır. Böylece hCG'nin abartılı luteotrofik etkisinden farklı olarak daha fizyolojik seviyede estradiol ve progesteron konsantrasyonu sağlandığı görülmüştür. Sonuç olarak pratikte ovulasyon indüksiyonunda GnRHa kullanımı yüksek ovaryen hiperstimulasyon sendromu (OHSS) riski olan kadınlarda, multiple gebelik riskinde ve daha önce pituiter desensitizasyon uygulanmamış sikluslarda avantajlıdır (214).

2.5.1.2. Luteal Faz Desteği

Fizyolojik sikluslarda ovulasyondan 4 gün sonra pik noktasına yükselen steroid hormonlar bir hafta bu düzeyde kalır ve menstrüel siklusdan 5 gün önce düşmeye başlar. İndüklenmiş sikluslarda luteal faz hormon üretimi multiple korpus luteum varlığından dolayı suprafizyolojiktir fakat daha kısa sürelidir. Progesteron olduğu kadar östrojen de direkt olarak luteinizasyona neden olmasa da progesteron reseptörü yenilenmesinde gerekli olduğu için kıymetlidir. Bu nedenle korpus

luteumdan hem östrojen hem de progesteron salınımı üzerindeki uyarıcı etkisinden dolayı hCG kullanımı ileri sürülmüştür.

Teorik olarak korpus luteum devamlılığını sağladığı için GnRHa sikluslarında hCG'nin progesterondan daha etkili olması beklenir. Fakat klinik çalışmalara göre GnRHa kısa ya da uzun protokollerinde, tek başına veya östrojenle kombine intramüsküler progesteron veya vajinal yolla verilen progesterona göre hCG'nin üstünlüğü olmadığı sonucuna varılmıştır.

İntramüsküler progesteron, vajinal yolla progesteronla karşılaştırıldığında klinik gebelik oranı ve doğum oranı açısından daha etkili olduğu ve tüm tedavi formlarına göre oral progesteronun en etkili olduğu görülmüştür. İ.m. ya da vajinal progesterona 2-6 mg (miligram) oral östrojen tedaviye katılmasıyla implantasyon oranının arttığı bulunmuştur (211,215).

2.6. Kontrollü Ovarian Hiperstimülasyonun Monitorizasyonu:

Tedavi edilecek hasta ilk olarak over rezervi, yaş ve daha önceki tedavilere verdiği cevap göz önüne alınarak değerlendirilir. Gözlemde overlerin USG ile değerlendirilmesine ek olarak kanda FSH, LH,E2,progesteron düzeyleri ölçülerek yapılır. Öncelikle siklusun 8.gününde kanda E2 ve USG da overlere bakılarak gonadotropin dozu ayarlanır. Bundan sonra 2 günde bir kontrol yapılarak hcg uygulamak için uygun duruma gelinceye kadar tedaviye devam edilir. Hem de foliküllerde günde 1-2 mm büyüme istenir. Folikülde 18-19mm'lik büyüklük maturite için uygun olarak kabul edilir.17 mm den büyük 3 folikül varsa 10000 IU HCG uygulanır ve 36 sa sonra TVUSG ile folikül aspirasyonu yapılır. Takipte önemli iki parametre USG ve E2 düzeyidir.

Bunun yanı sıra PKOS'lu hastalarda LH piki yani ovulasyon zamanı da saptanarak, LH düzeyi takibi de yapılabilir (109).

Tedaviye yetersiz cevap mevcut demek için ise 4 ya da daha az folikül oluşumuna ek olarak E2 seviyesinin 500 pg/ml den az olmasıdır.3.gün FSH düzeyi ne kadar yüksekse tedaviye yanıt o kadar azdır. Yüksek E2 düzeyleri de düşük tedavi başarısı ile koraledir.

Yüksek bazal E2 düzeyleri FSH ı baskılayabileceği için her iki hormon birlikte değerlendirilmelidir (109).

Ovulasyon İnduksyonu ile Başarı Şansını Arttırmak için:

1. FSH-LH oranını ya da verilen gonadotropin dozu değiştirilebilir

2. Kısa protokol kullanılabilir

3.GnRH analoğu kesilip gonadotropinlere başlanabilir

4. GnRH analoğu hastaya göre arttırılıp azaltılabilir

5. Kombine tedavi seçilebilir

2.7. Folikül Aspirasyonu Nasıl Yapılır?

Folikül aspirasyonu hcg ile ovulasyon sağlandıktan 34-36 saat sonra TVUSG yardımı ile, USG probu üzerindeki transdüsor yardımı ile, yaklaşık 30cm lik bir iğne kullanılarak lokal yada genel anestezi altında yapılır.

Pelvik enfeksiyon, intraabdominal ya da ovaryan kanama nadir de olsa görülebilecek komplikasyonlardır. Toplama işlemine başlanmadan önce kurulan sistemden flush medium geçirilerek test edilmelidir. İşlem için koşullar uygun olarak standardize edilmelidir. Aspirasyonla folikül sıvısı alınır, petri kabına dökülür ve bu sıvıda mikroskop altında oositler aranır. Toplanan oositler, boyu 145 cm kalınlığı 0,5 mm olan pastuer pipet ile önceden hazır olan kültür mediumuna 37 C de %5 CO_2'lik ortamda beklemeye alınır.

Ortalama 4 saat sonra IVF için matur oositler kültür droptilinine tek tek alınır, her oosit başına yaklaşık 30000 sperm/ml mikro pipetle oositlerin yanına bırakılır. Eğer ICSI yapılacak ise korona ve kümülüs hücrelerinden kurtulmak için hyalürodinaz enzimi kullanılır. Tüm mikroejeksyon yöntemleri için 400 büyük büyütmeli mikroskoplar kullanılır (110).

2.8. Oosit Kültürü

Oositler çevrenin ısı ve havasına hassastır, maruziyet süreleri çok az olmalıdır. Kültürde oosit elde edildikten yaklaşık 5 sa sonra sperm eklenmesi fertilizasyon şansını arttırır. Hatta matür oositler mevcutsa 12-30 sa inkübasyon

yapılabilir. Embriyo kültürü için kullanılacak olan medium ise maternal serum ya da fetal kord serumu kaynaklı proteinlerce zenginleştirilir (110).

2.9.İn Vitro Gelişen Embriyolarda Kalite, Fragmantasyon, Gradeleme ve Transfer

YÜT kullanılarak ilk başarılı gebelik 1978 yılında elde edildi (216). Arkasından bir siklusta birden fazla embriyo gelişimini amaçlayan KOH protokolleri gelişti (217). 1984 'de embriyonun klivaj oranları ve morfolojisi ile doğru orantılı olarak implantasyon oranlarının da arttığı gösterildi (218). Daha sonra ise embriyonun bu özelliklerine dayanan evreleme (gradeleme) sistemi oluşturuldu (219-224). Tüm bu bilgiler doğrultusunda, yardımcı üreme tekniklerinde başarıyı etkileyen çok önemli parametrelerden birinin mümkün olan en kaliteli embriyonun belirlenmesi ve olabildiğince atravmatik bir şekilde endometrial kavitenin uygun yerine transfer edilmesidir denebilir. Yani, YÜT'ün en önemli kısmı embriyo seçimidir.

Bugün embriyo kalitesinin belirlenmesinde morfolojik kriterler kullanılmaktadır. Fakat bu kriterlere göre seçilen her embriyonun gerçekte kaliteli embriyo olamayabileceği akıllara gelmiştir, çünkü kaliteli embriyo seçimine rağmen ideal gebelik oranına ulaşılamamıştır. Embriyo değerlendirilmesinin kilit noktası, hala morfoloji ve erken yarıklanma (klevaj) oranıdır. Morfoloji kriterleri kullanılarak yapılan embriyo seçiminde, implantasyon oranları 3. gün transferinde %49 oranlarını aşmamaktadır (223).

IVF veya mikroenjeksiyondan sonra gelişen embriyo kalitesi çok değişkendir. Embriyolarda çok sayıda hücresel fragman, eşit büyüklükte olmayan blastomerler veya günüyle uyumsuz yavaş hücre bölünmesi izlenebilir. İntrauterin transfer için yaşama şansı yüksek olan embriyo seçimi gebeliğin oluşması için son derece önemli bir faktördür.

Embriyo kalitesini belirlerken bölünme hızı, blastomerlerin regülaritesi, sitoplazmik özellikleri, fragmantasyon miktarı ve dağılımına bakılmaktadır (225). Embriyo değerlendirmesi için üç temel morfolojik özellik değerlendirilir. Çalışmaların tarih sırasına göre öncelikle hücre sayısı, blastomer büyüklüğü ve şekli, daha sonra fragmantasyon oranları embriyo değerlendirmesi için kullanılmıştır. Bu morfolojik özellikler gebelik ihtimalini önceden bildirebilmek amacıyla çeşitli

şekillerde kombine edilmiştir. Araştırmacıların bir kısmı embriyoları tek tek değerlendirirken bir diğer kısmı ise hastanın bütün embriyolarının gelişme oranlarının ortalamasını kullanmışlardır (183).

Aşağıdaki Tablo 2.2'de embriyo seçimi için kullanılan gradeleme bulguları mevcuttur.

Tablo 2.2. Embriyon Değerlendirme Tablosu

GÜN 2

Evre (Grade)	Skor (Score)	Blastomer Sayısı	Eşitlik	Fragmentasyon
1	5	4-6	Eşit	< %10
2	4	2-3/4	Eşit / Değil	% 0-10
3	3	2-3/4	Değil	% 10-25
4	2	2-3/4	Değil	% 25-50
5	1	Herhangi sayıda	Eşit / Değil	> % 50

GÜN 3

Evre (Grade) *	Skor (Score)	Blastomer Sayısı	Eşitlik	Fragmentasyon
1	5	≥ 6	Eşit	<%10
2	4	≥ 6	Değil	<%10
3	3	4-6	Eşit	<%25
4	2	4-6	Değil / Eşit	< % 25 / < % 25-50
5	1	< 4 / Herhangi sayıda		Herhangi / > % 50

*Blastomerlerdeki çok çekirdek (multnükleus) varlığı evreyi bir azaltır.

GÜN 4

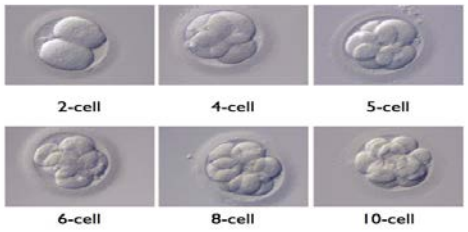
Evre (Grade)	Skor (Score)	Kompaktlaşma	Fragmentasyon
1	5	Tüm hücrelerde	< %10
2	4	Tüm hücrelerde / > % 70	% 10-25 / < % 10
3	3	% 30-70 / ≥ 16 Blastomer	% 10-25 / < % 10
4	2	% 30-70 / ≥ 16 Blastomer	> % 25 / > % 10
5	1	< % 30 / < 16 Blastomer	Herhangi

GÜN 5

Evre (Grade)	Skor (Score)	Embriyon Morfolojisi	İç hücre kitlesi
1	5	Blastokist - Geniş Blastokist	Sıkı
2	4	Blastokist - Geniş Blastokist / Erken Blastokist	Gevşek / Sıkı
3	3	Erken Blastokist	Gevşek
4	2	> % 70 Hücrede Kompaktlaşma	
5	1	< % 70 Hücrede Kompaktlaşma	



8 hücreli ,3.gün embriyosu



Embriyonun bölünme safhaları

Embriyo oluşumunda birçok safha mevcuttur, transfer için bunlardan birçoğu kullanılabilir, fakat en yaygın olarak 4-10 hücreli morula safhasında transfer yapılır. Çoğul gebeliklerden kaçınmak amacıyla en çok 3-4 embriyo transfer edilir. Diğer embriyolar dondurulabilir, donor inseminasyonunda kullanılabilir ya da blastokist aşamasına kadar kültür ortamında bırakılabilir ve bu aşamada transfer yapılabilir. İşlem sonrası 1-2 sa istirahat önerilir.

Standart IVF siklularında ortalama doğum oranı %22,3, dış gebelik oranı %3 dir. Klinik gebeliklerin %20'si düşükle sonuçlanır. Çoğul gebelik oranı %35'dir. Bu yüzdeler merkezlere göre değişir(109).

3. OVER REZERVİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

IVF tedavisi yapılacak hastalar özellikle over rezervi ve sperm durumları açısından iyice değerlendirilmelidirler. Erkek de bu bilgi spermiogramla elde edilirken, kadınlarda ise over rezervi araştırılmalıdır. Böylece umutsuz vakalarda tedaviye hiç başlanmaz ve böylece maddi-manevi kayıplar engellenirken, umut vadeden vakalarda ise hem tedaviye olumlu cevap olasılığı halinde hem de tedavi şekline karar vermek açısından bilgilenilmiş olurlar. Ayrıca hastayı olası OHSS den korumak içinde gerekli ve yeterli ilaç dozunun seçilmesine yardımcı olur.Oosit oluşumu ve fonxyonları hem parankim hem endokrin faktörler tarafından sağlanır.Oosit matürasyonu sağlayan temel endokrin hormonlar FSH ve LH'dır.Bu gonadotropinler ayrıca oosit matürasyonu için gerekli olan sitokinler (interlökin A),inhibin, aktivin,büyüme faktörleri,steroidler gibi lokal faktörlerin oluşumuna da çeşitli mekanizmalarla etki eder.Şaşırtıcı biçimde oositler üzerinde FSH-LH reseptörlerine rastlanmamıştır; fakat oositler üzerine olan etkilerinin daha büyük ihtimalle granuloza ve teka hücrelerinden kaynaklanan mediatörer ile sağlandığı düşünülmektedir.

Bu mediatörler örnek olarak EGF, VEGF, IGF2 verilebilir. Overlerin fonksiyon görmesi için intrafoliküller androjen ve östrojen dengesi önemlidir çünkü overler steroid hormon dengesinden etkilenir. Örnek olarak androjen/östrojen oranın yüksek olduğu hallerde folikül dejenerasyonu meydana gelir. Yüksek E2 düzeyleri hem oosit gelişimini, hem fertilizasyonu hem de gebelik oluşumunu, olumsuz etkiler, ayrıca endometriumda siklusa göre daha hızlı bir gelişme sağlayarak implantasyon penceresinin kaçırılmasına sebep olur. Ayrıca artmış androjen üretimi, LH yüksekliği gibi patolojik durumlarda oosit fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler (111).

Bilindiği gibi over rezervi doğumdan sonra azalmakta ve 35 yaşından sonra oosit kalitesi de bozulmaktadır. İleri yaşlarda YÜT ile tedavi edilen bayanların oositlerinde tipik morfolojik değişimler gözlenir ki bunlar;ince debrisli zona pellucidia ve genişlemiş perivitellin aralıktır.

Over rezervinin neden azaldığı ise tam olarak açıklanamamıştır. Kuvvetle muhtemel çevresel faktörlerin etkisi ile oluşan oksidatif hasarlar ve hormonal

dengesizlikler atreziye neden olmaktadır. Yaşlı oositlerde hücre siklusu bozulur, mayoz da ayrılmama, anöploidi, mozaizmn ve gebelik kayıpları meydana gelir.

35-40 yaş arası embriyoların %40'ında kromozomal anomali mevcutken bunların %76'sı ise anoploididir (108).

Preovulatuar ovaryan yetmezlik etiyolojisi de multifaktöriyeldir. Granuloza hücrelerinde oluşan antikorlar, bozulmuş angıogenezis, apoptotik aktivite, otokrin ve parakrin faktörler bunların bazılarıdır. Genetik temel ve ailesel yatkınlık da önemlidir. Bunu destekleyici biçimde prematür ovaryan yetmezlik olanlarda yapısal ve sayısal kromozomal anomali görülme sıklığı artmış olarak bulunmuştur (108).

3.1. Over Rezervini Etkileyen Başlıca Nedenler

1-Yaş

2-Geçirilmiş over cerrahisi

3-Şiddetli endometriozis

4-Obezite

5-Sigara içimi

6-Anatomik bozukluklar (adezyon gibi)

7-Latent veya prematür over yetmezliği

8-Daha önce yardımcı üreme tekniklerine kötü yanıt sayılabilir.

3.2. Over Rezervinin Değerlendirilmesi:

Yaş

Bazal FSH, LH, E2, inhibin B

Klomifen sitrat testi

GnrH analoğu stimülasyon testi

Gonadotropin stimülasyona cevap

Ultrasonografik olarak saptanan over volümü ve antral folikül sayısı

Önceki tedavilere verilen yanıt

3.2.1.Yaş:

Yapılan çalışmalar yaş ile reprodüktif potansiyelin azaldığını göstermiştir; fakat yine de tek başına yaşın sınırlı bir prediktif değeri vardır. Ayrıca çok çeşitli varyasyonlar gösterebilir(109).

3.2.2. FSH:

Görevi ovaryan foliküllerin gelişimini uyarmak olan gonadotropik bir hormondur. Over rezervi azalırsa foliküler gelişimi sağlamak amacı ile kan FSH düzeyi yükselir. IVF siklusları için yaştan daha önemli bir parametredir(112).

Taner ve ark.1478 IVF siklusunda yaptıkları çalışmalarda, gebelik ve siklus iptal oranlarını belirlemede bazal FSH değerinin yaştan daha değerli bir predüktör olduğunu bulmuşladır (113). Mensturel siklusun 2 ya da 3. günü bakılan FSH değeri 12 ıu/ml ve üzerinde ise tedaviye yani ovaryan stimulasyona cevap zayıf olur. Üst sınır merkezlere göre değişir; fakat kabul edilen en yüksek değer 25 ıu/ml'dir. Değer siklusdan siklusa değişmekle birlikte en az bir kez yüksek bulunması zayıf ovaryan rezervi yönünden anlamlıdır ve farklı sikluslarda tedaviye yanıt aynıdır(114).

3.2.3. E2:

Mensturasyonun 2. ya da 3. günü bakılan E2 değeri 20 pg/ml den yüksek ise siklusun iptal riski yüksektir (113).Ancak E2, FSH ile birlikte değerlendirildiğinde anlamlıdır. İdeal değer 45 pg/ml' in altındadır. Yüksek E2 FSH üzerinde negatif feedback oluşturarak FSH nın yanlış düşük ölçümüne sebep olur.

3.2.4. Klomifen Sitrat Testi:

Yine mensturasyonun 3. günü FSH ve E2 ölçümü yapılır. 5.günden başlanılarak 9. gün dâhil olmak üzere hastaya 100 mg/gün klomifen verilir. Eğer 10.gün ölçülen FSH değeri bazal değere göre yüksekse ve E2 değerinde ise anlamlı bir yükselme yoksa bu over rezervinin kötü olduğunu gösterir. 10. gün ölçülen FSH değeri 26 IU/ml'den fazla ise gebelik ihtimali %0'dır (109).

Tombo ve ark. normal olmayan test sonuçlarının bazal FSH değerinden daha anlamlı olduğunu belirtmişlerdir (115).

3.2.5. EFORT Test; Gonadotropin Stımulansı Cevap Testi:

Mensturasyonun 3. günü 300 ıu, ım FSH uygulanır. İşlemden önce ve 24 saat sonra E2 ve FSH değerlerine bakılır. Cevabın iyi olarak değerlendirilmesi için E2 de artış 25 pg/ml, FSH' da ise 30 pg/ml den büyük olmalıdır.

3.2.6. GAST; GnRH Analoğu Stimulasyon Testi;

Hastaya GnRH analoğu tedavisi başlandıktan sonraki 5. gün içinde FSH, LH ve bunlarla korele olarak E2 düzeyinde artış olur. Mensturasyonun 2. gününde SC 1 mg Leuprolid asetat uygulanır ve ertesi gün E2 düzeyi ölçülür (116). Buna alevlenme etkisi denir. Testin uygulanması zordur ve pahalıdır, bu sebeplerle pratikte kullanımı yoktur. 4 farklı şekilde E2 paterni görülebilir:

1)Hızlı E2 yükselmeleri ve 4. gün azalma

2)Gecikmiş E2 yükselmesi ve 6. gün azalma

3)Sürekli E2 yükselmesi

4)E2 yükselişinin hiç olmaması (108).

3.2.7. Over Volümü ve Antral Folikül Sayısı:

Over rezervinin belirlenmesinde en güvenilir test hâlâ araştırılmakla birlikte, buna yanıt aranırken overlerin USG deki görüntüsü ile ınduksyona verdikleri yanıt arasında korelasyon olduğu görülmüştür. Denen odur ki over hacmi ve antral folikül sayısı arttıkça, rezerv de artmaktadır.

Ancak antral folikül sayısı ile gebelik oranları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (117).Chang ve ark.(118) yaptıkları çalışmalarda, antral folikül sayısı, FSH düzeyi, yaş, kullanılan gonadotropin dozu, serum E2 konsantrasyonu, toplanan oosit sayısı ve transfer edilen embriyo sayısı ile korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (118).

3.2.8. Antimüllerian hormon (MİF)

Bir diğer adı da müllerian inhibiting faktör olan AMH dimerik yapıda bir glikoproteindir (119).

AMH, aktivin, inhibin glikoproteinlerin dâhil olduğu transforming growth faktör-B ailesindendir (120). Bu hormonlar doku büyüme ve farklılaşmasında etkilidirler (121).AMH dişi cinsiyette overin granuloza hücrelerinde yapılırken, erkekte testisde sertoli hücrelerinde yapılır. Erkek fetusda müller kanalın gerilemesini ve erkek üreme sisteminin normal yönde gelişmesini sağlar (122).

Embriyogenezis ile Sertoli hücrelerinden üretilmeye başlayan AMH, yaşam boyu salınmaya devam eder (121).

Dişi cinsiyette serum düzeyi erkekten düşüktür. Ergenlik sonrasında mensturel siklus başladığında serumda AMH düzeyi ölçülebilir, gittikçe azalır, menopoz ve post menopozda ise artık tespit edilemez(121).Araştırmalar AMH nın foliküler hormon yapımında etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca foliküler büyüme sırasında preantral ve erken antral foliküllerden salındığı gösterilen AMH'nın, ovaryan aktiviteyi düzenleyici etkisi de vardır (123).

AMH, granuloza hücreli tümörlerin saptanmasında, over rezervinin değerlendirilmesinde, puberte prekoks ve tardanın tanısında, anorşit ve kriptoorşit tanısında, her yaştaki erkek gonadal fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılır (121,124).

4. NEDENİ BİLİNMEYEN İNFERTİLİTE

İnfertilite araştırmalarında kullanılan tüm standart testlerin normal çıkmasına rağmen çiftlerin hala çocuk sahibi olamamaları ve tüm bu rahatsızlıklar, nedeni bilinmeyen infertilite başlığı altında toplanır. Hangi tanı kriterlerinin esas alındığına göre değişmekle birlikte, nedeni bilinmeyen infertilite insidansı toplumda %10 ila %30 arasında değişmektedir (125).

Açıklanamayan İnfertilite Olası Etyolojileri (126)

1) Antagonist servikal sekresyonlar

2) Erken embriyonel implantasyonda defektif endometrial reseptivite

3) Anormal tubal siliyal aktivite

4) Defektif ovum pick-up mekanizması

5) Luteinize unrüptüre follikül sendromu

6) Ek hormonal anormaliteleri, örnek. Luteal faz defekti

7) Bozulmuş oosit ve/veya sperm fertilizasyon kapasitesi

8) Minimal veya orta düzeyde endometriozis

9) İmmünolojik faktörler

10) Bozulmuş peritoneal makrofaj aktivitesi

11) Bozulmuş peritoneal sıvı antioksidan fonksiyonu

Nedeni açıklanamayan infertilite tanımı yukarda anlatmış olduğumuz tüm infertilite nedenlerinin ekarte edilmesine rağmen infertiliteye sebep olabilecek organik bir patolojinin belirlenemediği durumları açıklar (125). Fakat buna rağmen elbette ki kimse tüm infertilite nedenlerinin objektif bir biçimde ekarte edildiğini iddia edemez. İşte tam da bu noktada; "nedeni bilinmeyen infertiliteye acaba özellikle kadın cinsiyette gelişen ve başta toplum baskısıyla oluşan yoğun anksiyete ve stres sebebiyet veriyor olabilir mi" sorusu birçok araştırmacı tarafından araştırılmıştır.

Tüm bunlar göz önüne alınınca, nedeni bilinmeyen infertilite tedavisinde kullanılan tedavi şeklinin ampirik olmasına şaşırmamalıdır (127).

Nedeni Bilinmeyen İnfertilite Ve Psikiyatrik Sıkıntı Birlikteliği

Yasalar ve toplum evlenen çiftleri öncelikle eş, belli bir zaman içinde ise ana-baba olarak görme eğilimindedir. Evlenmiş bir çift, toplumun bu isteğini yerine getirmediği takdirde, toplum tarafından aile olamamış sayılacaktır (128).

İnfertilite, çiftlerin ruhsal durumlarını, sosyal yaşamlarını, cinsel ilişkilerini, gelecek planlarını, evlilik ilişkilerini ve hayat kalitelerini negatif yönde etkiler ve içinden çıkılamaz bir yaşam krizine dönüştürür (129).

Çiftler bir yandan zorlu bir tanı ve tedavi sürecine girerken, bir yandan da, durumun yarattığı psikososyal etkilerle mücadeleye girerler. Bu sebeplerden dolayı, infertilite tanısı almış çiftler adeta çok cepheli bir savaşa girmiş gibi mücadele vermeye başlarlar (130,131).

İnfertil eşlerin birçoğu; arkadaşları, yakın çevreleri ve hatta aileleri ile sırf çocuk sahibi olma konusunda baskı yapacakları, çocukla alakalı sorulara maruz kalacakları ve toplum tarafından suçlanacakları düşünülerek, çevreleri ile görüşmekten kaçma eğilimindedirler. Bu kaçınma ise bir süre sonra sosyal izolasyon ve yalnızlık hissine sebebiyet verebilir (132).

Dünya genelinde IVF başarı oranlarının yüksek olması, infertil çiftlerin çocuk sahibi olmak için son şansı, kimilerinin ise tek şansı olan IVF tedavisine yüksek uyum ve umutlarla başlamalarına neden olur. Ancak başarısız geçen siklus sonrası, eşlerin anksiyete ve depresyon düzeyinin artması beraberinde bir sonraki sıklusda daha düşük bir uyum sergilenmesine neden olmaktadır (133).

Çeşitli toplum ve kültürlerde yapılan çalışmalar infertilitenin genellikle psikiyatrik bozukluklarla birlikte bulunduğunu göstermiştir. SCID-I ile değerlendirilen infertil çiftlerde, yaygın anksiyete ve depresyon hastalığının topluma göre daha yüksek bir insidansa sahip olduğu gözlenmiştir (134,135).

Akupunktur Tedavisinin Nedeni Bilinmeyen İnfertiliteye Olası Katkısı:

Literaturde birçok rapor dışı kısırlık tedavisinde, akupunkturun olumlu etkileri iddia edilmiştir;ancak bunlardan sadece birkaç tanesi, titizlikle yürütülen prospektif-randomize çalışmalardır(43). Bu prospektif randomize çalışmalarda; Stenor-Victom ve arkadaşları oosit aspirasyonu sırasında hastaya anestezik madde

yerine elektro-akupunktur uygulanması ya da bir anestezik madde olan alfentanil uygulanmasını karşılaştırmıştır. Sonuçlar beklenmedik oranda, akupunktur uygulamasının yüksek implantasyon başarısı ile bağdaştığını göstermiştir (44).

Daha sonra ise Paulus ve arkadaşları Embriyo transfer gününde hastalara geleneksel manuel akapuncture uygulamasında bulunmuş ve uygulanmayan gruba göre akupunktur uygulananlarda gebelik oranında anlamı artış gözlenmiştir.

Oosit toplama ya da embriyo transfer gününde yapılan akupunkturun etki mekanizması ve olumlu etkileri ise; embriyo kanlanmasını ve böylece kalitesini arttırarak endometrial koşulları implantasyon için optimize etmesi ve özellikle kadın cinsiyette gözlenen çocuk sahibi olamama anksiyetesini kırmaya yardımcı olmasıdır (45,46).

5. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

5.1.Kadın Hastaların Değerlendirilmesi

5.1.1. Öykü ve fizik muayene

Kadın hastalarda, infertilite araştırılmasında öykünün ve fizik muayenenin değeri büyüktür. Öncelikle gravida, parite, yaş, geçirilmiş operasyonlar, koit sıklığı, ek hastalıklar, pelvik veya abdominal ağrı, galaktore, hirşutizm ve disparoni sorgulanmalıdır (136).Düzenli mensturel sikluslara sahip olan bayanlarda ortalama %94 her siklusda ovulasyon gerçekleşmektedir.Hastanın fizik muayene ve jinekolojik muayenesi yapılır. TVUSG ile yapılan değerlendirme de mühimdir.

5.1.2. Labarotuar

Mensturel siklusun 3. gününde bakılan bazal serum FSH ve E2 değerleri over rezervini anlamak açısından kıymetlidir (137).FSH değerinin 16'nın altında olması over rezervinin iyi olduğunu gösterir. Hatta FSH değeri 15 m Iu/ml altında olanlar da gebelik oranı, 15-24 m Iu/ml olanlara göre 2 kat, 25 Iu/ml olanlara göre 6 kat fazla olduğu gösterilmiştir (137).80 ve üzerinde bulunan E2 seviyelerinin ise elde edilen oosit sayı ve gebelik oranında azalma ile beraber olduğu gösterilmiştir (138).

E2 ve FSH ile beraber infertil bayanlarda LH, 21.gün progesteron, prolaktin, T3-T4 ve TSH ve androjenler değerlendirilmelidir.

5.1.3. İnfertil Kadınlarda Ultrason

İnfertil kadınların değerlendirilmesinde transvajinal ultrason önemlidir. Özellikle uterin kavite ve endometriumun değerlendirilmesinde transabdominal ultrasona göre %70 daha fazla bilgi verir (139).Ultrason ile hem ovaryan hem paraovaryan ve parauterin hem de uterin anomaliler değerlendirilebilir.

5.1.4. Histerosalpingografi

İnfertil kadınlarda tanısal yaklaşımda değeri büyüktür. Uterin kavitenin boyutu, şekli, tubaların açıklığı ve verilen kontrast maddenin peritona dağılımı hakkında bilgi verir. Siklusun 8-9. günlerinde, mens kanaması bitmişken yapılır. %1

enfeksiyon ihtimal i mevcuttur. Hsg çekiminden sonra en az 5 gün, günde 2 kez olmak üzere tetrasiklin grubu antibiyotik kullanımı önerilir (140).

Servikal osdan girilerek uterin kaviteye radyoopak madde enjeksiyonuyla yapılan işlem esnasında, eş zamanlı olarak fluroskopi altında film çekimi yapılır ve görüntüler değerlendirilir.

Normal bir HSG de uterus üçgen şeklinde, simetrik, konturları düzgün, tubal yapılar ortalama boyutlarında ince ve peritona geçiş gözlenir. Çekilen histerosalpingografi ile uterin ve tubal anomaliler-lezyonlar, distal ve proksimal oklüzyonlar açıkça gözlenir. İşlem sırasında hasta sadece 500 m Rad radyasyon almaktadır. Tanısal faydasının yanında tedavi edici faydası da mevcuttur.

5.1.5. Laparaskopi

Kadın infertilitesinde rol oynayan tubal ve peritoneal faktörlerin tanısında atın standart yöntem laparoskopidir. Laparoskop kullanılarak tüm pelvis, pelvik organlar, uterin-tubal anomalilerin, myomların çoğu ve adezyonlar değerlendirilebilir. Ayrıca laparoskopi esnasında servikal osdan girilerek kaviteye verilen metilen mavisi ya da indigo carmen gibi boyar maddelerle tubal açıklık da değerlendirilebilir (141).

5.1.6. Histeroskopi

İnfertil kadınlarda, uterin kaviteden kaynaklanan patolojilerin tanı ve tedavisinde kullanılan bir yöntemdir (136).Eğer HSG ya da sonohisterografide anormallik saptanırsa ileri tetkik ve tedavi amaçlı kullanılabilir (142).

5.1.7. Salin İnfüzyon Sonografisi (Sonohisterografi)

Daha çok uterin kavite hakkında bilgi verir, tubal değerlendirmede anlamlı değildir (143).

5.2.Erkek Hastaların Değerlendirilmesi

5.2.1. Tıbbi Anamnez

Ayrıntılı tıbbi ve cerrahi öykü, kullanılan reçeteli veya reçetesiz ilaçların listesi ve varsa alerjiler, yaşam tarzı ve sistemlerin sorgulanması, ailesel üreme

öyküsü, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve solunum sistemi enfeksiyonu gibi geçirilmiş enfeksiyon hastalıklarını kapsamalıdır.

5.2.2. Fizik Muayene

Genel fizik muayenenin yanı sıra genital organlar özellikle muayene edilmelidir. Bu muayene kapsamında; uretral meatus'un lokalizasyonu dâhil penis muayenesi, testislerin palpasyonu ve boyutlarının ölçülmesi, varsa ve epididimlerin varlıkları ve kıvamları, varikosel varlığı veya yokluğu, vücut şekli, kıllanma ve meme gelişimi gibi sekonder seks karakterleri, dijital rektal tuşe olmalıdır.Konjenital bilateral vasa deferens yokluğu (KBVDY) tanısı fizik muayene ile konulur.

5.2.3. Semen Analizi

Semen analizi erkek infertilitesinin laboratuar değerlendirmesinde mihenk taşıdır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından detaylı protokoller yayınlanmıştır (144).

Doğru bir analiz için gereken şartlar şunlardır;

-Örnek toplanması için, 3 veya 4 gün cinsel perhiz gerekir.

-Örnek, mastürbasyon veya sperme zarar verecek madde barındırmayan özel kondomlar kullanılarak cinsel ilişkiyle alınır.

-İncelemeye kadar oda veya vücut sıcaklığında saklanır.

-Alındıktan sonraki bir saat içinde çalışılmalıdır.

-Doğru sonuçlar için laboratuarlarda, semen analizi kalite kontrol programı olmalıdır (Bu programın detayı CLIA – Clinical Laboratory Improvement Amendments- web sitesinde bulunabilir) (145).

Semen analizi hacim, konsantrasyon, motilite ve morfoloji hakkında bilgi verir. Semen parametreleri için gerçek referans değerler henüz belirlenmemiştir. Tablo 5.2'de verilen değerler klinik çalışmalara dayanmaktadır. Bu referans değerlerin dışındaki bulgular, ilave değerlendirme gerektirir. Vurgulanması gereken önemli nokta, referans değerlerin konsepsiyon için gerekli minimum değerler

olmadıklarıdır. Referans değerler dışındaki değerlere sahip bir erkek fertil olabilirken, bu değerlere sahip bir başkası infertil olabilir.

Tablo5.2. Semen Analizi: Referans değerler

Parametre	WHO 1999	WHO 2010
Semen hacmi (mL)	≥2	1,5
Toplam sperm (10^6 /ejakulate)	40	39 (33–46)
Sperm sayısı/ ml (10^6 / ml)	20	15 (12–16)
Total motilite (a+b) (%)	>50	40 (38–42)
Hızlı ileri hareketli,%	25	32 (31–34)
Vitalite (canlı spermatozoa, %)	75	58 (55–63)
Sperm morfoloji (normal form, %)		4 (3.0–4.0)
pH	≥ 7.2	≥7.2
Peroxidaz-pozitif lökosit (10^6 /ml)	<1.0	<1.0

(146)

Bu başlangıç değerlendirmeleri sırasında saptanan sorunlar için aşağıdaki ilave testler önerilebilir.

Aşağıdaki durumlarda yapılmalıdır:

1-Anormal semen analizi, özellikle sperm konsantrasyonu 10milyon/ml'den az ise;

2-Seksüel fonksiyonda anormallik;

3-Spesifik endokrinopati klinik bulguları varsa.

Endokrin Değerlendirme

Başlangıç testi FSH ve serum testosteron ölçümüdür. Testosteron düşük ise total ve serbest testosteron (bioavailable testosteron) tekrarlanır, LH ve prolaktin düzeyleri bakılır. Aralarındaki bağlantı, hastanın endokrin durumunu belirlemeye

yardımcı olur (Tablo5.3). Normal serum FSH değeri intakt spermatogenez varlığını garanti etmez, ancak normal değerler üzerindeki FSH, anormal spermatogenezi gösterir.

Tablo5.3. Klinik Tablo ile Testosteron, LH, FSH ve PRL İlişkileri

Klinik durum	FSH	LH	Testosteron	Prolaktin
-Normal spermatogenez	Normal	Normal	Normal	Normal
-Hipogonadotropik hipogonadizm	Düşük	Düşük	Düşük	Normal
-Anormal spermatogenez*	Yüksek/Normal	Normal	Normal	Normal
-Komplet testiküler yetersizlik/ Hipergonadotropik hipogonadizm	Yüksek	Yüksek	Normal/Düşük	Normal
-Prolaktin-salgılayan hipofiz tümörü	Normal/Düşük	Normal/Düşük	Düşük	Yüksek

*Anormal spermatogenezi olan birçok erkekte normal serum FSH değeri bulunur, ancak serum FSH değerinde belirgin yükseklik anormal spermatogenezin aşikar bulgusudur.

Ejakülasyon sonrası idrar analizi

Ejakülat hacmi 1ml'inin altında olan ve hipogonadizm veya konjenital bilateral vasa deferens yokluğu (KBVDY) tanısı almamış erkeklerde yapılmalıdır.

Örneğin tam toplanamamasının veya cinsel perhiz süresinin kısa olmasının (bir günden az), ejakülat hacminin az olmasına neden olmadığı bilinmelidir.

Ejakülasyon sonrası idrar analizi, örneğin minimum 300 grad'da 10 dakika santrifüj edilmesi ve pellet'in 400x büyütme ile değerlendirilmesiyle yapılır.

Ultrasonografi

Transrektal ultrasonografi

Normal semina l veziküller, anteroposterior çapta 2cm'den küçüktürler (149).

Transrektal ultrasonografi, palpabl vasa ve düşük ejakülat hacmi olan hastalarda, ejakülatuvar duktus obstrüksiyonu olup olmadığını belirlemek için endikedir. Bazı deneyimli uzmanlar, düşük ejakülatuvar hacmi, normal testis boyutu ve palpabl vasa olan oligospermik hastalarda kısmi ejakülatuvar duktus obstrüksiyonu varlığı için transrektal ultrsonografi önerirler.

Skrotal ultrasonografi

Varikosel, spermatosel, vasa yokluğu, epididim endurasyonu ve testiküler kitle gibi skrotal patolojilerin önemli bir kısmı fizik muayenede saptanır. Palpe edilemeyen varikoseller bu yolla saptanabilir, ancak bunların klinik olarak anlamlılığı gösterilememiştir. Skrotum muayenesinin zor veya yetersiz olduğu durumlarda ve testiküler kitle düşünülen olgularda skrotal ultrasonografi endikedir.

Semen ve sperm için özel klinik testler

Bazı olgularda semen analizi erkeğin infertilitesini belirlemede yetersiz kalır. Bu durumda özel testlere başvurulabilir. Ancak bu testler, erkek infertilitesinin nedeninin belirlenmesinin tedaviyi yönlendireceği olgular için kullanılmalıdır.

Katı sperm morfolojisi

Kötü morfoloji skorlarının klinikteki önemi tartışmalıdır. IVF'da fertilizasyonu belirlemede katı sperm morfolojisini kullanan ilk çalışmalar, %14 üzerini normal kabul etmişlerdir. Ancak daha sonraki çalışmalar, %4'ün altındaki morfoloji skorlarında fertilizasyon oranlarının çok düşük olduğunu göstermiştir. Düşük skorlarla gebelik oranlarının suboptimal olduğu bildirilmiştir (150), ancak bazı son çalışmalar, IVF ile morfoloji arasında bağlantı göstermemişlerdir (151). Morfoloji skorları ve gebelik oranları ilişkisi, intrauterin inseminasyon ve normal ilişki (152-153) içinde incelenmiştir. Ancak kötü morfoloji skorlarının sınırları ve yönetimi ile ilgili fikir birliğine varılamamıştır.

Var olan veriler, hasta yönetiminde sperm morfoloji kriterlerinin tek başına kullanılmaması yönündedir.

Semen Analizi için Özel Testler

-Sperm oto antikorları

-Semen biyokimyası (semen fruktoz)

-Semen kültürü

-Sperm-servikal mukus interaksiyon testleri

-Sperm fonksiyon testleri

- Bilgisayar-yardımlı sperm analizi
- Akrozom reaksiyonu
- Zon a free hamster oosit penetrasyon testi
- Human zona pellucida bağlanma testi
- Sperm reaktif oksijen ürünleri

-Sperm kromatin / DNA araştırmaları

Sperm otoantikorları

Subfertil erkeklerin yaklaşık %4-8'inde bulunurlar. Semen analizinde aglütinasyon varlığı sperm otoimmünitesine işaret eder ve her ikiside sperm yüzey antikorlarını saptayan, mikst antiglobulin reaksiyonu veya immunobead testiyle konfirme edilmelidir (142). Spermatozoaların %50'den fazlası kaplıysa klinik olarak önem taşırlar. Çalışmalar, bu antikorların yeni proteomik analizlerle değerlendirilmelerinin, bu bozukluğu daha iyi anlamada yardımcı olacağına işaret etmektedir (153).

Semen biyokimyası

Semen biokimyasından, semen analizinde sıklıkla bahsedilir ancak, klinik kullanımı son derece nadirdir. Ensık kullanılan, seminal vezikül fonksiyonunu gösteren fruktoz testidir. Fruktoz miktarının az veya hiç olmaması vasa deferens ve seminal veziküllerin konjenital yokluğu veya ejakülatuvar duktus obstrüksiyonunda görülür. Epididimlerin obstrüksiyonunda ise semen fruktoz miktarı normaldir. Ejakülatuvar duktus obstrüksiyonu, transrektal ultrasonografide dilate seminal veziküllerin gösterilmesiyle konfirme edilir (154).

Semen kültürü

Semen örneğinde inflamatuar hücreler bulunan erkeklerde sıklıkla yapılan bir testtir, ancak sonuçlar genellikle tanısal değildir. Örnek alınırken deriden kontaminasyonu önlemek açısından erkeğin uyarılması gerekir. Örnek alınmasından önce prostat masajı yapılması kültür için alınan örnek miktarını arttırabilir.

Sperm-servikal mukus interaksiyonu

Bu test, problemin spermde mi, servikal mukusta mı olduğunu belirlemek için yapılır. İn vivo post-koital test ile in vitro slayd veya kapiller tüp testleri ile değerlendirilir (142).

- Post-koital test, ofiste veya laboratuvarda, kadın partner siklusun preovulatuvar fazında iken yapılır. İlişkiden 9-24 sat sonra servikal mukus içindeki sperm sayısı ve hareketleri değerlendirilir.
- İn vitro testler, infertil çiftten alınan sperm ve servikal mukus ve beraberinde verici sperm ve servikal mukusu kullanılarak yapılır. Bu tip "çapraz testler", sorunun hangisinden kaynaklandığını gösterir.

Sperm fonksiyon testleri

Bu ileri teknik tanısal testlerin taramada kullanılması, pahalı ve pratik değildir. Standart semen analizi normal veya normale yakınsa, uygun olanlar seçilerek yapılabilir (155).

- **Bilgisayar destekli sperm analizi** – Sperm hareketlerinin özelliklerini kantitatif olarak ölçme (Sperm kinematiği), açıklanmamış infertilitesi olan erkekleri belirlemede ve toksikoloji çalışmalarında yararlıdır. Ticari olarak var olan CASA sistemleri, sperm hızı, lateral yer değiştirme amplitüdü ve diğer fonksiyonlar gibi sperm kinematik değerlerini ölçerler (156-157). Ancak bu tekniğin doğruluğu, teknolojiye, analitik durumlara ve kullanıcıların teknik eğitimine yüksek oranda bağlıdır.
- **Akrozom reaksiyonu** – Akrozom reaksiyonu, akrozom ile plazma membranının füzyonu ve bunun sonucu akrozomal enzimlerin açığa çıkması ve sperm başının görünmesidir. Bu reaksiyon, sperm zona pellucida'ya bağlandıktan sonra tam olarak zamanlanmalıdır. Akrozom bozukluklarının, erkek infertilitesinin esas

nedeni olması muhtemelen seyrektir ve bu nedenle bu test, ICSI ve/veya IVF uygulanacak hastalar için uygulanabilir.

- **Zona-free hamster oosit penetrasyon testi** – Bu test, klinik androloji laboratuarlarında in vivo veya in vitro fertilizasyon başarı olasılığı tayini için kullanılmaktadır (155,158). Zona pellucida'sı ayrılmış hamster oositlerine, insan spermatozoalarının penetre olup olmadığının gözlemlenmesine dayanır. Yanlış pozitif ve yanlış negatif oranları yüksektir. Sadece deneyimli laboratuarlarda yapılmalıdır.
- **Human zona pellucida bağlanma testi**- IVF başarısını belirlemek amacıyla iki farklı zona bağlanma testi kullanılmıştır: hemizona testi (158) ve kompetitif zona bağlanma testi (157). Bu testler, teknik olarak zordur ve insan oositleri elde etmedeki zorluklardan dolayı erkek infertilitesini değerlendirmekte nadiren kullanılırlar.
- **Sperm biokimyası**- Reaktif oksijen ürünlerinin üretilmesi, sperm disfonksiyonuna yol açabilir ve in vitro fertilizasyon belirteci olabilir (159). Reaktif oksijen ürünleri, sperm membranında lipid peroksidasyonuna yol açar ve aynı zamanda motilite üzerinde bozucu etkileri vardır. Bu testler halen deneysel kabul edilirler ve spesifik sperm defektleri için nadiren kullanılırlar.
- **Sperm kromatin ve DNA testleri**- Sperm kromatin bütünlüğünü ve sperm fonksiyonunu ölçmek için, sperm kromatin yapısının flow sitometrik incelenmesi testi geliştirilmiştir (160-161). Benzer şekilde DNA fragmantasyonu (sperm apoptosis ölçüsü) da, sperm nükleer bütünlüğünü ölçmede kullanılmıştır (162-163). DNA bütünlük testlerinin, fertilite belirteci olarak kullanılmaları tartışmalıdır. Bir meta analizde, DNA bütünlüğünün yardımla üreme yöntemlerinde gebelik sonuçları açısından belirleyici olmadığı bildirilmiştir (164).

5.2.4. Genetik testler

ICSI yönteminin kullanılmasıyla beraber ağır oligazoospermik ve azospermik erkekler çocuk sahibi olmaya başlamışlardır. Ancak bu invaziv tekniklerin genetik riskleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu riskler; kistik fibrosis konduktaz regülatör

geninin (CFTR), somatik ve seks kromozom anomalilerinin ve Y kromozomu mikrodelesyonlarının embriyoya geçirilmesidir (165-166).

Androjen reseptor- Erkek infertilitesinde, androjen reseptör (AR) transkripsiyonel aktivitesi yeni bir ilgi alanıdır. AR fonksiyonel aktivitesini düzenleyen AR'ünün ekson 1'deki uzun CAG tekrarlarının, azalmış AR aktivitesi ve azospermi ile bağlantılı olduğu(167,168) ve ICSI için hasta seçiminde rolü olabileceği bazı çalışmalarda bildirilmiştir.

6. GEREÇ VE YÖNTEMLER

6.1. Çalışma Tasarımı

Çalışmamızın kapsamında yer alan açıklanamayan infertilitesi olan hasta grubunda, akupunkturun IVF başarı oranına katkısı araştırılmıştır. İnfertilite tanısı alan çiftlerde, spermiogram, histerosalpingografi (HSG),ovulasyonun gösterilmesi (siklusun 21. gününde progesterona düzeyi ile), hipofiz hormonları ve TFT düzeyleri değerlendirildi. Gerekli görülen bazı durumlarda (HSG'de tubal açıklığın izlenemediği, tuba uterin patolojisi düşünüldüğü) laparoskopi yapılmıştı. Bu tetkiklerin sonuçları normal olması durumunda açıklanamayan infertilite tanısı konuldu. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalar ve eşleri çalışma hakkında bilgilendirildi ve onamları alındı.

6.2. Örneklem Seçimi

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde yer alan Tüp Bebek Merkezimize, Aralık 2014 -Ekim 2015 tarihleriarasında başvuran, 20-40 yaşaları arasında, 30 kontrol grubu ve 30 çalışma grubu olmak üzere toplam 60 hasta dahil edilmiştir.Bir hastayı açıklanamayan infertil kabul etmek için hastanın öykü, fizik muayene ve eşlerinin spermiogram sonuçları göz önüne alındı, değerlendirildi.Açıklanamayan infertilite tanısı, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Tüp Bebek merkezine başvuran ve yapılan tetkikler sonucu infertiliteyi açıklayacak bir sebep bulunamayan hastalara, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalınca konuldu.

6.2.1.Çalışmaya alınma kriterleri:

1. Eşinin spermiogram testi normal olan kadın hastalar

2. Histerosalpingografisi normal (veya diagnostik laparoskopi ile tubal açıklığı) olan hastalar

3. Ovulasyonun 21. gününde bakılan progesteron düzeyi normal olan hastalar

4. 18 yaşından büyük ve 40 yaşından küçük olan hastalar

5.Bazal FSH değeri 10'dan küçük olan hastalar

6. En az bir yıl korunmasız cinsel ilişki ile infertilite tanısı olan hastalar

7.Sebebi bilinmeyen infertilite tanısı almış olan hastalar

6.2.2.Çalışma alınmama kriterleri

1. DM, HT, hipotiroidi, hipertiroidi, epilepsi, KAH gibi anlamlı sistemik hastalık tanısı olanlar

2. PCOS, hiperandrojenemi tanısı olanlar

3. Bilinen hipofiz ve hipotalamik hastalığı olanlar

4. İnfertilitede erkek faktörü olanlar

5. Hormon preparatı kullanımı (ovulasyon indüksiyon ilaç kullanım hikâyesi hariç)

6.Bilinen bir nedenden dolayı infertilite tedavisi alan hastalar

İnfertilitesinin altında aşikâr bir patoloji bulunan (Erkek faktörü, anatomik nedenler, hormonal nedenler, ovulasyon bozuklukları vb.) hiç bir hasta çalışmaya dâhil edilmemiştir.

7. VERİ ANALİZİ VE İSTATİSTİK

Cevaplanan anketlerden elde edilen veriler SPSS 20.0.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programına aktarılarak analiz edildi. Verilerin değerlendirilmesinde önce tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama ± standart sapma ve n (%) olarak verildi.Nedeni bilinmeyen infertilite tanısı almış olan hastaların parametreleri not edildi, hastalara akupunktur yapıldı,eldeki verilerin istatistikleri yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, numerik verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında student -t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında da mann whitney -u test kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar değerlendirilirken istatistiksel önemlilik düzeyi olarak $p<0,05$ olarak alındı.

8. METOD

Tüp bebek tedavisi almasını kararlaştırdığımız, aynı zamanda açıklanamayan infertilitesi olan tüm hastalardan anamnez alındı. Hastalardan alınan anamnez ,hasta eşlerinin spermiogram değerleri, hastaların ise;yaş, FSH, LH, testesteron, E2, prolactin, TSH, progesteron değerleri , transfer edilecek embriyo sayı ve kaliteleri tez çalışma formuna kaydedildi.Bununla beraber menstrüasyon durumu, infertilite süresi, primer ya da sekonder infertil oluşları, infertilite için yapılan önceki tedaviler sorgulandı ve kaydedildi.

Belirlenen kriterlere göre seçtiğimiz 60 hastayada ovulasyon indüksyonu için, r-FSH başlandı (Gonal-F®, Serono, İsviçre ve Puregon®, Organon, Hollanda) ve 8-9. gün ultrasonlarına göre ovaryan hiperstımulasyonu önlemek amaçlı, antagonist olarak 0,25 mg/gün setroreliks (Cetrotide®, Serono, İsviçre) kullanıldı. Hastalara ovulasyon indüksiyonu başlanmadan önce adetinin 2.-3. günü transvajinal ultrasonografi ile endometrium kalınlığı ölçüldü ve antral folikül sayısı belirlendi**.** Gonadotropin başlangıç dozuna hastanın ovaryen rezervi, bazal hormonal durumu, antral folikül sayısı göz önüne alınarak karar verildi. Her iki grubunda gonadotropin başlangıç dozu kiloları da göz önüne alınarak 100 veya 300 IU'cıvarındaydı.İndüksiyonun 3.-5. günlerinden itibaren transvajinal ultrasonografi ile folikül boyutları, sayısı, serum estradiol seviyeleri 1-3 gün aralıklarla takip edilmiştir. Önde giden folikül 18 mm'e ulaştığında ya da iki adet 17 mm ve üzeri folikül izlendiğinde ovulasyonun tetiklenmesi için hCG uygulandı. Ovulasyon tetiklenmesinde 250 µgr rekombinant hCG (Ovitrelle®, Serono, İtalya) kullanıldı. Ovulasyonun tetiklenmesini takiben 34-36 saat sonra OPU işlemi gerçekleştirildi.

Hastalara embriyo transferinden bir saat önce, çin tıbbında, infertil hastalarda uterin kan akımını arttırdığına ve anksiyolitik etkisi olduğuna inanılan; Du4, Ren6, Pc6, Sp8, Lr3,Du20, St29 noktalarına, transferden bir saat sonra ise Du4, Ren6, St36, Sp6, Sp10, Li4 noktalarına steril biçimde intradermal iğneleme ile akupunktur yapıldı. Bu uygulama sırasında çelik subcutan akupunktur iğnesi kullanıldı.Bu uygulama; hasta ve eşinin onamı alınıp, tüp bebek merkezimizin içinde bulunan, akupunktur için tahsis edilen odamızda yapılmıştır. Tüm akupunktur noktalarına simetriğini de kapsayacak biçimde iğneleme yapılıp, hasta iğneler üzerinde iken

yirmibeş dakika dinlenmeye alındı. Süre tamamlandıktan sonra iğneler uygun biçimde çekildi.

Akupunktur uygulamasından sonra ise in vitro fertilizasyonla elde edilen embriyolar, idrara sıkışık halde jinekolojik muayene pozisyonuna alınıp vajene steril spekulum yerleştirilen ve serviksi özel hazırlanmış sıvılar ile temizlenen hastaların rahmine embriyo transfer katateri (Labotect® Embryo Transfer Catheter Set) ile transfer edildi. Her hastaya T.C. Sağlık Bakanlığı ÜYTE yönetmeliğinde belirtilen uygun adette ve 3. gün embriyoları transfer edildi ve hastalar bir iki saatlik bir dinlenmeye alındı, bu dinlenme sırasında ise tüm akupunktur noktalarına simetriğini de kapsayacak biçimde iğneleme yapılıp, hasta iğneler üzerinde iken yirmibeş dakika bekletildi, süre tamamlandıktan sonra iğneler uygun biçimde çekildi. İşlem sonrası hastalara, zaten OPU sonrası reçetelenmiş (Progestan yumuşak kapsül®, Koçak, Türkiye) olan progestan 100 mg 3*1 kapsül tedavisini idame ettirmeleri söylendi. Gebelik elde edilmesi durumunda 12 haftaya kadar devam edildi. Embriyo transferinden 12 gün sonra β hCG değeri ölçülerek gebelik tespit edildi.

9. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 60 gönüllü infertil hasta katılmıştır. Katılımcıların yaş ortalaması 30,78±4,8 yıl idi. Kadınların bakılan parametrelerdeki değer ortalamaları; FSH için 7±1,6 mIU/ml, LH için 4,6±1,7 mIU/ml, testesteron için 0,3±0,1 ng/ml, östradiol için 56,72±21,75 pg/ml, prolaktin için 10,5±4,9 ng/ml, TSH için 2,6±0,9 µU/ml, progesteron için 0,6±0,5 pg/ml olarak tespit edildi. Katılımcı eşlerinin TMSS ortalaması ise 48,2±8,2 10^6/ml olarak saptandı. Ayrıca çiftleri beraber ilgilendiren parametrelerden olan infertilite süresi ortalaması 9,6±4,3 yıl olarak saptandı. Katılımcı infertil hastaların %61,7'si (n=37) primer infertil iken, %38,3'ü (n=23) sekonder infertil idi. IVF sonrası katılımcıların %40'ının B-hcg değeri pozitif iken (n=24) , %60'ının (n=36) negatif olduğu görüldü. İnfertil hastaların %48,3'üne (n=29) 1 embriyo transferi yapılırken, %51,7'sine (n=31) 2 embriyo transferi yapıldı. Katılımcıların diğer özellikleri ayrıntılı olarak Tablo 9.1'de görülmektedir.

Tablo 9.1. Katılımcıların in vitro fertilizasyon öncesi tanımlayıcı değişkenleri

	Sayı	**Minimum**	**Maximum**	**Ortalama**	**Standart Sapma**
Yaş (yıl)	60	21	40	30,78	4,8
TMSS (10^6/ml)	60	35	70	48,2	8,2
İnfertilite süresi (yıl)	60	2	21	9,6	4,3
FSH (mIU/ml)	60	3,3	10,3	7	1,6
LH (mIU/ml)	60	0,1	11	4,8	1,7
Testesteron (ng/ml)	60	0,14	0,69	0,36	0,12
Estrodiol (pg/ml)	60	27	118	56,7	21,75
Prolaktin (ng/ml)	60	4,6	28	10,5	4,9
TSH (µU/ml)	60	1,03	4,9	2,6	0,9
Progesteron (pg/ml)	60	0,16	2,1	0,6	0,5

Vaka ve kontrol gruplarının tanımlayıcı değişkenler açısından incelediğimizde 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi. Bu değişkenlerin ayrıntılı incelemesi tablo 9.2-9.3 te verilmiştir.

Tablo 9.2. Tanımlayıcı numerik değişkenlerin karşılaştırılması

	Çalışmagrubuortalaması ±SS	**Kontrol grubuortalaması ±SS**	**P**
Yaş (yıl)	31,4±4,4	30,1±5,1	p>0,05
TMSS (10^6/ml)	49,2±8,4	47,2±8	p>0,05
İnfertilite süresi (yıl)	7,3±3,8	8,3±4,6	p>0,05
FSH (mIU/ml)	6,9±1,7	7,2±1,6	p>0,05
LH (mIU/ml)	4,5±1,8	4,7±1,6	p>0,05
Testesteron (ng/ml)	0,3±0,1	0,3±0,1	p>0,05
Estrodiol (pg/ml)	60,5±28,7	57,9±23,2	p>0,05
***Prolaktin (ng/ml)**	11,4±5,2	9,6±4,6	p>0,05
TSH (µU/ml)	2,4±1	2,8±0,8	p>0,05
***Progesteron (pg/ml)**	0,7±0,5	0,6±0,5	p>0,05

-normal dağılan numerik değişkenler için student-t test, *normal dağılmayan numerik değişkenler için ise mann whitney-u testi kullanıldı.normal dağılım olup olmadığı kolmogorov-smirnov z testi yapılarak tespit edildi.

Tablo 9.3. Tanımlayıcı kategorik değişkenlerin karşılaştırılması

	Emb. sayısı		İnfertilite tipi		P
	Bir %,(n)	İki %,(n)	Primer %,(n)	Sekonder %,(n)	
Vaka	%46,7(14)	%53,3(16)	%60(18)	%40(12)	p>0,05
Kontrol	% 50,0(15)	%50,0(15)	%63,3(19)	%36,7(11)	p>0,05
TOTAL	%48,3(29)	%51,7(31)	%61,7(37)	%38,3(23)	

Çalışmamıza dâhil olan, nedeni bilinmeyen infertil kadın hastaların oluşturduğu vaka ve kontrol grubunu istatiksel olarak karşılaştırdığımızda; biyokimyasal gebelik oluşumunu gösteren parametre olan B-hcg parametresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Gruplar arasında anlamlı fark olmamasına rağmen, akupunktur yapılan hastaların %43,3'ünde B-hcg değeri pozitif olarak saptandı, akupunktur yapılmayan grupta ise bu değer %36,7 olarak görüldü.

Tablo 9.4. Vaka ve kontrol grubu oransal ve istatistiksel Beta- hcg karşılaştırılması

	Beta-hcg		p
	Pozitif %,n	Negatif %,n	
vaka	%43,3(13)	%56,7(17)	p>0,05
kontrol	%36,7(11)	%63,3(19)	p>0,05
Total	%40,0(24)	%60,0(36)	

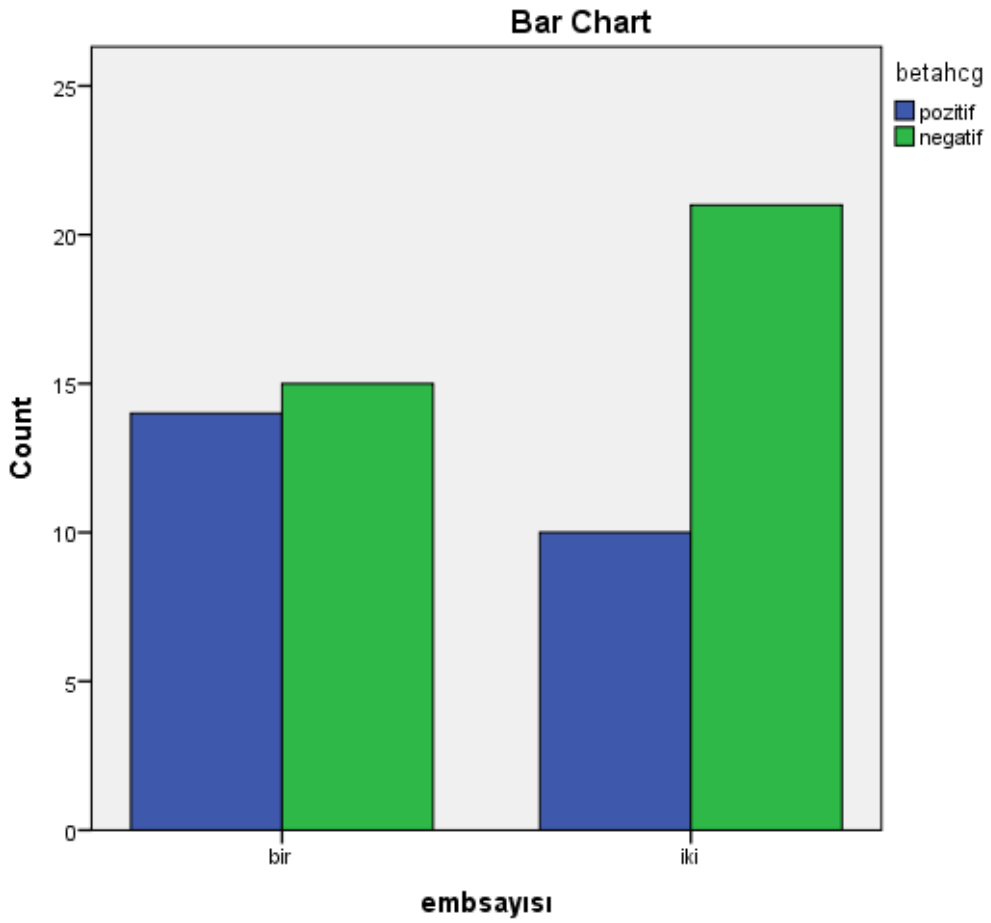
Tablo.9.5. Veri ortalamalarına göre Beta -hcg sonuçlarının karşılaştırılması

	betahcg	%,n	ortalama	Standart sapma	p
TMSS (106/ml)	pozitif	%40(24)	47,46	7,967	p>0,05
	negatif	%60(36)	48,75	8,456	
Yaş (yıl)	pozitif	%40(24)	30,88	5,367	p>0,05
	negatif	%60(36)	30,72	4,470	
İnfertilite süresi (yıl)	pozitif	%40(24)	9,17	4,479	p>0,05
	negatif	%60(36)	9,97	4,313	
FSH (mIU/ml)	pozitif	%40(24)	7,1013	1,81198	p>0,05
	negatif	%60(36)	7,0986	1,62107	
LH (mIU/ml)	pozitif	%40(24)	4,4929	1,45963	p>0,05
	negatif	%60(36)	5,0653	1,84613	
Testesteron (ng/ml)	pozitif	%40(24)	,3421	,09212	p>0,05
	negatif	%60(36)	,3803	,14602	
Estrodiol (pg/ml)	pozitif	%40(24)	58,71	21,140	p>0,05
	negatif	%60(36)	55,39	22,355	
Prolaktin (ng/ml)	pozitif	%40(24)	11,4504	5,67253	p>0,05
	negatif	%60(36)	10,0194	4,48290	
TSH (µU/ml)	pozitif	%40(24)	2,4992	,86480	p>0,05
	negatif	%60(36)	2,7142	1,03881	
Progesteron (pg/ml)	pozitif	%40(24)	,5450	,36563	p>0,05
	negatif	%60(36)	,7953	,61625	

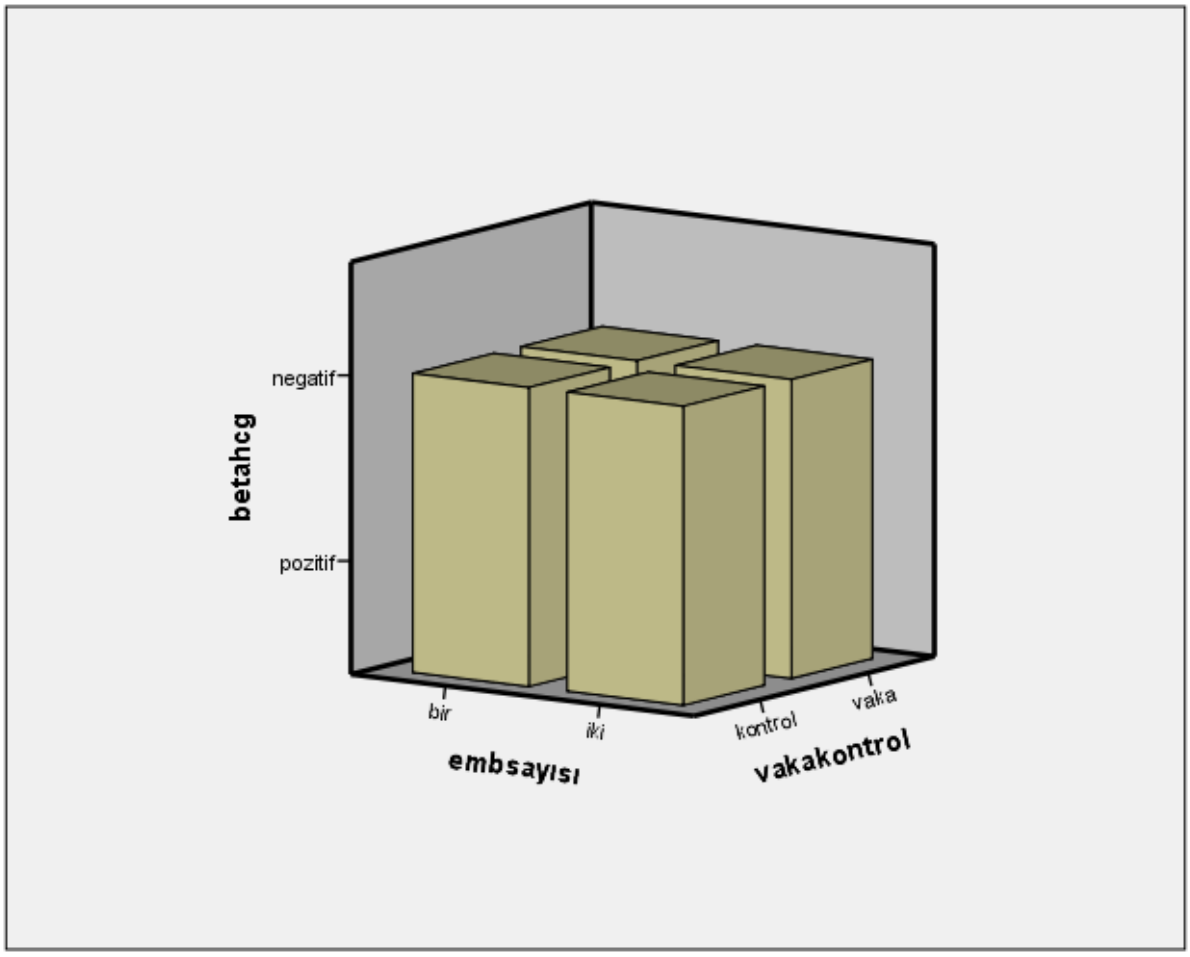
Vaka ve kontrol grupları incelendiğinde bir embriyo transferi yapılan hastaların %48,3' ünde (n=14), iki embriyo transferi yapılanların ise %32,3'ünde (n=10) B-hcg pozitif saptandı. (grafik 9.1)

Tablo 9.6. Embriyo sayısı sayısı ve beta-HCG pozitifliği

			beta-HCG		Total
			pozitif	negatif	
Embriyo sayısı	Bir embriyo	Sayı	14	15	29
		Yüzde	48,3%	51,7%	100,0%
	İki embriyo	Sayı	10	21	31
		Yüzde	32,3%	67,7%	100,0%
Total		Sayı	24	36	60
		Yüzde	40,0%	60,0%	100,0%



Grafik 9.1. transfer edilen embriyo sayısının, beta-HCG pozitifliği üzerindeki etkisi

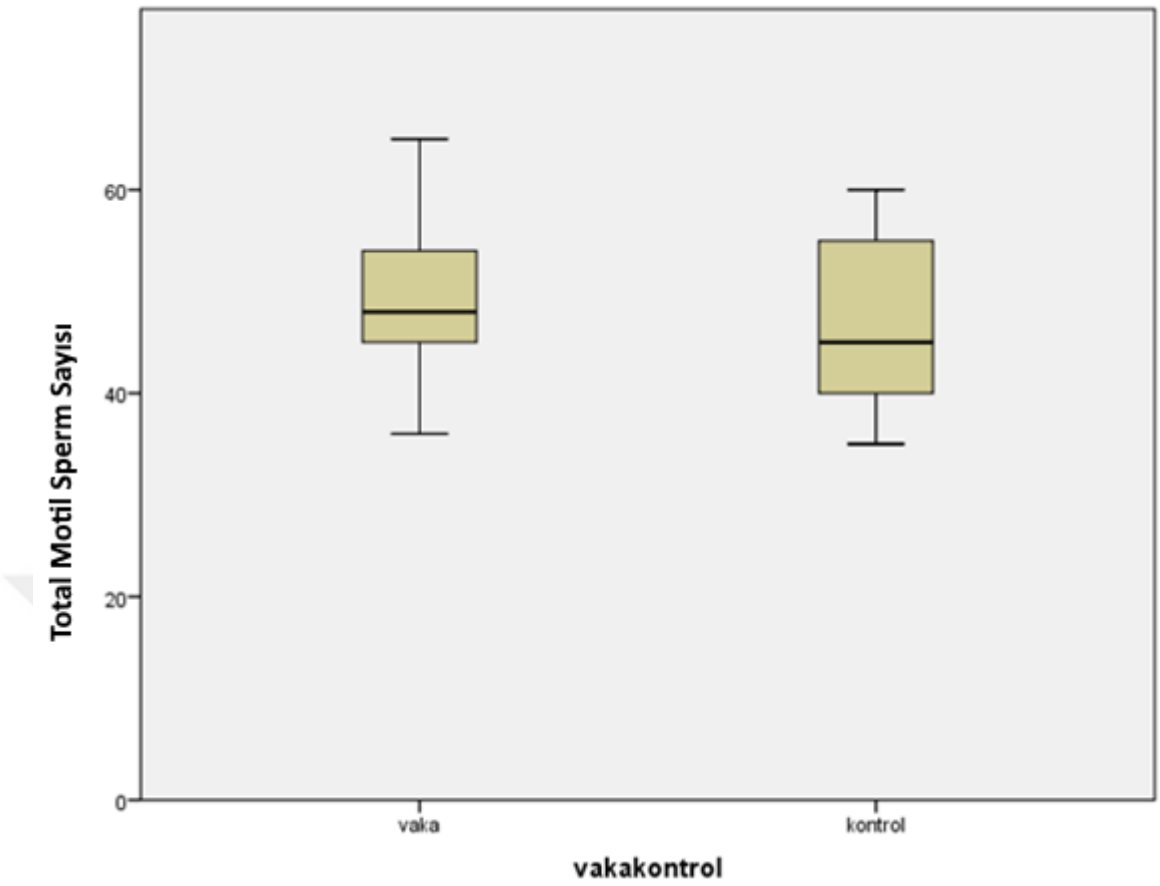


Grafik 9.2. Her iki grup arası, transfer edilen embriyo sayıları açısından, Beta-hcg pozitifliği karşılaştırılması

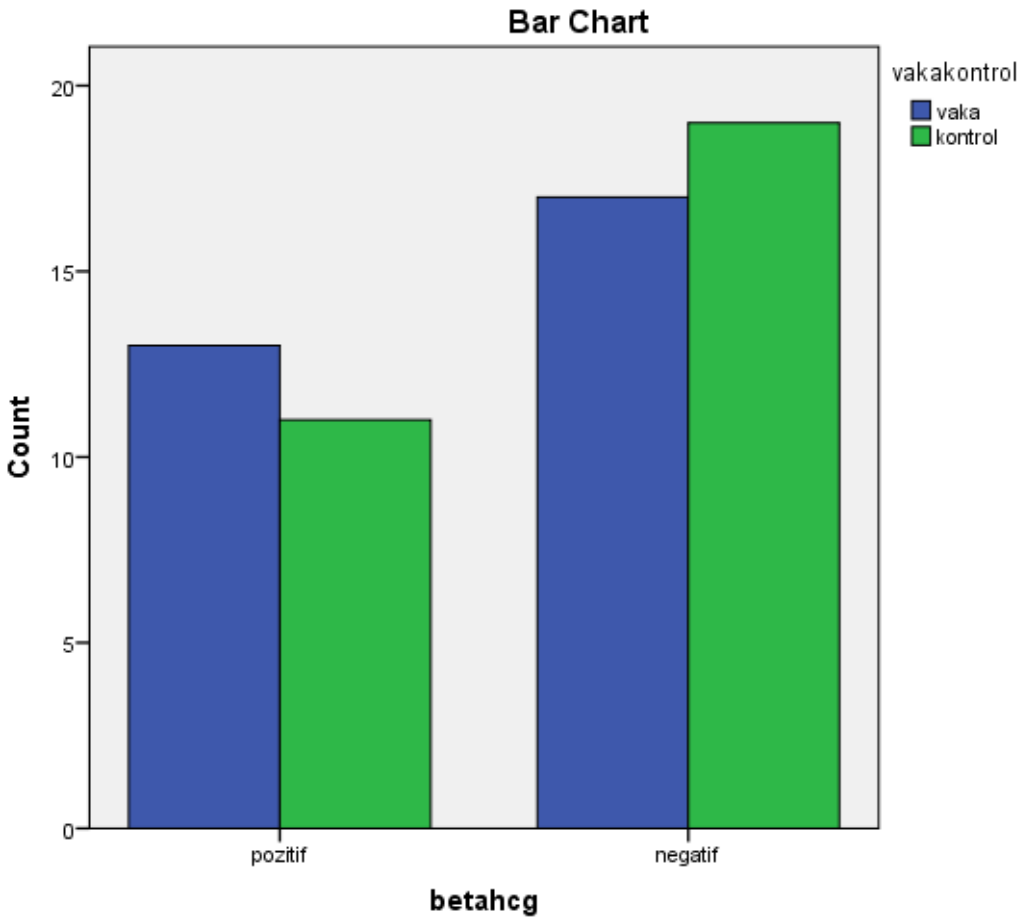
Tablo 9.7. Gruplar arası primer sekonder infertilite ve Beta- hcg karşılaştırılması

	beta-HCG		p
	Pozitif %,n	Negatif %,n	
primer	37,8(14)	62,2(23)	p>0,05
sekonder	43,5(10)	56,5(13)	p>0,05
Total	40,0(24)	60,0(36)	

Ana sonuç ölçütümüz olan beta-hcg üzerinde infertilite tipinin etkisi incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.



Grafik 9.3. Gruplar arası Total Motil Sperm Sayısı dağılımı



Grafik 9.4. IVF sonrası gruplar arası gebelik elde edilme oranları

Elde edilen verilerden yola çıkılarak şu sonuçlara ulaşılmaktadır ki, çalışma grubundaki 30 hastanın %43,3'ünde (n=13) beta-HCG pozitifliği gözlenirken, kontrol grubundaki 30 hastanın ise %36,7'sinde (n=11) beta-HCG pozitifliği elde edilmiştir. Yani görüldüğü üzere akupunktur yapılan çalışma grubunda daha yüksek oranda biokimyasal gebelik elde edilmiş olmasına rağmen, vaka ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).Çalışma sırasında akupunktur yapılırken vaka grubundaki tek bir hastada Pc6 noktası iğnelemesi sonrasında kola yayılan ağrı şikâyeti gelişti. Bu ağrı şikâyeti B12 vitamin takviyesi ile düzeldi.Bunun dışında çalışma sırasında akupunktur ile ilgili herhangi bir komplikasyon gelişmedi. IVF sonrasında ise 1 adet vaka grubundan ,1 adet ise kontrol grubundan olmak üzere 2 adet hastamızda hafif- orta derecede OHSS gelişmiş olup, hastalar tedaviye cevap verdi ve salah ile taburcu edildi. Çalışmamıza

alınan hiçbir hastada ektopik gebelik ya da biokimyasal gebelik sonrası abort gelişmemiştir.

10. TARTIŞMA

Akupunkturun nedeni bilinmeyen infertil hastalarda teropatik etkisini araştırdığımız çalışmamızda, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinin bünyesinde yer alan tüp bebek merkezimizde, nedeni bilinmeyen infertilite hastalarımıza, embriyo transfer gününe denk gelecek şekilde, işlemden bir saat önce ve sonrası akupunktur uygulaması yapıp, embriyo transfer gününde yapılan akupunkturun IVF sonuçları üzerine etki mekanizması ve olumlu etkilerini araştırdık.

İnfertilitenin toplumdaki sıklığı giderek artmakla birlikte şu an için oran yaklaşık %10 ila %15 dir (1).İnfertilite nedenleri şu başlıklar ve yüzdeler altında toplanır; %35 male faktör, %35 tubal ve pelvik patolojiler, %15 ovulasyon bozukluğu, %10 sebebi bilinmeyen infertilite, %5 anatomik (tüm uterus, tuba, serviks ve diğer anatomik faktörler dâhil), enfeksiyöz ve diğer endokrin nedenler. Kadın infertilitesi sebepleri ise %40 ovulaslasyon bozukluğu, %40 tubal ve pelvik patoloji, %10 sebebi bilinmeyen infertilite, %10 diğer nedenler (anatomik, enfeksiyöz, endokrin, çevresel faktörlere) bağlıdır (2). Günümüzde infertil çiftlerin yardımına yardımcı üreme teknikleri (IVF,ICSI,IUI,ZIFT,GIFT vb.) koşmaktadır.

Tabiî ki infertilitenin oluşumunda psikososyal sorunların da başlı başına bir neden olabileceği göz ardı edilmemelidir ve hatta psikososyal sorunların ve infertilitenin birbirini içinden çıkılması zor bir çıkmaza soktuğu da söylenebilir. Şöyle ki; aralarındaki nedensellik birbirilerini etkilemeleri ve hatta agreve etmeleri açısından en basit olarak "infertilitenin tanı ve tedavi süresi dahi başlı başına bir psikososyal soruna neden olmaktadır" şeklinde örneklendirilebilir (3).

Yani kısacası, stres, endişe ve depresyonun IVF başarısını azalttığı, öte yandan psikolojik desteğin başarı oranını arttırdığı gözlemlenmiştir. İşte akupunktur uygulamaları da tam bu aşamada kadın stres faktörlerini azaltmada ve anksiyeteyi gidermede, ayrıca uterin kan akımını ve blastokist implantasyonunu arttırarak (connexin 43 yolu ile) IVF başarısını arttırmaya yardımcı olmaya çalışmaktadır. Akupunktur yapılması ile plazmada ve merkezi sinir sisteminde seviyesi yükselen endojen opioidlerin ve özellikle enkafelinlerin psikolojik ve ruhsal durumu düzenlemede etkili olduğu belirtilmektedir (4) .Son yıllarda,akupunktur, infertilite

tedavisinde kullanılır hale gelen popüler bir yardımcı üreme tekniği halini almıştır. Yapılan araştırmaların birçoğu ise nedeni bilinmeyen infertil hastalarda yapılmıştır ve yine birçoğu embriyo transferi sırasında (öncesinde, sonrasındaya da bu ikisinin kombinasyonu şeklinde) yapılmıştır.

Örnek olarak; Chunjan Shan ve ark.(169) derlediği meta analizde tüm bu çalışmalar toplanmış ve karşılaştırılmıştır (169,170). Bu meta analize göre ET sırasında yapılan akupunkturda anlamlı fark bulunmamakla birlikte, ET den 25 dk sonra ve önce yapılan akupunkturda ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da, oransal olarak daha fazla bir başarı gözlenmiştir (170- 174).

Ayrıca Cheong YC ve ark. (175) yaptıkları bir çalışmada, akupunktur uygulamasını, bir gruba oosit toplama gününde, diğer bir gruba ise ET gününde yapmışlardır. Oosit toplama gününde yapılan akupunktur çalışmasıyla (OR=0,85,%95 Cl 0,59-1,29,n=465,ı2,yani düşük kalitede istatistiksel delil +) ET gününde yapılan akupunktur çalışması (OR=1,22,%95Cl 0,87-1,70,n=2505,2,%69 yani düşük kalitede istatistiksel delil +) arasında, akupunkturun IVF başarısı üzerine etki ettiğini gösteren yüksek kalitede bir sonuca ulaşılamamıştır (175).

Akupunktur uygulamalarının IVF başarısına katkı sağlayıp sağlayamayacağını araştıran tüm çalışmalarda, hasta popülasyonu olarak açıklanamayan infertilitesi olan hasta gruplarının seçilmesinin nedeni; bu grup hastalarda embriyo kalitesinin iyi olması, erkek faktörleri ve kadın faktörlerinin normal olması ve ayrıca gruplarda bakılan diğer parametrelerin de benzer olmasıdır. Bizim çalışmamızda da seçilen hasta gruplarında tüm bu faktörler, istatistiksel olarak anlamsız farka sahip çıkmıştır. (bknz Tablo 9.2)

Lors G. Westergoard ve ark.(176,177,178) 2006 yılında yaptığı bir çalışmada ise verilen sonuçlar oldukça önemlidir, şöyle ki; Lors G. Westergoard ve ark. IVF ve ICSI yapılacak hastaları, çalışma için, toplam 2 çalışma-1 kontrol grubu olacak şekilde 3 gruba ayırmış ve (ACU1= 1.grup n=95, ACU2=2.grup, n=91, ACU3=hiç akupunktur almamış olan 3.grup, n=87) hastalara ya embriyo transfer gününde (ACU 1) ya hem embriyo transfer gününde hem de 2 gün sonrasında (ACU2) ya da hiç akupunktur yapmamışlardır (ACU3).Akupunktur yapılan her iki gruba da bizim çalışmamızda da olduğu gibi akupunktur, embriyo transferinden önce ve sonra

olacak şekilde, ek olarak ACU2 grubuna embriyo transferinden 2 gün sonra da olacak şekilde yapılmıştır. Her 3 grupta da gebelik oranları karşılaştırılmıştır ve sonuç olarak, gebelik oranları ACU 1 grubunda kayda değer olarak yüksek saptanmıştır (ACU1: %39, ACU2: %36,ACU3: %26). Ayrıca yine klinik ve biokimyasal gebelik oranı ACU 2 grubunda, kontrol grubu olan ACU3 grubuna göre yüksek bulunmuştur fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (176,177,178).

Ayrıca Stefan Dieterle ve ark. (179) yapılan bir çalışmada toplam 225 infertil hasta, 116'sı grup 1,109'u ise grup 2 olarak ayrılmış, bunlardan grup 1'e luteal fazda Çin tıbbına uygun akupunktur yapılmış, grup 2 ye ise placebo akupunktur yapılmıştır. Her iki grup oluşan klinik gebelik ve biokimyasal gebelikleri açısından incelenmiştir. Grup 1 hastalarda grup 2 ye göre dramatik olarak yüksek Beta hcg pozitifliğine yani gebelik oluşumuna rastlanmıştır ki grup 1 de %33,6-%28,4, grup 2 de ise %15,6-%13,8 olmak üzere sonuçlar bu şekildedir (179).

Bir diğer çalışmada ise Caroline Smith ve ark. (180) tarafından Avustralya'da yapılmış, toplam 228 IVF hastası 2 ye ayrılıp,1.gruba oosit stimulasyonunun 9. gününde ve ayrıca embriyo transferinden hemen önce ve sonra akupunktur uygulanmış, 2. gruba ise yine aynı dönemlerde placebo noninvaziv iğneleme yapılmıştır. Çalışmada bakılan sonuç parametreleri ise, ilk olarak gebelik oluşup oluşmadığı, ikinci olarak implantasyon oluşup oluşmadığı,3. olarak ise oluşan gebeliklerin 18. hafta iyilik halleri olmuştur. Sonuçlar şunu göstermiştir ki; akupunktur uygulanan grupta gebelik oranları %31 iken kontrol grubunda (placebo grubu) %23 olarak saptanmıştır. Bu durum şunu ifade etmektedir ki, oransal olarak akupunktur yapılan grubun gebelik oranları placebo grubuna göre 1,5 kat yüksek olmakla birlikte, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Süregelen 18. hafta gebelik oranları ise yine akupunktur yapılan grupta daha yüksek olmakla birlikte (%28 e %18 lik bir oran) bu fark da yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışma sırasında gruplar arasında gebelik oranları açısından anlamlı bir fark olmamakla birlikte, yine de akupunkturun tedavi edici etkisinin göz ardı edilemeyeceği sonucuna ulaşılmıştır ve çalışmanın bir diğer sonucu ise akupunkturun embriyo transferi olacak kadınlar için güvenli olduğu yönündedir (180).

Bir diğer çalışma ise, Paulus ve ark.(181) tarafından, yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalacak hastalara, ET'den hemen önce ve sonra olacak şekilde akupunktur uygulanacak şekilde yapılmıştır. Kontrol grubuna ise akupunktur tedavisi uygulanmamıştır. Her iki grup da 80 kişiden oluşmakta idi. Çalışma grubundaki hastalara embriyo transferinden 25 dakika önce ve sonra akupunktur yapılmıştır. Elde edilmek istenen sonuç olarak ise embriyo transferinden 6 hafta sonra bakılan USG de uterusda fetal sac gözlenmesi olmuştur. Sonuçlar ise şöyle olmuştur: Akupunktur yapılan çalışma grubundaki 80 hastadan 34'ü yani %42,5'i,kontrol grubunda ise 80 hastadan 21'i yani %26,3'ü,gebe olarak gözlenmiştir. Yani akupunkturun yardımcı üreme tekniklerinin başarısını arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır ve bu sonuç istatistiksel olarak da(p=0,3) anlamlı idi (181).

Örnek olarak yukarıdaki çalışmalardan, Cheong YC ve ark.(175) çalışmasında, akupunkturun ne istatistiksel ne de oransal anlamda IVF ile gebelik oluşumuna katkı sağlamadığı, LorsG. Westergoard ve ark.(176-178) çalışmasında ise akupunkturun oransal olarak etkili olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, son örnek olarak ise Paulus ve ark.(181) tarafından yapılan çalışmada ise akupunkturun IVF in gebelik başarısını anlamlı olarak arttırdığı gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda ise, çalışma grubundaki 30 hastanın%43,3'ünde (n=13) beta -HCG pozitifliği gözlenirken, kontrol grubundaki 30 hastanın ise %36,7'sinde (n=11) beta -HCG pozitifliği elde edilmiştir. Yani görüldüğü üzere akupunktur yapılan çalışma grubunda daha yüksek oranda biokimyasal gebelik elde edilmiş olmasına rağmen, vaka ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).Buna sebep olabilecek nedenlerden biri çalışmamızdaki hasta sayısının yetersizliği olabileceği gibi bir diğer neden ise hastalara akupunkturun sadece embriyo transferinden önce ve sonrasında yapılmış olması olabilir. Her iki hasta grubumuzda nedeni bilinmeyen infertilite hastaları olduğu için, aralarında IVF yapılma kriterleri ve parametreleri açısından da anlamlı hiç bir fark bulunmamakta idi.

11. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tartışma kısmında değinmiş olduğumuz bilgiler ve çalışmalar ve aynı zaman da yapılan bir çok çalışmanın ışığında, araştırmaların çoğunda IVF ile beraber uygulanan akupunkturun gebelik ve implantasyon başarısını arttırdığı görülmektedir (176,180,181). Biz de çalışmamızda IVF yapılan nedeni bilinmeyen infertil hastaları, öncelikle IVF için gerekli tüm parametreleri homojen ve eşit olacak şekilde seçtik, daha sonra ise bu hastalara, embriyo transferinden bir saat önce ve sonra olmak üzere, Çin tıbbına uygun olarak akupunktur yaptık.

Bizim yaptığımız çalışma sonucunda, akupunktur yapılan IVF hastalarının gebelik oluşumu açısından başarı oranı, kontrol grubundan yüksek bulunmuştur, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Bunun bir nedeni hasta sayısının yetersizliği olabilir. Ayrıca tüm bu çalışmaların devamı niteliğinde olacak olan çalışmalar için önerilerimiz, sadece embriyo transferinden önce ve sonra olacak şekilde yapılan akupunktura, embriyo transferinden bir kaç gün önce, gün aşırı olacak şekilde başlanması ve daha yüksek hasta popülasyonlarına uygulama yapılması ve ayrıca daha farklı akupunktur noktalarının eklenmesi ve denemesi şeklinde olabilir.

Sonuç olarak, yapılan çalışmaların çoğunda da görüldüğü üzere akupunktur, yardımcı üreme tekniklerine ek olarak, IVF hastalarına uygulanabilecek, başarı potansiyeli yüksek, aynı zamanda ucuz ve zahmetsiz, kolay, alternatif bir tedavi biçimidir. Akupunkturunn yardımcı üreme tekniklerinin başarısını arttırması yönünde yapılacak daha ileri araştırma ve tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Cramer DW, Walker AM, Schiff I. Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy. Fertil Steril 1979; 32:80-6.
2. Speroff L, Glass N. H, Kase R. G. Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility. 6th edition. 1999:84,171,213,236,1013-1274,1075,1097,1133.
3. Domar AD., Seibel MM., Benson H.: The Mind/Bady Program for İnfertility: A New Behavioral Treatment Aproach for Women with Infertility, Fertil Steril . 1990;
4.Plotnikoff NP, Murgo AJ, Miller GC, Corder CN, Faith RE. Enkefalins: Immunomodulators. Federation Proc1985;44:118-22
5.Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p.689-96.
6.Bilen A. Akupunktur ile hastalıkların tedavi reçeteleri. İçinde: Bilen A, editör. Akupunkturun diyalektiği. İzmir: Altındağ;1993. p.135-52.
7. Ullet GA, Han S, Han JS. Electroacupuncture: Mechanism and clinical application. Biol Psychiatry 1998;44:129-38.
8.Stener-Victorin, E., Waldenström, U., Nilsson, L., Wikland, M., and Jansson, P. A prospective randomised study of electro-acupuncture versus alfentanil as anaesthesia during oocyte aspiration in in-vitro fertilization. Hum Reprod. 1999; 14: 2480–2484
9.Stener-Victorin, E., Waldenström, U., Wikland, M., Nilsson, L., Hägglund, L., and Lundeberg, T. Electro-acupuncture as a peroperative analgesic method and its effects on implantation rate and neuropeptide Y concentrations in follicular fluid. Hum Reprod. 2003; 18: 1454–1460
10. Bensky D. Introduction to Chinese Medicine. In: O'Connor J and Bensky D, editors. Acupuncture. Washington: Easland; 1988. p.1-30.
11. Erengül A. Önsöz. İçinde: Erengül A, editör. Akupunktur Skriptumu. İstanbul: Nobel; 1990. p.6.
12. Melzack R, Stillwell DM, Fox EJ. Trigger points and acupuncture points for pain correlation and implication. Pain 1977;3:3-23.
13. Liao SJ. Acupuncture points: Coincidence with motor points of skeletal muscles. Arch Phys Med Rehabil 1975;56:550.

14. Shang C. Singular point organizing center and acupuncture point. Am J Chin Med 1989;17:119-27.
15. Wang K, Liu J. Needling sensation receptor of an acupoint supplied by the median nerve-studies of their electrophysiological characteristics. Am J Chin Med 1988;17:145- 55.
16. Tekeoğlu İ. Enerji ve Meridyenler. İçinde: Tekeoğlu İ, editör. Temel Akupunktur. İstanbul: Acar; 1987. p.33-40.
17. O'Connor, Bensky D. Needling technique. In: O'Connor J, Bensky D, editors. Acupuncture. Washington: Easland; 1988. p.404-16.
18. Karamehmetoğlu ŞS. Bilimsel verilerin ışığında akupunktur ve fiziksel tıp ile rehabilitasyon. Akupunktur Dergisi 2001;11:13-24.
19. Chiang CY, Chang CT, Chu HL, Yang LF. Peripheral afferent pathway for acupuncture analgesia. Sci Sin 1973;16:210-17.
20. Takeshige C, Sato T, Komugi H. Role of periaqueductalcentral gray in acupuncture analgesia. Acupunct Electrother Res 1980;5:323-37.
21. Takeshige C, Nakamura A, Asamoto S, Arai T. Positive feedback action of pituitary beta endorphin on acupuncture analgesia afferent pathway. Brain Res Bull 1992;27:37-44.
22. Chen Z, Hendner J, Hedner T. Substance P induced respiratory excitation is blunted by delta-receptor specific opioids in the rat medulla oblongata. Acta Physiol Scand 1996;157:165-73.
23. Jin HO, Zhou L, Lee KY, Chang TM, Chey WY. Inhibition of acid secretion by electrical acupuncture is mediated via beta endorfin and somatostatin. Am J Physiol 1996;271:6524-30.
24. Fu H. What is the material base of acupuncture? The nerves! Medical Hypotheses 2000;54:358-9.
25. Malizia E, Andreucci G, Paolucci D, Crescenzi F, Fabbri A, Fraioli F. Electroacupuncture and peripheral beta endorphin and ACTH levels. Lancet 1979;535-6.
26. Wang JQ, Mao L, Han JS. Comparison of the antinociceptive effects induced by electroacupuncture and transcutaneous electrical nerve stimulation in the rat. Int J Neurosci 1992;65:117-29.

27. Pomeranz B, Cheng R, Law P. Acupuncture reduces electophysiological and behavioral responses to noxious stimuli: Pituitary is implicated. Exp Neurol 1977;54:172-8.

28.Plotnikoff NP, Murgo AJ, Miller GC, Corder CN, Faith RE. Enkefalins: Immunomodulators. Federation Proc 1985;44:118-22

29.Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p.689-96.

30.Bilen A. Akupunktur ile hastalıkların tedavi reçeteleri. İçinde: Bilen A, editör. Akupunkturun diyalektiği. İzmir: Altındağ;1993. p.135-52.

31.Futaesaku Y, Zhai N, Ono M, Watanabe M, Zhao J, Zhang C,et al. Brain activity of a rat reflects apparently the stimulation of acupuncture. A radioautography useing 2-deoxyglucose. Cell Mol Biol 1995;41:161-70

32.Khansori DN, Murgo AJ, Golt PW. Effects of stress on theimmune system. Immunol Today 1990;11:170-5.

33.Jankovic B. Neuroimmunomodulation from phenomenologyto molecular evidence. In: Fabris N, Markovic B, Spector N,Jankovic B, editors. Neuroimmunomodulation: The state ofthe art. New York: The New York Academy of Sciences;1994. p.1-38.

34.Yu Y, Kasahara T, Sato T, Guo S, Liu Y, Asano K, HisamitsuT. Enhancement of splenic interferon-gama, interleukin-2, NKcytoxicity by S36 acupoint acupuncture in F344 rats. Jpn JPhysiol 1997;47:173-8

35.Richter WO, Kerscher P, Schwandt P. Beta endorfin stimulates in vivo lipolysis in the rabbit. Life Sci1 983;33:743–6

36.Chang SL, Lin JG, Chi TC, Liu IM, Cheng JT. An insulin–dependent hypoglycamia induced by electroacupuncture at the Zhongwan (CV12) accupoint in diabetic rats. Diabetologia 1999;42:250–5.

37.Richards D, Marley J. Stimulation of auricular acupuncture points in weight loss. Aust Fam Physician 1998;27:73-7

38. Pan B, Castro-Lopes JM, Coimbra A. Activation of anterior lobe corticotrophs by electroacupuncture or noxious stimulations in the anaesthetized rat, as shown by colocalization of fos protein with ACTH and β-endorphin and increased hormone release. Brain Res Bull 1996;40:175-82.

39.Stener-Victorin, E, Waldenström, U, Wikland, M, Nilsson, L, Hägglund, L, and Lundeberg, T. Electro-acupuncture as a peroperative analgesic method and its effects on implantation rate and neuropeptide Y concentrations in follicular fluid. Hum Reprod. 2003; 18: 1454–1460

40.Humaidan, P. and Stener-Victorin, E. Pain relief during oocyte retrieval with a new short duration electro-acupuncture technique—an alternative to conventional analgesic methods. Hum Reprod. 2004; 19: 1367–1372

41.Mulhisen L, Rogers JZ. Complementary and alternative modes of therapy for the treatment of the obese patient. J Am Osteopath Assoc 1999;99:8-12.

42.Asomoto S, Takeshige C. Activation of the satiety center by auricular acupuncture point stimulation. Brain Res Bull1992;29:157-64

43.White, A.R. A review of controlled trials of acupuncture for women's reproductive healthcare. J Fam Plan Reprod Health Care. 2003; 29: 233-236

44.Stener-Victorin, E., Waldenström, U., Nilsson, L., Wikland, M., and Jansson, P. A prospective randomised study of electro-acupuncture versus alfentanil as anaesthesia during oocyte aspiration in in-vitro fertilization. Hum Reprod. 1999; 14: 2480–2484

45.Stener-Victorin, E., Waldenström, U., Wikland, M., Nilsson, L., Hägglund, L., and Lundeberg, T. Electro-acupuncture as a peroperative analgesic method and its effects on implantation rate and neuropeptide Y concentrations in follicular fluid. Hum Reprod. 2003; 18: 1454–1460

46.Humaidan, P. and Stener-Victorin, E. Pain relief during oocyte retrieval with a new short duration electro-acupuncture technique—an alternative to conventional analgesic methods. Hum Reprod. 2004; 19: 1367–1372

47. Moghissi KS. Infertility Evaluation-targeting the work up and management. Women's Health in primary care 2002; 5:155-67.

48. 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. BMJ1991;302:13611-5.

49. Berek J.S. İnfertilite (In), Berek J.S: İnfertilite, Adashi E. Y, Hillard P.A Novak Jinekoloji,Nobel Kitabevi 12.Baskı 1998; 918-925,1185–1275, İstanbul.

50. Bongso A. Handbook on Blastocyst Culture. 1999:13,21

51. Kahraman S, Yakın K. Ovulasyon İnduksiyonu.2000:24-32,101

52. Işık A. Z, Vicdan K. In Vitro Fertilizasyon ve Mikromanuplasyon Uygulamalarında Laboratuvar. 1999:79,129,151.

53. Vaskivuo TE, Annttonen M, Herva R, Billing h, Dorland M, te Velde ER, Stenback F,Heikinheimo M, Tapanainen JS, Survival of human ovarian follicles from fetal to adult life:apoptosis; apoptosis-related proteins, and transcription factor GATA-4, J Clin Endocrinol Metab 86:3421, 2001

54. Gougeon A, Echochard R, Thalabard JC, Age-related changes of the population of human follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles inaging women, Biol Reprod 50:653, 1994

55.Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF, Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications fo forecasting menopause, Hum Reprod 7:1342,1992

56. Vollman RF, The menstrual cycle, In: Friedman E, ed. Major Problems in Obstetrics andGynecology, W.B. Saunders Co., Philadelhia, 1977

57. Klein NA, Battaglia DE, Fujimoto VY, Davis GS, Bremmer WJ, Soules MR, Reproductive aging: accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic follicle stimulating hormon erise in normal older women, J Clin Endocrinol Metab 81:1038, 1996

58. Klein NA, Harper AJ, Houmard BS, Sluss PM, Soules MR, Is the short follicular phase in older women secondary to advanced or accelerated dominant follicule development?, J Clin Endocrinol M etab 87:5746, 2002

59. van Zonneveld P, Scheffer GJ, Broekmans FJ, Blankenstein MA, de Jong FH, Looman CW,Habbema JD, te Velde ER, Do cycle disturbances explain the age-related decline of female fertility? Cycle characteristics of women aged over 40 years compared with a reference population of young women, Hum Reprod 18:495, 2003

60. Jacobs SL, Metzger DA, Dodson WC, Haney AF, Effect of age on response to human menopausal gonadotropin stimulation, J Clin Endocrinol Metab 71:1525, 1990

61. Volarcik K, Sheean L, Goldfarb J, Woods L, Abdul-karim FW, Hunt P, The meiotic competence of in-vitro matured human oocytes is influenced by

donor age: evidence that folliculogenesis is compromised in the reproductively aged ovary, Hum Reprod 13:154, 1998

62. Adashi E. Y, Hillard P.A. Infertility. Novac Gynecology 1998; 918-925.

63. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect: The sensivity andspesivity of diagnostic methods in common clinical use. Fertilty and Sterilty 1994; 62:54.

64.Speroff L, Glass N.H. Kase R.G. Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility. 7nd edition. 2007: 84-1133.

65. O'Herlihy C, De Crespigny LC, Lopata A, Johnston I, Hoult I, Robinson H.Preovulatory follicular size: a comparison of ultrasound and laparoscopic measurements.Fertilty and Sterilty 1980; 34:24-26.

66.Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome. In: Dunaif A,Givens J, Haseltine F, Merriam GR (eds). Polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell Scientific Publications 1992; 377-384.

67. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PKOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004; 19:41-47.

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

69.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: 2745-2749.

70.Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insülin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes 1989;38:1165-1174.

71.Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a usefulmeasure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. J ClinEndocrinol Metab 1998;83:2694-2698

72.Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. Obstet Gynecol1986;67:604-6.

73.Conway GS, Kaltass G, Patel A. Characterization of idiopatic premature ovarian failure. FertiSteril 1996;65:337-41.

74. Grainger DA. İncidence and causes of pelvic adhesions. Infertility and ReproductiveMedicine Clinics of North America 1994; 5:391-404

75. Westrom L. Incidence, prevalence and trends of acute pelvic inflammatory diseaseand its consequence in industrialized counries. A. J. Obstet. Gynecol 1980; 138, 880-892.

76.Westrom L. Incidence, prevalence and trends of acute pelvic inflammatory diseaseand its consequence in industrialized counries. A. J. Obstet. Gynecol 1980; 138, 880-892.

77.Rosenfeld D.L, Seidman S.M, Bromson R.A, Scholl G. 'Unsuspected chronic pelvicinflammatory disease in the infertile female. Fertil Steril 1983;39:44-48.

78.Duffy JM, Johnson N, Ahmad G, Watson A. Postoperative procedures for improving fertility following pelvic reproductive surgery. Cochrane Database Syst Rev 2009.

79.Urbach DR, Marrett LD, Kung R, Cohen MM. Association of perforation of the appendix with female tubal infertility. Am J Epidemiol 2001;15:566-571.

80.Hassan WA, Darwish AM. Impact of pulmonary tuberculosis on menstrual pattern and fertility chest. 2009;136:326.

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

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

83.Koninckx PR, Meulaman C, Demeyere S, Lesaffre E. Cornillie FJ. Suggestive evdence that pelvic endometriosis a progressive disease, whereas deeply infiltration endometriosis isassociated with pelvic pain. Fertilty and Sterilty 1991;55:759-65

84. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Konincks PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. Fertilty and Sterilty 1990;53:978-83.

85.Barlow DH, Glynn CJ. Endometriosis and pelvic pain Bailieres. Clin Obstet Gynaecol 1993;7.775-90.

86.Mahutte NG, Arici A. New advances in the understanding of endometriosis related infertility. JReprod Immunol 2002;55:73-83.

87.Naples JD, Batt RE, Sadigh H. Spontaneous abortion rate in patients with endometriosis. ObstetGynecol 1981;57:509-12.

88. Olive DL, Franklin RR, Gratkins LV. The association between endometriosis and spontan eousabortion. A retrospektif clinical study. J Reprod Med 1982;27 :333-6.

89. Wheler JM, Johnston BM, Malinak LR. The relationship of endometriosis to spontaneousabortion. Fertil Steril 1983;39:656-60.

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

91. Winkel CA. Combined medical and surgical treatment of women with endometriosis. Clin ObstetGynecol 1999;42:645-63

92.Cramer DW, Missmer SA, The epidemiology of endometriozis, Ann N Y Acad Sci 955:11, 2002

93. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C, Endometriozis and subfertility: is therelationship resolved?,Semin Reprod Med 21:243, 2003

94. Olive DL, Schwartz LB, Endometriozis, New Engl J Med 328:1759, 1993

95. Eskenazi B, Warner ML, Epidemiology of endometrisis, Obstet Gynecol Clin North Am 24:235,1997

96. Sharpe DR, Redwine DB, Laparascopic segmental resection of the sigmoid and rectosigmoidcolon for endometriosis, Surg Laparasc Endosc 2:120,1992

97. Duepree HJ, Senagore AJ, Delaney CP, Marcello PW, Brady KM, Falcone T, Laparascopicresection of deep pelvic endometriosis with rectosigmoid involment, J Am Coll Surg 195:754,2002

98. Thomas EJ. Cooke ID. Impact of gestrinone on the course of asymptomatic endometriosis. BMJ1987;294:272-4.

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

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

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

102.Amerikan Fertility Society classification of adnexal adhesions, distal tubal occlusion secondery to tubal ligation, tubal pregnancies, mullerin anomalies and intrauterine adhesions. Fertil Steril1988;49:944-55.

103.Buttram VC. Mullerian anomalies and their management. Fertil Steril 1983;40:159-63

104,Andrews MC, Jones Jr HW, Impaired reproductive performance of the unicornuate uterus.İntrauterin growth retardation, infertility and recureen abortions in five cases, Am J ObstetGynecol 144:173,1982

105. Raga F, Bauset C, Remohi J, Simon C, Reproductive impact of congenital MÜllerian anomalies,Hum Reprod 12:2277, 1997

106.Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: review of management and reproductive outcome. Fertilty and Sterilty 2000;73:1-14

107.Pal L,Shifren JL, Isaacson KB. Outcome of IVF in DES-exposed daughters: experience in the90's. J Assis. Repro Gen 1997;14:513-517

108.Kahraman S, Yakın K. Ovulasyon İnduksiyonu.2000:24-32,101

109. Speroff L, Glass N. H, Kase R. G. Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility. 6th edition. 1999:84,171,213,236,1013,1075,1097,1133.

110. Işık A. Z, Vicdan K. In Vitro Fertilizasyon ve Mikromanuplasyon Uygulamalarında Laboratuvar. 1999:79,129,151.

111. Filicori M, Flamigni C. The Role of Luteinizing Hormon in Foliculogenesis and Ovulation Induction. 1999:37-49

112. Tanbo T, Dale P. O, Lunde O, Norman N. Predicition of response to controlled ovarian hyperstimulation: a comparison of basal and clomiphene citrate-stimulated follicle stimulating hormone levels. Fertilty and Sterilty. 1992;57(4):819-824.

113. Toner J. P, Philput C. B, Jones G. S, Muasher S. J. Basal FSH level is a better predictor ofin vitro fertilization performance than age. Fertil Steril. 1991;55:784-791

114. Scott R. T, Hofmann G. E, Oehninger S, Muasher S. J. Intercycle variability of day 3 FSH levels and its effect on stimulation quality in in vitro fertilization. Fertil Steril.1990;54:297-302.

115.Tanbo T, Dale P. O, Abyholm T, Stokke K. T. FSH as a prognostic indicator in clomiphenecitrate/human menopausal-stimulated cycles for in vitro fertilization. Hum Reprod.1989;4:647-650.

116.Winslow K. L, Toner J. P, Brzyski R. G, Oehninger S. The gonadotropin releasing hormone agonist stimulation test-a sensitive predictor of performance in the flare up in vitro fertilization cycle. Fertilty and Sterilty. 1991;56:711-717.

117.Lass A, Skull J, Mc Veigh E, Margara R. Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization can predict poor response. Hum Reprod. 1997;12(2):294-297.

118.Chang M. Y, Chiang C. H, Hsieh T. T, Soong Y. K. Use of the antral follicle count topredict the outcome of assisted reproductive technologies. Fertilty and Sterilty. 1998;69(3):505-510.

119.Picard J.Y., Josso N. Purification of testiculer anti-Mullerian hormone allowing direct visualization of the pure glycoprotein and determination of yield and purification factor.Mol Cell Endocrinol. 1984;34(1):23-29.

120.Teixeria J, Maheswaran S, Donahoe PK. Mullerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. Endocr.Rev. 2001;22(5):657-674.

121.Teixeria J, Maheswaran S, Donahoe PK. Mullerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. Endocr.Rev. 2001;22(5):657-674.

122.Picon R. Action of the fetal testis on the development in vitro of the Mullerian ducts in therat. Arch. Anat. Microse. Morphol. Exp. 1969;58(1):1-19.

123.I.A.J. van Rooij, F.J.M. Broekmans, E.R.te Velde, B.C.J.M. Fauser. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. Hum Reprod. 2002;17(12):3065-3071.

124.Gruijters M.J., Visser J.A., Durlinger A.L., Themmen A.P. Anti-Mullerian hormone and its role in ovarian function. Mol Cell Endocrinol. 2003;211(1-2):85-90.

125. Fazlı Demirtürk, Ahmet Cantuğ Çalışkan. Kadın infertilitesi. In: Leon Speroff ve Marc A.Fritz. Çeviri editörleri: Ahmet Erk, Serdar Günalp, ed. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite, İstanbul, yedinci baskı, Güneş Kitapevi, 2007, 1013-1067.

126. American Fertility Society. Investigations of the infertile couple. Birmingham, American Society forReproductive Medicine 1992.

127. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, authors. Optimal evaluation of the infertile female. Fertilty and Sterilty. 2006; 86 (5 suppl):264–267.

128. Saydam BK.: Türk Toplumunda İnfertil Kadınların Statüsü, Sağlık ve Toplum Dergisi. 2003; 13(1): 30-34

129. Domar AD., Seibel MM., Benson H.: The Mind/Bady Program for İnfertility: A New Behavioral Treatment Aproach for Women with Infertility, Fertil Steril .1990;

130.Lemmes GMD., Vervaeke M., Enzlin P., Bakelants E., Vanderschueren D.,Hooghe TD., Demyttenaere K. Coping with infertility: a body-mind group intervention programme for infertile couples. Human Reproduction. 2004

131. Holter H., Anderheim L., Bergh C., Möller A. First IVF treatment-shortterm impact on psychological well-being and the marital relationship.Human Reproduction . 2006 Aug;

132. Türkoğlu D.,Tamam L., Evlice Y. İnfertilitenin psikiyatrik yönleri. Düşünen Adam. 1997; 10 (4): 48-55

133. Reed SA., Horn AS. Medical and psychological aspects of infertility and assisted reproductive technology for the primary care provider. Military Medicine. 2001; 166:1018

134. Meller W, Burns LH, Crow S, Grambsch P. Major depression in unexplained infertility. J Psychosom Obstet Gynaecol . 2002; 23:27-30

135. Chen TH, Chang SP, Tsai Cf, Juang KD. Prevalence of depressive and anxiety disorders in an assisted reproductive technique clinic. Hum Reprod. 2004; 19:2313 2318.

136. 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. BMJ1991;302:13611-5.

137. 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. Fertilty and Sterilty.1989;51:651-4.

138. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day3 estradiol on in vitro fertilization outcome. Fertilty and Sterilty 1995;64:1136-40.

139. Stumpf PG, March CM, Febril morbidity following hysterosalingogarphy: identification of risk factors and recommendations for prophylaxis, Fertil Steril 33:487, 1980.

140. Pittaway DE, Winfield AC, Maxson W, Daniell J, Herbert C, Prevention of acute pelvic inflammatory disease after HSG: Efficiacy of doxycylin prophylaxis, Am J Obstet Gynecol147:623, 1983

141. Bilgin H, Özcan B, Bilgin T, methemoglobinemia induced by methylene blue pertubation during laparascopy, Acta Anaesteshiol Scand 42:594, 1998

142. Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. HumReprod 1996;11(9):1892-6.

143. Watrelot A, Hamilton J, Grudzinskas JG, advances in the assessment

144. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction; 4th edition, Cambridge University Press, 1999

145. CLIA website: www.cdc.gov/clia/default.aspx

146. http://file.uroturk.org.tr/files/dogu_anadolu_mayis_sunum/gulsen_aktan.pdf

147. Ayhan, Durukan, Günalp, Gürgan, Önderoğlu, Yaralı, Yüce. İnfertilite. İç: Ayhan ve ark. editörler; Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2.basım. Ankara İstanbul:Güneş Tıp Kitabevleri; 2008.s.1453-1753.

148. Adashi EY. Clomiphene citrate-initiated ovulation: a clinical update. Semin Reprod Endocrinol.1986;4:255-76.

149. Carter SS, Shinohara K and Lipshultz LI: Transrectal ultrasonography in disorders of the seminal vesicles and ejaculatory ducts. Urol Clin North Am 1989; 16:773

150. Coetzee K, Kruge TF and Lombard C J: Predictive value of normal sperm morphology: a structured literature review. Hum Reprod Update 1998; 4:73

151. Keegan BR, Barton S, Sanchez X et al: Isolated teratozoospermia does not affect in vitro fertilization outcome and is not an indication for intracytoplasmic sperm injection. Fertilty and Sterilty 2007;88:1583

152.Gunalp S, Oncuoglu C, Gurgan T et al: A sturdy of semen parameters with emphasis on sperm morphology in a fertile population: an attempt to develop clinical thresholds. Hum Reprod 2001;16:110

153.Guzick DS, Overstreeat JW, Factor-Litvak P et al: Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. N Engl J Med 2001;345:1388

154.Krausz C, Mills C, Rogers S et al: Stimulation of oxidant generation by human sperm suspensions using phorbol esters and formyl peptides: relationships with motility and fertilization in vitro. Fertilty and Sterilty 1994;62:599

155.Consensus workshop on advanced diagnostic andrology techniques. ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) Andrology Special Interest Group. Hum Reprod 1996; 11:1463.

156.Mortimer D, Aitken RJ, Mortimer ST, Pacey AA. Workshop report: clinical CASA--the quest for consensus. Reprod Fertil Dev 1995; 7:951.

157.Farrell PB, Foote RH, Zinaman MJ. Motility and other characteristics of human sperm can be measured by computer-assisted sperm analysis of samples stained with Hoechst 33342. Fertil Steril 1996; 66:446.

158. Oehninger S, Coddington CC, Scott R, et al. Hemizona assay: assessment of sperm dysfunction and prediction of in vitro fertilization outcome. Fertil Steril 1989; 51:665.

159. Aitken RJ, Clarkson JS, Fishel S. Generation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, and human sperm function. Biol Reprod 1989; 41:183.

160.Larson KL, DeJonge CJ, Barnes AM, et al. Sperm chromatin structure assay parameters as predictors of failed pregnancy following assisted reproductive techniques. Hum Reprod 2000; 15:1717.

161.Evenson DP, Jost LK, Corzett M, Balhorn R. Characteristics of human sperm chromatin structure following an episode of influenza and high fever: a case study. J Androl 2000; 21:739.

162.Donnelly ET, O'Connell M, Mc Clure N, Lewis SE. Differences in nuclear DNA fragmentation and mitochondrial integrity of semen and prepared human spermatozoa. Hum Reprod 2000; 15:1552.

163.Chohan KR, Griffin JT, Lafromboise M, et al. Comparison of chromatin assays for DNA fragmentation evaluation in human sperm. J Androl 2006; 27:53.

164.Collins JA, Barnhart KT, Schlegel PN. Do sperm DNA integrity tests predict pregnancy with in vitro fertilization? Fertil Steril 2008; 89:823

165.Bhasin S, Ma K, de Kretser DM. Y-chromosome microdeletions and male infertility. Ann Med 1997; 29:261.

166. Palermo GD, Schlegel PN, Sills ES, et al. Births after intracytoplasmic injection of sperm obtained by testicular extraction from men with nonmosaic Klinefelter's syndrome. N Engl J Med 1998; 338:588.

167. Yong EL, Loy CJ, Sim KS. Androgen receptor gene and male infertility. Hum Reprod Update 2003; 9:1.

168. Asatiani K, von Eckardstein S, Simoni M, et al. CAG repeat length in the androgen receptor gene affects the risk of male infertility. Int J Androl 2003; 26:255.

169.Rashidi BH, Tehrani ES, Hamedani NA,Pirzadeh L: Effects of acupuncture on the outcomeof in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection in women with polycystic ovarian syndrome. Acupunct Med 2013; 31: 151–156.

170.Madaschi C, Braga DP, Figueira Rde C, IaconelliA Jr, Borges E Jr: Effect of acupunctureon assisted reproduction treatment outcomes.Acupunct Med 2010; 28: 180–184.

171. Dieterle S, Ying G, Hatzmann W, Neuer A:Effect of acupuncture on the outcome of invitro fertilization and intracytoplasmic sperminjection: a

randomized, prospective, controlledclinical study. Fertil Steril 2006; 85:1347–1351.

172. Westergaard LG, Mao Q, Krogslund M, SandriniS, Lenz S, Grinsted J: Acupuncture onthe day of embryo transfer significantly improvesthe reproductive outcome in infertile women: a prospective, randomized trial. FertilSteril 2006; 85: 1341–1346.

173. Zhang R, Feng XJ, Guan Q, Cui W, Zheng Y,Sun W, Han JS: Increase of success rate for women undergoing embryo transfer by transcutaneous electrical acupoint stimulation: aprospective randomized placebo-controlledstudy. Fertil Steril 2011; 96: 912–916.

174. So EW, Ng EH, Wong YY, Yeung WS, Ho PC:Acupuncture for frozen-thawed embryo transfer cycles: a double-blind randomized controlled trial. Reprod Biomed Online 2010;20: 814–821.

175. Zhang M, Huang G, Lu F, El-Danasouri I,Sterzik K: Effect of acupuncture on rate of pregnancy among women undergoing embryo transfer: a prospective randomized placebo controlled trial. Zhongguo Zhen Jiu 2003; 23: 3–5.

176. 1. Petti F, Bangrazi A, Liguori A, Reale G, Ippoliti F. Effects of acupuncture on immune response related to opoid-like peptides. J Tradit ChinMed 1998;18:55– 63.

177. Ferin M, Van de Wiele R. Endogenous opioid peptides and the control of the menstrual cycle. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1984;18:365–73.

178. 13. Park J, White A, Stevinson C, Ernst E, James M. Validating a new non-penetrating sham acupuncture device: two randomised controlled trials. Acupunct Med 2002;20:168 –74.

179. Effect of acupuncture on the outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection:a randomized, prospective, controlled clinical study Stefan Dieterle, M.D.,a Gao Ying, M.D.,a,b Wolfgang Hatzmann, M.D.,a and Andreas Neuer, M.D.a

180. Influence of acupuncture stimulation on pregnancy rates for women undergoing embryo transfer Caroline Smith, Ph.D.,a Meaghan Coyle, B.Hlth.Sc. (Acup.),b and Robert J. Norman, M.D.c,da School of Health Science, The University of South Australia; b Department of Obstetrics and Gynecology,

The University of Adelaide; c Research Centre for Reproductive Health, The Queen Elizabeth Hospital, University of Adelaide; and d Repromed,Adelaide, South Australia, Australia

181.Influence of acupuncture on the pregnancy rate in patients who undergo assisted reproduction therapy.Paulus WE[1], Zhang M, Strehler E, El-Danasouri I, Sterzik K

182. Kessel B, Hsueh AJ. Clomiphene citrate augments follicle-stimulating hormon einduced luteinizing hormone receptor content in cultured rat granulosa cells. Fertil Steril.1987;47(2):334-40.

183 Desai, N., Goldfarb, J.: Co-cultured Human Embryos may be Subjected to Widely Different Microenvironments: Pattern of Growth Factor / Cytokine Release by Vero Cells During the Co-culture Interval. Hum. Reprod. 13(6): 1600-1605, 1998.

184. Eden JA, Place J, Carter GD, Jones J, Alaghband-Zadeh J, Pawson ME. The effect of clomiphene citrate on follicular phase increase in endometrial thickness and uterine volume. Obstet Gynecol.1989;73(2):187-90.

185. Weinstein D, Shenker JG. Ovarian hyperstimulation syndrome. A current survey. Fertil Steril.1978:30(3):225-268

186. Kettel LM, Rosef SH, Berga SL, Mortola JF. Hypotalamic-pituıtary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovarian syndrome Fertilty and Sterilty.1993;59(3):532-8

187. Suchanek E, Simunic V, Juretic D, Grizelj V. Follicular fluid contents of hyaluronic acid, follicle-stimulating hormone and steroids relative to the success of in vitro fertilization of human oocytes. Fertilty and Sterilty.1994;62(2):347-52.

188. Hammond MG. Induction of ovulation with clomiphene citrate. In Sciarra JJ, Speroff L, Simpson JL. ed, Gynecology and Obstetrics. Philadelphia: Hraper-Row,1987: s5.

189. Porcile A, Gallardo E, Venagas E. Normprolactinemic anovulation nonresponsive to clomiphene citrate: ovulation induction with bromocriptine. Fertilty and Sterilty.1990;53(1):50-5.

190. Ron-El R, Herman A, Golon A. The comparision of early follicular and midluteal administration of long acting gonadotropin releasing hormone agonist. Fertilty and Sterilty.1990;54(2):233.

191. Dor J, Itzkowic DH, Mashiach S, Lunenfeld B, Serr DM. Cumulative conception rates following gonadotropin therapy. Am J Obstet Gynecol. 1980;136(1):102-5.

192. Kistner RW. Sequential use of clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin in ovulation induction. Fertilty and Sterilty. 1976;27(1):72-82.

193. Lu PY, Lee SH, Chen ALJ, Erickson LD, Atkinson EJ, Ory SJ. Minimal stimulation achieves pregnancy rates comparable to human menopausal gonadtropins in the treatment of fertility. Fertilty and Sterilty. 1996;65(3):583-7.

194. Lunenfeld B, Insler V. Human gonadotropins. In Wallach EE, Zacur AH. Ed. Reproductive medicine and surgery. St Louise, Mosby;1995;s. 611.

195. Freour T, Masson D, Dessolle L, Allaoua D, Dejoie T, Mirallie S, Jean M, Barriere P. Ovarian reserve and in vitro fertilization cycles outcome according to women smoking status and stimulation regimen. Arch Gynecol Obstet. 2012;285(4):1177-82.

196. Kelly AC, Jewelewicz R. Alternate regimens for ovulation induction in polycystic ovarian disease. Fertilty and Sterilty.1990;54(2):195-202

197. March CM, Tredway DR, Mishell DR. Effect of pretreatment with clomiphene citrate upon human menopausal gonadotropin therapy for anovulation. Am J Obstet Gynecol.1976;125(5):699-704.

198. Chetkowski RJ, Druse LR, Nass TE. Improved pregnancy outcome with the addition of leuprolide acetate to gonadotropins for in vitro fertilization. Fertilty and Sterilty.1989;52(2):250-5

199. Kettel LM, Rosef SH, Berga SL, Mortola JF. Hypotalamic-pituıtary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovarian syndrome Fertilty and Sterilty.1993:59(3):532-8

200. Çiçek MN, Mollamahmutoğlu L, A'dan Z'ye Yardımcı Üreme Teknikleri, Ankara: Palme Yayıncılık; 2009.s.121-125.

201. Houmard BS, Juang MP, Soules MR, Fujimoto VY. Factors influencing pregnancy rates with a combined clomiphene citrate/gonadotropin protocol for non-assisted reproductive technology fertility treatment. Fertilty and Sterilty. 2002;77(2):384-6.

202. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2:CD000056.

203. Blacker CM. Ovulation stimulation and induction. In: Moghissi KS. Ed, Endocrinology and metabolism clinics of north America:Reproductive Endocrinology. WB Suanders,1992.

204. Hughes SM, Huang ZH, Morris ID, Matson PL, Buck P, Lieberman BA. A double blind, crossover, controlled study to evaluate the effect of human biosynthetic growth hormone on ovarian stimulation in previous poor responders to in vitro fertilization. Hum Reprod.1994;9(1):3-8.

205. Ibrahim ZH, Matson PL, Buck P, Lieberman BA. The use of biosynthetic human growth hormone to augment ovulation induction in with buserelin acetate/human menopausal gonadotropin in women with a poor ovarian response. Fertilty and Sterilty.1991;55(1):202-4.

206. Kemmann E, Jones JR. Sequential clomiphene citrate-menotropin therapy for induction or enhancement of ovulation. Fertilty and Sterilty.1983; 39(6):772-9.

207. Giorgetti C, Terriou P, Auquier P, Hans E, Spach JL, Salzmann J, Roulier R. Embriyo score to predict implantation after in-vitro fertilization: based on 957 single embriyo transfers. Hum Reprod.1995;10(9):2427–31.

208. Klinge CM. Estrogen receptor interaction with co-activators and co-repressors. Steroids.2000;65(5):227-51.

209. Haris SE, Picton HM. Metabolism of follicles and oocytes during growth and maturation. In: Tan SL, Chian RC, Buckett WM editors. In-Vitro Maturation of Human Oocytes, Basic Science to Clinical Application, 1st ed. Montreal, Informa Health Care press.2007; p:15–36

210. Carmina E, Lobo RA. In In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), Reproductive endocrinology. Pensylvania: Elsevier Inc., 5th ed, 2004, pp 939-961

211. 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, pp 102- 125.

212. The European Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group. Induction of final follicular maturation and early luteinization in women undergoing ovulation induction for assisted reproduction treatment-recombinant HCG versus urinary HCG. Human Reproduction. 2000;15(7):1446-51.

213. Driscoll GL, Tyler JP, Hangan JT, Fisher PR, Birdsall MA, Knight DC. A prospective, randomized, controlled, double-blind, double-dummy comparison of recombinant and urinary HCG for inducing oocyte maturation and follicular luteinization in ovarian stimulation. Hum Reprod. 2000;15(6):1305-10.

214. Itskovitz-Eldor J, Kol S, Mannaerts B. Use of a single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction, with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: preliminary report: short communication. Hum Reprod. 2000;15(9):1965-8.

215. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a metaanalysis of the randomized trials. Human Reproduction. 2002;17(9):2287-2299

216. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. Lancet 1978;2:366.

217. Trounson A, Leeton J, Wood C, Webb J, Wood J. Pregnancies in humans by fertilization in vitro and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle. Science 1981;216:681–682.

218. Edwards R, Fishel S, Cohen J. Factors influencing the success of in vitro fertilization for all eviating human infertility. J In Vitro Fert Embryo Transf 1984;3–23.

219. Scott RT, Seli E, Miller K, Sakkas D, Scott K, Burns DH. Non-Invasive metabolomic profiling of human embryo culture media using Raman

spectroscopy predicts embryonic reproductive potential: A prospective blinded pilot study. Fertilty and Sterilty 2008;90:77–83.

220. Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schoolcraft WB. Noninvasive assessment of human embryo nutrient consumption as a measure of developmental potential. Fertilty and Sterilty 2001;76:1175–1180.

221. Gerris J, De Neubourg D, Mangelschots K et al. Prevention of twin pregnancy after in-vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection based on strict embryo criteria: a prospective randomized clinical trial. Hum Reprod 1999;14:2581–2587.

222. Tesarik J, Greco E. The probability of abnormal preimplantation development can be predicted by a single static observation on pronuclear state morphology. Hum Reprod 1999;14:1318–1323.

223. Van Royan E,Mangelschots K, De Neubourg D, Valkenburg M, Van de Meerssche M, Ryckaert G, Eestermens W, Gerris J. Characterization of a top quality embryo, a step towards single-embryo transfer. Hum Reprod 1999;14:2345–2349.

224. Veeck L. An Atlas of Human Gametes and Conceptuses: An Illustrated Reference for Assisted Reproductive Technology. New York, USA: Parthenon Publishing, 1999.

225. Delilbaşı, L., Balaban, B., Ayaş, B.: Gametler (Sperm / Oosit) Fertilizasyon ve Embriyoner Gelişim. Serono Yayınlan, (2000-01).

226. Http://www.kmbllp.com/locating-the-answers-for-easy-solutions-for-acupuncture-meridians/