

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİMDALI

**UZUN SÜRELİ NEDENİ AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTESİ
VE TEKRARLAYAN İNTRAUTERİN İNSEMINASYON
BAŞARISIZLIĞI OLAN HASTALARDA TROMBOFİLİ
PREVALANSININ GÖSTERİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş.Grv.Dr. Mesut KÖSE

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet YILMAZER**

AFYONKARAHİSAR 2010

T.C.
AFYONKARAHİSAR KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

Tez Başlığı: Uzun süreli nedeni açıklanamayan infertilitesi ve tekrarlayan intrauterin inseminasyon başarısızlığı olan hastalarda trombofili prevalansının gösterilmesi

Tezi Hazırlayan: Arş. Grv. Dr. Mesut KÖSE

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet YILMAZER

Tez Savunma Tarihi: 13.01.2010

İşbu çalışma jürimiz tarafından KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

ÜYE:

ÜYE:

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necat İMİRZALIOĞLU

TEŐEKKÜR

YetiŐmemde büyük emeği geçen, asistanlık süresince ilgi ve desteğini esirgemeyen ve her zaman saygıyla anacağım sayın hocalarım Doç.Dr.Mehmet Ylmazer ve Yrd. Doç. Dr. Dağıstan Tolga ARIÖZ'e sonsuz saygı ve teŐekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr.Necat İmirzalıoğlu'na, Doç.Dr.Mehmet Ylmazer'e, Doç.Dr.Orhan Cem Aktepe'ye, Doç.Dr. Tülay Kken'e, Yrd. Doç. Dr. Yasemin Soysal'a teŐekkür ederim.

Asistanlık süresince beraber çalıŐmaktan zevk aldığım asistan arkadaŐlarımın teŐekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük payı olan aileme, her zaman desteğini ve sevgisini hissettiğim eŐime sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Dr.Mesut KÖSE

AFYONKARAHİSAR 2010

İÇİNDEKİLER

I.GİRİŞ	10
II.GENEL BİLGİLER	10
2.1.İnfertilite Tanımı	11
2.2.İnfertilite Epidemiyoloji	11
2.3.İnfertilite Nedenleri	11
2.3.1. Kadına Ait Nedenler.....	12
2.3.1.1. Ovulatuvar Nedenler.....	12
2.3.1.1.1.Hipogonadotropik Hipogonadizm.....	14
2.3.1.1.2.Polikistik Over Sendromu.....	15
2.3.1.1.3. Hipergonadotropik Hipogonadizm.....	16
2.3.1.2. Tuboperitoneal İnfertilite Nedenleri.....	16
2.3.1.2.1Pelvik Adezyonlar.....	17
2.3.1.2.2.Pelvik İnflamatuvar Hastalık.....	17
2.3.1.2.3.Pelvik Operasyonlar.....	17
2.3.1.2.4. Ektragenital Orjinli Enfeksiyonlar.....	17
2.3.1.2.5.Genital Tüberküloz.....	17
2.3.1.2.6. Endometriozis.....	18
2.3.1.2.7.Tubal Nedenler.....	21
2.3.1.2.7.1.Tubal Polipler.....	21
2.3.1.2.7.2. Hidrosalpenks.....	21
2.3.1.3.Servikal Ve İmmünolojik Nedenler.....	22
2.3.1.4.Diğer Nedenler.....	22
2.3.1.4.1.Konjenital Uterin Anomaliler.....	23
2.3.1.4.2. Edinsel Uterin Nedenler.....	24
2.3.2.Erkek Faktörü.....	25
2.3.3.Açıklanamayan İnfertilite.....	25
2.4.İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi.....	27
2.4.1.Kadın Hastanın Değerlendirilmesi.....	27
2.4.1.1.Öykü Ve Fizik Muayene.....	27
2.4.1.2.Laboratuvar.....	28
2.4.1.3.Ultrason.....	28
2.4.1.4.Histerosalpingografi.....	28

2.4.1.5.Laparaskopi.....	29
2.4.1.6.Histeroskopi.....	30
2.4.2.Erkek Hastanın Değerlendirilmesi.....	30
2.4.2.1.Öykü Ve Fizik Muayene.....	30
2.4.2.2.Tanısal Testler.....	30
2.4.2.2.1.Klasik Semen Analizi.....	30
2.4.2.3.Endokrin Değerlendirme.....	32
2.4.2.4.Post Ejakulatuar İdrar Analizi.....	33
2.4.2.5.Ultrasonografi.....	33
2.4.2.6.Özel Semen Ve Sperm Testleri.....	33
2.4.2.7. Genetik.....	34
2.5.İnfertil Çiftlerde Tedavi Yaklaşımları	34
2.5.1. Ovulasyon İndüksiyonu.....	34
2.5.2. İntrauterinİnseminasyon.....	34
2.5.3. Yardımcı Üreme Teknikleri	36
2.5.3.1. İn Vitro Fertilizasyon.....	37
2.5.3.2. İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu.....	38
2.5.3.3.Testis Biyopsisi.....	39
2.5.4.İnfertil Çiftlerde Tedavi Sonuçları.....	40
2.5.4.1.Tedavi Sonrası Başarı Oranları.....	40
2.5.4.2.Tedavi Sırasında Başarısızlık Nedenleri.....	42
2.5.4.2.1. Hemostaz Mekanizması.....	42
2.5.4.2.2. Trombofili.....	46
2.5.4.2.2.1.Başlıca Herediter Trombofili Nedenleri.....	46
2.5.4.2.2.2. Başlıca Kazanılmış Trombofili Nedenleri.....	50
III.MATERYAL VE METOD.....	54
IV.BULGULAR.....	59
V.TARTIŞMA.....	71
VI.SONUÇLAR.....	77
VII.ÖZET.....	78
VIII. SUMMARY.....	80
IX. KAYNAKLAR.....	82

TABLÖLAR

Tablo 1. İnfertilite nedenleri.....	12
Tablo 2. Anovulasyon-oligomenore klasifikasyonu.....	14
Tablo 3. 1990 NIH tanı kriterleri.....	15
Tablo 4. 2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri.....	15
Tablo 5. Müllerian anomalilerin sınıflandırılması.....	24
Tablo 6. Erkek faktörünün etyolojik grupları	26
Tablo 7. Açıklanamayan infertilitede olası etyolojik faktörler	27
Tablo 8. Klasik semen analizi	32
Tablo 9. IUI endikasyonları	37
Tablo 10. IUI başarısını etkileyen faktörler	37
Tablo 11. Dutch Society of Obstetrics an Gynecology; IVF-ICSI endikasyonları	40
Tablo 12. ICSI endikasyonları.....	41
Tablo 13. Nedeni açıklanamayan infertil hastalarda uygulanan tedaviler ve ortalama siklus fekundabiliteleri	42
Tablo 14. IVF sırasında implantasyon başarısızlığının etyolojik nedenleri.....	43
Tablo 15. Trombofili Nedenleri	48
Tablo 16. Test Edilen Trombofili Parametreleri	57
Tablo 17. Hastaların klinik özellikleri	60
Tablo 18. Gruplarda trombofili parametrelerinden en az birisinde pozitiflik prevalansı...61	
Tablo 19. Gruplarda Antikardiolipin IgM ve Antikardiolipin IgG Prevalansı	62
Tablo 20. Gruplarda Protein S Eksikliği ve Protein C Eksikliği Prevalansı	63
Tablo 21. Gruplarda Lupus Antikoagulanı Prevalansı	64
Tablo 22. Gruplarda Faktör II Mutasyonu Prevalansı	65
Tablo 23. Gruplarda MTHFR677 Mutasyonu prevalansı	66
Tablo 24. Gruplarda Faktör V Leiden Mutasyonu prevalansı.....	67
Tablo 25. Gruplarda Genetik Trombofili Parametrelerinden En Az Birisinde Patoloji Saptanan Hastaların Prevalansı	68
Tablo 26. Gruplarda Kombine Trombofili Prevalansı	69
Tablo 27. Gruplarda Antitrombin 3 Eksikliği prevalansı	70
Tablo 28. Gruplarda Kombine Trombofili 2 Prevalansı.....	71

ŞEKİLLER

Şekil 1: Menstrüel siklustaki hormonal değişiklikler.....	14
Şekil 2: Normal ovulatuar bir siklusta bazal vücut ısısı grafiği	14
Şekil 3. Normal bir HSG görüntüsü.....	33
Şekil4:Hemostaz Mekanizmasına Genel Bakış	48
Şekil 5. Gruplarda trombofili parametrelerinden en az birisinde pozitiflik prevalansının gösterilmesi	66
Şekil6.Grupların Antikardiolipin IgM ve Antikardiolipin IgG açısından karşılaştırılması.....	67
Şekil 7.Grupların Protein S Eksikliği ve Protein C Eksikliği açısından karşılaştırılması.....	68
Şekil 8. Grupların Lupus Antikaogulanı açısından karşılaştırılması.....	69
Şekil 9. Grupların faktör 2 mutasyonu açısından karşılaştırılması.....	70
Şekil 10. Grupların MTHFR677 mutasyonu açısından karşılaştırılması.....	71
Şekil 11. Grupların Faktör V Leiden mutasyonu açısından karşılaştırılması.....	72
Şekil 12. Grupların Genetik Trombofili Parametrelerinden En Az Birisinde Patoloji saptanan hastalar açısından karşılaştırılması.....	73
Şekil 13. Grupların Kombine Trombofili açısından karşılaştırılması.....	74
Şekil 14. Grupların Antitrombin 3 Eksikliği açısından karşılaştırılması.....	75

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AFS	: Amerikan Fertility Society
ART	: Yardımla üreme teknikleri
ASA	: Anti Sperm Antikor
CASA	: Bilgisayar yardımlı semen analizi
DBCP	: Dibromokloropropan
DES	: Dietilstilbestrol
DM	: Diabetes Mellitus
E2	: Estradiol
EDB	: Etilen dibromür
ESHRE	: European Society of Human Reproduction Society
ET	: Embriyo transferi
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GIFT	: Gamet İnter Fallopian Transfer
GnRH	: Gonadotropin relasing hormon
HHG	: Hipotalamus-hipofiz-gonad
HMG	: Human menapozal gonadotropin
HSG	: Histerosalpingografi
HT	: Hipertansiyon
ICSI	: İnteritoplazmik sperm enjeksiyonu
IUI	: İnteruterin İnseminasyon
IVF	: İn vitro fertilizasyon
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KOH	: Kontrollü overyan hiperstimülasyon
LH	: Luteinizan Hormon
LS	: Laparoskopi
LT	: Laparotomi
MESA	: Mikroskopik epididimal sperm aspirasyonu
NIH	: Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri
NOA	: Non-obstrüktif azospermi

OA	: Obstrüktif azoospermi
Oİ	: Ovulasyon indüksiyonu
PCT	: Postkoital test
PESA	: Perkütan epididimal sperm aspirasyonu
PID	: Pelvik inflamatuvar hastalık
PKOS	: Polikistik over sendromu
SCO	: Sertoli Cell Only
SUZI	: Subzonal Sperm İnsemination
TESA	: Testiküler sperm aspirasyonu
TESE	: Testiküler sperm ekstraksiyonu
TPMSS	: Total Progresif Motil sperm sayısı
TRUSG	: Transrektal ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi
WHO	: World Health Organization
YÜT	: Yardımla Üreme Teknikleri
ZIFT	: Zygote İntra fallopian Transfer

I.GİRİŞ

İnfertilite reproduktif çağdaki çiftlerin yaklaşık %10'unu etkileyen bir sorundur (1). Bu oran toplumdaki çeşitli sosyal değişiklikler nedeni ile hızla artmaktadır. İnfertilite oranındaki artışa paralel olarak fertilitite hizmetleri talebinde de belirgin artış vardır (2).

Fertilite hizmetleri talebiyle başvuran çiftlere uygulanan tanı ve tedavi yöntemleri maliyeti yüksek, tedavi şansı ise beklenildiği kadar yüksek olmayan yöntemlerdir (3). Tedavi yöntemlerinin maliyetinin yüksek olması, başarı şansının istenilen düzeylerde olmaması ve infertilite kliniklerine başvuru oranındaki artış göz önünde bulundurulursa, tedavi başarısızlıklarına neden olabilecek patolojilerin önceden tespit edilmesi ve eğer mümkünse bu patolojilerin ortadan kaldırılması ya da tedavisi, tedavi maliyetinin azaltılmasında yardımcı olacaktır (4,5).

Ancak bazı infertil çiftlerde infertilite araştırmasındaki tüm standart incelemeler normal çıkmaktadır. Bu hasta grubuna nedeni açıklanamayan infertilitesi (NAİ) olan hasta grubu adı verilir. Bu grup infertil çiftlerin yaklaşık %10'unu oluşturur. NAİ'si olan hasta grubuna önerilen tedavi yöntemleri ovaryan stimülasyon, intrauterin inseminasyon(IUI), süper ovulasyonla birlikte intrauterin inseminasyon, invitrofertilizasyon (IVF) ve diğer yardımcı üreme teknikleridir. Bu tedavi yöntemleri ile tedavisiz dönemde %2-4 lerde olan gebelik oranları sadece IUI uygulanan hastalarda %3.8, klomifen uygulanan hastalarda %5.6, klomifen&IUI uygulananlarda %8.3, gonadotropin uygulananlarda %7.7, gonadotropin&IUI uygulananlarda %17.1, IVF ile %20.7 olarak gerçekleşmiştir. Görüldüğü gibi bu oranlar çok yüksek değildir (3).

NAİ çiftlere önerilen tedavi yöntemleri arasında maliyeti yüksek yöntemlerden biri olan IVF başarısızlıkları nedenlerini genel olarak; embrio ile ilgili nedenler, uterin çevreye ait nedenler ve hastanın immun sistemine ait nedenler olarak sınıflandırabiliriz (6).

Hereditör ve akkiz trombofilinin de IVF başarısızlığı nedenleri arasında olduğu bilinmektedir (7).

Biz çalışmamızda uzun süreli açıklanamayan infertilitesi olan hasta grubunda ve açıklanamayan infertilite nedenli en az üç kez IUI denenmiş ancak başarılı olunamamış hasta gruplarında tedavi seçeneği olarak planlanan yardımcı üreme teknikleri (YÜT) sırasında mevcut olabilecek kalıtsal ve kazanılmış trombofilinin yardımcı üreme teknikleri başarısızlığı nedeni olabileceğini düşünerek yardımcı üreme teknikleri gibi pahalı ve hasta açısından stres oluşturan bir uygulama öncesi bu faktörlerin belirtilen hasta gruplarında prevalansını saptamayı amaçladık.

II.GENEL BİLGİLER

2.1. İNFERTİLİTE TANIMI

İnfertilite, en az bir yıl korunmasız cinsel ilişki olmasına rağmen, gebeliğin gerçekleşmemesi olarak tanımlanır (US Congress Office of Tecnology Assesment 1988). Daha önce hiç gebelik oluşmamışsa primer infertilite, daha önce canlı doğumla sonuçlanmış veya sonuçlanmasın en az bir gebelik oluşmuşsa sekonder infertilite olarak tanımlanabilir. Fekundabilite bir menstürel siklusta gebe kalabilme olasılığı, fekundite ise bir siklusta canlı doğum olma olasılığı olarak tanımlanır. Normal çiftlerde fekundabilite %20-25 olarak tahmin edilmektedir. İnfertilite reproduktif yaş grubundaki (18-45 yaş) çiftlerin %10-15 kadarını etkilemektedir (8).

2.2.İNFERTİLİTE EPİDEMİYOLOJİ

Fertiliteyi etkileyen çeşitli faktörler mevcuttur. Yaş faktörü bunlar arasında en önemlilerinden birisidir. Yaş ilerledikçe fertilitte belirgin olarak düşmektedir. Yaşla birlikte overlerde folikül kalitesinde azalma olmakta, fertilize olan ovumun uterusu implantasyon şansı azalmaktadır (9).

Fransa'da yapılan bir çalışmada artifisyel inseminasyon yapılan kadınlarda fertilitte oranının 30 yaşından sonra azalmaya başladığı görülmüştür. Bir yıl süren inseminasyonlar sonrası gebelik oranı 30 yaşın altındaki kadınlarda %74 iken, 30-35 yaş arası kadınlarda %62 ve 35 yaşın üzerindeki kadınlarda %54 olarak bulunmuştur (9).

Yaşla birlikte kromozomal anomalilerin insidansı ve spontan abortus oranı artar. Klinik olarak tespit edilebilen abortus oranı 30 yaşına kadar %10 iken 30 lu yaşların sonunda %18'e 40'lı yaşların başında ise %34'e çıkar. Ayrıca 30'lu yaşlara girildiğinde endometriozis, pelvik enfeksiyon gibi infertilite epidemiyolojisinde rol alan diğer olumsuz faktörlerin de görülme ihtimali artar (10,11,12).

2.3.İNFERTİLİTE NEDENLERİ

İnfertilitenin nedenleri; tablo 1 de gösterilmiştir. Genç kadınlarda ovulasyon bozuklukları daha sıktır, tubal ve peritoneal patoloji genç ve yaşlılarda eşit sıklıktadır. Erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite yaşlı çiftlerde daha sık görülmektedir (13).

Tablo 1. İnfertilite nedenleri (13)

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

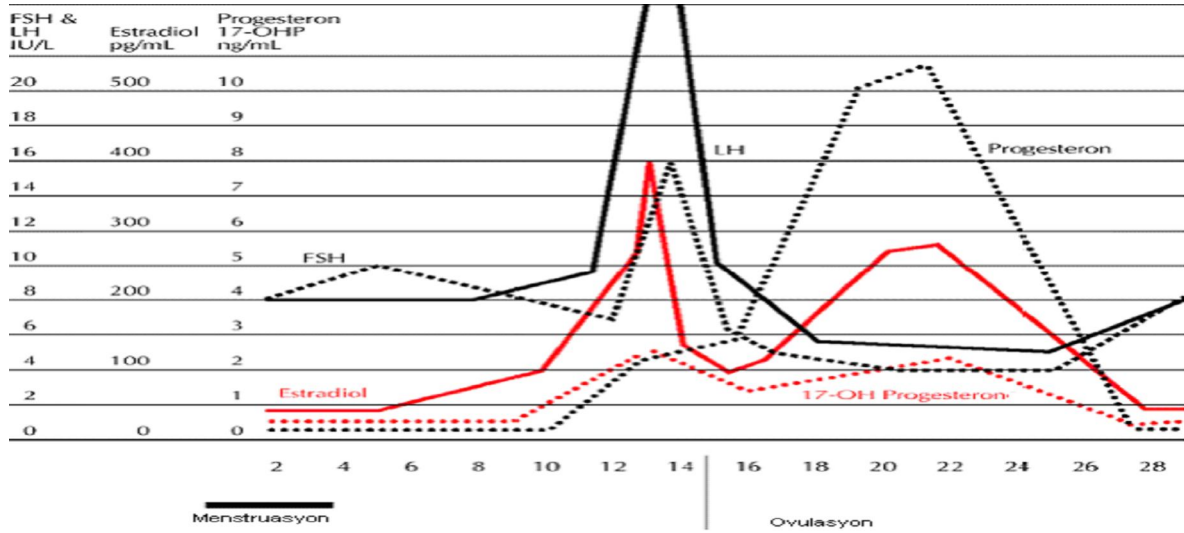
2.3.1.Kadına ait nedenler

2.3.1.1. Ovulatuvar bozukluklar

Ovulasyon; hipotalamus, hipofiz ve over aksının düzenli çalışmasıyla sağlanır. Bu aksın herhangi bir aşamasındaki bozukluk sonucu ovulatuvar bozukluklar oluşabilir. Ovulatuvar bozukluklar, amenore veya adet düzensizlikleriyle kendini gösterebilir. İnfertil hastalarda ovulasyonun olup olmadığı mutlaka tespit edilmelidir. Ovulatuvar bozukluk şüphesi mevcut ise; ayırıcı tanıda hipotalamo-hipofizer bozukluklar, polikistik over sendromu(PKOS), anoreksiya nevroza, prematüre over yetmezliği, hiperprolaktinemi, hipotiroidizm gibi hastalıklar düşünülmelidir. Ovulasyonun tespitinde çeşitli yöntemler kullanılabilir.

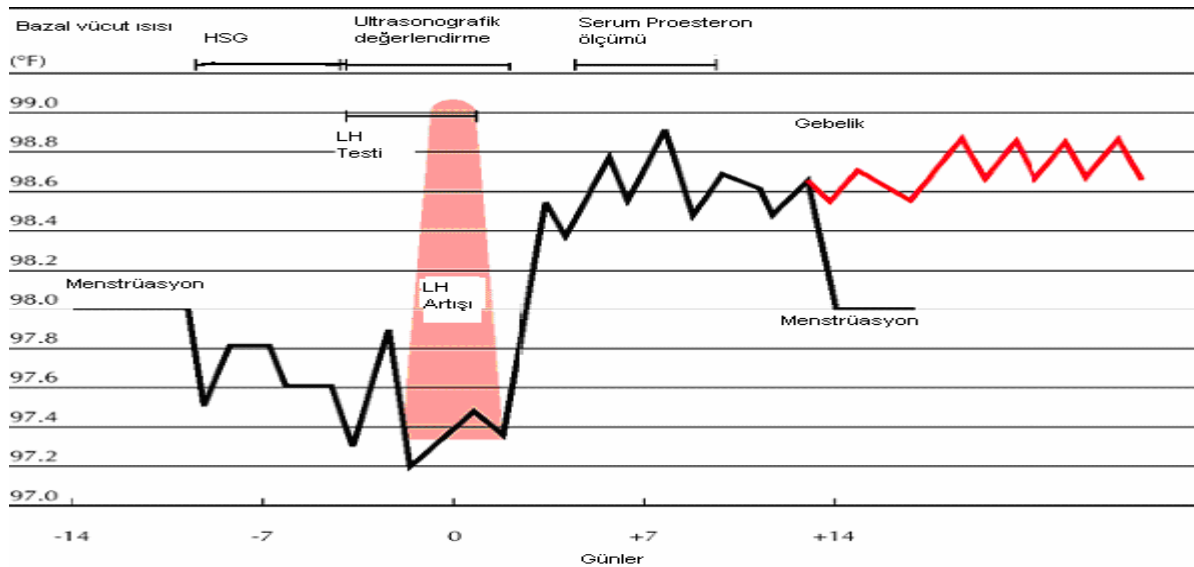
a) Hikaye: 21-35 günde bir düzenli adet görmek ve adet öncesi göğüslerde şişkinlik, hassasiyet, dismenore gibi premenstrüel ve menstrüel semptomların varlığı muhtemel ovulasyonun belirtileridir.

b) LH(lüteinizan hormon) Monitorizasyonu: Ovulasyon LH yükselmeye başladıktan 34-36, LH pikinden 10-12 saat sonra gerçekleşir. Bu nedenle LH yükselmesinin tespiti ile ovulasyonun varlığı ortaya konabilir (14,15). Menstrüel siklustaki hormonal değişiklikler şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1: Menstrüel siklustaki hormonal değişiklikler (29)

c) Bazal vücut ısısı ölçümü: Siklusun ilk gününden itibaren her sabah aynı saatte, yataktan kalkmadan vücut ısısının ölçülerek, bazal vücut ısısı kartına işlenmesi yöntemiyle yapılır. Normal vücut ısısı 36,5°C civarında olup, preovulatar dönemde bu düzeydedir. Ovulasyondan sonra progesteron seviyesi kanda yükselir. Progesteronun termojenik etkisi sonucu vücut ısısında 0,2-0,3 °C artış izlenir. Luteal fazda en az 10 gün süren artış vardır (Şekil 2). Yani vücut ısısında menstruasyonun birinci ve ikinci dönemi arasında bifazik düzen söz konusudur. Eğer siklusta monofazik düzen varsa bu anovulasyonu, ısı artışında 10 günden daha kısa bir yükselme olduysa kesin tanı olmamakla beraber lutealfaz yetersizliğini düşündürür (29).



Şekil 2: Normal ovulatar bir siklusta bazal vücut ısısı grafiği (29)

d) Midluteal serum progesteron ölçümü: Ovulasyon sonrası korpus luteumun oluşmasıyla birlikte luteinize olan granuloza hücrelerinden progesteron salgılanır. Bu nedenle serum

progesteron düzeyinin yükselmesi ovulasyonun indirek bir bulgusudur. Progesteron ölçümü sekresyonun pik yaptığı midluteal dönemde yapılmalıdır (16). Serum progesteronunun 3 ng/ml nin üstünde olması ovulasyonun göstergesidir (17).

e) Endometrial biyopsi: Geç luteal dönemde genellikle beklenen menstruasyondan 2-3 gün önce alınır. Proliferatif endometriumun tespit edilmesi, anovulasyonu gösterir. Siklus gününe göre 2 gün veya daha fazla gecikme luteal faz yetmezliğini düşündürür (16).

f) Ultrasonografik Monitörizasyon: Seri ultrasonografik takip ile dominant folikül gelişimi ve ovulasyondan sonra follikülün gerilemesi izlenerek ovulasyon olup olmadığı saptanabilir. Menstruasyonun 3. günü TVUSG ile overler ve overlerde antral foliküller değerlendirilmelidir (29).

Siklusun 5-7. günü seçilen dominant folikül ovulasyona kadar 1-4 mm gün büyüme gösterir. Ovulasyon genellikle folikül çapı 21-23 mm olduğunda gerçekleşir (18,19).

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

Tablo 2. Anovulasyon-oligomenore klasifikasyonu (16)

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

2.3.1.1.1. Hipogonadotropik hipogonadizm

Hipogonadotropik hipogonadizm; hipotalamusun yeterli miktarda gonadotropin releasing hormon(GnRH) sekrete edemediği veya yetersiz GnRH üretiminin sözkonusu olduğu yada yetersiz pitüiter gonadotropin salınımının olduğu bir durumdur. Öyküde; aşırı kilo kaybı, malnütrisyon sorgulanmalıdır. Hipogonadotropik hipogonadizm; fizyolojik puberte gecikmesi, Kallmann sendromu, santral sinir sistemi tümörleri ve hipotalamik/pitüiter disfonksiyon durumlarında görülebilir. Fizyolojik gecikme (fizyolojik ve konstitüsyonel puberte gecikmesi) en sık izlenen formudur. Kallmann sendromu ise GnRH salgılanmasının izole eksikliğine neden olan otozomal dominant bir durumdur. Hipoozmi ve renk körlüğü ile birlikte görülür (16).

2.3.1.1.2 Polikistik over sendromu

PKOS reproduktif çağıdaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur (20). Kronik anovulatar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS; multisistemik reproduktif metabolik bir sendrom olarak tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma gibi uzun dönem sağlık sorunu riskleri taşır. Sendromun prevalansı yaklaşık %6-8 olarak bildirilmektedir. İlk kez 1935 yılında Stein Leventhal tarafından, yedi hastadan oluşan bir seride polikistik overler ve amenore birlikteliği şeklinde rapor edilmiştir (21).

Yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri, 1990 yılında National Institutes of Health (NIH) tarafından düzenlenmiş bir konferansta oluşturulmuştur (Tablo 3) (22).

Tablo 3. 1990 NIH tanı kriterleri

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

2003 yılında düzenlenen toplantıda NIH kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve Rotterdam tanı kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 4). Sendromun tanısının aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile konulması önerilmiştir (23,24).

Tablo 4. 2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri (23,24).

-
1. Oligo-anovulasyon
 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
 3. USG'de Polikistik over görünümünün mevcut olması ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi
-

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstruel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterin kanama), hiperandrojenizm bulguları (hirsütizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkar (25). PKOS'de obezite prevalansı %40-60 olarak bildirilmektedir (20,25). LH düzeylerinde ve LH/FSH oranında artış olabilir. Yaklaşık %25-60 olguda hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanabilir (26,27). Ultrasonografik görüntüleme 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla folikül olması ve/veya artmış over volümü (>10ml) polikistik over olarak tanımlanır (23,24). Bu bulguların tek overde olması yeterlidir. PKOS'nin etyopatogenezi net olarak bilinmediği için günümüzde mevcut tedavi seçenekleri de genellikle semptomatiktir. Bu nedenle tedavi hedefleri; hastanın istemi

doğrultusunda hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması şeklinde sıralanabilir.

2.3.1.1.3. Hipergonadotropik hipogonadizm

Hipergonadotropik hipogonadizm FSH seviyelerinin artması ile karakterizedir (>20mIU/ml) ve ovaryen yetmezliği düşündürür. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Genç kadınlarda en sık nedeni genetik nedenlerdir(Turner sendromu). Yaşlı kadınlarda artmış FSH seviyesi overlerin yaşlanmasını ve perimenapozu işaret etmektedir (28). Otuz yaşın altında saptanırsa karyotip tayini gerekir. Sekonder amenoreli prematür ovaryen yetmezlikli kadınlarda kromozomal anomali oranı %2-5 arasında olduğu düşünülmektedir. Eğer Y kromozomu varsa gonadların kaldırılması gerekir. Erişkilere en sık ovaryen yetmezlik nedeni otoimmün nedenlerdir. Bu açıdan hastalar incelenmelidir (29,30).

2.3.1.2. Tubo-peritoneal infertilite nedenleri

Tuba ve peritoneal faktörler kadın infertilitesinin %20-40'dan sorumludur (29,16,31,32). Tubal pasajı değerlendirmede kullanılan en yaygın yöntem olan histerosalpingografi(HSG) siklusun 6-10. günleri arasında yapılır. HSG nin tubal tıkanıklığı saptamada sensitivitesi % 80'lerde iken spesifitesi %90'a yakındır (33). HSG de bilateral tubal patoloji saptanmışsa ileri tetkik gerekir. Tubal ve peritoneal patolojilerin tanısında en iyi tetkik laparoskopidir. Tubal faktörlerin tedavisi cerrahidir. YÜT'deki başarı oranlarının giderek artmasıyla, tubal faktör infertilitesinde cerrahi yaklaşım endikasyonları giderek azalmaktadır (16).

Tubo-peritoneal infertiliteye sebep olabilecek patolojileri şu şekilde sıralayabiliriz (29).

1. Pelvik adhezyonlar
 2. Pelvik İnflamatuvar Hastalık
 3. Pelvik Operasyonlar
 4. Ekstragenital Orjinli Enfeksiyonlar
 5. Genital Tuberküloz
 6. Endometriozis
 7. Tubal Nedenler
- Tubal Polipler (sadece tubal infertiliteye neden olur)
 - Hidrosalpenks

2.3.1.2.1 Pelvik adhezyonlar

İnfertilite ile adhezyonlar arasındaki ilişki uzun süredir bilinmektedir (34).

2.3.1.2.2 Pelvik İnflamatuvar Hastalık

Vajen mukozası vajen pH'si ve biyolojik yapısı; içindeki bakterisid ve bakteriyostatik enzimler nedeniyle servikal mukus yukarı genital organları bakterilere karşı korumaktadır. Bu sistem bozulmadığı sürece iç genital organlarda enfeksiyon meydana gelmesi pek mümkün değildir. Kadında bu koruyucu sistem östrojenlerin en az olduğu ve buna bağlı olarak servikal mukusun hemen hemen hiç olmadığı menstruasyon esnasında son derece zayıftır. Bu dönemde olabilecek bir koitus durumunda, partnerdeki olası genital hastalık, kolaylıkla kadına geçecek ve tubalarda infertiliteye neden olacaktır (16). Buna ilave olarak doğum, düşük, küretaj gibi obstetrik girişimler veya premenstrüel probe küretaj, HSG ve intrauterin uygulamalar esnasında, steril çalışılmadığında iç genital organların ve dolayısıyla tubaların enfekte olması her zaman mümkündür. Bir PID atağı sonrası bile infertilite riski oldukça yüksektir. Bir çalışmada bir PID atağı sonrası tubal infertilite insidansı %12, iki atak sonrası %23 ve üç atak sonrası %54 olarak bulunmuştur (35). Tubal harabiyet saptanan hastaların %50'sinde herhangi bir risk faktörüne rastlanmamıştır (36).

2.3.1.2.3 Pelvik Operasyonlar

Pelvik cerrahi girişiminde, mikrocerrahi kurallarına uyulmadığı takdirde, tubal infertiliteye neden olunur. Myomektomi, kistektomi, wedge rezeksiyon, metroplasti, dış gebelik operasyonu ve son seneler de sıkça uygulanan cerrahi laparoskopik girişimlerden sonra, tubaları etkileyen perituba-ovaryal yapışıklıklar ve tubal infertilite olabilir (37).

2.3.1.2.4 Ekstragenital Orjinli Enfeksiyonlar

Apendisit perforasyonu, divertikülit veya üriner sistem enfeksiyonlarının iç genital organlara yayılmaları sonucu peritubal-ovarian yapışıklıklar ve tubal infertiliteye neden olabilecekleri akılda bulundurulmalıdır (38).

2.3.1.2.5 Genital Tüberküloz

Tüberküloz az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkeler de daha sık görülmektedir. Genital tüberküloz sekonder organ enfeksiyonudur. Primer odak akciğerlerde, bağırsaklarda veya başka bir organda olabilir. Tüberküloz medikal ve cerrahi olmak üzere iki şekilde tedavi edilebilir.

Aktif tüberkülozda medikal tedavi yapılmalıdır. Cerrahi tedavi daha çok ağrılara ve infertiliteye yönelik durumlarda ve latent dönemde yapılır (39).

2.3.1.2.6. Endometriozis

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

Endometriozisin fekunditeyi gerçekten etkileyip etkilemediği ve eğer etkiliyorsa bunu hangi mekanizmalarla yaptığı henüz netliğe kavuşmamıştır. Son yıllarda elde edilen bulgular göstermektedir ki endometriozis ile infertilite ilişkisinde esas olarak dört faktörün rolü vardır. Bunlar bozulmuş folikülogenez, azalmış fertilizasyon, immünolojik faktörler ve implantasyon defektleridir (40,41).

Endometriozis tubada ya tuba lümenini tam olarak tıkayarak ya da tuba mukozasında tahribat yaparak fibröz doku artması nedeniyle tuba lümenini daraltarak tubal infertiliteye neden olabilir. Endometriozis riski eğer birinci dereceden akrabalar endometriozisle etkilenmişse 7 kat fazladır (42).

Endometriozis prevalansı yüksek bir hastalıktır. Prevalans tahminleri tanı yöntemine, çalışmanın yapıldığı populasyonun cerrahi vakalar veya genel populasyon oluşuna ve endometriozisin tanımlanmasına göre değişmektedir. Tubal ligasyon yapılan asemptomatik kadınlarda endometriozis prevalansı %2,5-8 arasında bulunmuştur. Prevalansın infertilite nedeniyle laparoskopi yapılan populasyonda %30-70 arasında, pelvik ağrı nedeniyle yapılan laparoskopide ise %4,5-82 arasında değiştiği bildirilmektedir (43). Endometriozis 30 yaşın üstünde sıktır, siyah kadınlarda daha az rastlanmaktadır (29).

Subfertilite, dismenore, dispareni ve kronik ağrısı olan kadınlarda endometriozisten şüphelenilmelidir. Endometriozis asemptomatik de olabilir. Dismenore, sıklıkla menstrüel kanamadan önce başlar ve menstrüel dönem boyunca devam eder. Ağrı çoğu zaman bilateraldir, yayılımı değişkendir. Bazı kadınlarda yaygın endometriozis olmasına rağmen, ağrı az veya hiç olmayabilir. Bazen de minimal endometriozisi olup, şiddetli ağrı tanımlayan hastalar görülebilir. Şiddetli pelvik ağrı, derin infiltrate endometriozis ile uyumlu olabilir (41,42,44). Endometriozisli hastalarda ağrıya neden olduğu düşünülen mekanizma; lokal peritoneal enflamasyon, doku hasarı ile birlikte olan derin infiltrasyon, adhezyon formasyonu, fibrotik kalınlaşma, endometriotik implantlarda menstrüel kanın birikimi ve dokuların fizyolojik hareketine bağlı ağrılı çekilmedir (45,46).

Ekstrapelvik endometriozis; sıklıkla asemptomatik olduğu halde, ağrılı ve/veya palpabl bir kitlenin semptomlarının, pelvis dışında siklik paternde ortaya çıkması ile karakterizedir. İntestinal kanal tutulumu (özellikle kolon ve rektum), ekstra pelvik hastalığın en sık rastlanan şeklidir (29).

Doğal sikluslarda endometriozisin azalmış fertilizasyon oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (108). Endometriozis; anovulasyon, anormal foliküler gelişim, luteal yetmezlik, premenstrüel lekelenme (luteinized unruptured follicle sendromu), galaktore ve hiperprolaktinemi ile birlikte görülebilir (47). Kontrollü retrospektif çalışmalarda endometriozisin, normal spontan abortus oranı olan %15-25 ile karşılaştırıldığında, %40'a varan artmış spontan abortus oranı ile ilişkili olduğu görülmüştür (48,49,50).

Endometriozisli birçok kadında klinik inceleme esnasında hiçbir anormallik saptanmaz. Vulva vagen ve serviks, endometriozisin herhangi bir bulgusu yönünden incelenmelidir. Diğer endometriozis bulguları, uterosakral ligamentler üzerinde veya cul-de sac'ta nodülarite ve unilateral (kistik) ovaryen büyümedir. Daha ileri hastalıkta uterus sık olarak fiske, retroverttir, over ve fallop tüplerinin mobilitesi azalmıştır. Klinik incelemenin negatif sonuçları olabilir. Bu nedenle endometriozis tanısı laparoskopik olarak şüphelenilen lezyonlardan biyopsi ile her zaman konfirme edilmelidir (16). USG, Bilgisayarlı tomoğrafi, Manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemleri tanıda yardımcı bilgi sağlamada kullanılabilir, fakat primer tanı amacıyla kullanılmaz (29).

Günümüzde endometriozis ile ilişkili infertilitede cerrahi tedavi ve özellikle de laparoskopik cerrahi yaklaşım önem kazanmıştır. Overler ve fallopian tüpler sıklıkla endometriozisten etkilenirler ve sonuçta tubo ovaryen ilişki bozulup ovumun tutulması ve transportu olumsuz etkilenir. Büyük boyutlardaki endometriomalar ovumun salınım ve tubalar tarafından tutulmasını engelliyecek kadar normal pelvik anatomiye bozabilir. Metaanalizler de göstermektedir ki bu tür hastalarda endometriozis ile ilişkili infertilitede cerrahi tedavi medikal tedaviye üstündür(51,52).

Minimal endometriozis (Evre-1, skor: 1-5) ve hafif endometriozis (Evre-2, skor:6-15) olgularında endometriozis infertilite ilişkisi tartışmalarla gitmekte ve farklı nedenler sorumlu tutulmaktadır. İleri evre endometriozis Evre-3: Orta, (skor 16-40) ve Evre-4: Ağır(skor>40) olgularında pelvik yapıyı mekanik olarak bozan ya da distorsiyone eden adezyonlar, fimbriyal distorsiyon, tubal daralma ya da oklüzyon (proksimal/distal tubal obstruksiyon) tubo-ovaryan motiliteyi ve ovum pick-up'ini bloke ediyorsa subfertilite ile bağlantılıdır (29).

Önceden fertil olgularda endometriozis % 4 gözlenirken (% 91'i Evre I-II, %9'u Evre III-IV) primer infertil olgularda % 33 civarında izlenebilmektedir.(Evre I-II: % 58, Evre III-IV

:% 32). Genel olarak fertil olgular arasında %5-10, infertil olgular arasında %20-40 görülebildiği kabul edilir. Endometriozisli olguların %30-50'sinde infertilite sorunu ile karşılaşmaktadır (53).

Geleneksel olarak endometriozis kaynaklı infertilite sorunu olan hastalara yaklaşım pensiplerini bekleme tedavisi, tıbbi tedavi ya da ciddi vakalarda cerrahi oluşturur. Medikal tedavilerle ilgili yapılan randomize çalışmaların fertilité ile ilişkili sonuçları metaanalizlerle değerlendirilmiştir. Tüm bu çalışmaların sonuçları göstermektedir ki; bu ilaçlardan hiçbirinin diğer bir ilaca ya da plaseboya üstünlüğü bulunmamaktadır (54,55).

Endometriozis konusunda tam bir görüş birliğine varılmamış olmakla beraber değişik çalışmalar tarafından siklus başına gebelik oranlarının %22-47 arasında olduğu bildirilmektedir. Endometriumda ki intrensek faktörler ve peritoneal sıvının gametler ve implantasyona olumsuz etkileri göz önüne alındığında implantasyon oranları halen beklenilenden düşük olmaktadır (56,57).

YÜT endometriozise bağlı infertilitede kullanımı son zamanlarda yaygınlaşmıştır. Laparoskopik cerrahi tedavi yaklaşımı ile endometriozisle ilişkili infertilitede gebelik oluşmaz ise yardımcı üreme tekniklerinin endikasyonu doğar. Tartışmalı bilgilere rağmen invitro fertilizasyon-embriyo transferi (IVF ET)' den 3 ay önce başlanan GnRH-analoğu uzun süreli rejimlerde gebelik hızlarının standart tedavilerden daha üstün olduğu gösterilmiştir (58).

Endometriyoma vakalarında cerrahi ya da transvaginal aspirasyon tedavisinin sonuçları ve over rezervi üzerine etkileri son yıllarda tartışma konularından birisini oluşturmaktadır. Endometriyomalı hastalarda daha düşük sayıda mayoz II (MII) oositler elde edilmektedir. IVF öncesi endometriyomaların alınmasının gebelik oranlarına yararlı olabileceği savunulsa da, endometriyoma için laparoskopik kistektomi uygulaması, rezidü over hacminde anlamlı düşüğe, dolayısıyla over rezervi ve fonksiyonunda azalmaya yol açmaktadır (59,60). İntrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) öncesi endometriyomaların aspirasyonu, kullanılan gonadotropin miktarını, 17 mm üzerinde folikül ve elde edilen MII oosit sayıları ile implantasyon ve gebelik oranlarını etkilememektedir (61). IVF öncesi endometriyoma için laparoskopik kistektomi uygulaması da siklus başına elde edilen embriyo sayısını, fertilizasyon, implantasyon, gebelik ve düşük oranlarını etkilememekte, dolayısıyla semptomatik olmayan hastalarda cerrahi komplikasyon riski ve maliyetin düşük olması nedeniyle doğrudan kontrollü over hiperstimülasyona geçilmesi önerilmektedir (62).

Sonuç olarak endometriozis-infertilite ilişkisi ve tedavisi tartışmalı bir konudur. Günümüzdeki yaklaşım içinde medikal tedavinin cerrahi öncesi ve sonrası gebelik hızlarını

arttırmadığı kabul edilmektedir. Erken Evre (I-II) endometriozis olgularında tanısız değerlendirme sırasında odak rezeksiyon/ablasyonunun yapılması önerilmektedir (29).

Cerrahi yöntemler arasında laparaskopi(LS)'nin laparotomi(LT)'ye üstünlüğü gösterilmemiş ancak cerrahinin hiç tedavi yapmama ya da medikal tedaviye göre daha üstün olduğu saptanmıştır. Bekleme tedavisine yanıtız olgularda 3-4 ay kontrollü ovarian hiperstimülasyon (KOH) ve intrauterin inseminasyon(IUI), uygulamaları tedavisiz olgulara göre daha etkin bulunmuştur. Bekleme tedavisi, KOH+IUI, cerrahi tedavilere yanıtız olguya özgü olarak gerekirse 3 ay GnRH analog kullanımı sonrası IVF programları tedavi yaklaşımları olmalıdır (58).

2.3.1.2.7 Tubal nedenler

2.3.1.2.7.1 Tubal polipler

Laparoskopik olarak kornuların şişkin olması ve yuvarlak bir görüntü vermesi polip lehinedir. Tuba poliplerinin genellikle endometriozis, uterus hipoplazisi ve ovulatuvar bozukluklarla birlikte olabileceği ifade edilmektedir (63).

2.3.1.2.7.2 Hidrosalpenks

Hidrosalpenks yunanca bir kelime olup tubaların sıvı ile dolması anlamına gelmektedir ve fimbrial ucun tıkanması sonucu distal kısmın sıvı ile distansiyonu sonucu oluşmaktadır. Fimbrial obstruksiyonun sebebi sıklıkla pelvik inflamatuvar hastalık, apendiksin inflamasyonu veya endometriozistir (64).

İnfertilite, PID, endometriozis bulguları ile başvuran veya pelvik cerrahi geçirmiş hastalarda hidrosalpenks düşünölmelidir. Bu grup hastalarda tanı sıklığı %10 ile %30 arasında değişmektedir (64).

Tanı sıklıkla HSG ile konur. USG ile de tanı konulabilirse de hidrosalpenkslerin yarısından daha azı USG'de saptanabilecek kadar büyüktür. Tanı LS veya LT sırasında da konabilir. LS tanı için değerlidir. Hidrosalpenks varlığında IVF başarısı daha düşük olmaktadır (65,66). Retrospektif sonuçların incelendiği bir meta-analizde gebelik oranlarının %50 azaldığı, spontan düşük oranının ise 2 kat arttığı gösterilmiştir (65).

2.3.1.3 Servikal ve immünolojik infertilite

Çiftlerin %3-5' inde infertilite nedeni olarak görülür. Servikal mukusun yapısı, sperm geçişini etkiler. Östrojen mukus üretimini arttırırken, progesteronu baskılar. Ovulasyona yakın servikal mukus miktarı artar, sulu, alkali yapıda ve hücreden fakir olur. Bu dönemde servikal mukusun, elastikiyeti, uzama özelliği artmıştır. Bu özellik spinnbarkeit testi ile değerlendirilir. Ayrıca mukusun kalitesini gösteren ve östrojen etkisini yansıtan fern testi pozitifdir (67).

Servikal faktörün, infertilite üzerine etkisini değerlendiren klasik yöntem post koital test (PKT) dir. Test 3-4 günlük cinsel perhiz sonrası yapılan koitustan sonra, servikal kanaldan alınan, servikal mukus ve spermelerin incelenmesidir. Postkoital ilk 24 saat içinde, yeterli bir inceleme yapılabilmeyle birlikte, idealinin 4-6 saat olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Normalde 0,1 ml'den fazla miktarda açık renkli, süne derecesi (Spinbarkeit testi) >8cm ve içerisinde lökosit sayısı <5hpf olmalıdır. Her büyük büyütme alanında en az 2 adet motil sperm içermelidir. Mikroskopta hareketli spermelerin görülmesi, testin pozitif olduğunu gösterir. Mikroskopta canlı spermelerin izlenmemesi ise testin negatif olduğunu gösterir. Bu durumda, spermelerin ya mukusa penetrasyonu yoktur ya da mukus içinde ölmektedir. PKT, ucuz ve kolay yapılabilen bir tetkik olmakla birlikte, testin yapılışında ve değerlendirilmesinde, kabul edilmiş bir standardizasyon yoktur. Yapılan çalışmalarda prognostik değerinin de düşük olduğu gösterilmiştir (67). Ayrıca intrauterin inseminasyonla servikal mukus geçilebilmektedir. Postkoital testin etkinliğini araştıran, prospektif randomize kontrollü bir çalışmada; 2 yıllık izlem ve tedavi sonrası PKT yapılan ve yapılmayan çiftler arasında, gebelik oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (43).

İnfertil kadınlarda otoantikör oranı fertil kadınlardan çok daha fazla bulunmuştur (%15-45'e karşın %1-4). İmmünolojik infertilite yönünden değerlendirmek için, antisperm antikörlerin tanısında çok çeşitli testler mevcuttur (sperm aglütinasyon, sperm kompleman bağımlı immobilizasyon, mixed aglütinasyon testleri). Ancak bu testlerin infertilite tedavisindeki yeri tartışmalıdır (68).

2.3.1.4 Diğer nedenler

İnfertilite ile ilişkili diğer nedenler şunlardır; Konjenital uterin anomaliler, edinsel uterin anomaliler, endometrial fonksiyon bozuklukları ve luteal faz defektidir (16).

2.3.1.4.1 Konjenital uterin anomaliler

Uterin konjenital anomalilerinde, genellikle ilk ve ikinci trimesterde gebelik kaybı meydana gelmekle birlikte, blastokistin implante olduğu bölgede anomali mevcutsa implantasyonu da etkileyebilir (29).

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 izole vaginal agenezis, % 83'ü Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser sendromu ve %9'u testiküler feminizasyona bağlı müllerian agenezis olguları idi (69).

Klas II Müllerian Anomaliler (Unikornuat Uterus): Klas II müllerian anomaliler unikornuat uterus olgularını içerir. Zanetti ve arkadaşlarının serilerinde 1160 uterin anomali arasında %14 oranında görülmüşlerdir. Ancak bu doğru bir sıklık olmayabilir çünkü bu tür anomaliler için esas diagnostik tetkik olan HSG nonkomminikan rudimenter hornları ayırt edemez (70).

Klas III Müllerian Anomaliler (Uterus Didelphys): Klas III müllerian anomaliler spekulum muayenesinde iki hemiserviks görülmesiyle kolayca tanınabilirler ve olguların çoğunda longitudinal vaginal septum saptanır (70).

Klas IV Müllerian Anomaliler (Bikornuat Uterus): Klas IV müllerian anomaliler komplet ve parsiyel uterus bikornus olguları olmak üzere iki grupta incelenirler. Uterus bikornus olgularını septat uterus olgularından tek başına HSG ile ayırt etmek mümkün değildir (69).

Klas V Müllerian Anomaliler (Septat Uterus): En sık görülen ve infertiliteye sebep olan konjenital uterin malformasyon, uterin septumdur. Bu olgularda gebelik kayıp oranları oldukça fazladır. Uterin septumu olan ve tekrarlayan spontan abortusu olan kadınlarda cerrahi tedavi yapılmalıdır. Histeroskopik septum insizyonunun, spontan abortus oranlarını azalttığı tesbit edilmiştir (71).

Klas VI Müllerian Anomaliler (Arkuat Uterus): Klas VI müllerian anomaliler arkuat uterus olgularını kapsar. Genellikle klinik ve reproduktif sorun oluşturmazlar (71).

Klas VII Müllerian Anomaliler (diethylstilbestrol (DES) ile ilişkili Anomaliler): Klas VII müllerian anomaliler intrauterin DES maruziyetine bağlı oluşan konjenital anomalilerdir. Bunların % 70'inde, HSG de malformasyona rastlanmıştır. En sık T şeklinde uterus görülür (72). DES e maruz kalmış T şeklinde ya da hipoplastik uterusu cerrahi tedavi önerilmez. Bu kadınların IVF tedavi sonuçları genellikle kötüdür. İmplantasyon oranları düşüktür (73).

Uterin anomaliler Amerikan Fertility Society (AFS)'nin 1988 sınıflandırmasına göre Tablo5'de belirtilmiştir (74).

Tablo 5. Müllerian anomalilerin sınıflandırılması (74).

Klas I (agenezis/hipoplazi)	<i>A Vaginal</i> <i>C Fundal</i> <i>E Kombine</i>	<i>B Servikal</i> <i>D Tubal</i>
Klas II (unikornuat)	<i>A Kominikan</i> <i>C Kavitesiz</i>	<i>B Nonkominikan</i> <i>D Horn'suz</i>
Klas III (didelphys)		
Klas IV (bikornuat)	<i>A Komplet</i> <i>B Parsiyel</i>	
Klas V (septat)	<i>A Komplet</i> <i>B Parsiyel</i>	
Klas VI (arkuat)		
Klas VII (DES ilişkili)		

2.3.1.4.2 Edinsel Uterin Nedenler

Uterusun edinsel anomalileri leiomyomlar, endometrial polipler ve intrauterin yapışıklıklardır. Leiomyomların infertilite ile ilişkisi net olarak ortaya konulamamakla birlikte; uterin kontraktiliteye ve komşuluğundaki implantasyon alanında vasküler ve moleküler değişikliğe sebep olarak infertiliteye neden olabilecekleri düşünülmektedir (75). İnfertilite nedeniyle abdominal myomektomi yapılan 138 hastayı kapsayan 12 prospektif çalışmanın metaanalizinde postoperatif 1 yıl içinde kümülatif gebelik oranları %57-67 tesbit edilmiştir. Preoperatif olarak saptanan myomların sayısı, boyutu ve lokalizasyonları gebelik sonuçlarını etkilememektedir (76).

Endometrial polip, prevalansı %3-5 olarak bilinse de, infertilitesi olan kadınlarda asemptomatik endometrial polip görülme sıklığının %10'lara kadar çıkabileceği bildirilmiştir (77).

İntrauterin yapışıklıklar (Ashermann Sendromu)ın en önemli nedeni kavitenin küretajı ve intrauterin enfeksiyonlardır (tüberküloz (tbc), schistosomia, mikobakteriler). İntrauterin yapışıklıklar embriyo implantasyonunu engelleyebilirler. Kavitedeki yapışıklığın yaygınlığına bağlı olarak adet düzensizlikleri, amenore ve spontan düşüklere neden olabilir. Tedavide histeroskopik rezeksiyon optimal yaklaşımdır. Cerrahi sonrası sonuçlar yüz güldürücüdür.

Hafif ve orta derecede intrauterin adezyonları olan 52 hastada, adhezyolizis sonrası %90 gebelik oranı tesbit edilmiş ve bu gebeliklerin %85'i canlı doğumla sonuçlanmıştır (78).

2.3.2 Erkek faktörü

Erkeğin infertilite etyolojisindeki oranı saf olarak yaklaşık %20 iken, kadın eş ile beraber ve açıklanamayan grup da içine alındığında bu oran %50'lere varmaktadır (79).

Reproduktif yaştaki erkeklerin %6'sında infertilite problemi ortaya çıkmaktadır. Bu olguların yaklaşık %90'ında da bozulmuş spermatogenez vardır. Normalde fertil bir erkekte günde 120 milyon adet sperm yapılmaktadır (79).

Dünya sağlık örgütünün 'infertil çiftlerin standardize edilmiş araştırma ve tanısı' ile ilgili el kitabında erkek faktörünün etyolojik grupları Tablo 6'da verilmektedir.

Tablo 6. Erkek faktörünün etyolojik grupları (80,81,82)

-
- Seksüel /Ejakülatuar disfonksiyon
 - Aksesuar bezlerin enfeksiyonu
 - İmmünolojik nedenler
 - Endokrin nedenler
 - Neden belirlenememiş grup
 - İdiopatik oligozoospermi
 - İzole seminal plazma anormallikleri
 - İdiopatik astenozoospermi
 - İatrojenik nedenler
 - İdiopatik teratozoospermi
 - Sistemik nedenler
 - Obstruktif kriptozoospermi
 - Konjenital anomaliler
 - Obstruktif azoospermi
 - Akkiz testiküler hasar
 - İdiopatik azoospermi
 - Varikosel
-

2.3.3. Açıklanamayan infertilite

Açıklanamayan infertilite; infertilite nedenleri için yapılan tetkikler sonucunda herhangi bir neden saptanamaması olarak tanımlanır. Merkezler ve çalışmalar arasında değişkenlik olmakla beraber başvuran çiftlerin ortalama %15'i açıklanamayan infertilite tanısı almakta ve açıklanamayan infertilite insidansı merkezler arasında infertilite referanslarındaki farklılıklar ve çalışmalara dahil edilen grup farklılıkları nedeniyle %0 ile %37 arasında değişmektedir

Açıklanamayan infertilitesi olan çiftler değerlendirilirken bu gerçekler göz önüne alınmalıdır. Tedavi ve yaklaşımında en kritik nokta gerçek açıklanamayan infertilite vakalarının tanısının konulması aşamasıdır (83,90). Açıklanamayan infertilitede olası etyolojiler Tablo 11’ de belirtilmiştir.

Tablo 7. Açıklanamayan infertilitede olası etyolojik faktörler (83,84,91,34)

-
- 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 hormon anormallikleri, 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
 - 12) İmplantasyon başarısızlıkları
-

Temel inceleme arasında 1992 AFS 99 ve 1996 European Society of Human Reproduction Society(ESHRE) 100 pratik yaklaşım önerilerine göre semen analizi ile yeterli sperm üretiminin, çeşitli teknikler ile (HSG, ve/veya histeroskopi ve LS) endometrial kavitenin durumu ile tubal patensin gösterilmesi ve 21. gün serum progesteron veya endometrial biyopsi ile ovulasyonun tesbitinin yeterli olduğu düşünülmektedir. Ancak rutin tetkikler arasında sayılması önerilmeyen PCT veya anti-sperm antikoru(ASA) varlığının tesbiti ve laparoskopi seçilmiş vakalarda çalışılabilmektedir (92).

Bir çok otör normal sonuçların uzamış infertilite süresi durumunda sperm analizlerinin tekrar edilmesini düşünmektedir. Ancak en az iki normal analiz sonrasında açıklanamayan infertilite tanısının sağlıklı olacağı vurgulanmıştır. Son yıllarda laparoskopinin açıklanamayan infertilite vakalarında yaklaşımda yeri tartışmalı hale gelmiştir. Bu teknikle yaklaşım maliyeti artmakta ve vakaların sadece %25’inde patoloji tesbit edilmektedir. Hafif ve orta derecede endometriozis veya peritoneal adhezyon ön tanıda düşünülmediği vakalar dışında yaklaşım maliyeti açısından laparoskopi önerilmesi akılcı bir yaklaşım değildir (93).

Aİ olgularında tedavi yaklaşımları; Bekle-gör, Oİ, Oİ+HUI, ya da intraservikal inseminasyon veya fallopian sperm perfüzyonu ile ileri teknikler olan IVF, gamet intra fallopian transfer (GIFT) veya intrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) tekniklerini içermektedir.

2.4 İnfertil çiftin değerlendirilmesi

2.4.1 Kadın hastanın değerlendirilmesi

2.4.1.1 Öykü ve fizik muayene

Kadın infertilitesinin araştırılmasında öykü ve fizik muayene önemlidir.

Öyküde dikkat edilmesi gereken konular şunlardır;

- 1) Gravida, parite, gebelik sonuçları ve ilişkili komplikasyonlar
- 2) Siklus uzunluğu ve özellikleri, dismenore varlığı ve şiddeti
- 3) Yaş
- 4) İnfertilite süresi; bu süre uzadıkça başarı şansı azalır.
- 5) İlave sorumlu olabilecek medikal faktörler araştırılır.
- 6) Koitus sıklığı; haftada 4'ten fazla ise yıllık gebe kalma oranı %83, haftada 1 veya daha az ise bu oran %16'ya düşer.
- 7) Geçirmiş olduğu hastalıklar
- 8) Geçirmiş olduğu operasyonlar (özellikle pelvik operasyonlar)
- 9) Sigara, alkol veya diğer madde kullanımları
- 10) Tiroid hastalığı ve semptomları,
- 11) Pelvik veya abdominal ağrı, galaktore, hirsutismus ve disparoni (29).

Öyküde düzenli adet öyküsü %91-97 ihtimalle ovulasyonun var olduğunu gösterir. Hastanın fizik ve jinekolojik muayenesi yapılır. Herhangi bir patolojik bulgu varsa kaydedilir. Jinekolojik muayenenin USG tetkiki ile tamamlanması her zaman tercih edilen bir husustur (16). Fizik ve jinekolojik muayenede aşağıdaki esaslara dikkat edilmelidir;

1. Kilo ve vücut kitle indeksi
2. Tiroide genişleme, nodül, hassasiyet
3. Memede sekresyon ve özellikleri
4. Artmış androjen bulguları
5. Pelvik veya abdominal hassasiyet, organomegali veya kitle
6. Vajinal veya servikal anormallik, sekresyonlar veya akıntı
7. Adneksler veya cul-de-sac'da kitle hassasiyet veya nodularite (29).

İnfertil hastanın değerlendirilmesinde; ovulasyon tetkiki, PCT, USG, HSG, laparoskopi, histeroskopi ve sonohisterografi yapılabilir (16).

2.4.1.2 Laboratuvar

İnfertil hastanın değerlendirilmesinde laboratuvar önemli bir yere sahiptir. Menstrüel siklusun 3. günü bazal serum FSH ve E2 seviyelerinin tüm infertil hastalarda değerlendirilmesi gerekmektedir. FSH ölçümünün, olguların ovulasyon indüksiyonuna vereceği cevabın değerlendirilmesinde etkili, gebelik elde etme oranlarıyla iyi bir uyum gösteren, over rezervini en iyi şekilde ortaya koyan test olduğu kabul edilmektedir (88).

FSH değerleri <15 mIU/ml olan olgularda gebelik oranlarının, 15-24,9 mIU/mL olan olgulara göre 2 kat, 25 mIU/ml olan olgulara göre 6 kat fazla olduğu bildirilmiştir (88).

Bazal E2 seviyelerinin <40 ng/ml olması beklenir. Yüksek E2 seviyelerinin (>80ng/ml) tesbit edilmesinin, elde edilen oosit sayısında ve gebelik oranlarında azalma ile birlikte olduğunu göstermektedir. E2 ve FSH dışında infertil hastalarda LH, 21. gün progesteron, PRL, tiroid fonksiyon testleri ve andojenler (testesteron, serbest testesteron, dihidro-epiandrosteron-sülfat) de değerlendirilir (89).

2.4.1.3 Ultrasonografi

Bütün jinekolojik hastaların değerlendirilmesinde olduğu gibi infertil hastaların da ilk değerlendirilmesinde transvaginal USG önemli bir tanı aracıdır. Noninvaziv ve kolay uygulanabilir olması avantajlarıdır. Transvaginal USG uterin kavite ve endometriyumun değerlendirilmesinde, vakaların %70'inde transabdominal ultrasona göre daha fazla bilgi verir. USG ile müller sistemine ait konjenital anomaliler, intramural ve submüköz myomlar, endometrial polipler, endometriyomalar veya dermoid kistler görülebilir (90).

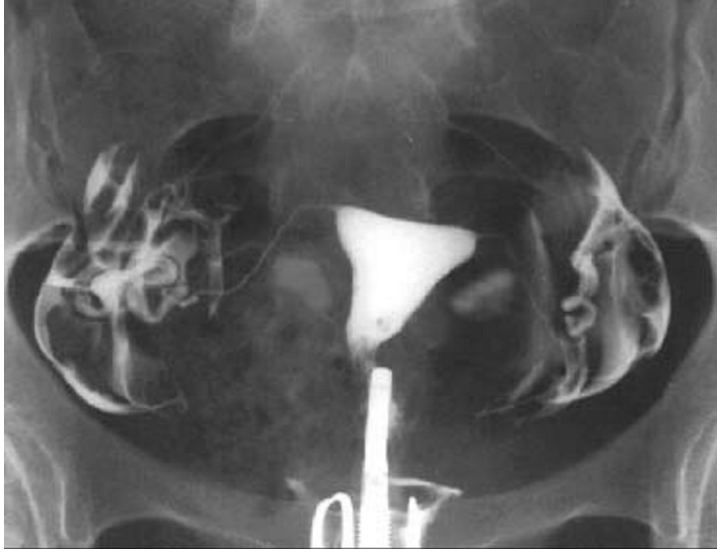
2.4.1.4 Histerosalpingografi

HSG, uterin kavitenin boyutu ve şekli hakkında bilgi vermektedir. Mestrüel kanamadan 2-5 gün sonra yapılarak, erken gebelik riskini elimine etmek gerekir. %1 enfeksiyon komplikasyonu mevcuttur (91).

Serviksten girilerek uterus içerisine radyoopak bir maddenin verilmesi şeklinde yapılır. Opak madde buradan fallop tüplerine geçer. Fluoroskopi altında görüntüler kaydedilir. İki film alınması hastayı sadece 500mRad radyasyona maruz bırakır. Normal uterin kavite, simetrik, üçgen şeklinde, kornual bölgede en geniş ve konturları düz bir yapıdır (Şekil 4). İnfertilite araştırmasında erken dönem çekilecek HSG ile uterin anomaliler ve intrauterin lezyonlar, distal tubal oklüzyon ve bu olgularda gebelik açısından prognostik önemi olan intratubal mukozal katlantılar değerlendirilebilir. Proksimal ve distal tubal tıkanıklık bulunup bulunmadığını açık biçimde gösterir. Ayrıca endometrial polipler, fibroidler, uterin septum varlığı ve diğer

anomaliler gibi uterusun yapısal patolojileri hakkında da fikir verir. Tanısal faydasının yanında tedavi edici etkisi de bulunmaktadır (91).

Şekil 3. Normal bir HSG görüntüsü (202)



2.4.1.5 Laparoskopi

Tubal ve peritoneal hastalıkların tanısında “altın standart” laparoskopidir. Laparoskopi sırasında bütün pelvik organlar, subseröz ve intramural myomlar, peritubal ve periovarian adhezyonlar ve endometriozis olup olmadığı görülür. HSG’deki anormal bulguların doğruluğunun saptanması için laparoskopi uygulanmalıdır. Laparoskopi sırasında metilen mavisi veya indigo karmen gibi bir boya maddesi serviksten verilip, fimbrial geçişine bakılarak tubal açıklık değerlendirilir. Bu sırada tüpler ve fimbriyal yapılar daha iyi olarak değerlendirilir (92).

Ayrıca gelişmiş optik ve büyütme sistemi ile operatif cihazlar yardımıyla tubal obstrüksiyon, pelvik adhezyon ve endometriozis tanısı konulup, aynı anda tedavi edilebilir (93).

2.4.1.6 Histeroskopi

Histeroskopi fertiliteye olumsuz etkisi olan intrauterin patolojilerin tanı ve tedavisinde kesin sonuç veren bir yöntemdir (29). Kadında histeroskopi genellikle ileri evre bir tetkik yöntemi olarak kabul edilmektedir. HSG ve histerosonografiden daha detaylı bilgi verir. Bunlarda gözden kaçırılmış intrauterin patolojiler saptanabilir. Eğer HSG veya

sonohisterografide bir patoloji görülmüş ise tanısal ve operatif histeroskopi yapılabilir. Histeroskopi ile intraservikal ve intrauterin lezyonlar değerlendirilir ve aynı seansta cerrahi işlem uygulanabilir (91).

2.4.2 Erkek hastanın değerlendirilmesi

İnfertilite öyküsü, cinsel yaşam öyküsü, çocukluk çağı hastalıkları ve gelişim öyküsü, enfeksiyonlar, geçirilmiş operasyonlar, gonadal toksinlere maruziyet, sistemik hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve aile öyküsü alınmalıdır (93).

Erkek infertilitesi değerlendirilirken tıbbi ve üreme öyküsü, bir ürolog ya da bu konuda uzman kişi tarafından yapılmış fizik muayene ve en azından iki semen analizi gereklidir. Sonuca göre infertilitenin etyolojisine göre ek testler istenebilir. Bu testleri; ek semen analizi, endokrin değerlendirme, postejakulatuar idrar analizi, ultrasonoğrafi, semen ve spermle ilgili özel testler ve genetik tarama olarak sayabiliriz (93).

2.4.2.1 Öykü ve fizik muayene

Öykü ve genel fizik muayene değerlendirmenin önemli bir bileşenidir.

2.4.2.2 Tanısal testler

İnfertil çiftlerin %48'inde erkeğe bağlı bir faktörün olması erkek fertilizasyon potansiyelinin araştırılmasını bir ön koşul olarak beraberinde getirmektedir. İnsan sperminin fertilizasyon kabiliyeti ile ilgili yalnızca son on yıl içerisinde bile birçok test tanımlanmıştır. Bunların çoğu deneysel olarak kullanılmış ve rutindeki yerini alamamıştır (94).

2.4.2.2.1 Klasik semen analizi

Erkek fertilizasyon potansiyelinin araştırılmasındaki ilk adım en az 4 hafta ara ile uygun yapılmış 2 semen analizi olmalıdır (29). Bu konu Dünya Sağlık Örgütü tarafından bir kitap halinde hazırlanmış ve dünyada en çok kullanılan referans kitap haline gelmiştir (95). Klasik semen analizi tablo 12' de verilmiştir.

Tablo 8. Klasik semen analizi (95).

Görünüm: Homojen, gri-opak
Viskozite: <2 cm
Likefaksiyon süresi: <60 dk
Volüm: >2 ml
Ph: 7,2-8,0
Sperm sayısı: >20 milyon/ml
Total sperm sayısı: >40 milyon/ml
Total motilite: >% 50
(a)Hızlı ileri hareket: >% 25
Morfoloji: >% 30 WHO kriteri (>%14 Kruger strict kriteri)
Vitalite >% 75
Beyaz küre: <1 milyon/ml
İmmünobead test: Motil spermatozooların % 50'den azı immün taneciklere bağlı
MAR Testi: Motil spermatozooların % 50'den azında partiküller yapışık
Bioasseyler
Hemizona indeks: >% 35
HOS Test >% 60
Sperm Penetrasyon Assay: >% 10
Diğer testler
Glukozidaz (nötral): >20 Mu
Çinko (total): >2,4 mmol
Sitrik asit (total): >52 mmol
Asit fosfotaz (total): >200 U
Fruktoz (total): >13 mmol

- Bazı semen değişkenleri için terminoloji şu şekildedir.
- Normozoospermi: Referans değerlerle tanımlanan normal ejakülat
 - Oligozoospermi: Referans değerden düşük sperm konsantrasyonu
 - Asthenozoospermi: Hareketlilik için referans değerden daha düşük değer
 - Teratozoospermi: Morfoloji için referans değerden daha düşük değer
 - Oligoasthenoteratozoospermia: Her üç değişkenin de bozukluğuna işaret eder (sadece iki ön ekin kombinasyonu da kullanılabilir)
 - Azoospermi: Ejakülatta hiç spermatozoa bulunmaması
 - Aspermia: Hiç ejakülat elde edilememesi (95).

Klasik semen analizi için incelenecek ejakülat en az 48 saatlik cinsel perhiz sonrasında mastürbasyon ile steril bir kaba alınmalı ve cinsel perhiz 7 günü geçmemelidir. Örnek en geç 30 dakika içerisinde tetkik yapılacak laboratuara getirilmiş olmalıdır. Ejakülatın makroskopik muayenesinde görünümü, miktarı, likefaksiyon zamanı, viskozitesi ve pH'ı değerlendirilir (95). İlk değerlendirme için iki örnek alınmalıdır. İki örnek arasında geçen zaman 7 günden az, 3 haftadan çok olmamalıdır. Semen analizinin en önemli kısmını ise mikroskopik inceleme oluşturmaktadır. Mikroskopik incelemede sperm sayısı, hareketliliği, yuvarlak hücre sayısı,

aglutinasyonun varsa derecelendirilmesi, morfoloji ve yuvarlak hücrelerin sınıflandırılması incelenir (95).

Sayı; spermin sayısı, hemositometre kullanılıyorsa seyreltilerek, Makler sayım aleti kullanılıyorsa seyreltilmeden değerlendirilir. Güvenilir bir değerlendirme için ideal olan 100 karedeki spermleri saymaktır. Kullanılan alete bağımlı olarak, tek karedeki ortalama sperm sayısı temel alınıp sayım milyon/ml olarak ifade edilir (96).

Hareketlilik; Dünya Sağlık Örgütü hareketliliği 4 sınıfta değerlendirilmektedir.

- a) Hızlı doğrusal progresif hareket
- b) Yavaş doğrusal ya da doğrusal olmayan hareket
- c) Progresif olmayan hareketlilik
- d) Hareketsiz (96).

Kruger ve arkadaşları (97) tarafından 'Strict' kriterleri ile morfoloji değerlendirilmesinin tanımlanmasıyla bu parametre giderek artan bir önem kazanmıştır. Bu yöntem ilk kez 1986 yılında yayınlanmış ve 1990 yılında Menkveld ve arkadaşları (98) tarafından modifiye edilmiştir.

Kısa süre içerisinde rutin incelemede yerini alan bu yöntemin, Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre morfoloji değerlendirilmesi yöntemine olan üstünlüğü de gösterilmiştir. Kruger'e göre morfoloji %4 den az, %4-14 ve %14 den fazla olarak sınıflandırılmaktadır. Normal morfoloji %4'den az olduğunda IVF ile her oosit başına fertilizasyon oranı %7,6 iken, %14'den büyük olanlarda oran % 63,9'a yükselmektedir (105).

2.4.2.3 Endokrin değerlendirme

Her erkeğe rutin endokrin değerlendirme gerekli değildir. Endokrin değerlendirme şu erkeklerde yapılmalıdır:

Sperm konsantrasyonu 5-10 milyon/ml'nin altında ise, bozulmuş cinsel fonksiyon mevcutsa, özel endokrin bozukluğunu düşündüren bulgular mevcutsa (kılınma azlığı, jinekomasti, galaktore, koku alma bozukluğu) endokrin değerlendirme yapılmalıdır (106).

2.4.2.4 Post-ejakulatuar idrar analizi

Ejakulat volümü, 1 ml'nin altında veya hiç ejakulat yok ise retrograd ejakulasyon, ejakulatuar kanal obstrüksiyonu, hipogonadizm veya bilateral konjenital vaz agenezisi ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Hipogonadizm ve bilateral konjenital vaz agenezisi tanısı ekarte ediliyorsa retrograd ejakulasyon tanısını koymak için postejakulatuar idrar analizi yapılmalıdır. Post ejakulatuar idrar analizinde sperm görülmesi aspermili veya azospermili bir hastada

retrograd ejakulasyon tanısını koydurur. Ancak henüz idrarda en az kaç sperm görülmesi gerektiği konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Genel kabul her sahada 5-10 sperm görülmesi yeterlidir (96).

2.4.2.5 Ultrasonografi

Transrektal USG

Post-ejakulatuar idrar analizinde sperm görülmeyen, serum testosteronu normal olan, fizik muayenesinde palpe edilebilen iki taraflı vaz deferensleri bulunan düşük ejakulat volumlü bir hastada TRUSG yapılmalıdır. Normal seminal keselerin ön arka çapları 1,5 cm'den azdır. Seminal veziküllerde ve ejakulatuar kanallarda dilatasyon komplet veya parsiyel obstrüksiyonu düşündürür (96).

Skrotal ultrasonografi

Varikozel, spermatosel, vaz yokluğu, epididimal endurasyon ve testiküler kitle gibi çeşitli skrotal patolojiler palpasyon ile saptanabilir. Palpasyonun çok kesin bilgi vermediği testiküler kitle veya subklinik varikozel varlığını ortaya koymak için skrotal ultrasonografi yapılmalıdır(96).

2.4.2.6 Özel semen ve sperm testleri

Bu testler, infertil erkeğin rutin değerlendirilmesi esnasında kullanılmazlar. Ancak küçük bir hasta grubunda açıklanamayan infertiliteyi katkıda bulunan erkek faktörünün araştırılmasında ve YÜT gibi bir tedavi yönteminin seçilmesinde yardımcı yöntemlerdir (101).

Semende lökosit miktarı: Semende lökosit artışı sperm fonksiyonları ve motilitesinde bozucu etkiye sahiptir. Gerçek piyospermili (1 milyon/ml'den fazla lökosit varlığı) hastalar genital enfeksiyon veya enflamasyon açısından değerlendirilmelidirler (96).

Anti-sperm antikor testleri: Normalde testis ile kan arasında bir bariyer vardır ve bu bariyer spermelerin immün sisteme maruz kalmasını önler. ASA oluşumu için risk faktörleri; duktal obstrüksiyon, önceki genital enfeksiyonlar, testiküler travma, önceden yapılmış vazo-vazostomi veya vazoepididimostomidir (103).

ASA testleri; sperm sayısı normal, sperm aglütinasyonu veya bozuk post-koital testi olan izole astenospermili kişilerde yapılmalıdır. Direk testler ile sperm yüzeyinde bulunan ASA indirek testler ile serum ve seminal plazmada bulunan ASA'dan daha fazla anlamlıdır. Eğer kişiye ICSI planlanıyorsa ASA ölçümü gerekli değildir (103).

2.4.2.7 Genetik

Erkek infertilitesinin %40'nın nedeni bilinmemekle birlikte, genetik faktörler bu nedenler arasında önemli bir yer tutmaktadır (102). Sayısal ve yapısal kromozomal düzensizliklere, sebebi bilinmeyen oligozoospermik ve azoospermik olgularda sık rastlandığı bilinmektedir (103). Yapılan çok sayıdaki çalışmada oligozoospermik ve azoospermik olgularda kromozomal düzensizlik oranı %2,1-10,3 arasında verilmektedir (104,105). 94465 yenidoğan erkek çocukta yapılan sitogenetik analiz sonucunda kromozomal düzensizlik oranı %0,38 (%0,14 gonozomal, %0,25 otozomal) olarak bildirilmiştir (105). Bir başka çalışmada ise oligozoospermik olgularda kromozomal düzensizlik oranı %6 verilirken, azoospermik olgularda bu oran %19,6 olarak bildirilmiştir (106).

2.5.İnfertil Çiftlerde Tedavi Yaklaşımları

2.5.1. Ovulasyon indüksiyonu

Oİ anovulasyonun tedavisinde ilk basamaktır. İnfertilite nedenleri arasında %30-40 oranında ortaya çıkan ovulatuvar disfonksiyonun tedavisinde kullanılır. İnfertil kadınlarda Oİ ile normal populasyon oranlarına yakın bir ovulasyon oranı elde edilmektedir. Ovulasyon indüksiyonunda amaç 16-18 mm folikül elde etmektir (29).

Ovulasyon indüksiyonunda klomifen sitrat, tamoksifen, aromataz inhibitörleri, gonadotrop hormonlar, HMG, uFSH, recFSH ve LH kullanılan ajanlardandır. En sık kullanılan ajan klomifen sitrattır. Hastaya adet 3-5. günleri medikal tedavi başlanır (16).

Tedavi esnasında USG ile folikül gelişimi monitörizasyonu yapılır. Folikül büyüklüğü 18-20 mm'yi bulduğunda HCG enjeksiyonu ile ovulasyon sağlanıp hastaya koitus planlanır (107).

2.5.2. İntrauterin inseminasyon

İntrauterin inseminasyon, IVF/ICSI gibi daha karmaşık yardımcı üreme tekniklerinin uygulanması öncesi daha düşük basamaklı bir YÜT olarak algılanmaktadır. IVF ve ICSI gibi daha yeni teknikler hızlı gelişmesine ve popüler olmasına rağmen, IUI infertilite tedavisinde en sık kullanılan yöntemdir. Her ne kadar IVF ve ICSI'nin etkinlikleri kesin olarak gösterilmişse de, bu tedaviler IUI ile karşılaştırıldığında daha pahalı, zahmetli ve streslidir. Bir çok maliyet analiz çalışmaları IUI'un canlı doğum başına maliyetinin IVF ve ICSI'ye göre çok daha ucuz olduğunu göstermektedir (146,147,148).

IUI'da amaç; vaginal asidite ve servikal mukus engeli gibi faktörlerin etkisini azaltmak, konsantre edilmiş motil ve morfolojik olarak normal spermleri yoğun bir şekilde oositlere mümkün olan en yakın çevreye yerleştirmektir. IUI endikasyonları Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 9. IUI endikasyonları (29)

-
- Erkek faktör
 - Servikal faktör
 - Ovulatuvar disfonksiyon
 - Endometriozis
 - İmmünolojik nedenler
 - Açıklanamayan infertilite
 - Diğer (Koital bozukluklar vs)
-

Açıklanamayan infertilitede KOH+IUI ilk defa Sher ve ark. tarafından uygulandı (149). Randomize çalışmalar klomifen sitrat (CC) veya tek başına IUI'nin etkin olmadığı ya da sınırdan yarar sağladığını gösterdi (150,151). Daha sonra 932 çifti kapsayan bir çalışmada 231 çift KOH+IUI ile tedavi edilmiş, 234 çift sadece IUI yapılmış, 234 çift KOH+intraservikal inseminasyon yapılmış ve 233 çift ise sadece intraservikal inseminasyon yapılmış (152). Bu çalışmada KOH+IUI'nin diğerlerine göre gebelik oranını anlamlı olarak 2-3 kat artırdığı saptanmıştır.

IUI başarısını etkileyen faktörler tablo 14' de gösterilmiştir.

Tablo 10. IUI başarısını etkileyen faktörler (29)

-
- İnfertilite etyolojisi
 - İnfertilite süresi
 - Kadın yaşı
 - hCG öncesi matür folikül sayısı
 - IUI öncesi endometrial kalınlık
 - IUI sırasında kullanılan katater tipi
 - IUI sayısı
 - Total motil sperm sayısı
-

Kadın yaşının artışının IUI başarısını olumsuz etkilediği gösterilmiştir(153). HCG uygulama gününde matür folikül sayısının artması IUI başarısını artırır. HCG gününde matür

folikül sayısının >3 olması durumunda gebelik hızı 2-3 kat artar (154). İnfertilite süresi arttıkça IUI başarısı düşer. Literatürde; >4 yıl infertilite süresinde IVF öneren yayınlar mevcuttur(155). Endometrial kalınlığın IUI başarısı üzerine etkisi konusunda tartışmalı veriler olmasına rağmen IUI başarısı için optimal endometrial kalınlığın 8-15mm olmasını öneren yayınlar mevcuttur (155). Merviel ve ark yaptığı çalışmada yumuşak kateter ile gebelik oranı %15 iken sert kateterde %7 olarak bulunmuştur (155). Khalil ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada total motil sperm sayısı >5 milyon olan çiftlerde IUI başarısının daha iyi olduğunu bildirmişlerdir(156). Yapılan bir çalışmada gebeliklerin %80'i ilk 3 siklusta elde edilmiştir(155). Genel kanı üç siklus sonrası gebelik elde edilemeyen hastalara ileri YÜT önerilmesi yönündedir (107).

IUI uygulaması sırasında karşılaşılabilecek komplikasyonlar genellikle ovaryen hiperstimülasyona bağlı olan çoğul gebelik ve ovaryen hiperstimülasyon sendromudur. Bunun dışında nadir de olsa pelvik enfeksiyon da IUI sırasında komplikasyon olarak karşımıza çıkabilir (29).

2.5.3. Yardımcı Üreme Teknikleri

YÜT; infertilite sorununu çözmeye yönelik olarak geliştirilen birçok ileri tekniği içerir. Hastanın yaşı, infertilitenin etyolojisi, süresi gibi birçok faktör göz önüne alınarak çifte çözüm olabilecek ve ekonomik olarak da çift ve uygulamayı yapacak olan ekip için en avantajlı tekniğin seçilerek uygulanmasında yarar vardır. Bu yöntemlerden ilk geliştirilen ve en yaygın olarak kullanılanı *in vitro* fertilizasyondur (29).

İnvitro fertilizasyon-Embriyo Transferi: Çeşitli ajanlarla ovulasyon induksiyonunu takiben oositlerin alınması, laboratuarda fertilizasyonunu takiben oluşan embriyonun uterusu transservikal yerleştirilmesi işlemidir (91,108,109).

Gamet İntrafallopian Transfer: 1984 yılında ilk olarak Asch tarafından tanımlanan bu yöntem, başlangıçta tubal patolojinin olmadığı, açıklanamayan infertilite ve erkek infertilitesinde tercih edilmiştir. Bu yöntemde toplanan oositler ve spermeler biraraya getirilip laparoskopik olarak tuba uterinanın ampuller bölgesine transfer edilir. Uygulama esnasında genel anestezi verilmesi, fertilizasyon ve embriyo gelişiminin *in vitro* izlenmemesi ve ektopik gebelik riski fazla olmasından dolayı bu yöntem fazla kullanılmamıştır (91,110,111,112).

Zigot İntrafallopian Transfer (ZIFT): Chen tarafından 1986 yılında önerilmiş bir tekniktir. Bu teknikte zigot tuba uterinalara transfer edilir (97,109).

Şiddetli erkek infertilitesinde yukarıda sayılan yöntemler yetersiz kalmıştır. Şiddetli erkek infertilitesinde ve konvansiyonel IVF uygulamalarında sonuç alınamayan durumlarda kullanılmak üzere mikromanüplasyon teknikleri şunlardır (97).

Subzonal Sperm İnsemination (SUZI): Spermilerin zona pellicuda bariyerini aşarak direk olarak perivitellin aralığa bırakılmasıdır (97,108,113).

İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu: Tek bir sperm çok ince bir pipet yardımıyla oosit sitoplazmasına enjekte edilmesidir (111,114,115).

ICSI'de kullanılan sperm ejakulattan elde edilebileceği gibi azospermik bireylerde epididimisten (Mikroskopik epididimal sperm aspirasyonu (MESA), Perkütan epididimal sperm aspirasyonu (PESA)) ya da testisten (Testiküler sperm aspirasyonu (TESE)) elde edilebilir.

2.5.3.1. İn vitro fertilizasyon

IVF, oositlerin overlerden toplanıp, ekstrakorporal olarak fertilize edilip oluşan embriyonun uterus içerisine yerleştirildiği bir yardımcı üreme tekniğidir. Endikasyonlar tubal faktör, endometriozis, erkek faktörü, açıklanamayan infertilite, immünolojik infertilite olarak sınıflanabilir (85).

İnfertil çiftlerin değerlendirilmesinde yaklaşık %40 oranında primer bir erkek faktörünü ortaya koyar. Değerlendirilme konvansiyonel sperm analizi ve gerekirse Kruger ve arkadaşlarınca önerilen ve IVF sonuçlarıyla yakından ilgili strict morfoloji analizi ile yapılır. Erkeğin bir ürolog ya da androlog tarafından değerlendirilmesi cerrahi olarak düzeltilebilecek lezyonları, immünolojik, enfeksiyöz ve endokrin bozuklukları ortaya koyacaktır. İdiopatik erkek faktörü tüm bu olası etyolojiler ekarte edilerek konulabilecek bir tanıdır (97).

IVF uygulamalarında başarıyı etkileyen major faktörlerden birisi olan yaş özellikle 35'in üzerinde olduğu zaman negatif yönde etkileyici bir parametre olabilmektedir. Özellikle ovaryan cevabın azalması, gelişen folikül sayısının ve elde edilen oosit sayısının yeterli ve uygun kalitede olmaması 40 yaş altında 3'den fazla folikülü olanlarda canlı doğum oranlarının %32'lerden, 40 yaş üzerinde 3'den az folikülü olanlarda %4'lere düşmesine neden olmaktadır (116).

IVF teknikleri kullanılarak daha fazla sayıda hareketli sperm oositlerle küçük kültür ortamlarında birlikte enkübe olmaları sağlanır ve böylece döllenme şansı artmış olur. IVF'in bir diğer uygulama alanı da malign bir hastalığı bulunan erkeğin antineoplastik tedavi öncesi kriyoprezerve edilmiş spermilerinin kullanılmasıdır. Radyoterapi ve kemoterapi sıklıkla geri dönüşümsüz azospermiye yol açar (16).

Açıklanamayan infertilite tanımı, etyolojide herhangi bir neden saptanamayan çiftler için kullanılır ve infertilite nedenlerinin %10-15'ini oluştururlar. Yardımcı üreme tekniklerinden önce bu hastalara klomifen sitrat ve/veya gonadotropinlerle 3-6 siklus Oİ ve IUI uygulanabilir. IVF başarısı bu hastalar için iyidir (117).

IVF uygulamaları ilk olarak tamir edilemeyen tubal hasarı olan çiftlere yardımcı olmak adına geliştirilmiş ise de günümüzde pek çok endikasyon için kullanılmaktadır. Ciddi tubal hasar, ileri erkek faktörü gibi başka yolla tedavi edilemeyecek mutlak endikasyonları yanında diğer tedavilerin başarısız olduğu multifaktöriyel infertilite durumlarında da kullanılmaktadır. YÜT ile; prematür over yetmezliği veya ileri yaşta over rezervinin tükendiği durumlarda oosit bağıışı ile çiftlere çocuk sahibi olma imkanı sunulmaktadır. Bunun yanında; over rezervi normal ama müllerian agenezi, ciddi intrauterin yapışıklık, histerektomi geçirme gibi uterin problemi olan çiftlerde de taşıyıcı annelik sistemi ile kendi oositlerinden yapılan YÜT uygulamaları kişinin genetik devamlılığına olanak sağlamaktadır. Dutch Society of Obstetrics an Gynecology; IVF-ICSI endikasyonları konusunda guideline yayınlamıştır (Tablo 15) (85).

Tablo 11. Dutch Society of Obstetrics an Gynecology; IVF-ICSI endikasyonları (85)

TUBAL PATOLOJİ

- Tubal cerrahi gerçekçi bir alternatif değilse
- Tubal oklüzyon olmadan fonksiyon bozukluğu olması veya tubal cerrahiden sonra 2 yıl veya daha fazla zaman geçmesine rağmen gebelik oluşmamışsa IVF denenebilir.
- Kadın yaşı ileri ise daha kısa bir zaman sonra da IVF-ICSI yapılabilir.

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

- 3 yılı aşkın infertilite varsa, kadın yaşı 36'dan fazla ise IVF-ICSI uygulanabilir.

ERKEK FAKTÖRÜ

- Total Motil spem sayısı (TMS)< 1 milyon ise ICSI
- TMS>1 ve <10 milyon ise, 2 yılı aşkın infertilite varlığında IVF yapılabilir.
- TMS>10 milyon ise açıklanamayan infertilite gibi tedavi edilir.

ENDOMETRİOZİS

- Hafif orta olgular açıklanamayan infertilite gibi tedavi edilir.
- Ciddi olgular tubal patoloji gibi tedavi edilir.

SERVİKAL FAKTÖR-İMMÜNOLOJİK İNFERTİLİTE

- 2 yılı aşkın infertilite olgularında IVF uygulanabilir. Bayan yaşı 36'nın üzerinde ise daha erken IVF'e gidilmelidir.

HORMONAL BOZUKLUKLAR

- Anovulatuvarlarda 12 siklus O.İ denenmiş ama başarısız olunmuşsa
-

2.5.3.2. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu

Tek bir spermin çok ince bir pipet yardımıyla oosit sitoplazmasına enjekte edilmesi olarak tanımlanan ICSI yönteminin yardımcı üreme tekniklerine katılması önemli bir başarı

olmuştur. Erkek faktörü infertilitesinde önemli bir dönem başlamış, embriyologların oosit ve sperm ile daha yakından çalışması sağlanmıştır (118).

1978’de elde edilen ilk IVF bebeği ile, tubal faktör nedeniyle infertil olan çiftlere dölleme olasılığı sağlanmıştır. Bununla beraber IVF yapılmasına karşın fertilizasyon başarısızlığına bağlı olarak gebelik elde edilemeyen önemli sayıda hastalarda fertilizasyonu sağlamak için çeşitli mikromanüplasyon teknikleri geliştirilmiştir. İnsan oositlerinde ilk ICSI uygulaması ilk kez Lazendorf ve arkadaşlarınca gerçekleştirilmiştir (118). ICSI kullanılarak ilk insan gebeliği Palermo ve arkadaşlarınca 1992’de bildirilmiş ve yardımcı üreme alanında yeni bir dönem başlamıştır (119). ICSI endikasyonları Tablo 16’ da görülmektedir.

Tablo 12. ICSI endikasyonları (120)

1. Şiddetli oligo-astheno-teratozoospermi
2. Geçirilmiş başarısız IVF öyküsü
3. Antisperm antikörler
4. Ejakulatuvar disfonksiyonlar (elektroejakülasyon, retrograd ejakülasyon)
5. Bilateral vas deferenslerin konjenital yokluğu
6. Bilateral ejakulatuvar duktus obstrüksiyonu
7. Young sendromu
8. Testiküler yetmezlik nedeniyle (matürasyon arresti, germ hücre aplazisi) azoospermi
9. Başarısız vazovazostomi ve vazoepididimostomi sonrası
10. Ejakulatta nekrozoospermi
11. Fibroz nedeniyle epididimal sperm toplanamaması
12. Globozoospermi (ICSI’de bile başarı oldukça düşük)
13. İmmotil silia sendromu (yarısı Kartagener Sendromu: situs inversus, bronşiektazi, kronik sinüzit)

2.5.3.3. Testis biyopsisi

Ejakülatta sperm yokluğu olarak tanımlanan azoospermi, tüm erkeklerin %1’inde, infertil erkeklerin ise %10-15’inde görülür (121). Son 10 yıla kadar azoospermik olguların çocuk sahibi olmasından söz etmek olanak dışı iken IVF ve ICSI, testiküler sperm varlığında infertil erkeklere baba olma şansı tanımaktadır. İlk kez 1993’te perkütan sperm aspirasyonu tanısız amaçlı olarak kullanılmıştır (122). Aynı yıl Schoysman ve arkadaşları, obstrüktif azoospermili bir olguda testis biyopsisi ile sperm elde ederek ICSI ile gebelik bildirmişlerdir (123).

Non obstrüktif azoospermili olgularda, testiste sperm matür ya da immatür halde bulunabilir. Dolayısıyla bu olgularda TESE ya da TESA işlemine başvurulur. Obstrüktif

azoospermide ise, MESA veya PESA yöntemi ile sperm elde edilir. Testis biopsisinin infertil erkeklerin incelenmesinde ki önemi, 1940 lardan sonra dikkat çekmeye başlamıştır (124).

Testis biopsisi cerrahi bir girişim olduğundan, ancak diğer yöntemler ile tanı konulamayan infertil erkeklerde diagnostik amaçlı uygulanmıştır. Testis biopsisi normogonodotropik, normal büyüklük ve kıvamda testisi ve vas deferens olan azospermisi izah edilemeyen infertil hastaların etyolojinin aydınlatılması amacıyla yapılmaktaydı (125,126). Diagnostik testis biopsisinden klinik pratikte beklenen amaç, obstrüktif azospermik vakaları teşhis etmek ve bu vakalara by-pass cerrahisi ile (vaso-vasostomi veya vaso-epididimostomi) tedavi olanağı tanımaktır. Ağır oligospermik erkeklerde testis biopsisinin yeri tartışmalı olarak kabul edilirken, endikasyon nedenleri: evlad edinme ve donör inseminasyon öncesi ağır spermatogenez bozukluğunun tespiti; olası parsiyel duktus deferens obstrüksiyonunun tanısı ve testisinde tümör saptanan kişinin diğer testisin tümör riski açısından araştırılması olarak sıralanabilir (127,128).

2.5.4. İnfertil Çiftlerde Tedavi Sonuçları

Üreme tıbbındaki gelişmeler sayesinde günümüzde infertil çiftlerin bebek sahibi olabilmeleri amacıyla başvurabilecekleri çok sayıda tedavi yöntemi mevcut. Ancak bütün bu gelişmelere rağmen tedavi sonrası başarı yüzdeleri istenilen seviyelerde değildir (29).

2.5.4.1. Tedavi Sonrası Başarı Oranları

Tablo17’ de nedeni açıklanamayan infertil hastalarda uygulanan tedaviler ve ortalama siklus fekundabiliteleri verilmiştir (3).

Tablo13. Nedeni açıklanamayan infertil hastalarda uygulanan tedaviler ve ortalama siklus fekundabiliteleri (3).

• Tedavi uygulanmamış	%1,3-4,1
• IUI	%3,8
• Klomifen	%5,6
• Klomifen&IUI	%8,3
• Gonadotropinler	%7,7
• Gonadotropinler&IUI	%17,1
• IVF	%20,7

Görüldüğü gibi IVF uygulanan hastalarda bile siklus başına fekundabilite %20-30 gibi beklentilerin altında bir değerdir.

2.5.4.2. Tedavi Sırasında Başarısızlık Nedenleri

IVF sırasında implantasyon başarısızlığı nedenleri Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. İn-vitro fertilizasyon sırasında implantasyon başarısızlığı etyolojik faktörleri (6)

Anne yaşı, oosit ve embriyo kalitesi	Kötü over rezervi ve yaşa bağlı kromozomal anöloidiler Ebeveynde dengeli translokasyon Polikistik over sendromu
İmmünolojik etkenler	Antifosfolipid antikorlar Otoimmün hastalıklar Anormal endometrium sitokinleri ve doğal katil hücre ekspresyonu Ebeveynde ortak insan lökosit antijenleri
Endometrial reseptivite	Anormal endometrial östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu Anormal endometrial integrin ve pinopod ekspresyonu Luteal faz bozuklukları
Uterin, tubal ve peritoneal etkenler	Endometrial polipler ve submüköz fibroidler Enfeksiyon İntramural fibroidler Hidrosalpinksler Endometriozis
Stimülasyon protokolleri ve kültür ortamları	

2.5.4.2.1. Hemostaz Mekanizması

Organlar arasında gaz, besin, mineral, metabolik ürünler ve hormonların ulaştırılabilmesi için kardiyovasküler sistem içerisinde kan dolaşımının sağlıklı olması gereklidir. Hemostaz kan kaybının önlenmesi anlamına gelir. Bir damar zedelendiğinde ya da yırtıldığında birbirini izleyen bir seri mekanizma ile hemostaz sağlanır. Bu mekanizmalar; damar spazmı, trombosit tıkaç oluşumu, kanın koagülasyonu sonucu kan pıhtısının oluşumu ve fibröz dokunun pıhtı içine doğru büyümesiyle damardaki deliğin kalıcı olarak kapatılmasıdır (190). Hemostaz, kan damarları, trombositler, koagülasyon faktörleri ve fibrinolitik sistemin etkin ve uyumlu bir

şekilde çalışmasını gerektirir. Küçük kan damarlarının arteriolar vazokontraksiyonu, zedelenme esnasındaki lokal kan akışını azaltacak primer etkendir. Kan akışındaki azalma kan kaybını azaltır ve fibrin tıkaç oluşumunu uyarır (**primer tıkaç**).

Trombositlerin gerek plazma membranlarından, gerekse granüllerinden salgılanan çeşitli platelet faktörleri, tromboksan A2 ve ADP (adenozin difosfat), daha fazla trombositin hasarlı bölgeye çekilmesini sağlayarak trombosit aktivasyonunu takiben trombositler zedelenen bölgedeki damar cidarına yapışır, agregasyonuna yol açar. Trombosit tıkaçı gevşektir ve hemen fibrin ile stabilize edilmediği sürece lokal kan basıncı ile yerinden sökülebilir. Trombin oluşumuna neden olan vasküler bir zedelenme, ayrıca birbiri ile etkileşen koagülasyon faktörlerini de aktive eder. Trombin de çözülen bir plazma proteini olan fibrinojeni çözülmeyen fibrine dönüştürür. Böylece kan akışına ve fibrinolize nispeten dirençli olan **sekonder hemostatik tıkaç** oluşur (190).

Trombosit tıkaçı oluşumunu takiben, koagülasyon yolu 3 ana basamakta meydana gelmektedir:

Şekil 1 (191)

1. Kandaki bir seri pıhtılaşma faktörünün rol aldığı kimyasal reaksiyonlar sonucu “protrombin aktivatörü” nün (PA) oluşması
2. Protrombin aktivatörünün protrombini trombine çevirmesi
3. Trombinin fibrinojeni fibrin iplikçiklerine dönüştürmesi

1. Protrombin aktivatörünün oluşması

Kanın hasarlanmış endotel hücreleriyle veya kan damarı endoteli dışındaki kollajenle teması sonucunda, pıhtılaşma faktörleri seri bir şekilde aktive olurlar ve PA oluşumuna yol açarlar. PA, birbirleriyle sürekli etkileşim içinde olan iki yolla oluşturulur.

- a) Damar duvarı ve çevresindeki dokuların travmaya uğramasıyla başlayan “ekstresek yol”
- b) Kanın kendi içinde başlayan “intresek yol” .

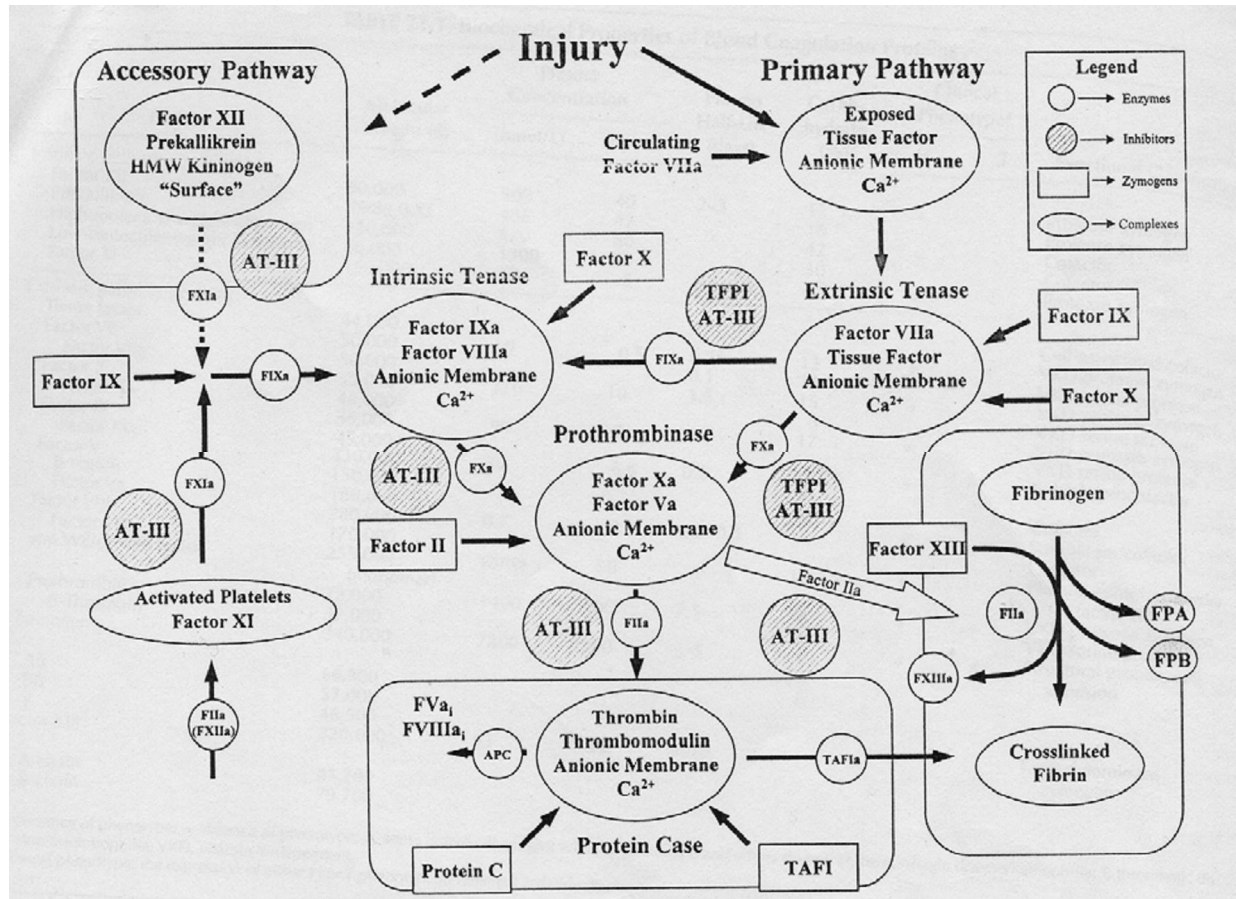
Hem ekstresek hem de intresek yolda, bir seri plazma proteini ve özellikle beta globulinler önemli rol oynar. Pıhtılaşmada görevli bu faktörler, çoğunlukla proteolitik enzimlerin inaktif formlarıdır. Aktif formlarına dönüştürüldüklerinde, enzimatik etkileriyle pıhtılaşma kaskadının oluşumunu sağlarlar (190).

a) Ekstresek yol

Önce travmatize olmuş dokudan “doku faktörü” (doku tromboplastini) kompleksi salınır. Bu kompleks başlıca doku membranlarından gelen fosfolipidler ile önemli bir

proteolitik enzim içeren bir lipoprotein kompleksinden oluşur. Daha sonra plazmada bulunan F VIIa ile “doku faktörü” kompleks yaparak F X’u aktif formu olan F Xa’ya çevirir. Pıhtılaşma süreci olmayan kanda az miktarda da olsa (0.5-8.4 ng/ml) F VIIa bulunmaktadır ve bunun mekanizması bilinmemektedir. F Xa, daha fazla F VII’nin F VIIa’ya dönüşümünü sağlayarak ekstresek yolun aktivasyonunu hızlandırır. F Xa, gerek doku faktörünün parçası olan gerekse trombositlerden salınan fosfolipidlerle birlikte, Ca varlığında FV’e bağlanarak “protrombin aktivatörü” özelliğini kazanır (190).

Başlangıçta bu kompleks içindeki FV inaktiftir, fakat pıhtılaşma işlemi ve trombin oluşuktan sonra trombinin proteolitik etkisiyle FV aktive olur. Bu işlem bir kez başladıktan sonra trombin, FV üzerinden devamlı pozitif feedback ile tüm olayı hızlandırır (190).



Şekil 4. Hemostaz Mekanizmasına Genel Bakış.(185)

b) İntrensek yol

Kanın, damar duvarındaki kollajen veya cam gibi negatif yüzeylerin üzerindeki kallikrein ile teması, iki önemli pıhtılaşma faktörünün değişimine yol açar: FXII ve trombositler. Trombositlerden, daha sonraki pıhtılaşma mekanizmalarında rol oynayacak

“trombosit faktör 3” (PF3) salınır. F XII ise aktif formu olan F XIIa’ya dönüşür. HMWK (high-molecularweight-kininogen) bu aktivasyonu kolaylaştıran bir faktördür. FXIIa, FXI’in FXIa’ya dönüşümünü katalizler. FXIa, FIX’un FIXa’ya dönüşümünü sağlar. FIXa ise, F VIII, trombosit fosfolipidleri ve PF3 ile birlikte Ca varlığında F X’u FXa’ya dönüştürür. FXa da, aynen ekstrinsek yolun son aşamasındaki gibi, trombosit ve doku fosfolipidleriyle birleşerek FV’e Ca varlığında bağlanır ve “protrombin aktivatörü”nü oluşturur (191). Yukarıda da anlatıldığı gibi, damar hasarından sonra pıhtılaşma ekstrinsek ve intrinsek yolların aynı anda aktivasyonu ile başlatılır. Doku faktörü ekstrinsek yolu başlatırken, FXII ve trombositlerin damar duvarındaki kollajenle teması intrinsek yolu aktive eder (190). Ekstrinsek ve intrinsek yollar arasındaki en önemli farklardan biri ekstrinsek yolun “patlayıcı” doğasıdır; bir kez başlatıldıktan sonra gelişme hızı yalnızca travmatize dokulardan salınan doku faktörü ile kanda bulunan FX, FVII ve FV miktarları ile sınırlanabilir (191).

2. Protrombinin trombine çevrilmesi

Damar hasarı sonucunda ekstrinsek veya intrinsek yolla oluşan “protrombin aktivatörü” ortamda yeterli Ca varlığında, protrombinin trombine dönüşümünü sağlar. Bunu takiben trombin, 10-15 saniye içinde fibrinojen moleküllerinin fibrin iplikçiklerine polimerizasyonuna sebep olur. Buna göre kan pıhtılaşmasında hız sınırlayıcı faktör, genellikle protrombin aktivatörünün oluşumudur, çünkü bu noktadan sonraki reaksiyonlar pıhtı oluşturmak için hızlı bir şekilde gelişir (190).

Trombositler de protrombinin trombine dönüşümünde önemli rol oynarlar. Çünkü protrombinin çoğu, hasarlanan dokuya daha önceden bağlanmış olan trombositler üzerindeki protrombin reseptörleri ile birleşir. Bu bağlanma pıhtılaşmanın gerekli olduğu dokuda protrombinden trombinin oluşumunu hızlandırır (190).

3. Fibrinojenin fibrine dönüşümü

Trombin proteolitik etkisi olan protein yapısında bir enzimdir. Fibrinojen üzerine etkiyle, her bir fibrinojen molekülünden dört düşük molekül ağırlıklı peptidi ayırır ve diğer fibrin molekülleriyle kendiliğinden polimerize olma yeteneği taşıyan bir molekül olan “fibrin monomeri”ni oluşturur. Böylece fibrin monomer molekülleri saniyeler içinde uzun “fibrin iplikçikleri”ne polimerize olurlar (190). Bu polimerizasyonun ilk aşamasında, fibrin monomer molekülleri zayıf nonkovalan hidrojen bağlarıyla bir arada tutulur ve yeni oluşan iplikçikler de diğerleriyle çapraz bağlar yapmaz. Bu yüzden oluşan pıhtı zayıftır ve kolayca çözülebilir. Sonraki birkaç dakika içinde fibrin ağını oldukça güçlendirecek diğer bir işlem gelişir. “Fibrin

stabilize edici faktör” (FXIII) adı verilen, normalde plazma globulinlerinde az miktarda bulunan ama pıhtı içinde tutulan trombositlerden salgılanan bir madde bu işlemi sağlar. Bu faktörün fibrin iplikçikleri üzerine etki etmesi için öncelikle kendisinin aktive edilmesi gerekir. Fibrin oluşumuna sebep olan trombin, aynı zamanda fibrin stabilize edici faktörü de aktive eder. Bu aktif madde daha sonra, fibrin monomer molekülleri arasında kovalan bağlar ile komşu fibrin iplikçikleri arasında çok sayıda çapraz bağlar kurulmasını sağlayan bir enzim görevi yapar. Böylece fibrin ağının üç boyutlu yapısı kuvvetlendirilir (190).

Fibrinin yıkımı da fibrinin oluşumu kadar hemostaz için önemlidir. Hemostaz sağlandıktan sonra “fibrinoliz” yani fibrinin plazmin tarafından yıkılması gerekir. Böylece aşırı fibrin oluşumu önlenir. Plazmin, “plazminojen aktivatörleri” tarafından plazminojenden oluşturulmaktadır. Bir pıhtı oluşturulduğunda çok miktarda plazminojen de diğer plazma proteinleri ile birlikte pıhtının içinde tutulur, fakat aktive olana kadar plazmine dönüşmez (190). Yaralanan dokular ve damar endoteli çok yavaş olarak tPA (doku plazminojen aktivatörü) adı verilen güçlü bir aktivatör salgırlar ve bu madde pıhtı kanamayı durdurduktan bir gün ya da daha sonra, plazminojeni plazmine çevirir ve pıhtıyı ortadan kaldırır (190).

Plazmin fibrin iplikçiklerinin yanı sıra fibrinojen, F V, F VIII, protrombin, F XII gibi maddeleri de sindiren bir proteolitik enzim görevi yapar. Az miktarlarda plazmin kanda sürekli olarak yapılır ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonunu ciddi olarak engelleyebilir. Fakat kanda bulunan diğer bir faktör “alfa 2 antiplazmin” plazmini bağlayarak inhibe eder. Bu nedenle plazminin etkili olabilmesi için plazmin oluşum hızının kritik bir düzeyi aşması gerekmektedir (184). Aynı zamanda koagülasyon inhibitörleri de aşırı trombin oluşumunun ve trombozun (damariçi pıhtılaşma) önlenmesinde önemli role sahiptirler (190).

Normal damar sisteminde pıhtılaşmayı önleyen en önemli faktörler şunlardır:

1. Endotelin düzgünlüğü (intrensek yol aktivasyonunu engeller)
2. Glikokaliks tabakası (pıhtılaşma faktörlerini ve trombositlerin endotele yapışmasını engeller)
3. Trombomodulin (hem trombini bağlayarak onu ortamdaki uzaklaştırır hem de protein C yolunu aktivasyonunu sağlar)
4. Fibrin iplikçikleri (trombinin çoğunu içine hapsederek ortamdaki uzaklaştırır)
5. Antitrombin III (trombini bağlayarak fibrinojen üzerine etki etmesini engeller)
6. Heparin (Antitrombin III ile birleştiğinde antitrombin III’ün trombini uzaklaştırma yeteneğini 10 kat artırır. Ayrıca heparin-antitrombin III kompleksi F XIIa, XIa ve Xa’yı da ortamdaki uzaklaştırır).
7. Alfa 2 makroglobulin (pek çok pıhtılaşma faktörünü bağlayarak proteolitik etkilerini önler) (191).

2.5.4.2.2. Trombofili

Trombofili terimi tromboza olan yatkınlığı anlatmak için kullanılan bir terimdir. Kelimenin sözlük anlamına bakılacak olursa bu daha iyi anlaşılır; ‘thrombo’-pıhtı, ‘philia’-sevmek, yatkınlık anlamındadır. Bu nedenle artmış tromboza eğilim görüldüğü kalıtsal veya akkiz bazı hastalıklar trombofili terimi altında toplanmıştır ve bu iki grup altında incelenmektedir (192). Trombofili nedenleri tablo 19’ da verilmiştir.

Tablo 19. Trombofili Nedenleri (186).

<i>Kalıtsal (Hereditör) Trombofili Nedenleri</i>	<i>Akkiz Trombofili Nedenleri</i>
<ul style="list-style-type: none">• Faktör V Leiden mutasyonu• Protrombin G20210A mutasyonu• Protein S eksikliği• Protein C eksikliği• Antitrombin III eksikliği• Metilentetrahidrofolat redüktaz mutasyonu (MTHFR)• Hiperhomosisteinemi• Heparin kofaktör II eksikliği• Plazminojen eksikliği• Disfibrinojenemiler• Faktör XII eksikliği• Faktör VIII koagulan aktivitesi artışı	<ul style="list-style-type: none">• Antifosfolipid antikorlar• Cerrahi• Hamilelik• Oral kontraseptifler• Santral venöz kateter varlığı• Travma• Hormon replasman tedavisi• Tamoksifen• İmmobilizasyon• Uzun süreli seyahat• Konjestif kalp yetmezliği• Myeloproliferatif hastalıklar• Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri• İnflamatuvar barsak hastalığı• Nefrotik sendrom• Hiperviskozite• Hiperlökositoz• Orak hücreli anemi

2.5.4.2.2.1. Başlıca Hereditör Trombofili Nedenleri

Hediter trombofili terimi tromboza yatkınlık oluşturan faktör V leiden mutasyonu, protrombin G20210A mutasyonu, protein C ve S eksikliği, anti-trombin III eksikliği, MTHFR mutasyonu gibi hiperkoagulasyona yol açan kalıtsal anormallikleri tanımlamada kullanılır (187). Bu grup içinde en sık görüleni faktör V leiden mutasyonudur ve aktive protein C rezistansı(APCR) olgularının %90 kadarını oluşturur (194).

1. Antitrombin III eksikliği

Antitrombin III (AT III) serin proteaz inhibitör (serpin) ailesinin bir üyesi olup karaciğerde sentezlenir ve plazmada 150 mikrogram/ml bulunur. AT III'ün inhibitör aktivitesi endojen heparan sülfat ve yapıcı ona benzeyen heparin tarafından artırılır (157). Antitrombin trombinle birlikte kagulasyon faktörleri Xa, IXa, XIa ve XIIa'yı inhibe ederek etki eder (158).

AT III eksikliği ilk bulunan herediter trombofili nedenidir ve toplumdaki prevalansı 1/2000-1/5000 arasında değişmektedir. Kalıtsal AT III eksikliği otozomal dominant geçişlidir ve etkilenen bireylerin çoğu heterozigottur (159-161). AT III geni kromozom 1q23-25'te olup, 13.4 kb uzunluğunda, 7 ekzon ve 6 introndan oluşmaktadır (157). Antitrombin kaogulasyon kaskadında önemli düzenleyici bir proteindir ve proteazların örneğin faktör X ve trombin inhibisyonunu sağlar. Genel olarak AT III'deki mutasyonlar iki tip defekte yol açmaktadır. Tip I herediter eksiklikte (daha siktir) AT III miktar olarak az ve aktivitesi normal proteinlerin yaklaşık %50 kadardır. Tip II herediter eksiklikte normal miktarda bulunup, fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan düşük seviye aktivite göstermektedir (161).

Antitrombin III eksikliği kalıtsal trombofilik hastalıkların en trombojenik olanıdır. Hastalar hayatboyu %50'den fazla oranda tromboembolik olay geçirme riski altındadır (163). Antitrombin III eksikliğinin, birçok gebelik komplikasyonu ile ilgili olduğuna dair yayınlar olsa da, en sık gebelik kayıplarıyla ilişkili bulunmuştur (164).

2. Protein C ve Protein S Sistemi

Protein C, Vitamin K'ya bağımlı 62 kD molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Karaciğerde sentezlenir ve yarıömrü 6-8 saattir. Trombinin endotelial bir reseptör olan trombomoduline bağlanması, Protein C aktivasyon hızını yaklaşık 20000 kat artırır (165). Protein C koagulasyon faktörleri Va ve VIII'yı inhibe eder. Aktive olmuş protein C'nin temel kofaktörü, 69kD molekül ağırlıklı vitamin K'ya bağımlı bir glikoprotein olan Protein S'dir. Temel olarak karaciğer tarafından, daha az miktarlarda endotel ve megakaryositler tarafından sentezlenir ve yarı ömrü 42 saattir (167). Protein S dolaşımında % 40 serbest, % 60 proteine bağlı olarak bulunur (166).

Komplement 4b bağlayıcı protein (C4b-BP), Protein S için temel bağlayıcı protein görevini görür. Sadece serbest Protein S aktive olmuş Protein C ile kompleks oluşturduğu için, C4b-BP seviyesini artıran durumlar (gebelik, enfeksiyon, cerrahi stres), Protein S aktivitesini azaltır (168). Protein C sistemi genetik bozuklukları otozomal dominant olarak geçer. Protein C eksikliği birçok mutasyon ile beraber olabildiği halde, iki temel fenotip gözlenmektedir. Tip I eksiklikte hem immünreaktif, hem de fonksiyonel olarak aktif Protein C seviyesi

düşmekteyken, Tip II eksiklikte immunreaktif seviyeler normalden aktivite büyük oranda düşmüştür (168). Protein C eksikliğindeki trombotik risk eksiklik tipine göre değişmemektedir. Protein C eksikliği görülme sıklığı sağlıklı kişilerde 1/200 ile 1/36000 gibi değişik oranlarda bildirilmiştir (169). Protein S eksiklikleri üç temel fenotip olarak gözlenir. Tip I eksiklikte total ve serbest seviyeler düşüktür. Tip II eksiklikte serbest PS seviyesi normaldir, fakat aktive olmuş protein C kofaktör aktivitesi azalmıştır. Tip III eksiklikte ise total Protein S seviyesi normalden, serbest ProteinS seviyesi düşüktür (168).

Protein C geni kromozom 2q14-21'de bulunmakta olup, 11 kb uzunluğunda, 9 ekzon ve 8 introndan oluşmaktadır. Protein S geni kromozom 3p11.1-11.2'de bulunmakta olup, 80 kb uzunluğunda, 15 ekzon ve 14 introndan oluşmaktadır (157).

Protein C ve Protein S eksikliklerinde, ölü doğum oranlarında bir miktar artış saptayan yayınlar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada, Protein S ve AT III eksikliği olanlarda 28 gebelik haftası sonrası ölü doğum riski kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur (164).

3. Aktive protein C rezistansı

Faktör V, protrombinin trombine dönüşmesini sağlayan ve böylece hemostazda yer alan önemli bir kofaktördür. Aktive protein C ise, Faktör V'i inaktive edip antikoagulan etki göstererek bu süreçte rol oynar. APCR bir plazma örneğinin APC'ye azalmış antikoagülasyon cevap göstermesiyle tanımlanır ve protein C yolundaki pek çok anomaliye bağlı olabilir. Bu anomaliler defektif APC kofaktörleri, defektif APC substratları veya normal bir protein C yoluna karşı oluşmuş antikor veya diğer ajanlardan kaynaklanabilir. APC'ye karşı dirençle ilgili kalıtımın otozomal dominant olduğu belirtilmiştir (157).

F V, plazma yarı ömrü 12 saat (bazılarına göre 36 saat) olan büyük bir glikoproteindir. FV geni ise, kromozom 1q21-q25'te olup, 70 kb uzunluğunda, ve 25 ekzon içermektedir. Bu gen lökosit adhezyon moleküllerinden selektin genlerine oldukça yakındır. İçerdiği 3 adet A domaini belirgin olarak seruloplazmine (bakır bağlayan bir protein) homolog iken, C domainleri yağ globül proteinlerine homologdur. C2 domaini lipid membranlara bağlanmada rol alır. A ve C domainleri %40 oranında F VIII'inkilere homolog olmalarına rağmen bu iki faktörün B domainleri arasında çok az homoloji olup, bu domainin FV'in trombin tarafından aktivasyonunu kolaylaştırdığı bilinmektedir. FV'in asidik bölgeleri ise, yüksek oranda aspartat ve glutamin rezidüleri içermekte olup, trombinle etkileşimi sağlamaktan sorumludurlar (157). FV geninde var olan 1691. (G_G) pozisyonundaki nokta mutasyonu (leiden mutasyonu) neticesinde 506. pozisyonundaki arjinin aminoasidi yerine glutamin aminoasidi gelmektedir. Mutant FV, normaline göre on kat daha yavaş inaktive olmakta, dolaşımında daha uzun süre

kalmaktadır. Bu da daha fazla trombin üretilmesine ve protrombin fragmanlarından faktör XII nin ve aktive olmuş koagülasyon faktörlerinin artışı yansıtan hafif hiperkoagülasyona neden olmaktadır. Bu durum, FV molekülüne, APC'nin proteolitik inaktivasyonuna karşı direnç kazandırmakta ve bunun neticesinde bu mutasyonu taşıyan bireyler venöz tromboza eğilimli hale gelmektedir (172,173).

Faktör V leiden mutasyonu insidansı toplumlar ve ırklar arası farklılık göstermektedir. Avrupa popülasyonunda %4-5 oranında mutasyon saptanmaktadır. Ülkemiz ise mutasyonun sık görüldüğü yerler arasındadır ve insidans % 9.1 civarındadır (174).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kalıtsal risk faktörleri ile preeklampsi, açıklanamayan tekrarlayan fetus kaybı, plasenta dekolmanı, intrauterin gelişme geriliği gibi komplikasyonlu gebelikler arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Prochazka ve ark. abruptio plasenta olgularında, sağlıklı gebelere benzer oranda faktör V leiden mutasyonu saptamışlardır (176).

4. Protrombin G20210A mutasyonu

Protrombin K-vitamini bağımlı ve karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. 1996'da Poort ve ark protrombin geninin 3'-untranslated bölgesindeki "G20210A" polimorfizmini tanımlamışlar ve bunun plazmada artmış PT düzeyleri ve tromboza eğilimle birlikte olduğunu belirtmişlerdir (159). Protrombin geni 11. kromozomun sentromere yakın kısmında, 21 kb uzunluğunda, 14 ekzon ve 13 introndan oluşmaktadır (160). Protrombin FXa/Va kompleksi tarafından 271. ve 320. pozisyonlardan kesilir. Böylece katalitik domain olan "trombin" ve plazma protrombin aktivasyonunun bir belirteci olan "protrombin fragman 1.2" oluşur. Trombin fibrinojenin fibrine dönüşümünü katalizler; FV, VIII, XI, XIII ve trombositleri aktive eder. Ayrıca trombomoduline bağlanarak protein C'yi aktive eder (160). Kupherminc ve ark yaptıkları bir çalışmada komplikasyonlu gebelerin %13'ünde protrombin G20210A mutasyon taşıyıcılığı saptanırken kontrol grubunda taşıyıcılık %3.2 dir. IUGG ve abruptio plasenta da anlamlı olarak daha sık bulunmuştur (161). Rey ve ark, Many ve ark, ve Haliloğlu 3. trimester intrauterin fetüs ölümü olgularında, protrombin gen mutasyonunu anlamlı olarak artmış bulmuşlar (177, 178, 179).

5. Hiperhomosisteinemi

Homosistein, esansiyel aminoasit metioninin metabolizması sırasında oluşan bir ara üründür. Homosistein plazmada çok az miktarda serbest (%3), çoğunlukla proteine bağlı (%75) ve geri kalanı da sisteine bağlı olarak disulfid formda (%22) bulunur (180). Protein yıkımı ve besinlerle alınan metionin yeni protein yapımı için kullanılmasının yanında enzimatik

reaksiyonla S-adenozilmetionine dönüşür. Önce metil grubunu kaybeder ve sonra hidrolize uğrayarak adenozin ve homosisteine dönüşür. Homosistein transulfurasyon veya remetilasyona uğrar. Transulfurasyonla sistein oluşur. Remetilasyon ise tekrar metionin oluşmasını sağlar. Metilen tetrahidrofolat redüktaz enzimi etkin rol oynar. Bu reaksiyonda B12 vitamini kofaktör olarak görev yapar (180).

Hiperhomosisteinemi genel toplumda %5-7, aterosklerozlu hastalarda %20-30 oranında bildirilmiştir (181). Normal plazma düzey aralığı 5-15mol/L olarak verilmektedir. Hiperhomosisteinemi sebepleri arasında, kalıtsal enzim yetersizlikleri veya eksiklikleri (sistasyon sentaz, metilentetrahidrofolat redüktaz [MTHFR]), sistemik hastalıklar (KBY, akut lenfoblastik lösemi, hipotiroidi, meme ve over kanserleri, SLE), ilaç kullanımı (metotroksat, nitroz oksit, fenitoin) ve diyetle bağlı eksiklikler (B6, B12, folik asit) (182,183).

Son çalışmalar, homosistein plazma düzeyinin belirlenmesinde metabolizmasında görevli enzimleri kodlayan genlerin polimorfizmlerinin önemine işaret etmektedir. Sık görüldüğü yayınlarda belirtilen MTHFR geninin 677. nükeotidindeki sitozin-timin (C-T; C677T) değişikliği serum folat düzeylerinde düşüklüğe ve bu yüzden homosistein düzeyinde artışa neden olabilmektedir (184).

Yapılan iki çalışmada hiperhomosisteinemi, habituel abortus ve intrauterin fetal ölüm için risk faktörü olarak saptamışlardır (185,186).

6- Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T polimorfizmi

MTHFR geni 1. kromozom kısa kolunun 363. bölgesinde yer alır. Genin toplam büyüklüğü 1980 baz çifti, tahmini molekül ağırlığı 74,6 kDa'dur. Enzim, 5,10-metilentetrahidrofolat'ı 5- metiltetrahidrofolat'a dönüştürmede görevlidir. MTHFR enzim etkinliğinin düşük olduğu iki ayrı genetik polimorfizm saptanmıştır. 1995 yılında Frosst ve arkadaşları MTHFR geninin 4. ekzonunda, enzimin folat bağlanma yerini kodlayan dizide tespit edilmiştir (C677T). Homozigot bireylerde etkinlik normalin %35'ine geriliyor. Aynı düzeyde olmasa da, heterozigot bireylerde de enzim etkinliği azalmakta, dolayısıyla homosistein düzeyi yükselmektedir (169). MTHFR C677T mutasyonunun toplumda görülme sıklığı %12 olarak bildirilmektedir (169). Türkiye'de yapılan çalışmalarda sağlıklı bireylerde homozigot mutant oranı %5, heterozigot mutasyon oranı ise %35 olarak bildirilmiştir (188).

2.5.4.2.2.2. Başlıca Kazanılmış Trombofili Nedenleri

Kazanılmış trombofili bir çok klinik durumda karşımıza çıkabilir. Bu klinik durumlar tablo 19' da gösterilmiştir. Kazanılmış trombofili nedenlerinden en çok ilgi çeken antifosfolipid

antikör sendromu (APS), arteriyel ve venöz tromboz nedeniyle fetal ölüm ve tekrarlayan gebelik kayıplarına yol açan otoimmün klinik bir patolojidir (197).

Hughes Sendromu olarak bilinen, APS kazanılmış ‘antikör-bağımlı tromboza eğilim (trombofili)’ sonucunda gelişen multisistemik bir otoimmün hastalık olup üç temel antikör grubu ile ilişkilidir (197).

1. Antikardiyolipin Antikoru (ACA)
2. Lupus Antikoagülanı (LA)
3. Beta-2-Glikoprotein I Antikoru

Antifosfolipid antikörlerin varlığı ile ortaya çıkan hiperkoagülabilité, kendisini sadece ‘koagülasyon testlerinde bozukluk’ şeklinde gösterebileceği gibi serebrovasküler olay, venöz tromboz, arteriyel tromboz veya obstetrik komplikasyon şeklinde de ortaya çıkabilir (197).

Antifosfolipid antikörleri ilk olarak sifiliz testlerinde yalancı pozitiflik olan hastalarda bildirilmiş ve 1957 de tekrarlayan gebelik kayıpları ile lupus antikoagülan arasında bir bağ olduğu bulunmuştur. 1986’da ilk olarak antifosfolipid sendromu tanımlanmıştır. 1999 yılında ise uluslararası klinik ve laboratuvar tecrübelerine dayanarak antifosfolipid sendromunu belirleyen kriterler yayınlanmıştır (197).

Antifosfolipid antikörler genel popülasyonun %14’ünde, SLE’li hastaların ise %30-50’sinde görülürler (191). Ayrıca Sifiliz, Lyme hastalığı, sık görülen virüs ve mikoplazma enfeksiyonları ile bazı ilaçların kullanımında da (Klorpromazin, klonidin, fenitoin, prokainamid) geçici antifosfolipid antikörleri bulunabilir. Fakat bu gibi durumlarda tromboz oluşumu görülmez. Antifosfolipid antikörleri pozitif ailelerde yapılan araştırmalarda HLA-DR7, DR4, DQw7 ve DRw53 ile aralarında ilişki olduğu gösterilmiştir (199).

The International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)’nın ‘International consensus statement on preliminary criteria for APS’ çalışmasıyla APS tanısı için gereken klinik ve laboratuvar kriterler belirlenmiştir (200).

Klinik Kriterler

1. Vasküler Tromboz:

- Herhangi bir doku ya da organda bir veya daha fazla klinik olarak ortaya çıkan arteriyel, venöz veya kapiller tromboz,
- Yüzeysel venöz tromboz dışındaki tromboz, radyoloji, doppler ya da histopatoloji ile doğrulanmış olmalıdır. Histopatolojik olarak damar duvarında ciddi bir inflamasyon bulgusu olmaksızın tromboz varlığı gösterilmelidir.

2. Gebelik morbiditesi:

- 10. gebelik haftası ya da sonrasında 1 ya da daha fazla sayıda morfolojik olarak normal fetüs kaybı.
- 34. gebelik haftası ya da öncesinde 1 ya da daha fazla sayıda morfolojik olarak normal prematür yenidoğan
- 10. gebelik haftası öncesinde 3 ya da daha fazla sayıda açıklanamayan ardışık spontan abortus.

Laboratuvar Kriterleri:

1. Antikardiolipin Antikorları:

- Kanda IgM ya da IgG tipi antikardiyolipin antikorlarının en az 6 hafta arayla 2 ya da daha fazla sayıda orta ya da yüksek titrede tespit edilmesi.
- (B2-glikoprotein I'e bağlı antikardiyolipin antikorlarına karşı Standard ELİSA yöntemi ile ölçüm yapılır.)

2. Lupus Antikoagulan Antikorları:

- Plazmada lupus antikoagulanın en az 6 hafta arayla 2 ya da daha fazla sayıda Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Birliğinin aşağıda belirtilen kriterlerine göre tespit edilmesi

A. Tarama testinde fosfolipid-bağımlı koagülasyonun uzaması

(ör: aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), kaolin pıhtılaşma zamanı,)

B. Tarama testinde tespit edilen uzamış koagülasyon zamanının normal plazma ile karışım sonrasında düzelmemesi (Mixing test)

C. Tarama testinde tespit edilen uzamış koagülasyon zamanının fazla miktarda fosfolipid eklenmesi sonrasında kısalması ya da düzelmesi (Doğrulama testi)

D. Diğer koagülopatilerin ya da heparinin ayırıcı tanıda ekarte edilmesi.

Tanı için bir tane klinik ve bir tane laboratuvar kriteri yeterlidir (200).

Son zamanlarda kalıtsal veya kazanılmış trombofilinin başarılı bir gebelik elde etmek için gerekli olan implantasyonun başlangıç dönemindeki vaskülarizasyonu olumsuz etkileyerek erken gebelik kayıplarına ve IVF başarısızlığına neden olduğu gösterilmiştir (129,130,131,132). Yine son zamanlara yapılan çalışmalarda kalıtsal ve kazanılmış trombofilinin implantasyon yüzeyindeki sinsityotrofoblastlarca invaze olan maternal vasküler

yapılarda lokal mikrotrombüslere neden olarak implantasyon başarısızlığına neden olduğu gösterilmiştir (7,130,131)

İmplantasyon başarısızlığı etyolojik faktörleri arasında kazanılmış ve kalıtsal trombofilinin de olduğu göz önünde bulundurularak tekrarlayan IVF-ET başarısızlığı olan hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanması sonrası implantasyon oranı, elde edilen gebelik ve canlı doğum oranında artış tesbit edilmiştir (134).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Eylül 2008-Eylül 2009 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Rektörlüğü Ahmet Necdet Sezer Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı Polikliniğine başvuran hastalar dahil edildi. Çalışmaya Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından AKÜTEK-08-73 referans nosu ile araştırma onayı verilmiştir. Çalışma projesi Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 08.TIP.09 Nolu proje olarak desteklenmiştir.

a.Hasta seçimi: Gebelik istemi ile başvuran primer infertil hastalardan yapılan tetkiklerinde; adet 3. günü hormon profili normal, eşinin spermiyogramı normal, histerosalpingografisi normal ve midsiklus progesteron >6 olan hastalar açıklanamayan infertil hasta grubu olarak kabul edilmiştir.

1.Çalışma grubu:

Grup 1 (25 hasta): Açıklanamayan infertil hastalardan; >3 siklus intrauterin inseminasyon yapılmış olanlar,

Grup 2 (25 hasta): >5 yıl süredir açıklanamayan infertilitesi olanlar olarak belirlendi.

2.Kontrol grubu:

Grup 3 (40 hasta): Doğum sonu ikinci ay kontrolü için yada jinekolojik yakınmaları nedeniyle kliniğimize başvuran ve en az bir tane sağlıklı çocuğu olan hastalar olarak belirlendi.

3.Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

Çalışma grubu' na:

- Kronik hastalık öyküsü olanlar
- Endometriozis öyküsü olanlar,
- PKOS' lu hastalar,
- Tromboembolik hastalık öyküsü,
- Pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü,
- Histerosalpingografide uterin kavite patolojisi ve tubal patoloji tesbit edilenler,
- Spermyogramda patoloji tesbit edilenler,

Kontrol grubu' na:

- Kronik hastalık öyküsü olanlar,
- Abortus ve intrauterin fetüs ölümü hikayesi olanlar,
- Preklamsi ve erkenmembran rüptürü öyküsü olanlar,
- Tromboembolik hastalık öyküsü olanlar,
- Trombofili ile ilişkilendirilebilecek gebelik komplikasyonu hikayesi olanlar

- Yardımcı üreme teknikleri kullanılarak gebe kalanlar dahil edilmemiştir.

3. Bilgilendirme ve onam: Her katılımcı yapılacak araştırma hakkında sözel olarak bilgilendi ve katılımcıların yazılı onamları alındı.

Her bir katılımcıdan alınan numuneler Tablo 16’ da gösterilen trombofili parametreleri açısından test edildi.

Tablo 16. Test Edilen Trombofili Parametreleri

İmmuno-Serolojik	Genetik
• Antikardiolipin IgM	• Faktör V Leiden Mutasyonu
• Antikardiolipin IgG	• Protombin (Faktör II) Gen Mutasyonu
• Antitrombin III	• MTHFR 677 Gen Mutasyonu
• Protein S	
• Protein C	
• Lupus Antikoagulanı	

b.İmmuno-Serolojik Trombofili Parametrelerinin Çalışma Prosedürleri:

1.Kan örneklerinin elde edilmesi: Protein S, protein C, lupus antikoagulanı (LAK) taraması için venöz kandan tri-Na-sitrat içeren tüplere numuneler alındı. Tüplere alınan numuneler 5000rpm’de 10dk santrüfuj edildi. Elde edilen plazmalar -80 C’de saklandı. Saklanan numuneler bir hafta içinde çalışılmak üzere -80 C’den çıkarıldı ve çözünmeleri için 15dk oda ısısında bekletildi. Antikardiolipin IgG, antikardiolipin IgM araştırılması için antikoagulan içermeyen seroloji tüpüne, antitrombin III araştırılması için EDTA’lı tüpe alınan venöz kanlar aynı gün çalışılmak üzere laboratuara kabul edildi.

2. Kullanılan cihazlar, Testin Uygulanması ve Sonuçların Analizi:

LAK araştırılmasında; hemosIL (Instrumentation Laboratory Company-Lexinton, USA) marka ticari kitler ve ACL 9000 (Instrumentation Laboratory Company-Lexinton, USA) otomatik koagülasyon cihazı kullanıldı. Üretici firmanın belirttiği şekilde ölçüm oranı >1,2 olanlar pozitif, <1,2 olanlar ise negatif kabul edildi.

Protein S araştırılmasında; hemosIL (Instrumentation Laboratory Company-Lexinton, USA) marka ticari kitler ve ACL 9000 (Instrumentation Laboratory Company-Lexinton, USA)

otomatik koagulasyon cihazı kullanıldı. Sonuçlar yüzde aktivite olarak verildi. Üretici firmanın belirttiği %65-%135 sonuç aralığı normal olarak değerlendirildi.

Protein C araştırılmasında; hemosIL (Instrumentation Laboratory Company-Lexinton, USA) marka ticari kitler ve ACL 9000 (Instrumentation Laboratory Company-Lexinton, USA) otomatik koagulasyon cihazı kullanıldı. Sonuçlar yüzde aktivite olarak verildi. Üretici firmanın belirttiği %70-%140 sonuç aralığı normal olarak değerlendirildi.

Antikardiolipin IgG ve IgM araştırması için alınan örnekler laboratuarda önce 5000 rpm'de santrüfuj edildi. Elde edilen serumlar strip ELİSA yöntemi ile çalışan Orgentec Diagnostika Postfach – Mainz/Germany şirketinin Orgentec kiti (ORGENTEC Diagnostika GmbH Carl-Zeiss-Strabe 49 55129 Mainz Germany) ile uyumlu 'alegria' cihazı ile çalışıldı. Serum örnekleri striple cihaza aktarıldı. Sonra tam otomatik olarak tüm prosedürler cihazda gerçekleştirildi. Sonuçlar üretici firmanın önerdiği doğrultuda antikardiolipin IgG için <10 (GPL-U/ml) değerler negatif, >10 (GPL-U/ml) değerler pozitif olarak kabul edildi. Benzer şekilde üretici firmanın önerdiği doğrultuda antikardiolipin IgM için belirtilen <7 (MPL-U/ml) değerler negatif, >7(MPL-Uml) değerler pozitif olarak kabul edildi.

Antitrombin III araştırması için alınan örnekler laboratuarda önce 2000rpm'de santrüfuj edildi. Elde edilen plazmalar Beckman Coulter, USA firmasının immage kitleri ile uyumlu nefelometrik yöntemle çalışan immage immuno chemistry system cihazında çalışıldı. Sonuçlar kalibrasyon eğrisine göre kantitatif olarak elde edildi. Laboratuvarımızda 28-40mg/dl değerleri referans değerler olarak kabul edilmiştir.

c.Genetik Trombofilik Parametrelerinin Çalışılma Prosedürleri:

1.Kan örneklerinin toplanması ve genomik DNA elde edilmesi

Çalışma grubu hastalarından 4 ml periferik venöz kan EDTA'lı tüplere alındı ve DNA izolasyon kiti (Epicentre) kullanılarak üretici firmanın belirlediği prosedüre göre DNA'lar elde edildi. DNA örnekleri analiz aşamasına kadar -20 °C'de muhafaza edildi.

2.Kullanılan cihazlar ve kimyasal maddeler

Santrifuj (Biofuge pico)

Vortex (Nüve NM 110)

Su banyosu

Otomatik pipet (Eppendorf)

Real Time PCR cihazı (Stratagene MX 3000 P)

DNA izolasyon kiti (Epicentre)

Trombofil paneli Tip I mutasyon analizi kiti (Dr. Zeydanlı)

PCR Stripleri (Corning)

1.5 ml'lik eppendorf tüp

Steril pipet uçları

3. Test içeriği

FII Prothrombin

FV Leiden

MTHFR 677

Hot Start Taq DNA Polimeraz

4. Trombofil Mutasyon Analizi

Faktör II, Faktör V Leiden, MTHFR 677 mutasyonları Taqman Prob Yöntemi ile çalışan Real Time PCR kullanılarak analiz edildi. Real time PCR metodunda oluşan ürün miktarıyla orantılı olarak floresan boya ve problemlerin verdiği sinyalde artışlar oldu. Problemlerin verdiği sinyal PCR işlemi olurken amplifikasyonun devir sayısı ile birlikte artan ürün miktarını gösterecek şekilde izlendi.

5. Test prensibi

TaqMan probe yöntemi çoğaltılmak istenilen DNA'ya komplementer olan ve floresan işaretlenmiş tek zincirli prob içerir. Floresan işaretli probun 5' ucunda "fluorophore" (6-karboksifloresin=FAM) ve 3' ucunda "quencher" (6-karboksitetrametil-rodamin=TAMRA) bulunur.

Her hasta için her mutasyon bölgesine uygun, patenti alınmış Normal ve Mutant olmak üzere iki mastermiks ile çalışılır. Kit patenti alınmış SNP analizinde kullanılan 5' nükleaz PCR için özel olarak hazırlanmış kullanıma hazır kimyasallar sağlamaktadır. Test kiti trombofil paneli mutasyonlarına uygun sekans spesifik primer ve prob için hazırlanmıştır.

Her bir döngüde ürün arttıkça floresanda ona bağlı olarak artmaya devam eder. Eğer kişide bakılan mutasyonlar yoksa mutant amplifikasyon karışımının olduğu kuyucuklarda PCR gerçekleşmeyeceğinden prob DNA'dan ayrılmaz ve ışığa yapamaz, böylece mutant kuyucuklarda ışığa miktarına bağlı olarak oluşan pikler oluşmaz. Hasta bu mutasyonlardan biri veya birkaçı açısından heterozigot ise hem mutant hem normal kuyucuklarda pik izlenir. Eğer hasta homozigot ise sadece mutant kuyucukta pik izlenir.

Faktör II, Faktör V Leiden, MTHFR 677 mutasyonlarının her biri için bu yöntem uygulanarak genotipleme yapıldı.

6. Testin hazırlanması

20.5 µl hacimde kullanıma hazır mutant ve normal mastermiks 0.2 ml thermowell optik PCR tüplerine veya striplerine konuldu. Her normal ve mutant mastermiks tüpüne 0.3 µl Hot Start Taq DNA Polimeraz ve 4.5 µl DNA eklendi. Pipetlenerek tamamen karışması sağlandı. Real Time PCR cihazında aşağıdaki PCR programı ile DNA'nın çoğaltılması işlemi yapıldı.

95 °C'de 10 dakika

95 °C'de 15 saniye

60 °C'de 1 dakika

→ 32 döngü

7. Analiz

Çalışma tamamlandıktan sonra elde edilen veriler Real Time PCR cihazında bulunan program kullanılarak analiz edildi. Eğer normal bölgede pik görülür fakat mutant bölgede görülmez ise hasta bu mutasyon açısından normal olarak, eğer her iki bölgede de pik görülür ise heterozigot mutant, sadece mutant bölgede pik görülürse homozigot mutant olarak değerlendirildi.

d. İstatistiksel Değerlendirme:

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 17.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların, grupların karşılaştırmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

IV.BULGULAR

Grup 1(>3 intrauterin inseminasyon başarısızlığı olanlar)' de 25 hasta; grup 2 (>5 yıl açıklanamayan infertilitesi olanlar)' de 25 hasta ve grup 3 (kontrol grubu)'de 40 hasta olmak üzere toplam 90 hasta ile çalışma tamamlandı.

Tüm gruplardaki hastaların klinik özellikleri tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Hastaların Klinik Özellikleri

Klinik Özellik	Grup 1 n=25	Grup 2 n=25	Grup 3 n=40	P
Yaş	29,0+5,0	29,2+4,3	29,7+4,8	>0,05
Gravida	0 ⁿ	0 ⁿ	2,3+0,8 ^a	<0,05
Parite	0 ⁿ	0 ⁿ	2,3+0,8 ^a	<0,05
Abortus	0	0	0	>0,05
Yaşayan	0 ⁿ	0 ⁿ	2,3+0,8 ^a	<0,05
Kilo	56,6+7,0	59,3+7,1	59,6+6,8	>0,05
Boy	156,6+6,8	157,7+7,1	157,2+5,1	>0,05
BMI	23,1+2,7	23,9+2,6	24,4+2,4	>0,05
Prolaktin	14,7+4,1	15,6+4,9	15,2+4,9	>0,05
FSH	5,9+1,1	5,5+0,9	5,4+0,8	>0,05
LH	5,6+0,9	5,7+1,6	5,2+4,9	>0,05
E2	52,0+3,4	52,8+3,9	52,5+6,2	>0,05
İnfertilite Süresi	7,7+4,7 ⁿ	9,8+2,8 ⁿ	0 ^a	<0,05
Eş Yaşı	32,4+5,8	32,2+5,2	31,1+4,4	>0,05

Not: Aynı satırda bulunan farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık olduğunu, aynı harfler ise istatistiksel olarak benzer olduğunu göstermektedir.

Değerler ortalama ± standart hata (±SH) şeklinde verilmiştir.

BMI: Vücut kitle indeksi; FSH:Folikül stimulan hormon; LH: Lüteinizan hormon;

E2: Östradiol

Hastaların klinik özelliklerden infertilite süresi, gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur. Ancak diğer klinik özellikler yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildir (Tablo 17).

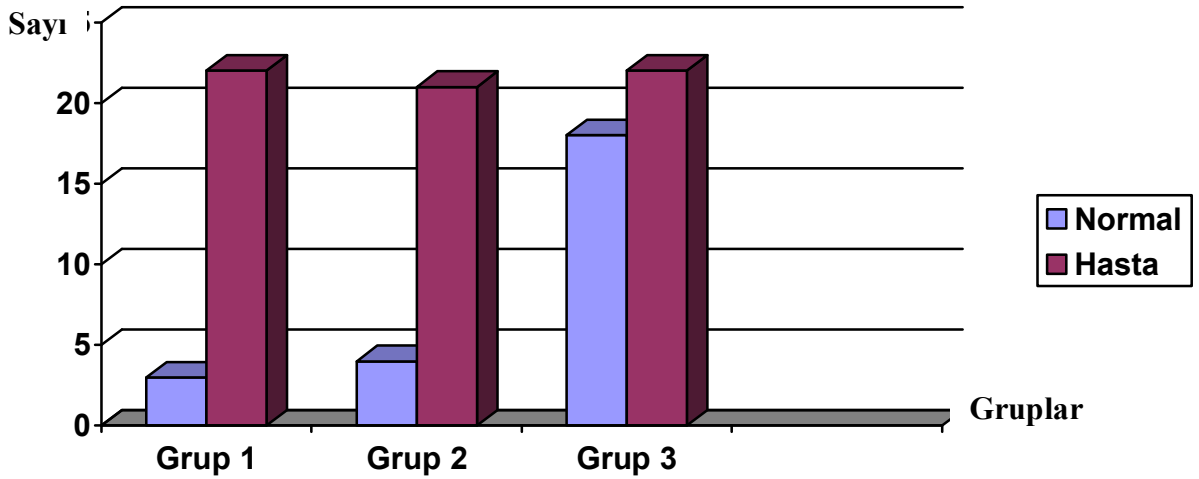
Çalışma sırasında gruplarda test edilen trombofili parametreleri tablo 16' da verilmiştir.

Test edilen trombofili parametrelerinden en az birisinde pozitiflik prevalansı grup 1’ de %88 (22/25), grup 2’de %84 (21/25) ve grup 3’de %55 (22/40) olarak tespit edilmiştir. Trombofili parametrelerinden en az birisinde pozitiflik prevalansı açısından karşılaştırıldığında grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ($P>0,05$). Bununla birlikte trombofili parametrelerinden en az birisinde pozitiflik prevalansının grup 1 ve grup 2’de grup 3’ten istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir ($P<0,05$)(Tablo 18, Şekil 5).

Tablo 18. Gruplarda trombofili parametrelerinden en az birisinde pozitiflik prevalansı

	Grup 1 n=25	Grup 2 n=25	Grup 3 n=40	P değeri
Normal	3 ⁿ (%12)	4 ⁿ (%16)	18 ^a (%45)	<0.05
Hasta	22 ⁿ (%88)	21 ⁿ (%84)	22 ^a (%55)	<0.05

Not: Aynı satırda bulunan farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık olduğunu, aynı harfler ise istatistiksel olarak benzer olduğunu göstermektedir. Değerler sayı ve % olarak verilmiştir.



Şekil. 5. Gruplarda trombofili parametrelerinden en az birisinde pozitiflik prevalansının gösterilmesi

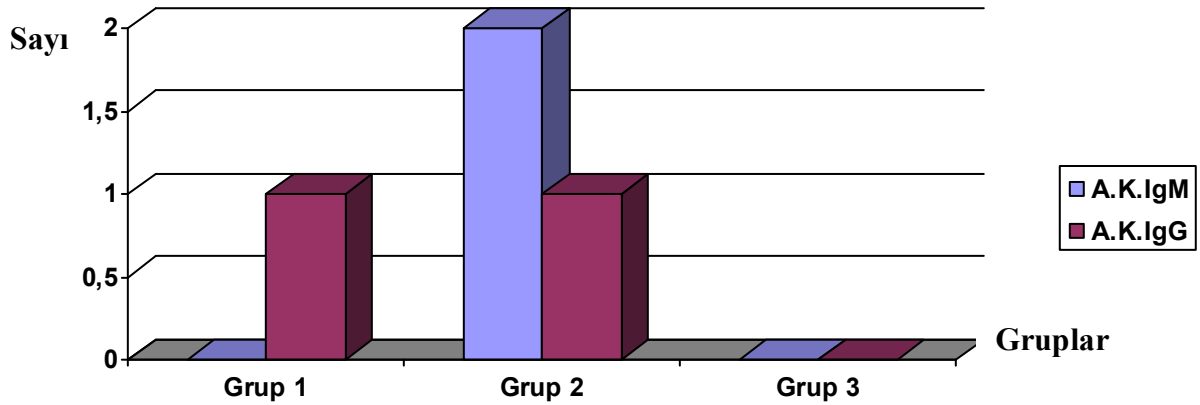
Test edilen trombofili parametrelerinden antikardiolipin IgM prevalansı grup 1’de %0 (0/25), grup 2’de %8 (2/25) ve grup 3’te %0 (0/40) olarak tespit edilmiştir. Antikardiolipin IgG prevalansı ise grup 1’de %4 (1/25), grup 2’de %4 (1/25) ve grup 3’de %0 (0/40) olarak tespit

edilmiştir. Antikardiolipin IgM ve antikardiolipin IgG prevalansı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($P>0.05$)(Tablo 19, Şekil 6).

Tablo 19. Gruplarda Antikardiolipin IgM ve Antikardiolipin IgG Prevalansı

	Grup 1 n=25	Grup 2 n=25	Grup 3 n=40	P değeri
Antikardiolipin IgM Pozitif Hastalar	0(%0)	2(%8)	0(%0)	>0.05
Antikardiolipin IgG Pozitif Hastalar	1(%4)	1(%4)	0(%0)	>0.05

Not: Aynı satırda bulunan farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık olduğunu, aynı harfler ise istatistiksel olarak benzer olduğunu göstermektedir. Değerler sayı ve % olarak verilmiştir.



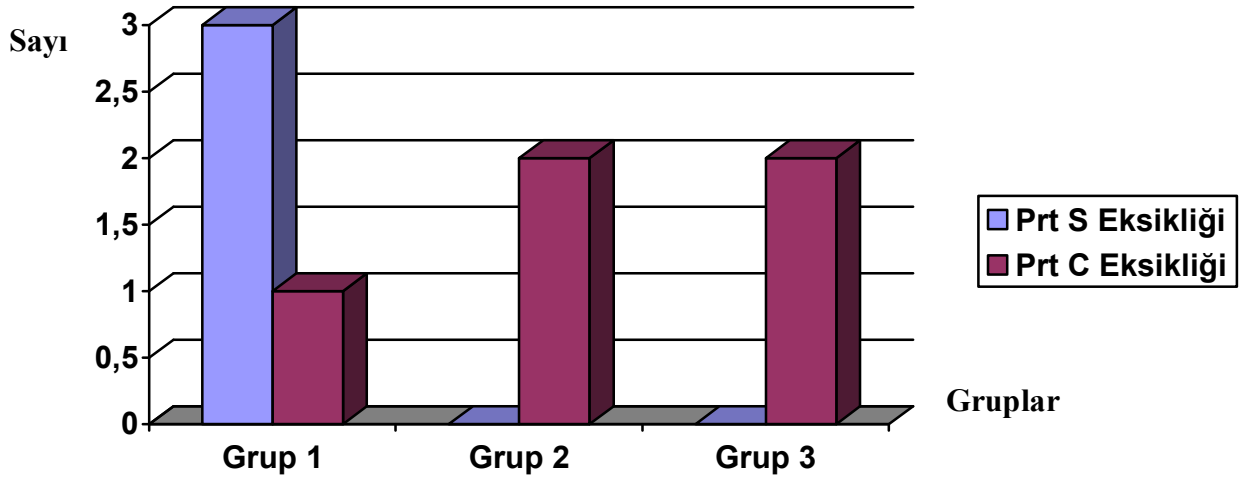
Şekil6.Grupların Antikardiolipin IgM ve Antikardiolipin IgG açısından karşılaştırılması

Protein S eksikliği prevalansı grup 1’de %12 (3/25), grup 2’de %0(2/25) ve grup 3’te %0 (0/40) olarak tespit edilmiştir. Protein C eksikliği prevalansı ise grup 1’de %4 (1/25), grup 2’de %8 (2/25) ve grup 3’te %5 (2/40) olarak tespit edilmiştir. Gruplar protein S eksikliği prevalansı grup 1’de grup 2 ve grup 3’ten istatistiksel anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ($P<0,05$). Protein C eksikliği prevalansı açısından karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmemiştir ($P>0.05$) (Tablo 20, Şekil 7).

Tablo 20. Gruplarda Protein S Eksikliği ve Protein C Eksikliği Prevalansı

	Grup 1 n=25	Grup 2 n=25	Grup 3 n=40	P değeri
Protein S Eksikliği Olan Hastalar	3 ⁿ (%12)	0 ^a (%0)	0 ^a (%0)	<0.05
Protein C Eksikliği Olan Hastalar	1(%4)	2(%8)	2(%5)	>0.05

Not: Aynı satırda bulunan farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık olduğunu, aynı harfler ise istatistiksel olarak benzer olduğunu göstermektedir. Değerler sayı ve % olarak verilmiştir.



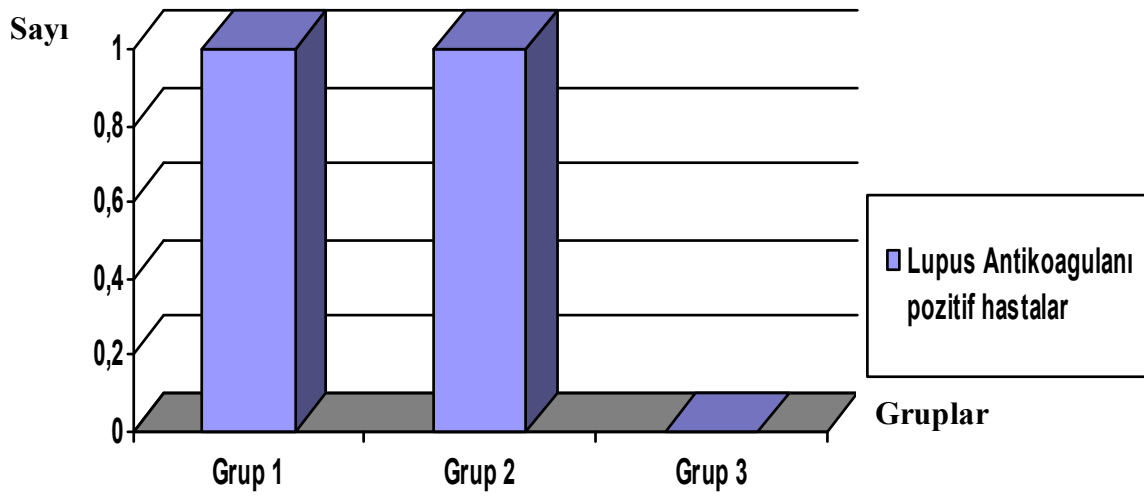
Şekil7. Grupların Protein S Eksikliği ve Protein C Eksikliği açısından karşılaştırılması

Lupus antikoagulanı prevalansı grup 1’de %4 (1/25), grup 2’de %4 (1/25), grup 3’de %0 (0/40) olarak tespit edilmiştir. Gruplar lupus antikoagulanı prevalansı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($P>0.05$) (Tablo 21, şekil 8).

Tablo 21. Gruplarda Lupus Antikoagulanı Prevalansı

	Grup 1 n=25	Grup 2 n=25	Grup 3 n=40	P değeri
Lupus Antikoagulanı pozitif hastalar	1(%4)	1(%4)	0(%0)	>0.05

Not: Aynı satırda bulunan farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık olduğunu, aynı harfler ise istatistiksel olarak benzer olduğunu göstermektedir. Değerler sayı ve % olarak verilmiştir.



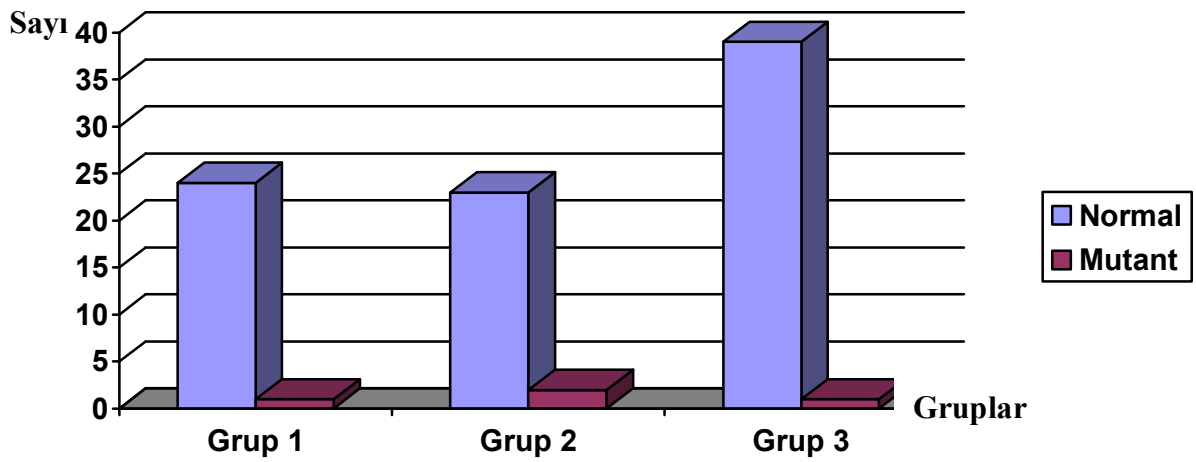
Şekil 8. Gruplarda lupus antikoagulanı prevalansının gösterilmesi

Heterozigot faktör 2 mutasyonu prevalansı grup 1’de % 4 (1/25), grup 2’de %8 (2/25) ve grup 3’de %2,5 (1/40) olarak tespit edilmiştir. Faktör 2 mutasyonu prevalansı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($P>0.05$) (Tablo 22, şekil 9).

Tablo 22. Gruplarda Faktör II Mutasyonu Prevalansı

	Grup 1 n=25	Grup 2 n=25	Grup 3 n=40	P değeri
Normal	24(%96)	23(%92)	39(%96)	>0.05
Mutant	1(%4)	2(%8)	1(%2,5)	>0.05

Not: Aynı satırda bulunan farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık olduğunu, aynı harfler ise istatistiksel olarak benzer olduğunu göstermektedir. Değerler sayı ve % olarak verilmiştir.



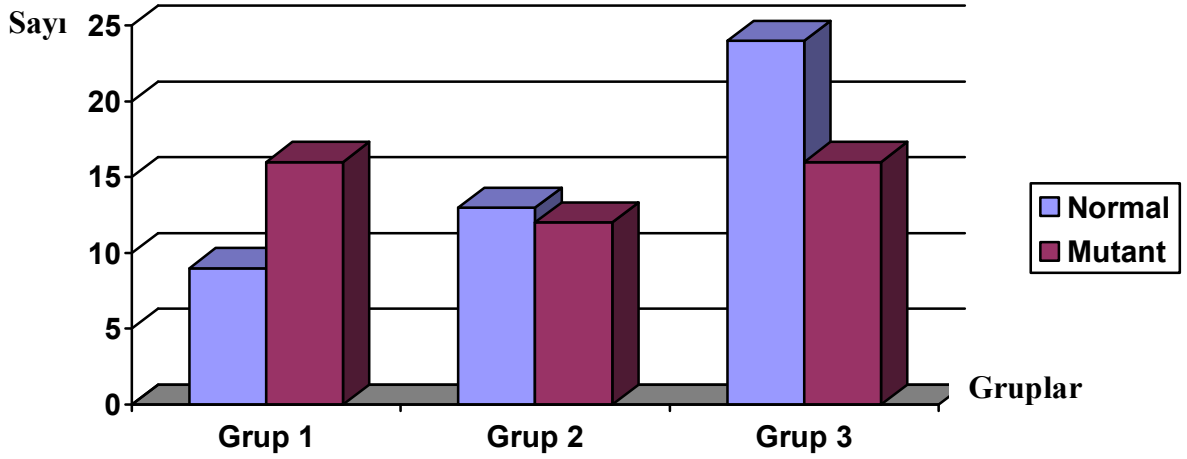
Şekil 9. Grupların faktör 2 mutasyonu açısından karşılaştırılması

Heterozigot MTHFR677 mutasyonu prevalansı grup 1’de %64 (16/25), grup 2’de %48 (12/25), grup 3’de %40(16/40) olarak tespit edilmiştir. Gruplar MTHFR677 mutasyonu bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($P>0.05$) (Tablo 23, şekil 10).

Tablo 23. Gruplarda MTHFR677 Mutasyonu prevalansı

	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=25)	Grup 3 (n=40)	P Değeri
Normal	9(%36)	13(%52)	24(%60)	>0.05
Mutant	16(%64)	12(%48)	16(%40)	>0.05

Not: Aynı satırda bulunan farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık olduğunu, aynı harfler ise istatistiksel olarak benzer olduğunu göstermektedir. Değerler sayı ve % olarak verilmiştir.



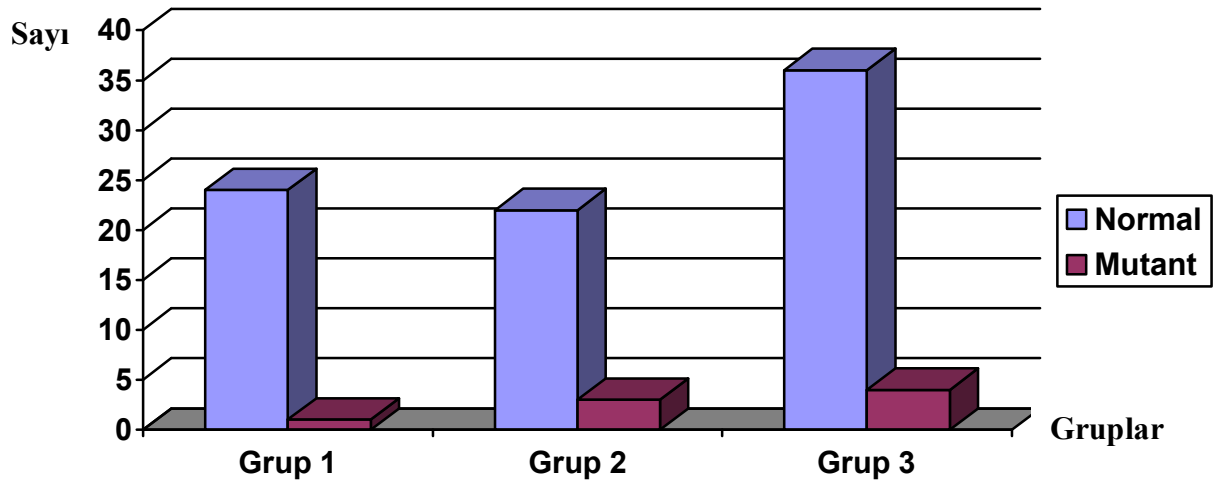
Şekil 10. Grupların MTHFR677 mutasyonu açısından karşılaştırılması

Faktör V leiden mutasyonu prevalansı grup 1’de % 4 (1/25), grup 2’de %12 (3/25), grup 3’de %10 (4/40) olarak tespit edilmiştir. Gruplar faktör V leiden mutasyonu bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($P>0.05$) (Tablo 24, şekil 11).

Tablo 24. Gruplarda Faktör V Leiden Mutasyonu prevalansı

	Grup 1 n=25	Grup 2 n=25	Grup 3 n=40	P Değeri
Normal	24(%96)	22(%88)	36(%90)	>0.05
Mutant	1(%4)	3(%12)	4(%10)	>0.05

Not: Aynı satırda bulunan farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık olduğunu, aynı harfler ise istatistiksel olarak benzer olduğunu göstermektedir. Değerler sayı ve % olarak verilmiştir.



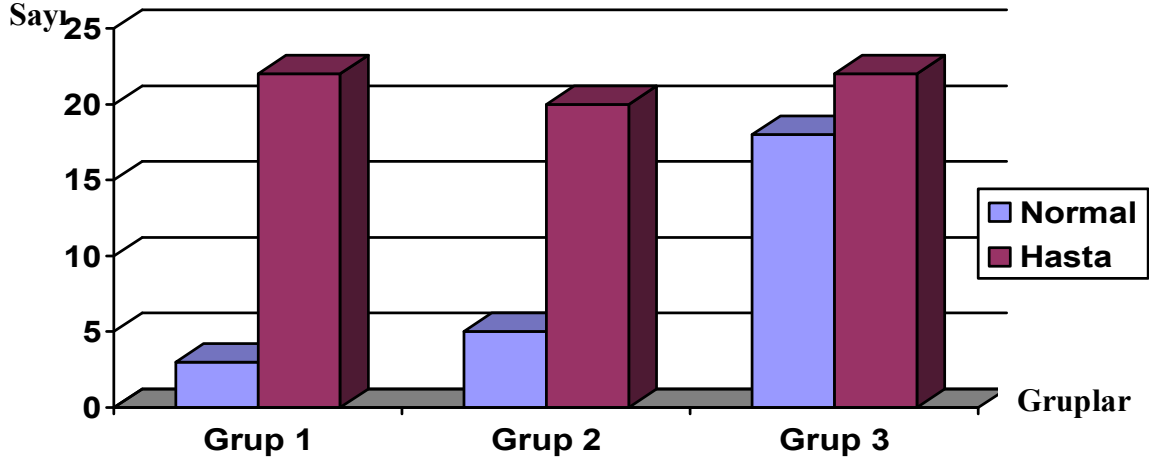
Şekil 11. Grupların Faktör V Leiden mutasyonu açısından karşılaştırılması

Genetik trombofili parametrelerinden en az birisinde patoloji saptanan hastaların prevalansı grup 1’de % 68 (17/25), grup 2’de %56 (14/25), grup 3’te %47,5 (19/40) olarak tespit edilmiştir. Genetik trombofili parametrelerinden en az birisinde patoloji saptanan hastaların prevalansı açısından karşılaştırıldıklarında grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ($P>0,05$). Genetik trombofili parametrelerinden en az birisinde patoloji saptanan hastaların prevalansı grup 1 ve grup 2’de grup 3’ten istatistiksel anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ($P<0,05$). (Tablo 25, şekil 12).

Tablo 25. Gruplarda Genetik Trombofili Parametrelerinden En Az Birisinde Patoloji Saptanan Hastaların Prevalansı

	Grup 1 n=25	Grup 2 n=25	Grup 3 n=40	P Değeri
Normal	8 ^a (%32)	11 ^a (%44)	21 ⁿ (%52,5)	<0.05
Hasta	17 ^a (%68)	14 ^a (%56)	19 ⁿ (%47,5)	<0.05

Not: Aynı satırda bulunan farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık olduğunu, aynı harfler ise istatistiksel olarak benzer olduğunu göstermektedir. Değerler sayı ve % olarak verilmiştir.



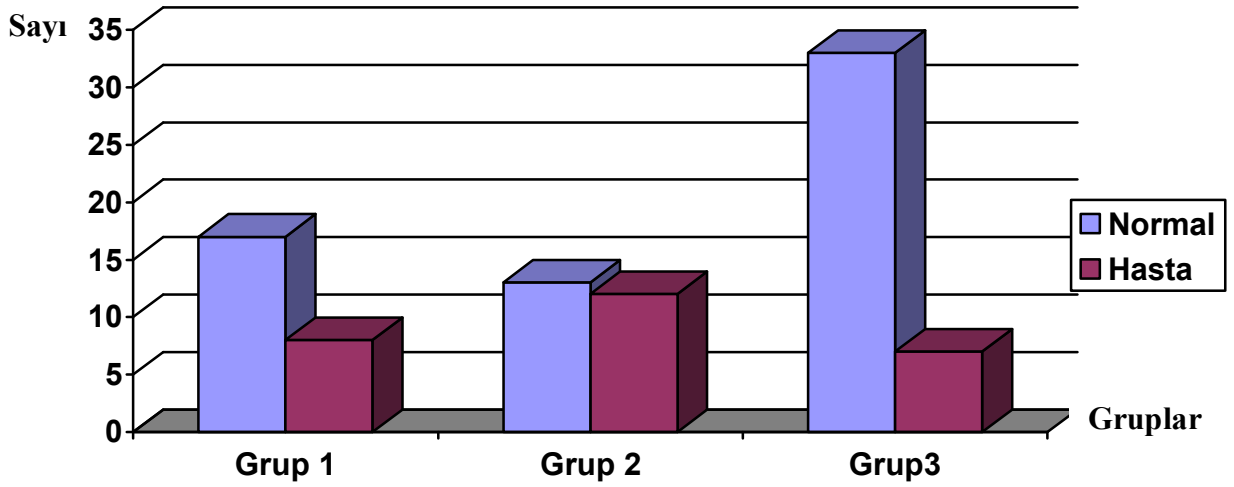
Şekil 12. Grupların Genetik Trombofili Parametrelerinden En Az Birisinde Patoloji Saptanan Hastalar Açısından Karşılaştırılması

Kombine trombofili; aynı hastada her hangi iki yada daha fazla trombofilik faktör pozitifliğinin mevcut olması olarak tanımlanır. Kombine trombofili prevalansı grup 1’de %32 (8/25), grup 2’de %48 (12/25), grup 3’de %17.5 (7/40) olarak tespit edilmiştir. Kombine trombofili prevalansı bakımından karşılaştırıldığında grup 1 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($P>0,05$) (Tablo 26, şekil 13). Bununla birlikte kombine trombofili prevalansı grup 2’de grup 1 ve grup 3’ten istatistiksel anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir.

Tablo 26. Gruplarda Kombine Trombofili Prevalansı

	Grup 1 n=25	Grup 2 n=25	Grup3 n=40	P Değeri
Normal	17 ^a (%68)	13 ⁿ (%52)	33 ^a (%82,5)	<0.05
Hasta	8 ^a (%32)	12 ⁿ (%48)	7 ^a (%17,5)	<0.05

Not: Aynı satırda bulunan farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık olduğunu, aynı harfler ise istatistiksel olarak benzer olduğunu göstermektedir. Değerler sayı ve % olarak verilmiştir.



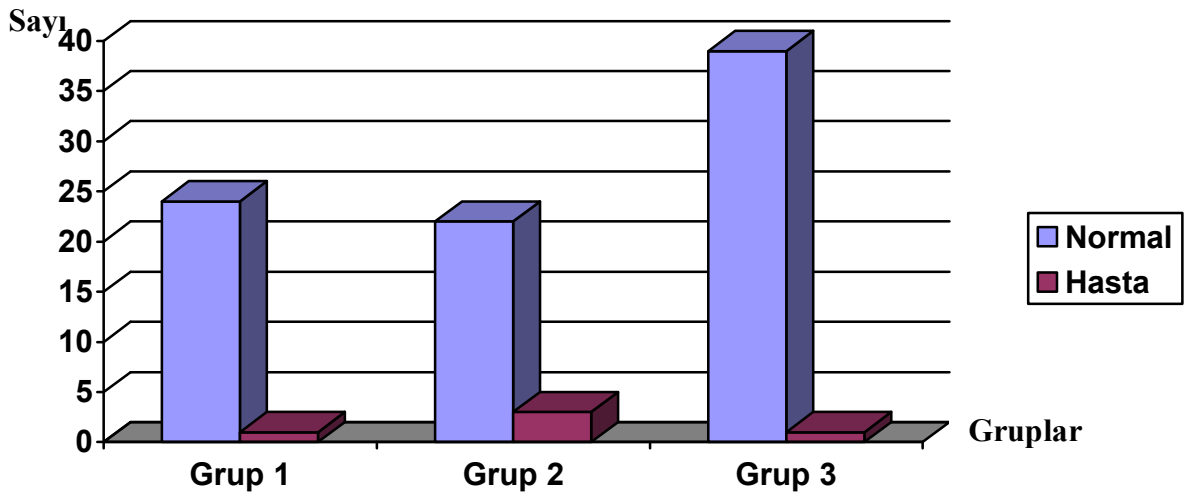
Şekil 13. Grupların Kombine Trombofili açısından karşılaştırılması

Antitrombin 3 eksikliği prevalansı grup 1’de %4 (1/25), grup 2’de %12 (3/25), grup 3’de %2,5 (1/40) olarak tespit edilmiştir. Antitrombin 3 eksikliği prevalansı açısından karşılaştırıldığında grup 1 ve grup 3 arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ($P>0,05$). Bununla birlikte antitrombin 3 eksikliğinin grup 2’de grup 1 ve grup 3’den istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir ($P<0,05$) (Tablo 27, şekil 14).

Tablo 27. Gruplarda Antitrombin 3 Eksikliği prevalansı

	Grup 1 n=25	Grup 2 n=25	Grup 3 n=40	P değeri
Normal	24 ⁿ (%94)	22 ^a (%88)	39 ⁿ (%97,5)	<0.05
Hasta	1 ⁿ (%4)	3 ^a (%12)	1 ⁿ (%2,5)	<0.05

Not: Aynı satırda bulunan farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık olduğunu, aynı harfler ise istatistiksel olarak benzer olduğunu göstermektedir. Değerler sayı ve % olarak verilmiştir.



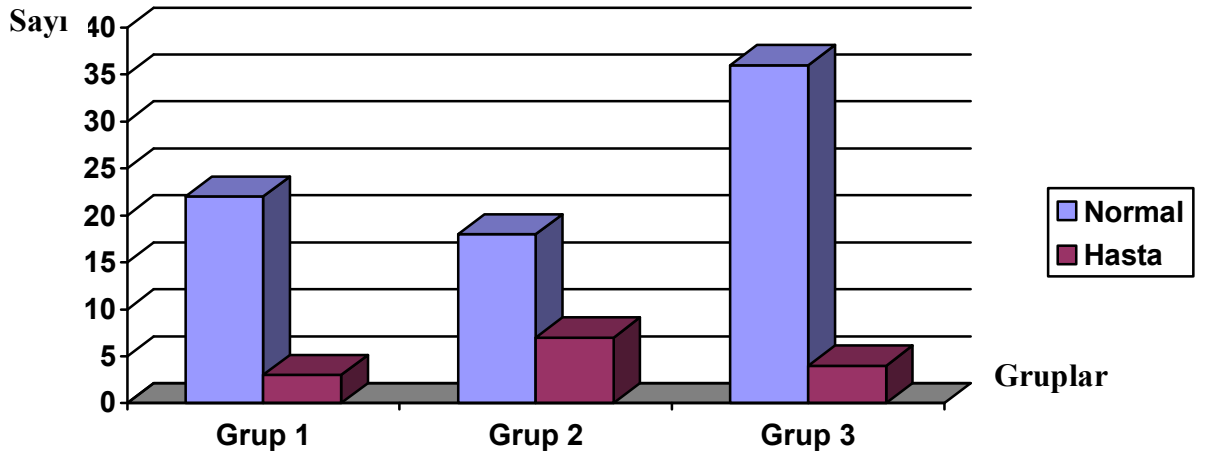
Şekil 14. Grupların Antitrombin 3 Eksikliği açısından karşılaştırılması

Çalışmamızda faktör V leiden, antikardiolipin IgM, antikardiolipin IgG, lupus antikoagulanından birisinde pozitiflik tespit edilmesi kombine trombofili 2 olarak tanımlanmıştır. Kombine trombofili 2 prevalansı grup 1’ de %12(3/25), grup 2’de %28(7/25) ve grup 3’te %10(4/40) olarak tespit edilmiştir. Gruplar kombine trombofili 2 açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($P>0,05$) (Tablo 28, Şekil 15).

Tablo 28. Gruplarda Kombine Trombofili 2 Prevalansı

	Grup 1 n=25	Grup 2 n=25	Grup 3 n=40	P değeri
Normal	22(%88)	18(%72)	36(%80)	>0,05
Hasta	3(%12)	7(%28)	4(%10)	>0,05

Not: Aynı satırda bulunan farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık olduğunu, aynı harfler ise istatistiksel olarak benzer olduğunu göstermektedir. Değerler sayı ve % olarak verilmiştir.



Şekil 15. Gruplarda Kombine trombofili 2 Karşılaştırılması

V. TARTIŞMA

İmplantasyon; blastokistin dölllenme sonrasında endometriuma gelmesi, burada zona tabakasından sıyrılarak(hatching), embriyonik kutbuyla endometriuma teması(apozisyon), endometriuma yapışması(adezyon) ve endometriuma gömülmesi(invazyon) süreçlerinden meydana gelen karmaşık bir süreçtir(6).

Endometrium ve implante olan blastokist arasındaki hücresel ve moleküler etkileşimler iyi anlaşılammıştır. Bu nedenle implantasyon başarısızlığı, IVF sırasında hız kısıtlayan önemli bir adımdır(6).

İmplantasyon başarısızlığı; açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerin muhtemel infertilite nedenlerinden birisidir(29,34).

IVF sırasında implantasyon başarısızlığında rol alan etyolojik faktörler tablo18'de özetlenmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda implantasyon başarısızlığı olan kadınlarda kalıtsal trombofili, lupus antikoagulan ve antikardiolipin antikorlarının daha sık olduğu gösterilmiştir(135,7,136).

Çalışmamızda açıklanamayan infertilite tanısı alan ve daha önce 3 defa intrauterin inseminasyon uygulanmış kadınlarda(Grup 1), uzun süreli açıklanamayan infertilitesi olan(>5 yıl) kadınlarda(Grup 2) ve sağlıklı, yaşayan en az 1 çocuğu olan abortusu ve intrauterin fetüs ölümü hikayesi olmayan fertil kadınlarda(Grup 3) trombofili'ye neden olabilecek faktörlerin prevalansını araştırdık.

Yaptığımız araştırma sonucunda; en az bir trombofili faktör pozitifliği prevalansını(test edilen trombofili faktörlerinden herhangi birinin pozitifliği), protein S eksikliği prevalansını, en az bir kalıtsal trombofili faktör (faktör V leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, MTHFR677 mutasyonu, protein S eksikliği, protein C eksikliği, antitrombin 3 eksikliği) pozitifliği prevalansını, kombine trombofili prevalansını(test edilen trombofili faktörlerinden herhangi ikisinin pozitifliği), antitrombin III eksikliği prevalansını açıklanamayan infertilite tanısı alan ve daha önce 3 defa intrauterin inseminasyon uygulanmış kadınlarda, uzun süreli açıklanamayan infertilitesi olan (>5 yıl) kadınlarda yaşayan en az bir çocuğu olan abortusu ve intrauterin fetüs ölümü hikayesi olmayan kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bunun yanında faktör V leiden mutasyonu prevalansı, protrombin gen mutasyonu prevalansı, MTHFR677 mutasyonu prevalansı, protein C eksikliği prevalansı, kombine trombofili 2 (faktör V leiden, antikardiolipin IgM, antikardiolipin IgG, lupus antikoagulanı) prevalansı,antikardiolipin antikorları prevalansı ve lupus antikoagulanı prevalansı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda en az bir trombofilik faktör pozitifliği prevalansı grup 1'de %88(22/25), grup 2'de %84(21/25) ve grup 3'de %55(22/40) olarak tesbit edilmiştir. Bu prevalans daha önce Qublan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki tekrarlayan IVF ve embriyo transfer başarısızlığı olan hastalardaki ve sağlıklı fertil kadınlardaki trombofili prevalansından yüksektir. Qublan ve arkadaşlarının çalışmasında tekrarlayan IVF ve embriyo transfer başarısızlığı olan hastalarda trombofili prevalansı %68,9(62/90) sağlıklı fertil kadınlarda ise %25(25/100) olarak tesbit edilmişti (7). Bizim çalışmamız ile Qublan ve arkadaşlarının yaptığı çalışma arasındaki bu farklılığın nedeni bizim toplumumuzdaki trombofili prevalansının yüksek olmasından kaynaklanmış olabilir. Çünkü trombofili prevalansı toplumlar arasında farklılık gösterebilmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada faktör V leiden mutasyonu prevalansı toplumlar ve ırklar arası farklılık gösterebildiği, Avrupa popülasyonunda %4-5 oranında mutasyon saptandığı, ülkemizde ise mutasyonun sıklığının % 9.1 civarında olduğu bildirilmiştir (174).

Isı duyarlı MTHFR varyantı açısından homozigot mutantlık hiperhomosistinemi gelişimine zemin hazırlar(138). 5,10-MTHFR'de C677T mutasyonu hiperhomosistinemi ile birlikte ve erken gebelik kaybı riskini 3 kat artırır (139). Herby, maternal plazma homosistein seviyelerindeki yüksekliğin DNA metilasyonunda ve gen ekspresyonunda bozulmaya neden olarak koryon villus vaskülarizasyonunda bozulmaya neden olup sonrasında erken embriyonik ölüme neden olduğunu rapor etmiştir (140). Dolayısıyla MTHFR açısından homozigot bir infertil hastada uygulanan tedavi sonucu gebelik elde edilse bile erken gebelik kaybı riski artmıştır. Bellver ve arkadaşları son yıllarda yaptığı bir çalışmada açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda, implantasyon başarısızlığı olan hastalarda ve tekrarlayan spontan abortusu olan hastalarda trombofili prevalansını araştırmışlardır. Bellver ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda en sık genetik trombofilik faktör homozigot MTHFRC677T mutasyonu (%22,6), implantasyon başarısızlığı olan hastalarda ise en sık genetik trombofilik faktör homozigot MTHFRC677T mutasyonu (%15,4) ve aktive protein C rezistansı (%15,4) olarak bildirilmiştir (197). Çalışmamızda da grupların tümünde en sık kalıtsal trombofilik faktör MTHFRC677T mutasyonu olarak tesbit edilmiştir. Çalışmamızda heterozigot MTHFRC677T mutasyonu prevalansı grup 1'de %56(14/25), grup 2'de %44(11/25), grup 3'de %37,5(15/40) olarak, homozigot MTHFRC677T mutasyonu prevalansı ise grup 1'de %8(2/25), grup 2'de %4(1/25), grup 3'de %2,5(1/40) olarak tesbit edilmiştir. Bu sonuç önceki çalışmalardaki elde edilen sonuçlarla benzerdir (7,203).

Faktör V leiden mutasyonu aktive protein C'ye bozulmuş antikoagulan cevabı ile karakterize genetik bir bozukluktur. Faktör V leiden mutasyonu insidansı toplumlar ve ırklar

arası farklılık göstermektedir. Avrupa populasyonunda %4-5 oranında mutasyon saptanmaktadır. Ülkemizde ise mutasyonun sık görüldüğü yerler arasındadır ve insidans %9.1 civarındadır (141). FVL heterozigot mutasyonu 4-8 kat, homozigot mutasyonu ise 80 kat artmış tromboz riski ile birlikte (132). Coulam ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada açıklanamayan infertilite için trombofilik gen polimorfizminin risk faktörü olup olmadığı araştırılmıştır. Coulam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 92 açıklanamayan infertil hasta ve 60 kontrol hastası dahil edilmiştir ve çalışmada MTHFR C677T polimorfizminin açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak sık görüldüğü faktör V leiden mutasyonu ve diğer gen polimorfizimleri açısından ise açıklanamayan infertil hastalarla kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı rapor edilmiştir (198). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde faktör V leiden mutasyonu prevalansı ve MTHFR C677T homozigot mutasyonu prevalansında grup 1, grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel anlamlı bir fark tesbit edilmemiştir.

Artmış plazma protrombin seviyeleri 2-4 kat artmış venöz tromboz riski ve G20210A bölgesindeki protrombin gen mutasyonu ile ilişkili bulunmuştur (132). Rey ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde protrombin gen mutasyonunun 2-3 kat artmış tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkili olduğu bulunmuştur (142). Benzer şekilde Grandone ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada protrombin gen mutasyonu açısından implantasyon başarısızlığı grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (130). Ancak Qublan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada implantasyon başarısızlığı olan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde faktör II mutasyonu prevalansı grup 1, grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel anlamlı bir fark tesbit edilmemiştir. Grandone ve arkadaşlarının sonucu ile olan uyumsuzluk onların örnek genişliğinin çok küçük olmasından kaynaklanmış olabilir. Çünkü Grandone ve arkadaşları çalışmalarına 18 implantasyon başarısızlığı olan kadınla 24 kadından oluşan kontrol grubunu dahil etmişlerdi.

Azem ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan kadınlarda protein S eksikliği, protein C eksikliği ve antitrombin III eksikliği prevalansının fertil kadınlardan farklı olmadığı belirtilmişti (131). Bizim çalışmamızda ise protein C eksikliği prevalansı açısından grup 1, grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak antitrombin III eksikliği prevalansı grup 2’de, grup 1 ve grup 3’ten ve protein S eksikliği prevalansı grup 1’de, grup 2 ve grup 3’ten itatistiksel olarak anlamlı yüksek tesbit edildi. Bu farklılık bizim örnek sayımızın onların örnek sayısından daha az olmasından kaynaklanmış olabilir.

Antifosfolipid antikorları; organ spesifik olmayan, membran fosfolipidlerine yada fosfolipid bağlayıcı plazma proteinlerine bağlanan antikorlardır (143). Önceki çalışmalarda bu antikorların IVF-embriyo transferi sonrası implantasyon başarısızlığına neden olduğu bildirilmişti (127,138). Antifosfolipid antikorların potant bir antikoagulan olan annexin V seviyesini azaltarak implantasyon başarısızlığı ya da erken gebelik kaybına neden olduğu ifade edilmişti (145). Kaider ve arkadaşları 42 implantasyon başarısızlığı olan kadın ve 42 IVF sonrası gebe kalan kadını değerlendirdiler ve antifosfolipid antikor pozitifliğini çalışma grubunda %26,2, kontrol grubunda %4,8 olarak buldular ($P=0,01$)(127). Bu yazarlar hastaların IVF tedavisine başlamadan önce antifosfolipid antikorlar açısından test edilmelerini önermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise grup 1, grup 2 ve grup 3 arasında LA ve antikardiolipin antikor prevalansı açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu farklılık katılımcıların etnik farklılık ve katılımcı sayılarının farklı olmasından kaynaklanabilir. Yinede bu durumun neden kaynaklandığı ülkemizde ileride yapılacak geniş katılımcı sayısı olan çalışmalarla daha net olarak ortaya konulacaktır.

Kombine trombofili; iki ya da daha fazla trombofilik faktörün pozitif olması durumu olarak tanımlanmaktadır (7). Qublan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada implantasyon başarısızlığı olan kadınlarda kombine trombofili prevalansı %35,6, fertil kadınlarda ise %4 olarak rapor edilmişti (7). İmplantasyon başarısızlığı olan kadınlardaki kombine trombofili prevalansı ile fertil kadınlardaki kombine trombofili prevalansı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bildirilmişti. Bizim çalışmamızda kombine trombofili prevalansı grup 1’de %32, grup 2’de %48 ve grup 3’de %17,5 olarak bulunmuştur. Tekrarlayan IUI başarısızlığı olan kadınlar ve uzun süreli Aİ olan kadınlarda kombine trombofili prevalansı fertil, sağlıklı kadınlardan istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuç Qublan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonucuyla benzerdir.

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda lupus antikoagulanı, faktör V leiden mutasyonu, antikardiolipin IgM ve antikardiolipin IgG pozitifliğinin implantasyon başarısızlığına neden olduğu gösterilmişti (131,133). Ancak tromboembolik faktörlerin implantasyon başarısızlığı ve erken gebelik kayıplarına hangi mekanizma ile sebep oldukları henüz net değildir. Bununla birlikte daha önce yayınlanan bazı çalışmalarda implantasyon bölgesinde maternal vasküler yapılarda mikrotrombüslere neden olarak trombofilik faktörlerin implantasyon başarısızlığına ve erken gebelik kayıplarına neden olduğu ileri sürülmüştür (134). Dahası bu yayınlarda IVF öncesinde hastaların bu faktörler açısından taranıp pozitiflik tesbit edilenlere düşük molekül ağırlıklı heparin başlanmasını önermişti (131,133,134). Çalışmamızda lupus antikoagulanı, faktör V leiden mutasyonu, antikardiolipin IgM,

antikardiolipin IgG'den herhangi birisinde pozitiflik tesbit edilmesi kombine trombofili 2 olarak adlandırıldı. Gruplar kombine trombofili 2 açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tesbit edilmemiştir. Bu farklılık örnek büyüklüklerinin farklı olmasından kaynaklanmış olabilir.

Fielder ve arkadaşlarının bir çalışmasında fizyolojik seviyelerde heparin uygulanmasının blastokist adezyonu gibi basamaklarda pozitif etkilerinin olduğu bildirilmiştir (205). Qublan ve arkadaşlarının son yıllarda yaptığı prospektif, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada tekrarlayan IVF başarısızlığı olan ve en az bir trombofilik faktör pozitifliği olan hastalara düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanmıştır. Çalışmaya 42 tane düşük moleküler ağırlıklı heparin ile tedavi edilen çalışma grubu ile 41 tane plasebo ile tedavi edilen kontrol grubu hastası dahil etmişlerdi. Qublan ve arkadaşlarının çalışmasında düşük moleküler ağırlıklı heparin uygulanan hastalarda implantasyon ve gebelik hızları kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek tesbit edilmişti (%20,9&%6,1 ve %31&%9,6). Abortus hızı plasebo ile tedavi edilen grupta istatistiksel anlamlı olarak yüksek bildirilmişti (134). Düşük molekül ağırlıklı heparin ile tedavi edilen grupta on tane (yedi tane term ve üç tane preterm) plasebo ile tedavi edilen grupta bir tane canlı doğum gerçekleştiği rapor edildi. Tüm bu bulguların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmişti (134).

Uzun süreli açıklanamayan infertilitesi olan yada açıklanamayan infertilite nedeniyle tekrarlayan intrauterin inseminasyonlar uygulanmış ve başarısız olunmuş olan hastaların yardımcı üreme tekniklerine sevk edilmeden önce muhtemel implantasyon başarısızlığı olabilecek nedenlerden olan trombofili faktörleri açısından taranması, trombofili faktörü pozitif olarak gelmesi halinde hastalara yardımcı üreme teknikleri sırasında düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin verilmesinin implantasyon hızlarında, gebelik hızlarında ve canlı doğum hızlarında artış sağlayacağı kanaatindeyiz. Yinede ülkemizde ileride yapılacak geniş katılımcılı çalışmaların bu konunun aydınlatılmasında bizlere yardımcı olacağını düşünüyoruz.

VI. SONUÇ

Grup 1 ve grup 2'de en az bir trombofilik faktör pozitifliği prevansı grup 3'ten istatistiksel anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir.

Protein S eksikliği prevalansı grup 1'de grup 2 ve grup 3'ten istatistiksel anlamlı olarak yüksek tesbit edilmiştir.

Grup 1 ve grup 2'de genetik trombofili parametrelerinden en az birisinde patoloji saptanan hastaların prevalansı grup 3'ten istatistiksel anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir.

Kombine trombofili prevalansı grup 2'de grup 1 ve grup 3'ten istatistiksel anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir.

Antitrombin 3 eksikliği prevalansı grup 2'de grup 1 ve grup 3'ten istatistiksel anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir.

Gruplar antikardiolipin IgM prevalansı, antikardiolipin IgG prevalansı, protein C eksikliği prevalansı, lupus antikoagulanı prevalansı, faktör 2 mutasyonu prevalansı, MTHFR677 mutasyonu prevalansı, faktör V leiden mutasyonu, kombine trombofili 2 bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak trombofili; açıklanamayan infertil kadınlar gibi infertilite etyolojisinde muhtemel implantasyon başarısızlığının rol oynadığı düşünülen kadınlarda fertil kadınlara göre daha yüksek prevalansa sahiptir. Bu nedenle uzun süreli (>5 yıl) açıklanamayan infertilitesi olan ya da açıklanamayan infertilite nedeniyle >3 defa intrauterin inseminasyon uygulanmasına rağmen gebelik elde edilememiş ve IVF'e sevk edilmesi planlanan hastaların; ilerde muhtemel tekrarlayan IVF başarısızlığı adayı olabilecekleri düşünülerek IVF öncesi trombofili markerları açısından taranmaları uygun olacaktır. IVF öncesi trombofili parametreleri açısından taranarak trombofili marker pozitifliği tesbit edilen hastalara proflaktik düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi başlanması implantasyon başarısının artırılmasında yararlı olacaktır.

VII. ÖZET

Uzun süreli nedeni açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda ve tekrarlayan intrauterin inseminasyon başarısızlığı olan hastalarda trombofili prevalansının gösterilmesi.

İnfertilite, korunmasız 12 ay ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesidir ve ülkemizde üreme çağındaki toplumun yaklaşık %10-20'sini etkilemektedir. Bilinen bir çok neden olmasına rağmen bazı çiftlerin infertilite nedenleri açıklanamaz ve bu çiftler açıklanamayan infertil olarak sınıflandırılır. İnfertilite tedavisinde ilk yaklaşım ovulasyon indüksiyonu ve artifisyel inseminasyondur. Daha invaziv teknikler olan yardımcı üreme teknikleri; invitro fertilizasyon ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonudur. Yardımcı üreme teknikleri ile yapılan her embriyo transferi için canlı doğum oranı yaklaşık %30'dur. İmplantasyon başarısızlığı yardımcı üremenin major kısıtlayıcı faktörüdür.

Yardımcı üreme teknikleri sonrası implantasyon başarısızlığının %70 kadarının altındaki neden bilinmemektedir. Bilinemeyen bu grup içerisinde başarısız implantasyon ve plasantasyonu da içerir. Annedeki trombofilinin neden olduğu hiperkoagülasyonun, plasental sirkülasyonun bozulmasına neden olarak muhtemel embriyo implantasyon başarısızlıkları arasında olduğu varsayılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı uzun süreli nedeni açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda ve açıklanamayan infertilite endikasyonu ile IUI uygulanıp tekrarlayan intrauterin inseminasyon başarısızlığı olan hastalarda trombofili prevalansının gösterilmesidir.

Standart infertilite tetkiklerinde normal sonuçlar elde edilen çiftler açıklanamayan infertil olarak kabul edildi. Çalışma grubu; açıklanamayan infertilite nedeniyle >3 siklus tekrarlayan IUI başarısızlığı olan 25 kadın (grup I) ve >5 yıldır açıklanamayan infertilitesi olan 25 kadın (grup II) dan oluşmaktaydı. Kontrol grubu ise en az bir tane yaşayan sağlıklı çocuğu olan 40 kadından (grup III) oluşmaktaydı. Tüm kadınlar kalıtsal(faktör V leiden, protrombin, MTHFR mutasyonu, protein C eksikliği ve protein S eksikliği ve antitrombin III)ve kazanılmış (lupus antikoagulanı, antikardiolipinler) trombofili faktörleri varlığı açısından test edildi.

Çalışmamızda en az bir trombofilik faktör pozitifliği olanların prevalansını grup I'de %88, grup II'de %84 ve grup III'te %55 olarak tespit ettik. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıydı (P=0.005). Antitrombin III, kombine trombofili, protein S eksikliği ve genetik trombofili faktörlerinden en az birinde pozitiflik prevalansında da çalışma grubunda artış tespit edildi. Bununla birlikte gruplar faktör V leiden mutasyonu, protrombin mutasyonu, MTHFR mutasyonu, protein C eksikliği, lupus antikoagulanı ve antikardiolipinler açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.

Sonuç olarak; trombofili, implantasyon başarıszlığı nedenlerinden biridir. Trombofili prevalansı UI nedeniyle tekrarlayan IUI başarıszlığı olan kadınlarda ve >5 yıl UI olan kadınlarda fertil kadınlardan belirgin olarak yüksektir. YÜT gibi invazif, psikolojik olarak yıpratıcı bir tedavi şekli'ne sevk etmeden önce hastaların trombofili markerları açısından taraması uygundur. Trombofili markerları pozitif olan hastalara YÜT ncesi düşük moleküler ağırlıklı heparin başlanması'nın implantasyon hızını belirgin olarak artıracasını düşünüyoruz.

VIII. SUMMARY

The prevalence of thrombophilia among the patient; who had repeated intrauterine insemination for more than 3 cycles or who have UI for more than 5 years and among fertile women.

Infertility, which affects an estimated 10 to 20% of population of reproductive age in our country, is defined by the failure to conceive after 12 months of unprotected intercourse. Although it has many known causes, some couples are still classified as having unexplained infertility (UI) because the underlying mechanism(s) is never found. The first approaches to overcome infertility include stimulation of ovulation with medications and artificial insemination. More invasive techniques requiring the use of assisted reproductive techniques include in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. The estimate of the likelihood of a live birth per embryo transfer procedure with the use of assisted reproductive techniques is approximately 30%. Failed implantation is a major limiting factor in assisted reproduction.

The mechanisms responsible for the 70% rate of failure of embryo implantation after assisted reproductive techniques are largely unknown, and involve unsuccessful implantation and placentation. It has been hypothesized that hypercoagulability in the mother due to the presence of thrombophilia abnormalities, leading to an impairment of the uteroplacental circulation, is among the possible causes of failure of embryo implantation.

The purpose of this study was to evaluate the prevalence of thrombophilia among the patient, who had repeated intrauterine insemination for more than 3 cycles or who have UI for more than 5 years and among fertile women.

A diagnosis of unexplained infertility is assigned to couples with normal results of standard infertility work-up. The study group was comprised of 25 women who had repeated intrauterine insemination for UI for more than 3 cycles (Group I) and 25 women who have UI for more than 5 years (Group II). The control group was comprised of 40 women who have at least one live and healthy child (Group III). All women were tested for the presence of inherited (factor V Leiden mutation, prothrombin mutation, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutation and deficiencies in protein S and C and antithrombin III) or acquired (lupus anticoagulant and anticardiolipins) thrombophilic factors.

In our study we found that at least one thrombophilic factor prevalence was 88% in group I, 84% in group II and 55% in group III. This difference was statistically significant ($P=0,005$). A statistically significant increase in the prevalence of antithrombin III deficiency, combined thrombophilia, protein S deficiency, at least one inherited thrombophilic factor positive patient was found in study group (group I and group II), too. However, when the groups compared

with regard to factor V Leiden mutation, prothrombin mutation, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutation and deficiency in protein C, lupus anticoagulant and anticardiolipins there was no statistically significant invention.

As a result, thrombophilia is one of the reason for implantation failure. The prevalence of thrombophilia is significantly higher in women who had repeated intrauterine insemination for UI for more than 3 cycles and who have UI for more than 5 years unexplained infertility than fertile women. Before referred to assisted reproductive techniques that is an invasive, psychologic traumatic treatment modality, the patient should be screened for thrombophilia. We thought that when the patient has a positive thrombophilic marker if we start low-molecular-weight heparin before assisted reproductive techniques the implantation rate will be significantly increased.

IX. KAYNAKLAR

1. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Human reprod* 2007; 22:1506-1512.
2. Chandra A, Mosher WD. The demography of infertility and the use of medical care for infertility. *Infert Reprod Med Clin North Am* 1994; 5:283-296
3. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cdaars MI, Falk RJ, Peterson EP, Siteinkampf MP. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998; 70:207.
4. Nikolaou D, Templeton A. Early ovarian ageing : a hypothesis: Detection and clinical relevance. *Hum Reprod* 2003; 18:1137.
5. Hofmann GE, Sosnowski J, Scott RT, Thie J. Efficacy of selection criteria for ovarian reserve screening using the clomiphene citrate challenge test in a tertiary fertility center population. *Fertil Steril* 1996; 66: 49.
6. Bolarinde Ola, Tin-Chiu Li. İn-vitro fertilizasyonu takiben implantasyon başarısızlığı, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology (Türkçe Baskı)* 2006; 18:440-445.
7. Qublan HS, Eid SS, Ababneh HA, Amarin ZO, Smadi AZ, Al-Khafaji FF, Khader YS. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod* 2006; 21:2694-2698.
8. Cramer DW, Walker Am, Schiff I. Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy. *Fertil Steril* 1979; 32: 80-86.
9. Maroulis GB, Effect of aging on fertility and pregnancy. *Seminars Reprod Endocrinol* 1991; 9:165.
10. Gosden RG, Maternal age : a major factor affecting the prospects and out come of pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 1985; 45: 442.
11. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med.* 1988; 319:189-94.
12. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 1996; 65:503-9.
13. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Solues MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 952.
14. World Health Organization. Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol 17b luteinizing hormone, follicle

- stimulating hormon and progesteron. *Am J Obstetrics and Gynecology* 1980; 138:383-390.
15. Hoff JD, Quigley ME, Yen SS. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57(4):792-6.
 16. Adashi E. Y, Hillard P.A. Infertility. *Novac Gynecology* 1998; 918-925.
 17. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect: The sensivity and spesivity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril* 1994; 62:54.
 18. O'Herlihy C, De Crespigny LC, Lopata A, Johnston I, Hoult I, Robinson H. Preovulatory follicular size: a comparison of ultrasound and laparoscopic measurements. *Fertil Steril* 1980; 34:24-26.
 19. Morphological and functional relations of Graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88:81-90.
 20. 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.
 21. Loy R, Seibel MM. Evaluation and therapy of polycystic ovarian syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1988;17:785-813.
 22. 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.
 23. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PKOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19-25.
 24. 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.
 25. Brown DL, Henrichsen TL, Clayton AC, Hudson SB, Coddington CC 3rd, Vella A. Ovarian stromal hyperthecosis: sonographic features and histologic associations. *J Ultrasound Med.* 2009;28:587-593.
 26. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165-1174.

27. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694-2698
28. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604-606.
29. Speroff L, Glass N.H. Kase R.G. *Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility*. 7th edition. 2007: 84-1133.
30. Conway GS, Kaltass G, Patel A. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *FertilSteril* 1996;65:337-341.
31. Devroey P, Fauser BC, Diedrich K. Approaches to improve the diagnosis and management of infertility. *Hum Reprod Update* 2009;15:391-408.
32. Musich J, Behrman S. Surgical management of tubal obstruction at the uterotubal junction. *Fertil Steril* 1983; 40: 423-440.
33. Krynicki E, Kaminski P, Symanski R. Comparison of hysterosalpingography with laparoscopy and chromopertubation. *J Am. Assoc. Gynec. Laparoscopy* 1996;3:22-23.
34. Grainger DA. Incidence and causes of pelvic adhesions. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America* 1994; 5:391-404
35. Westrom L. Incidence, prevalence and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequence in industrialized countries. *A. J. Obstet. Gynecol* 1980; 138, 880-892.
36. Rosenfeld D.L, Seidman S.M, Bromson R.A, Scholl G. 'Unsuspected chronic pelvic inflammatory disease in the infertile female. *Fertil Steril* 1983;39:44-48.
37. Duffy JM, Johnson N, Ahmad G, Watson A. Postoperative procedures for improving fertility following pelvic reproductive surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
38. 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.
39. Hassan WA, Darwish AM. Impact of pulmonary tuberculosis on menstrual pattern and fertility chest. 2009;136:326.
40. Fishel S, Aslam I, Lisi F, Rinaldi L, Timson J, Jacobson M, Gobetz L, Green S, Campbell A, Lisi R. Should ICSI be the treatment of choice for all cases of *in vitro* conception? *HumReprod* 2000;15:1278-1283.
41. The practice Committee of the American Society for reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2004;82:40-45

42. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC. Heritable aspects of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137:327-331.
43. Guidice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789-1799.
44. Koninckx PR, Meulaman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55:759-765
45. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* 1990;53:978-983.
46. Barlow DH, Glynn CJ. Endometriosis and pelvic pain. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993;7:775-790.
47. Mahutte NG, Arici A. New advances in the understanding of endometriosis related infertility. *J Reprod Immunol* 2002;55:73-83.
48. Naples JD, Batt RE, Sadigh H. Spontaneous abortion rate in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1981;57:509-512.
49. Olive DL, Franklin RR, Gratkins LV. The association between endometriosis and spontaneous abortion. A retrospective clinical study. *J Reprod Med* 1982;27 :333-336.
50. Wheler JM, Johnston BM, Malinak LR. The relationship of endometriosis to spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1983;39:656-660.
51. Kim AH, Adamson GD. Surgical treatment options for endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42:633-644.
52. Winkel CA. Combined medical and surgical treatment of women with endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:645-63.
53. Hooghe MT, Debrock S, Hill AJ, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: Is the relationship Resolved? *Seminars in Reprod Med* 2003;21:243-253.
54. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001; 345:266-275.
55. Bayer SR, Seibel MM, Saffan DS, Berger MJ, Taymor ML. Efficacy of danazol treatment for minimal endometriosis in infertile women: A prospective, randomized study. *J Reprod Med* 1988; 33:179-183.
56. Simon C, Gutiérrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarin JJ, Remohi J, Pellicer A. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from *in-vitro* fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* 1994; 9:725-729.
57. De Croo I, Van der Elst J, Everaert K, De Sutter P, Dhont M. Fertilization, pregnancy and embryo implantation rates after ICSI in cases of obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2000; 15:1383-1388.

58. Surrey SE, Silverberg MK, Surrey WM, Schoolcraft BW. Effect of prolonged GnRH a therapy on the outcome of IVF-ET in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78:699-702
59. Wong BC, Gillman NC, Oehninger S, Gibbons WE, Stadtmauer LA. Result of in *vitro* fertilization in patients with endometriomas: is surgical removal beneficial? *Am Obstet Gynecol* 2004; 191:597-606.
60. Exacoustos C, Zupi E, Amandio A. Laparoscopic removal of endometriomas: sonographic evaluation of residual functioning ovarian tissue. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:68-72.
61. Pabucu R, Onalan G, Goktolga U, Kucuk T, Orhon E, Ceyhan T. Aspiration of ovarian endometriomas before intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004; 82: 70-711.
62. Garcia Velasco JA, Mahutte NG, Corona J. Removal of endometriomas before in *vitro* fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril* 2004; 81:1194-1197.
63. Lee A, Ying YK, Novy MJ. Hysteroscopy, hysterosalpingography and ostial polyps in infertility patients. *J Reprod Med.* 1997;42:337-341.
64. Mansour R, Aboulghar M, Serour GI. Controversies in the surgical management of hydrosalpinx. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000;12:297-301.
65. Zeyneloğlu HB, Arici A, Olive DL. Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in *vitro* fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1998; 70:492-499.
66. Camus E, Poncelet C, Goffinet F. Pregnancy rates after in-vitro fertilization in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx; a meta-analysis of published comparative studies. *HumReprod* 1999; 14:1243-1249.
67. Jette NT, Glass RH. Prognostic value of the postcoital test. *Fertil Steril* 1972;23:29-32.
68. Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83:4177-4188.
69. Buttram VC. Mullerian anomalies and their management. *Fertil Steril* 1983;40:159-163.
70. Zanetti E, Ferrari LR, Rossi G. Classification and radiographic features of uterine malformations: Hysterosalpingographic study. *Br J Radiol* 1978; 51:161-170.
71. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000;73:1-14.

72. Kaufman RH, Adam E, Binder GL. Upper genital tract changes and pregnancy outcome in offspring exposed in utero to diethylstilbestrol. *Am. J. Obstetrics Gynecology* 1980;137:299-308.
73. Pal L, Shifren JL, Isaacson KB. Outcome of IVF in DES-exposed daughters: experience in the 90's. *J Assis. Repro Gen* 1997;14:513-517.
74. American Fertility Society. Classification of adnexal adhesions, distal tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, mullerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 1988;49:944-955.
75. Richards PA, Richards PD, Tiltman AJ. The ultrastructure of fibromyomatous myometrium and its relationship to infertility. *Human Reproduction Update* 1998;4:520-525.
76. Vercellini P, Maddelena S, De Giorgi O. Abdominal myomectomy for infertility: a comprehensive review. *Human Reproduction* 1998;13:873-879.
77. Shalev J, Meizner I. Predictive value of transvaginal sonography performed routine diagnostic hysteroscopy for evaluation of infertility. *Fertil Steril* 2000;73:412-417.
78. Ismajovich B, Lidor A, Confino E, David MP. Treatment of minimal and moderate intrauterine adhesions (Asherman's syndrome). *J Reprod Med* 1985;30:769-772.
79. Bernard Jegou, Charles Pineau, Jorna Toppari. Spermatogenesis *in vitro* in mammals. Cambridge University Press 2002;3-25.
80. Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, Kretser DM, Baker HWG. *Human Infertility: The male factor in reproductive endocrinology, surgery and technology*. Lippincott-Raven: New York. 1996; 2031-2061
81. Anthony V Hirsh. *The investigation and therapeutic options for infertile men presenting in assisted reproduction: the Bourn Hall guide the clinical and laboratory practice*. Second ed, Brinsden PR, ED. New York: Parthenon Publishing. 1999; 27-52.
82. Acosta A, Khalifa E, Oehninger S. Pure human follicle stimulating hormone has a role in the treatment of severe male infertility by assisted reproduction. *Norfolk's total experil* 1992.
83. Templeton AA, Penney GC. The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril* 1982;37:175-182.
84. American Fertility Society. *Investigations of the infertile couple*. Birmingham, American Society for Reproductive Medicine 1992.
85. Tıraş MB, Aybar F. *İnvitro* Fertilizasyon (IVF)-intrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu (ICSI) Endikasyonları. *Türkiye Klinikleri, J Surg Med Sci* 2006; 2:37-41.

86. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. Hum Reprod 2000;15:723-732.
87. Thanahatoe SJ, Hompes PGA, Lambalk CB. Should diagnostic laparoscopy be performed in the infertility work up programme in patients undergoing intrauterine insemination? Human Reproduction 2003; 8-11.
88. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Folliclestimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of *in vitro* fertilization outcome. Fertil Steril 1989; 51:651-654.
89. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on *in vitro* fertilization outcome. Fertil Steril 1995;64:1136-1140.
90. Rogerson L, Bates J, Weston M, Duffy S. A comparison of outpatient hysteroscopic with saline infusion hysterosonography. BJOG 2002;109: 800-804.
91. Preutthipan S, Linasmita V. Aprospective comparative study between hysterosalpingography and hysteroscopy in detection of intrauterine pathology in patients with infertility. J Obstet Gynaecol Res 2003;33.
92. Randolph JF, Ying YK, Maier DB, Schmidt CL. Comparison of real time ultrasonography, hysterosalpingography, and laparoscopy/hysteroscopy in the evaluation of uterine abnormalities and tubal patency. Fertil Steril 1986;46:828.
93. De Kretser DM. Male infertility, Lancet 1997;787-789.
94. Burkman LJ, Cobbington CC, Franken DR, et al. The hemizona assay (HZA): development of a diagnostic test for the binding of human spermatozoa to the human hemizona pellucida to predict fertilization potential. Fertil Steril 1988;49:688-697.
95. Günalp S, Aktan E, Yücel A (eds). WHO laboratuvar el kitabı: insan semeni ve sperm servikal mukus etkileşimi değerlendirilmesi. Ankara 2002; 6-62.
96. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Öneroğlu LS. Erkeğe bağlı infertilite Androloji. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Ankara 1996; 1119-1287.
97. Kruger TF, Menkveld R, Stander FS, Lombard CJ, Van der Merwe JP, Van Zyl JA, Smith KA. Sperm morphologic features as a prognostic factor in *in vitro* fertilization. Fertil Steril 1986;46:1118-1123.
98. Menkveld R, Stander FSH, Kotze TJW, Kruger TF, Van Zyl JA. The evaluation of morphological characteristic of human spermatozoa according the strict criteria. Human Reproduction 1990;5:586-592.

99. Işık A. Z. Vicdan K. In *Vitro* Fertilizasyon ve Mikromanüplasyon Uygulamalarında Laboratuvar. 1999;79,129-151.
100. Sokol RZ. Endocrinology of male infertility:evaluation and treatment Semin Reprod Med. 2009;27:149-158.
101. Lee R, Goldstein M, Ullery BW, Ehrlich J, Soares M, Razzano RA, Herman MP, Callahan MA, Li PS, Schlegel PN, Witkin SS. Value of serum antisperm antibodies in diagnosing obstructive azospermia, J Urol. 2009;181:264-269.
102. De Kretser DM. Male infertility. Lancet 1997; 349:787-790.
103. Chandley A. Chromosome anomalies and Y chromosome microdeletions as casual factors in male infertility. Hum. Reprod 1998; 13, 45-50.
104. Koulischer L, Schoysman R. Chromosomes and human infertility. I. Mitotic and meiotic chromosome studies in 202 consecutive male patients. Clin. Genet 1974; 5:116-126.
105. Vannn Assche E, Bonduelle M, Tournaye H. Cytogenetics of infertile men . In: Steirteghem AV, Devroey P, and Liebaers I, editors. Genetics and Assisted Human Conception. Hum Reprod 1996; 4:1-24.
106. Chandley A.C. Chromosomal basis of human infertility. Br Med Bull 1979; 35:1-186.
107. Macklin VM. Ovarian Stimulation and ovulation induction. In: Brooks A Keel JVM, Christopher J. De Jonge, ed: CRC pres LLC, Fertil Steril 2001; 75:88–91.
108. Sigman M. Assisted Reproductive tecnic and Male infertility. The Urologic Clinics of North America 1994; 21, 505-515.
109. Van Steirtegham A, lice J, Nagy Z. Use of assisted fertilization. Hum Reproc 1993;8: 1784-1788.
110. Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. Fertil Steril 1957, 8:89.
111. Letoon J, Parazzini F. A controlled study between the use of gamete intrafallopian transfer and in *vitro* fertilization and embriyo transfer in the management of idiopathic and male infertility. Fertil Steril 1987;48, 605-609.
112. Testart J, Plachot M. World Colloborative report on IVF-ET and GIFT: 1989 results Hum Reprod 1992; 72:362-367.
113. Gürbüz R. İnfertilite ile ilgili kavramlar ve infertilite sebepleri . Bölüm: 2. Erkek infertilitesi (Yaklaşım ve tedavi), İstanbul 1994, 23-25.

114. Kruger TF. Predictive value of abnormal sperm morphology in *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 1988; 49:112-116.
115. Oehninger S, Weeck L, Lazdendorf S. Intracytoplasmic sperm injection: achievement of high pregnancy rates in couples with severe male factor infertility in dependent primarily upon female and not male factors. *Fertil Steril* 1995; 64: 977-981.
116. Biljan MM, Buckett WM, Dean N, Philips SJ, Tan SL. The outcome of IVF-embryo transfer treatment in patients who develop three follicles or less. *Hum Reprod* 2000;15:2140-2144.
117. The Boston IVF Handbook of infertility: a practical guide for practitioners who care for infertile couples. In: Bayer SR, Alper MM, Penzias AS, eds. New York: The Parthenon Publishing Group, 2002.
118. Lazendorf S, Maloney M, Ackerman S, Acosta A, Hodgen G. Fertilizing potential of acrozoome-defective sperm following microsurgical injection into eggs. *Gamete Res* 1998;19:329-337.
119. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340: 17-18.
120. Geyter CD, Geyter MD, Meschede D, Behre HM. Assisted fertilization. In: Nieschlag E, Behre HM, eds. *Andrology: Male reproductive health and dysfunction*. New York 2001: 337-365.
121. Willott GM. Frequency of azoospermia. *For Sci Inter* 1982; 20:9-10
122. Gootschalk-Sabag S, Glick T, Bar-on E, Weiss D B. Testicular fine needle aspiration as a diagnostic method. *Fertil Steril* 1993;59:1129-1131.
123. Schoysman R, Vanderzwalmen p, Nijs M, Segal L, Segal-Bertin G, Geerts L. Pregnancy after fertilisation with human testicular spermatozoa. *Lancet* 1993;342:1237.
124. Charney CW. Testicular biopsy: its value in male sterility. *JAMA* 1940; 115: 142-149.
125. Jarrow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient, *J. Urol* 1989; 142: 62-65.
126. Hargreave TB, Jequier AM. Can follicle stimulating hormone estimation replace testicular biopsy in the diagnosis of obstructive azoospermia? *Br. J. Urol*, 1978; 50: 415-418.

127. Silber SJ, Rodriguez Rigau LJ. Quantitative analysis of testicle biopsy: determination of partial obstruction and prediction of sperm count after surgery for obstruction. *Fertil Steril* 1981;36:480-485.
128. Giwercman A, Berthelsen JG, Muller J, van der Moose H, Skalikebaek NE. Screening for carcinoma-in-situ of the testis. *Int J Androl* 1987; 10: 173-180.
129. Geva E, Amit A, Lerner-Geva L, Azem F, Yovel I and JB. Autoimmune disorders: another possible cause for in-vitro fertilization and embryo transfer failure. *Human Reprod* 1995;10:2560-2563.
130. Grandone E, Colaizzo D, Lo Bue A, Checola MC, Cittadini E and Margaglione M. Inherited thrombophilia and in-vitro fertilization implantation failure. *Fertil Steril* 2001;76:201-202.
131. Azem F, Many A, Yovel I, Amit A, Lessing JB and Kupfermine MJ. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failure. *Human Reprod* 2004;19:368-370.
132. Kujovic JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:412-424.
133. Kaider BD, Price DE, Roussev RG and Coulam CB. Antiphospholipid antibody prevalence in patients with IVF failure. *Am J Reprod Immunol* 1996;35:388-393.
134. Husseyin S, Qublan, Zouhair O, Amarin, M, Dabbas, A.-E, Farraj, Z, Beni-merei. Recurrent IVF failure and thrombophilia; Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia, *Human Fertility* 2008;11:246-253.
135. Stern C, Chamley L, Hale L, Kloss M, Speirs A, Baker HW. Antibodies to B2 glycoprotein I are associated with in vitro fertilization implantation failure as well as recurrent miscarriage: results of a prevalence study. *Fertil Steril* 1999;72:1061-1065.
136. Coulam CB. Multiple thrombophilic gene mutations are risk factors for implantation failure. *Reprod Biomed Online* 2006;12:322-327.
137. Martinelli I, Taioli E, Ragni G, Levi-Setti P, Passamonti SM, Battaglioli T, Lodigiani C and Mannucci PM. Embryo implantation after assisted reproductive procedures and maternal thrombophilia. *Haematologica* 2003;88:789-793.
138. Engbersen AM, Franken DG, Boers GH et al. Thermolabile 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocystinemia. *Am J Hum Genet* 1995;56:142-150.
139. Unfried G, Griesmacher A, Weismuller W, Huber JC. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and idiopathic recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol* 2002;99:614-619.

140. Herby O. DNA methylation and polyamines in embryonic development and cancer *Int J Dev Biol* 39,737-757, 1995.
141. Özbek U, Tangün Y. Frequency of factor V Leiden (Arg506Gln) in Turkey. *Br J Haematol* 1997; 97:504-505.
142. Rey E, Kahn SR, David M et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361: 901-908.
143. Gali M, Comfurius P, et al. Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990;335:1544-1547.
144. Birkenfeld A, Mukaida T, Minichiello L, Jackson M, et al. Incidence of autoimmune antibodies in failed embryo transfer cycles. *Am J Reprod Immunol* 1994;31:65-68.
145. Lockwood CJ and Rand JH. The immunobiology and obstetrical consequences of antiphospholipid antibodies. *Obstet Gynecol Surv* 1994;49:432-441.
146. Van Voorhis BJ, Stovall DW, Allen BD, Syrop CH. Cost-effective treatment of the infertile couple. *Fertil Steril* 1998;70:995-1005.
147. Philips Z, Barraza-Llorens M, Posnett J. Evaluation of relative cost-effectiveness of treatments for infertility in the UK. *Hum Reprod* 2000;15:95-106.
148. Goverde AJ, Mc Donnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000; 355:13-18.
149. Sher G, Knutzen VK, Stratton CJ, Montakhab MM, Allenson SG. In vitro sperm capacitation and transcervical intrauterine insemination for the treatment of refractory infertility: phase I. *Fertil Steril* 1984;41:260-264.
150. Dodson WC, Haney AF. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril* 1991;55:457-467.
151. Collins JA, Milner RA, Rowe TC. The effect of treatment on pregnancy among couples with unexplained infertility. *Int J Fertil* 1991;36:140-152.
152. Guzik DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med* 1999;340:177-183.
153. Steures P, van der Steeg JW, Mol BW, Eijkemans MJ, van der Veen F, Habbema JD, Hompes PG, Bossuyt PM, Verhoeve HR, van Kasteren YM, van Dop PA; CECERM

- (Collaborative Effort in Clinical Evaluation in Reproductive Medicine). Prediction of an ongoing pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2004;82:45-51.
154. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R. Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate-intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2002;78:1088-1095.
155. Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): An analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril* 2008.
156. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:74-81.
157. Griffin JH. Control of coagulation reactions. In: Beutler E, Lichtman MA, eds. *Williams Hematology* 2000; 1435-1449.
158. Lane DA, Caso R. Antitrombin: Structure, genomic organization, function and inherited deficiency. In: Tuddenham EGD(Ed). *The Molecular Biology of Coagulation*. Baillere's Clinical Hematology. London 1989; 961.
159. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'- untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88:3698-3703.
160. Goodnight SH, Griffin JH. Hereditary thrombophilia. In: Beutler E, Lichtman MA, eds. *Williams Hematology* 2000: 1697-1714.
161. Kupherminc MJ, Peri H, Zwang E, Yaron Y, Wolman I, Eldor A. High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruption placenta, and second trimester loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:963-967.
162. Kobayashi T. Antithrombin abnormalities and perinatal management. *Curr Drug Targets* 2005;6:559-566.
163. Finazzi G, Caccia R, Barbui T. Different prevalence of thromboembolism in the subtypes of congenital antithrombin III deficiency: Review of 404 cases. *Thromb Haemost* 1987;58: 1094-1099.
164. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348: 913-916.

165. Dahlback B. The protein C antikoagulant system: Inherited defects as basis for venous Thrombosis. *Thromb Res* 1995; 77: 1.
166. Ebstein DJ, Bergum W, Bajaj SP, Rapaport SI. Radioimmunoassays for protein C and factor X. Plasma antigen levels in abnormal hemostatic states. *Am J Clin Pathol* 1984; 82: 573-577.
167. D'Angelo A, Vigano-D'Angelo S, Esmon CT, Comp PC. Acquired deficiencies of protein S. Protein S activity during oral anticoagulation, liver disease and disseminated intravascular coagulation. *J Clin Invest* 1988;81: 1445-1452.
168. Charles JL. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 754-765.
169. Engesser L, Broekmans AW, Briët E, Brommer EJ, Bertina RM. Hereditary protein S deficiency: clinical manifestations. *Ann Intern Med.* 1987;106:677-682.
170. Faught W, Garner PJ, Jones G, Ivey B. Changes in protein C protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 72: 147-150.
171. Comp PC, Thurnau GR, Welsh J, Esmon CT. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood* 1986; 68: 881-885.
172. Beauchamp NJ, Daly ME, Hampton KK, Cooper PC, Preston FE, Peake IR. High prevalence of mutation in the factor V gene within the U.K. population: relationship to activated protein C resistance and familial thrombosis. *British Journal of Hematology* 1994;88:219-222.
173. Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and risks for thromboembolic Disease: A clinical Perspective. *Annals of Internal Medicine* 1997; 127: 895-903.
174. Özbek U, Tangün Y. Frequency of factor V Leiden (Arg506Gln) in Turkey. *Br J Haematol* 1997; 97:504-505.
175. Walker MC, Garner PR, Keely EJ, Rock GA, Reis MD. Changes in activated Protein C resistance during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 162-167.
176. Prochazka M, Hapach C, Marsal K, Dahlback B, Lindqvist PG. FV Leiden in pregnancies complicated by placental abruption. *BJOG* 2003;110: 462-466.
177. Rey E, Kahn SR, David M, Shier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a metaanalysis. *Lancet* 2003;361: 901-908.
178. Many A, Elad R, Yaron Y, Eldor A, Lessing JB, Kupherminc MJ. Third trimester unexplained intrauterine fetal death is associated with inherited thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 684-687.

179. Haliloğlu B. Açıklanamayan tek bir 3. trimester fetal kayıp olgularında Faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonunun yeri. Uzmanlık tezi. Zeynep Kamil Kadın hastalıkları ve çocuk hastanesi.2004; 31.
180. Mayer EM, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J American College of Cardiology* 1996;27: 517-527.
181. Kang SS, Wong PWK, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vaskuler disease. *Ann Rev Nutr* 1992; 12: 279-298.
182. Gupta A, Robinson K. Hyperhomocysteinemia and end stage renal disease. *Journal of Nephrology* 1997; 10: 77-84.
183. Perna AF, Castaldo P, Ingrosso D, Santa NG de. Homocysteine, a new cardiovascular risk factor, is also a powerful uremic toxin. *Journal of Nephrology* 1999; 12: 230-240.
184. Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AM, Rosenblatt DS, Matthews RG, Rozen R. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nature Genetics* 1994; 7: 195-200.
185. Quere I, Bellet H, Hoffet M, Janbon C, Mares P, Gris JC. A women with five consecutive fetal deaths: case eport and retrospective analysis of hyperhomocysteinemia prevalence in 100 consecutive women with recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 1998; 152-154.
186. Nelen WLDM, Blom HJ, Steegers EAP , et al. Hyperhomocysteineemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000; 74: 1196-1199.
187. Brattstrom L, Wilcken DE, Ohrvik J, Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease; the result of a metaanalysis. *Circulation* 1998; 98:2520-2655.
188. Güleç S, Aras O, Akar E, Tutar E, Omurlu K, Avcı F, Dinçer I, Akar N, Oral D. MTHFR gene polymorphism and risk of premature myocardial infarction. *Clinical Cardiology* 2001; 24: 281-284.
189. Tranquilli AL, Giannubilo SR, Dell'uomo B, Grandone E. Adverse pregnancy outcomes are associated with multiple maternal thrombophilic factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;117:144-147.
190. Guyton AC, Hall JE (Çeviren: Çavuşoğlu HN, Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican İ). *Tibbi Fizyoloji İstanbul* 1996; 463-469.
191. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rods GM, Paraski F. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Eleventh edition. Lippincot Williams 2004; 677-715.

192. Remkova A. Diagnostic approach to hypercoagulable states. Bratisl Lek Listy 2006; 107:292-295.
193. Özyürek EG. Tromboz nedeni olan herediter faktörler KATKI Dergisi 2001;22:170-177.
194. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T et al . Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994; 369:64-67.
195. Anteby EY, Musalam B, Milwidsky A, et al. Fetal inherited trombophilias influence the severity of preeclampsia, IUGR and plasental abruption. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004;113:31-35.
196. Bertina RM, Koeleman BP et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994; 369:64-67.
197. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management and controversies. Obstet Gynrcol 2003;101:1333-1344.
198. Buchanan GS, Rodgers GM, Ware Branch D. The inherited thrombophilias: genetics, epidemiology, and laboratory evaluation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003;17:397-411.
199. De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K et all. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. Heamatologica 2002;87:1095-1108.
200. Lahita RG. What you need to know about the antiphospholipid syndrome. Women health primary care 2002;5:314-318.
201. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2002; 346:752-763.
202. Yıldırım M. Histerosalpingografi ve İnfertilite Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 1991, 1:2-13.
203. Bellver J, Soares RS at all. The role of trombophilia and tyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and spontaneus abortion. Human Reprod; 23,2,278-284,2008.
204. Coulam CB at all. Trombophilic gene polymorphisms are risk factors for unexplained infertility. Article in press, Fertil Steril 2008.
205. Klaus Fiedler, Wolfgang Würfel. Efectivity of heparin in assisted reproduction. Eur J Med Res 2004;9: 207-214.