

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI**

**NEDENİ AÇIKLANAMAYAN İNFERTİL
HASTALARDA HEAT SHOCK PROTEİN 70
SEVİYELERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mahir AKKUŞ

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Fatma Ferda VERİT**

**ŞANLIURFA
2011**

Mahir AKKUŞ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM

UZMANLIK

ŞANLIURFA - 2011

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI**

**NEDENİ AÇIKLANAMAYAN İNFERTİL
HASTALARDA HEAT SHOCK PROTEİN 70
SEVİYELERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mahir AKKUŞ

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Fatma Ferda VERİT**

Bu tez Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Başkanlığı tarafından 1015 no'lu proje numarası ile desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA
2011**

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Doç. Dr. F.Ferda VERİT, Doç. Dr. Hakan CAMUZCUOĞLU, Yrd. Doç.Dr.Mehmet VURAL ve Yrd. Doç. Dr. Neşe Gül HİLALİ'ye; Anabilim dalında birlikte çalıştığım mesai arkadaşlarıma; tezimin seçilme aşamasında ve hazırlanma aşamalarında her türlü yardımda bulunan sayın hocam Doç. Dr. F.Ferda VERİT'e, tezim boyunca olguların analizlerinde yardım eden Doç. Dr. Fadile Yıldız ZEYREK' e, tezimin yazım ve basım aşamasında özveriyle yardım eden sayın Dr. Halil Ferat ÖNCEL'e ve Dr. Adem ALTUNKOL'a yardımları ve destekleri için ayrıca teşekkür ederim.

Hayatımın her anında maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen ve her zaman yanımda olan anneme, babama, kardeşlerime ve nişanlım Dr. Zeynep MELİK'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Mahir AKKUŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.İnfertilite Tanımı	4
2.2.İnfertilite Epidemiyoloji	4
2.3.İnfertilite Nedenleri	5
2.3.1. Kadına Ait Nedenler	6
2.3.1.1. Ovulatuvar Bozukluklar	6
2.3.1.1.1.Hipogonadotropik Hipogonadizm	9
2.3.1.1.2.Polikistik Over Sendromu	10
2.3.1.1.3. Hipergonadotropik Hipogonadizm	12
2.3.1.2. Tuboperitoneal İnfertilite Nedenleri	12
2.3.1.2.1Pelvik Adezyonlar	13
2.3.1.2.2.Pelvik İnflamatuvar Hastalık	13
2.3.1.2.3.Pelvik Operasyonlar	15
2.3.1.2.4. Ektragenital Orjinli Enfeksiyonlar	15
2.3.1.2.5.Genital Tüberküloz	15
2.3.1.2.6. Endometriozis	16
2.3.1.2.7.Tubal Nedenler	19
2.3.1.3.Servikal ve İmmünolojik Nedenler	19
2.3.1.4.Diğer Nedenler	20
2.3.1.4.1.Konjenital Uterin Anomaliler	21
2.3.1.4.2. Edinsel Uterin Nedenler	23
2.3.2.Erkek Faktörü	24
2.3.3.Açıklanamayan İnfertilite	26
2.4.İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi	28
2.4.1.Kadın Hastanın Değerlendirilmesi	28
2.4.1.1.Öykü Ve Fizik Muayene	28
2.4.1.2.Laboratuvar	30
2.4.1.3.Ultrasonografi	30
2.4.1.4.Histerosalpingografi	31
2.4.1.5.Laparaskopi	32
2.4.1.6.Histeroskopi	33
2.4.2.Erkek Hastanın Değerlendirilmesi	33
2.4.2.1.Öykü Ve Fizik Muayene	34
2.4.2.2.Tanısal Testler	34
2.4.2.2.1.Klasik Semen Analizi	34
2.4.2.3.Endokrin Değerlendirme	37
2.4.2.4.Post Ejakulatuvar İdrar Analizi	38
2.4.2.5.Ultrasonografi	38
2.4.2.6.Özel Semen Ve Sperm Testleri	39

2.4.2.7. Genetik	39
2.5.İnfertil Çiftlerde Tedavi Yaklaşımları	40
2.5.1. Ovulasyon İndüksiyonu	40
2.5.2. İntrauterinİnseminasyon	40
2.5.3. Yardımcı Üreme Teknikleri	43
2.5.3.1. İn Vitro Fertilizasyon	44
2.5.3.2. İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu	47
2.5.3.3.Testis Biyopsisi	48
2.5.4.İnfertil Çiftlerde Tedavi Sonuçları	49
2.5.4.1.Tedavi Sonrası Başarı Oranları	50
2.5.4.2.Tedavi Sırasında Başarısızlık Nedenleri	50
2.6. HSP (Heat Shock Protein) Ailesi	53
2.6.1. HSP70 in yapısı	54
2.7. Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- α)	55
2.8. IL-6 (İnterlökin-6)	56
3.MATERYAL VE METOD	58
3.1.Hasta Seçimi	58
3.2. Grupların Oluşturulması	58
3.3.Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	58
3.4.Demografik Bilgiler	59
3.5.Verilerin Toplanması	59
3.6.İnterlökin 6 Ölçümü	59
3.7.TNF- α Ölçümü	60
3.8.HSP70 Ölçümü	60
3.9.İstatistiksel Değerlendirme	60
4.BULGULAR	61
5.TARTIŞMA	63
6.SONUÇ	67
7.KAYNAKLAR	68

SİMGELER ve KISALTMALAR

- ABD** : Amerika Birleşik Devletleri
AFS : Amerikan Fertility Society
ART : Yardımla üreme teknikleri
ASA : Anti Sperm Antikor
CASA : Bilgisayar yardımlı semen analizi
CC: Klomifen Sitrat
DBCP : Dibromokloropropan
DES : Dietilstilbestrol
E2 : Estradiol
ER: Endoplazmik Retikulum
ESHRE : European Society of Human Reproduction Society
ET : Embriyo transferi
FSH : Folikül Stimulan Hormon
GIFT : Gamet İntra Fallopian Transfer
GnRH : Gonadotropin relasing hormon
HHG : Hipotalamus-hipofiz-gonad
HMG : Human menapozal gonadotropin
HSG : Histerosalpingografi
HSP: Isı Şok Proteinleri
HSP10: Isı Şok Proteini 10
HSP60: Isı Şok Proteini 60
HSP70:Isı Şok Proteini 70
HT : Hipertansiyon
ICSI : İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
IL-6: İnterlökin-6
IUI : İntrauterin İnseminasyon
IVF : İn vitro fertilizasyon
İİAB : İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KOH : Kontrollü overyan hiperstimülasyon

LH : Luteinizan Hormon
L/S : Laparoskopji
LT : Laparotomi
MESA : Mikroskopik epididimal sperm aspirasyonu
NIH : Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri
NOA : Non-obstrüktif azospermi
OA : Obstrüktif azospermi
Oİ : Ovulasyon indüksiyonu
PCT : Postkoital test
PESA : Perkütan epididimal sperm aspirasyonu
PID : Pelvik inflamatuvar hastalık
PKOS : Polikistik over sendromu
PRL: Prolaktin
SCO : Sertoli Cell Only
SUZI : Subzonal Sperm İnseminasyon
TESA : Testiküler sperm aspirasyonu
TESE : Testiküler sperm ekstraksiyonu
TNF- α: Tümör nekrozis faktör alfa
TPMSS : Total Progresif Motil sperm sayısı
TRUSG : Transrektal ultrasonografi
USG : Ultrasonografi
WHO : World Health Organization
VKİ : Vücut Kitle İndeksi
YÜT : Yardımla Üreme Teknikleri
ZIFT : Zygote İntra fallopian Transfer

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1: Menstrüel siklustaki hormonal değişiklikler	7
Şekil 2: Normal ovulatuar bir siklusta bazal vücut ısısı grafiği	8
Şekil 3. Normal bir HSG görüntüsü	32

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. İnfertilite nedenleri	5
Tablo 2. Anovulasyon-oligomenore klasifikasyonu	9
Tablo 3. 1990 NIH tanı kriterleri	10
Tablo 4. 2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri	11
Tablo 5. Müllerian anomalilerin sınıflandırılması	22
Tablo 6. Erkek faktörünün etyolojik grupları	25
Tablo 7. Açıklanamayan infertilitede olası etyolojik faktörler	27
Tablo 8. Klasik semen analizi	35
Tablo 9. IUI endikasyonları	41
Tablo 10. IUI başarısını etkileyen faktörler	42
Tablo 11. Dutch Society of Obstetrics an Gynecology; IVF-ICSI endikasyonları	46
Tablo 12. ICSI endikasyonları	48
Tablo13.Nedeni açıklanamayan infertil hastalarda uygulanan Tedaviler ve ortalama siklus fekundabiliteleri	50
Tablo 14. İn-vitro fertilizasyon sırasında implantasyon başarısızlığı etyolojik faktörleri	51
Tablo 15. Nedeni açıklanamayan infertilite ve fertil gruplarının demografik özellikleri, TNF- α , IL-6 ve HSP70 değerleri	62

ÖZET

NEDENİ AÇIKLANAMAYAN İNFERTİL HASTALARDA HEAT SHOCK PROTEİN 70 SEVİYELERİ

Mahir Akkuş, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı Tıpta Uzmanlık Tezi

Amaç: Çalışmamızda nedeni açıklanamayan infertil ve fertil kadınlardaki HSP70, TNF- α ve IL-6 seviyelerini karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Ocak 2010 ile Mart 2011 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğinde takipleri yapılan 40 nedeni açıklanamayan infertil ve 35 fertil kadın üzerinde yapıldı. Çalışma öncesi etik kurul onayı alındı. Hasta bilgileri hasta dosyalarından alındı. Hastalardan alınan kanlardan mikrobiyoloji laboratuvarında ELİSA yöntemi ile HSP70, TNF- α ve IL-6 düzeylerine bakıldı. İstatistiksel analizler SPSS 11.5 programı ile yapıldı.

Bulgular: Çalışma grupları arasında yaş, vücut kitle indeksi, FSH, LH ve E2 hormon düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. HSP70'in ortalama düzeyi nedeni açıklanamayan infertil grupta ve fertil grupta sırasıyla 0.0 ± 0.0 pg/ml , 0.0 ± 0.0 pg/ml idi. ($p>0.05$). TNF- α düzeyleri çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı değildi; 0.3 ± 0.4 pg/ml, 0.2 ± 0.3 pg/ml ($p>0.05$). Fakat IL-6 değeri nedeni açıklanamayan infertilitesi olan grupta $0,6 \pm 0,8$ pg/ml, kontrol grubunda 0.1 ± 0.3 pg/ml olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuçlar: HSP70 ve TNF- α düzeyleri çalışma ve kontrol grubunda anlamlı değildi. Fakat IL-6 ile nedeni açıklanamayan infertilite arasında pozitif bir korelasyon saptandı. HSP70 ve TNF- α 'nın nedeni açıklanamayan infertilitenin patogenezinde önemli bir rol almadığını düşünüyoruz. Fakat bununla birlikte IL-6 ile nedeni açıklanamayan infertilite arasında anlamlı bir ilişki saptadık.

Anahtar Kelimeler: Vücut kitle indeksi, ELİSA, HSP70, TNF- α

ABSTRACT

THE HEAT SHOCK PROTEIN 70 LEVELS IN WITH UNEXPLAINED INFERTILITY

**Mahir Akkuş, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Specialization
Thesis,**

Background : The aim of this study was to compare HSP70 , TNF- α and IL – 6 levels between unexplained infertile and fertile women.

Material and methods : This prospective study was performed held between January 2010 and March 2011 in Harran Universty Faculty of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology Outpatient Clinic among 40 unexplained infertile and 35 fertile women. Before study ethics committee confirmation was provided. The information about patient obtained from their patient files. HSP70 , TNF- α and IL – 6 were analyzed by Elisa method in microbiology laboratory from the blood samples . The statistical analysis was performed by using SSPS 11.5 program.

Results : There were no differences in terms of age , body mass index , FSH, LH and E2 hormone levels between the study and control groups. The mean levels HSP70 was 0.0 ± 0.0 pg/ml , 0.0 ± 0.0 pg/ml unexplained infertil group and controls respectively ($p>0.05$). TNF- α levels was not also statistically significant between the study and control groups; 0.3 ± 0.4 pg/ml versus 0.2 ± 0.3 pg/ml respectively($p>0.05$) However there was statical difference between the levels of IL – 6 levels among unexplained infertile group was 0.6 ± 0.8 pg/ml, and among control group 0.1 ± 0.3 pg/ml . ($p<0.05$)

Conclusions : HSP70 and TNF- α did not differ between the study and control groups. We think that HSP70 and TNF- α did not play a significant role in the pathogenesis of unexplained infertility. However, there was a significant relationship between IL – 6 and unexplained infertility .

Key Words : HSP 70, TNF- α , IL-6, Unexplained Infertility

1.GİRİŞ

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 sonuçlansın 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. İnfertilite reproduktif yaş grubundaki (18-45 yaş) çiftlerin %10-15 kadarını etkilemektedir (1). Yaş faktörü bunlar arasında en önemlilerinden birisidir. Yaş ilerledikçe fertilitate belirgin olarak düşmektedir. Yaşla birlikte overlerde folikül kalitesinde azalma olmakta, fertilize olan ovumun uterusu implantasyon şansı azalmaktadır. (2). 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 (3-5). 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 (6). 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 (7,8). Temel inceleme arasında 1992 AFS 99 ve 1996 European Society of Human Reproduction Socciety(ESHRE) 100 pratik yaklaşım önerilerine göre semen analizi ile yeterli sperm üretiminin, çeşitli teknikler (HSG, ve/veya histeroskopi ve L/S) endometrial kavitenin durumu ile tubal potensin gösterilmesi ve 21. gün serum progesteron veya endometrial biyopsi ile ovulasyonun tesbitinin yeterli olduğu düşünülmektedir. Ancak rutin tetkikler arasında sayılması önerilmeyen PCT veya antisperm antikor(ASA) varlığının tesbiti ve laparoskopi seçilmiş vakalarda çalışılabilmektedir (9). 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 (10). Açıklanamayan infertilite olgularında tedavi yaklaşımları; Bekle-gör, Oİ, Oİ+IUI, 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. Isı şok proteinleri, molekül kütlelerine göre bazı alt gruplara ayrılırlar. Bir grubun üyeleri sadece büyüklük yönünden değil, başka özellikleriyle de benzerlik gösterirler. Örneğin; HSP60 ve HSP70 aileleri, ister bakteri, ister küf, ister bitki veya hayvan hücresinde bulunsun benzer fonksiyonlar görürler ve bunların amino asit sıralanmaları %50'nin üzerinde benzerlik gösterir. Ayrıca HSP60 ve HSP70 E.R (endoplazmik retikulum) içindeki kalneksin ve mitokondri içindeki karetikulum proteinlerinin katlanmalarına yardımcı olurlar. HSP70 ve HSP40 katlanmamış proteinleri yakalayarak bozunmasını engellerken, HSP60 ise bozunmuş proteinleri yakalayıp bu proteinlerin kimyasal enerjileri yardımıyla parçalanmasını sağlar. Isı şok proteinleri ailesinin en önemli özelliklerinden biri ökaryotlar ve prokaryotlarda evrim boyunca en iyi korunmuş protein olmalarıdır. En ilkel bakteriden, en karmaşık ökaryota kadar tüm canlılarda bulunur. (tek istisnai olgu *Hydra olygactaris*). Biyoloji ve tıpta önemli bir araştırma konusu olan ısı şok proteinlerinin yapısının evrim boyunca büyük bir özenle korunduğu ve ısı şok cevabının insandan bakteriye kadar tüm canlılarda bulunduğu artık bilinmektedir (11). Isı şok proteinleri büyüme, farklılaşma, bölünme, hatta hücre ölümü dahil hücre metabolizmasının tüm evrelerinde hayati önem taşır. Isı şok proteinleri, pek çok mikrobik temsilcinin konakta immün cevap oluşturmasında rol oynayan antijenlerdendir. Isı şok proteinlerine karşı gelişen immün cevaplar çapraz reaksiyonlar vasıtasıyla hücrenin kendisine karşı da (anti-self) reaksiyon oluşmasına neden olabilmektedir. Sağlıklı bireylerin, enfeksiyon veya herhangi bir şekilde strese maruz kalmış kendi hücrelerinden arınmak için, kendi Isı şok proteinlerine karşı immün cevap verebilme yeteneklerinden yararlanabildikleri ileri sürülmektedir (12). Isı şok proteinlerin önemi, diğer proteinlerle etkileşip onların fonksiyon ve yapılarını değiştirebilme özelliklerine dayanır. HSP70 ailesi hücrede proteinlerin hücre içinde taşınmasına, sitozol, endoplazmik retikulum, mitokondrideki proteinlerin katlanmasına, kararsız proteinlerin yıkımına, protein komplekslerinin çözünmesine, protein agregasyonunun engellenmesine, bozuk katlı proteinlerin yeniden katlanmasına ve apoptosise (programlı hücre ölümü) yardımcı olurlar (13). HSP70, proteinlerin üç boyutlu yapıya erişmesini ve proteinlerin bu yapılarını korumasını sağlayan, türler arasında evrensel olarak bulunan önemli bir proteindir. Bu protein translasyon, membranlar arasında protein taşıma ve

klatrin parçalanması gibi hücrel görevlerine ilaveten üçüncül yapılarına kısmi olarak erişmiş proteinlere bağlanıp agregasyonu önleyerek hücreleri stresten korur. Tüm bu farklı fonksiyonlar substratın proteine bağlanma ve salınmasına bağlı olarak düzenlenmiştir. Stresten koruma mekanizması deli dana, Creutzfeldt-Jacob, Gerstmann-Straussler-Schienker, insomnia, kuru gibi çeşitli ölümcül nörodejeneratif hastalıkların engellenmesi için önemlidir. HSP70"ler üç farklı domainden oluşur; 44 kDa"lık ATPaz domain, 18 kDa"lık substrat bağlanma domain ve 10 kDa"lık C-terminali. Substrat bağlanması ATP hidrolizi ve nükleotid değişimi ile düzenlenerek nükleotit bağlayıcı bölgeye tutturulur ve katlanması sağlanır (14) Sperm/yumurta birleşmesinin potent inhibitörü olan germ hücresine özgü sulfoglikolipid bağlayıcı proteinininin (SLIP1) immünolojik olarak stres proteinlerinin ısı şok proteini (HSP) 70 ailesiyle ilişkili olduğunu ve HSP'lerinin erkek germ hücrelerinde yüzey antijeni olduğu bilinmektedir. Nitrik oksidin in vitro ortamda rat preovulatuvar foliküler apoptozisini HSP70 ekspresyonunun stimülasyonu ve Bax ekspresyonunun baskılanması yoluyla önlemekte (14). HSP70in infertil grupta over ekspresyonu anlamlı bulunması ($p<0,001$), endometriozis varlığı ile ilgili olsun veya olmasın açıklanamayan infertilitenin etiyolojisiyle alakalı stres yanıtı olabileceğini düşündürmektedir. Bizim yaptığımız vaka-kontrol çalışmasında açıklanamayan infertil kadın bireylerde HSP70 düzeylerinin ilişkisi araştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite Tanımı

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 sonuçlansın 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.

2.2.İnfertilite Epidemiyoloji

İnfertilite reproduktif yaş grubundaki (18-45 yaş) çiftlerin %10-15 kadarını etkilemektedir (1).

Fertiliteyi etkileyen çeşitli faktörler mevcuttur. Yaş faktörü bunlar arasında en önemlilerinden birisidir. Yaş ilerledikçe fertilite belirgin olarak düşmektedir. Yaşla birlikte overlerde folikül kalitesinde azalma olmakta, fertilize olan ovumun uterusu implantasyon şansı azalmaktadır (2). Fransa'da yapılan bir çalışmada artifisyel inseminasyon yapılan kadınlarda fertilite 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 (2). 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 (3-5).

2.3.İnfertilite Nedenleri

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 (6).

Tablo 1. İnfertilite nedenleri(6)

Kadına ait nedenler (%40-45)

Ovulatuvar (%30-40)

Tubal/Peritoneal faktörler(%20-40)

Servikal ve İmmünolojik faktörler(%1-2)

Diğer

Erkeğe ait nedenler(%30-40)

Açıklanamayan(%10-15)

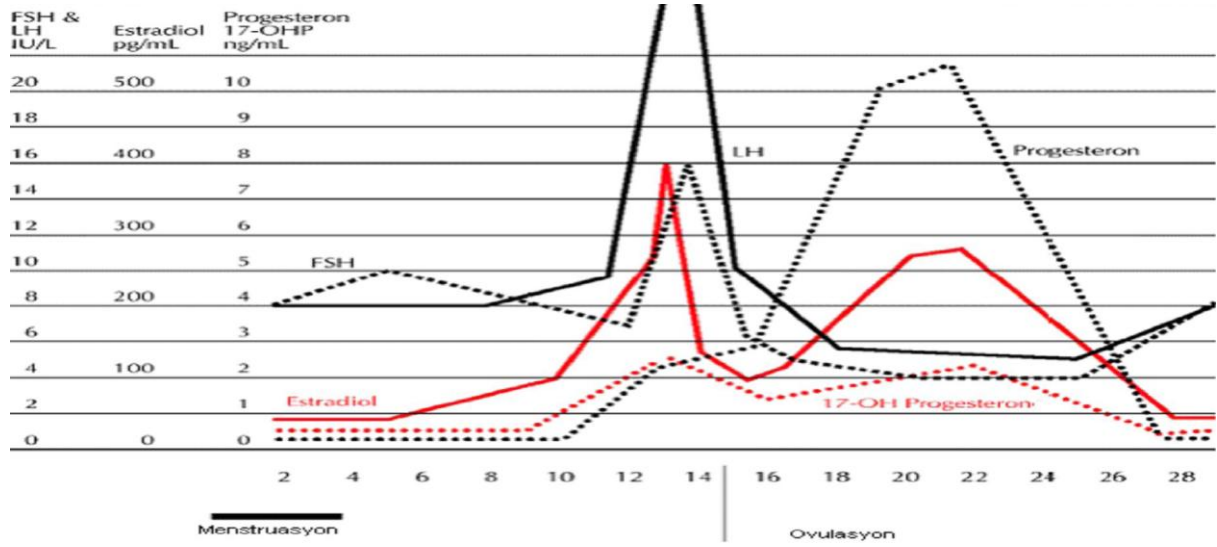
2.3.1.Kadına Ait Nedenler

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.

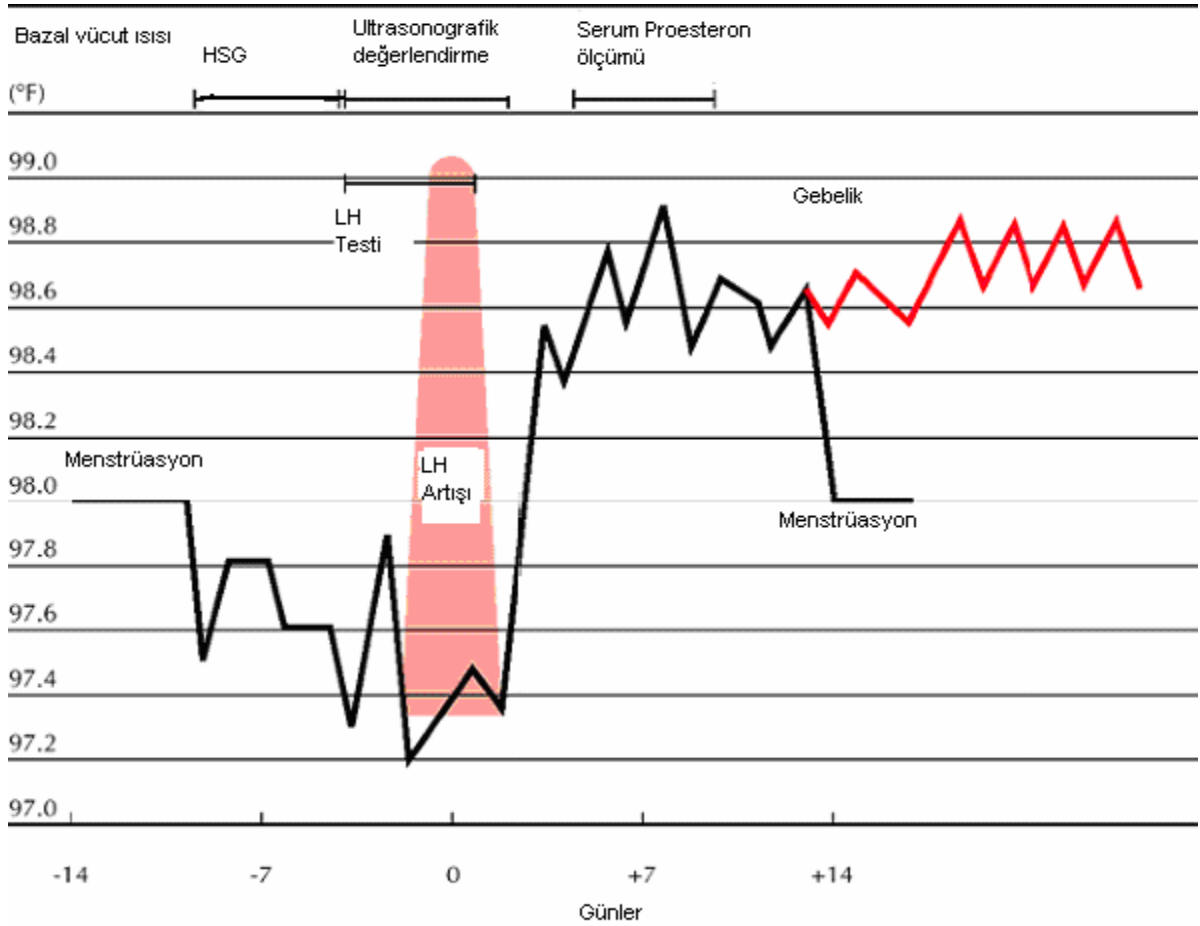
a) Hikaye: 21-35 günde bir düzenli adet görmek ve adet öncesi göğüslerde şişkinlik, hassasiyet, dismenore gibi premenstrüel ve menstrüel semptomların varlığı muhtemel ovulasyonun belirtileridir.

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 (16,17). Menstrüel siklustaki hormonal değişiklikler şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1: Menstrüel siklustaki hormonal değişiklikler (18).

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 luteal faz yetersizliğini düşündürür (18).



Şekil 2: Normal ovuluar bir siklusta bazal vücut ısısı grafiği (18).

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 (19). Serum progesteronunun 3 ng/ml nin üstünde olması ovulasyonun göstergesidir (20).

e) Endometrial biyopsi: Geç luteal dönemde genellikle beklenen menstrüasyondan 2-3 gün önce alınır. Proliferatif endometriumun tespit edilmesi, anovulasyonu gösterir. Siklus gününe göre 2 gün veya daha fazla gecikme luteal faz yetmezliğini düşündürür (19).

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 (18).Siklusun 5-7. günü seçilen dominant folikül ovulasyona kadar 1-4 mm gün büyüme gösterir. Ovulasyon genellikle folikül çapı 21-23 mm olduğunda gerçekleşir (21,22). World Health Organization(WHO) anovulasyon-oligomenoreli hastaları 7 gruba ayırmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Anovulasyon-oligomenore klasifikasyonu (19)

Grup 1: Hipotalamo- Hipofizer Yetmezlik

Grup 2: Hipotalamo- Hipofizer disfonksiyon

Grup 3: Ovaryan yetmezlik

Grup 4: Konjenital veya Akkiz Genital Yol Bozuklukları

Grup 5: Hipotalamo-Hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan
hiperprolaktinematik infertil kadınlar.

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

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 söz konusu 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 (19).

2.3.1.1.2 Polikistik Over Sendromu

PKOS reproduktif çağıdaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur (23). Kronik anovuluar 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 (24). Yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri, 1990 yılında National Institutes of Health (NIH) tarafından düzenlenmiş bir konferansta oluşturulmuştur (Tablo 3) (25).

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 (26,27).

Tablo 4. 2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri (26,27).

-
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 menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterin kanama), hiperandrojenizm bulguları (hirsütizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkar (28). PKOS'de obezite prevalansı %40-60 olarak bildirilmektedir (23,28). LH düzeylerinde ve LH/FSH oranında artış olabilir. Yaklaşık %25-60 olguda hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanabilir (29,30). Ultrasonografik görüntülemelerde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla folikül olması ve/veya artmış over volümü (>10ml) polikistik over olarak tanımlanır (26,27). 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 (31). Otuz yaşın altında saptanırsa karyotip tayini gerekir. Sekonder amenoreli prematür ovaryen yetmezlikli kadınlarda kromozomal anomali oranı %2-5 arasında olduğu düşünölmektedir. Eğer Y kromozomu varsa gonadların kaldırılması gerekir. Erişkilerde en sık ovaryen yetmezlik nedeni otoimmün nedenlerdir. Bu açıdan hastalar incelenmelidir (18,32).

2.3.1.2. Tubo-peritoneal İnfertilite Nedenleri

Tuba ve peritoneal faktörler kadın infertilitesinin %20-40'dan sorumludur (18,19,33,34). 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 (35). 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 gidere artmasıyla, tubal faktör infertilitesinde cerrahi yaklaşım endikasyonları giderek azalmaktadır (19).

Tubo-peritoneal infertiliteye sebep olabilecek patolojileri řu şekilde sıralayabiliriz (18).

1. Pelvik adhezyonlar
2. Pelvik İnflamatuvar Hastalık
3. Pelvik Operasyonlar

4. Ekstragenital Orjinli Enfeksiyonlar

5. Genital Tuberküloz

6. Endometriozis

7. Tubal Nedenler

a) Tubal Polipler (sadece tubal infertiliteye neden olur)

b) Hidrosalpenks

2.3.1.2.1 Pelvik Adhezyonlar

İnfertilite ile adhezyonlar arasındaki ilişki uzun süredir bilinmektedir (36).

2.3.1.2.2 Pelvik İnflamatuvar Hastalık

Vajen mukozası vajen pH'si ve biyolojik yapısı; içindeki bakterisid ve bakteriostatik enzimler nedeniyle servikal mukus yukarı genital organları bakterilere karşı korumaktadır. Bu sistem bozulmadığı sürece iç genital organlarda enfeksiyon meydana gelmesi pek mümkün değildir. Kadında bu koruyucu sistem östrojenlerin en az olduğu ve buna bağlı olarak 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 (19). 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 (37). Tubal harabiyet saptanan hastaların %50'sinde herhangi bir risk faktörüne rastlanmamıştır (38). PID etkenleri arasında en sık Mikoplazma ve Klamidya türleri yer almaktadır. Mikoplazma ve ureaplazma türleri, Mollicutes sınıfının, Mycoplasmatales takımındaki Mycoplasmataceae ailesinde yer alan bilinen en küçük serbest yaşama yeteneğindeki canlılardır. Mycoplasmataceae ailesinde Mycoplasma ve Ureaplasma olmak üzere iki cins bulunmaktadır. İnsanlardan infeksiyon etkeni olarak soyutlanmış 13 mikoplazma bulunmasa karşın 5 tür ureaplazmadan insanda patojen olan tek tür Ureaplasma urealyticum'dur. Doğada çok yaygın olan bu mikroorganizmaların, insanlarda kommensal olarak başlıca oral ve genital mukozada yerleşmeleri, bu mikroorganizmaların her zaman gerçek bir infeksiyon etkeni olup olmadıklarının sorgulanmasına yol açmıştır (19). Sağlıklı ve cinsel yönden aktif kadınların yaklaşık %66'sının vajinal florasında ureaplazmalar bulunurken, M. hominis %10 gibi daha düşük bir oranda yer almaktadır (38). Bakteriyel vaginozda ise M. hominis yoğunluğu artar. M. genitalium ise, Chlamydia trachomatis ile hemen hemen aynı hastalık spektrumuna yol açarak, mukopürülan servisit, endometrit, pelvik yangısal hastalık, infertilite, erken membran rupturu, erken doğum ve abortuslara neden olabilir. Bir çalışmada, pelvik yangısal hastalıklı 45 olgunun 6'sında (%13) M. genitalium, 12'sinde (%27) C. trachomatis PCR ile saptanırken, kontrol grubundaki hiçbir olguda etken gösterilememiştir (37).

Cinsel yolla bulaşan bakteriyel etkenler arasında ilk sırada bulunan Chlamydia trachomatis (C.trachomatis), cinsel yönden aktif olan erkek ve kadınlarda çeşitli genital enfeksiyonlara yol açan hücre içi bir bakteridir. 1970'li yıllardan önce bildiri en fazla olan bakteriyel cinsel yolla bulaşan hastalık gonore iken, daha sonraki yıllarda C.trachomatis'in yol açtığı genital klamidyal enfeksiyonların prevalansı tüm dünyada belirgin bir artış göstermiştir. Halen birçok ülkede bildiri zorunlu hastalıklar kapsamında olmayan klamidya enfeksiyonlarının gerçek boyutlarının bilinmesi son derece güçtür. Ancak, Hastalık Kontrol Merkezleri (Centers for Disease Control=CDC)'nin kayıtlarına göre, dünyada en az 90 milyon kişinin C. trachomatis ile enfekte olduğu, sadece ABD'de her yıl 4 milyon yeni genital klamidya olgusunun ortaya çıktığı bilinmektedir (37). Son yıllarda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, ülkemizde de genital klamidyal enfeksiyonların yaygın olduğunu göstermiş ve 2005 yılı itibariyle bu enfeksiyonlar bildiri zorunlu olan hastalıklar kapsamına alınmıştır (38)

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 (44).

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 (45).

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 (46).

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 (47,48). 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 (49). 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 laparoskopisi yapılan popülasyonda %30-70 arasında, pelvik ağrı nedeniyle yapılan laparoskopide ise %4,5-82 arasında değiştiği bildirilmektedir (50). Endometriozis 30 yaşın üstünde siktir, siyah kadınlarda daha az rastlanmaktadır (18). Subfertilite, dismenore, disparoni 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 (48,49,51). 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 (52,53). Ekstrapelvik endometriozis; sıklıkla asemptomatik olduğu halde, ağrılı ve/veya palpabl bir kitlenin semptomlarının, pelvis dışında sıklıkla paternde ortaya çıkması ile karakterizedir. İntestinal kanal tutulumu (özellikle

kolon ve rektum), ekstra pelvik hastalığın en sık rastlanan şeklidir (18). Doğal sikluslarda endometriozisin azalmış fertilizasyon oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (54). Endometriozis; anovulasyon, anormal foliküler gelişim, luteal yetmezlik, premenstrüel lekelenme (luteinized unruptured follicle sendromu), galaktore ve hiperprolaktinemi ile birlikte görülebilir (55). Kontrollü retrospektif çalışmalarda endometriozisin, normal spontan abortus oranı olan %15-25 ile karşılaştırıldığında, %40'a varan artmış spontan abortus oranı ile ilişkili olduğu görülmüştür (56-58). 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 (19). USG, Bilgisayarlı tomografi, Manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemleri tanıda yardımcı bilgi sağlamada kullanılabilir, fakat primer tanı amacıyla kullanılmaz (18). 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(59,60). 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 (18). 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 karşılaşılmaktadır (61). Geleneksel olarak endometriozis kaynaklı infertilite sorunu olan hastalara yaklaşım pensiplerini bekleme tedavisi, tıbbi tedavi ya da ciddi vakalarda cerrahi oluşturur. Medikal tedavilerle ilgili yapılan randomize çalışmaların fertilite ile ilişkili

sonuçları metaanalizlerle değerlendirilmiştir. Tüm bu çalışmaların sonuçları göstermektedir ki; bu ilaçlardan hiçbirinin diğer bir ilaca ya da plaseboya üstünlüğü bulunmamaktadır (62,63). 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 (64,65). 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 (66). 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 savunulsada, endometriyoma için laparoskopik kistektomi uygulaması, rezidü over hacminde anlamlı düşüşe, dolayısıyla over rezervi ve fonksiyonunda azalmaya yol açmaktadır (67,68). 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 (69). 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 (70). 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 tanısal değerlendirme sırasında odak rezeksiyon/ablasyonunun yapılması önerilmektedir (18). 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 (66).

2.3.1.2.7 Tubal Nedenler

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 (71).

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 (72). İnfertilite, PID, endometriozis bulguları ile başvuran veya pelvik cerrahi geçirmiş hastalarda hidrosalpenks düşünülmelidir. Bu grup hastalarda tanı sıklığı %10 ile %30 arasında değişmektedir (72). 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 (73,74). Retrospektif sonuçların incelendiği bir meta-analizde gebelik oranlarının %50 azaldığı, spontan düşük oranının ise 2 kat arttığı gösterilmiştir (73).

2.3.1.3 Servikal ve İmmünolojik Nedenler

Çiftlerin %3-5’ inde infertilite nedeni olarak görülür. Servikal mukusun yapısı, sperm geçişini etkiler. Östrojen mukus üretimini artırırken, 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 pozitiftir (75). 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, sünme 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 (75). 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 bulunamamıştır (50). İnfertil kadınlarda otoantikör oranı fertil kadınlardan çok daha fazla bulunmuştur (%15-45'e karşın %1-4). İmmünolojik infertilite yönünden değerlendirmek için, antisperm antikorların tanısında çok çeşitli testler mevcuttur (sperm aglütinasyon, sperm kompleman bağımlı immobilizasyon, mixed aglütinasyon testleri). Ancak bu testlerin infertilite tedavisindeki yeri tartışmalıdır (76).

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 (19).

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 (18).

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 (77).

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 (78).

Klas III Müllerian Anomaliler (Uterus Didelphys): Klas III müllerian anomaliler spekulum muayenesinde iki hemiserviks görülmesiyle kolayca tanınabilirler ve olguların çoğunda longitudinal vaginal septum saptanır (78).

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 (77).

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 (79).

Klas VI Müllerian Anomaliler (Arkuat Uterus): Klas VI müllerian anomaliler arkuat uterus olgularını kapsar. Genellikle klinik ve reproduktif sorun oluşturmazlar (79).

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 (80). DES e maruz kalmış T şeklinde ya da hipoplastik uterusu cerrahi tedavi önerilmez. Bu kadınların IVF tedavi sonuçları genellikle kötüdür. İmplantasyon oranları düşüktür (81). Uterin anomaliler Amerikan Fertility Society (AFS)'nin 1988 sınıflandırmasına göre Tablo5'de belirtilmiştir (82).

Tablo 5. Müllerian anomalilerin sınıflandırılması (82).

Klas I (agenezis/hipoplazi)	Vaginal
	Servikal
	Fundal
	Tubal
	Kombine
Klas II (unikornuat)	Kominikan
	Nonkominikan
	Kavitesiz
	Horn'suz
Klas III (didelphys)	
Klas IV (bikornuat)	Komplet

	Parsiyel
Klas V (septat)	Komplet
	Parsiyel
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 (83). 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 (84). Endometrial polip, prevalansı %3-5 olarak bilinse de, infertilitesi olan kadınlarda asemptomatik endometrial polip görülme sıklığının %10'lara kadar çıkabileceği bildirilmiştir (85). 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 (86).

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 (87). Reprodüktif 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 (87). 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 (88-90)

-
- 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 İnfertilite

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 (7,8). Açıklanamayan infertilitede olası etyolojiler Tablo 11' de belirtilmiştir.

Tablo 7. Açıklanamayan infertilitede olası etyolojik faktörler (7,36,91,92)

-
- *Antagonist servikal sekresyonlar
 - *Erken embriyonel implantasyonda defektif endometrial reseptivite
 - *Anormal tubal siliyal aktivite
 - *Defektif ovum pick-up mekanizması
 - *Luteinize unrüptüre follikül sendromu
 - *Ek hormon anormallikleri, örnek. Luteal faz defekti
 - *Bozulmuş oosit ve/veya sperm fertilizasyon kapasitesi
 - *Minimal veya orta düzeyde endometriozis
 - *İmmünolojik faktörler
 - *Bozulmuş peritoneal makrofaj aktivitesi
 - *Bozulmuş peritoneal sıvı antioksidan fonksiyonu
 - *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 antisperm antikor(ASA) varlığının tesbiti ve laparoskopi seçilmiş vakalarda çalışılabilmektedir (9). 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 (10). Açıklanamayan infertilite olgularında tedavi yaklaşımları; Bekle-gör, Oİ, Oİ+IUI, 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 (18).

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 (19). 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 (19).

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 (93). 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 (93). 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-epiandrosteronsülfat) de değerlendirilir (94).

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 uterus 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 (8).

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 (92). 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 (92).

Şekil 3. Normal bir HSG görüntüsü (95)



2.4.1.5 Laparoskopji

Tubal ve peritoneal hastalıkların tanısında “altın standart” laparoskopidir. Laparoskopji sırasında bütün pelvik organlar, subseröz ve intramural myomlar, peritubal ve periovarian adhezyonlar ve endometriozis olup olmadığı görülür. HSG’deki anormal bulguların doğruluğunun saptanması için laparoskopji uygulanmalıdır. Laparoskopji 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 (9). Ayrıca gelişmiş optik ve büyütme sistemi ile operatif cihazlar yardımıyla tubal obstrüksiyon, pelvik adhezyon ve endometriozis tanısı konulup, aynı anda tedavi edilebilir (10).

2.4.1.6 Histeroskopi

Histeroskopi fertiliteye olumsuz etkisi olan intrauterin patolojilerin tanı ve tedavisinde kesin sonuç veren bir yöntemdir (18). 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 (92).

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 (10). 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 (10).

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 (96).

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 (18). Bu konu Dünya Sağlık Örgütü tarafından bir kitap halinde hazırlanmış ve dünyada en çok kullanılan referans kitap haline gelmiştir (97). Klasik semen analizi tablo 8' de verilmiştir.

Tablo 8. Klasik semen analizi (97).

Görünüm: Homojen, gri-opak

Viskozite: <2cm

Likefaksiyon süresi: <60 dk

Volüm: >1,5 ml

Ph: 7,2-8,0

Sperm sayısı: >15 milyon/ml

Total sperm sayısı: >39 milyon/ml

Total motilite: >% 40

(a)Hızlı ileri hareket: >% 25

Morfoloji: >% 20 WHO kriteri (>%4 Kruger strict kriteri)

Vitalite >% 50

Beyaz küre: <1 milyon/ml

İmmünobead test: Motil spermatozooların % 50'den azı immun 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 řu şekildedir.

- Normozoospermi: Referans deęerlerle tanımlanan normal ejakülat
- Oligozoospermi: Referans deęerden düşük sperm konsantrasyonu
- Asthenozoospermi: Hareketlilik için referans deęerden daha düşük deęer
- Teratozoospermi: Morfoloji için referans deęerden daha düşük deęer
- 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 (99).

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 (97). 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, aglütinasyonun varsa derecelendirilmesi, morfoloji ve yuvarlak hücrelerin sınıflandırılması incelenir (97).

Sayı; sperm 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 (98).

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 (98).

Kruger ve arkadaşları (99) 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 (100) 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 (101).

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 (102).

2.4.2.4 Post-ejakulatuar İdrar 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 düşünölmelidir. Hipogonadizm ve bilateral konjenital vaz agenezisi tanısı ekarte ediliyorsa retrograd ejakulasyon tanısını koymak için postejakulatuar idrar analizi yapılmalıdır. Post ejakulatuar idrar analizinde sperm görölməsi aspermili veya azospermili bir hastada retrograd ejakulasyon tanısını koydurur. Ancak henüz idrarda en az kaç sperm görölməsi gerektiği konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Genel kabul her sahada 5-10 sperm görölməsi yeterlidir (98).

2.4.2.5 Ultrasonografi

Transrektal USG: Post-ejakulatuar idrar analizinde sperm görölmeyen, 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 düşöndürür (98).

Skrotal ultrasonografi: Varikosel, spermatosel, vaz yokluğu, epididimal endurasyon ve testiküler kitle gibi çeşitli skrotal patolojiler palpasyon ile saptanabilir. Palpasyonun çok kesin bilgi vermediği testiküler kitle veya subklinik varikosel varlığını ortaya koymak için skrotal ultrasonografi yapılmalıdır(98).

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 (103). 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 (98) Anti-sperm antikor testleri: Normalde testis ile kan arasında bir bariyer vardır ve bu bariyer spermlerin immün sisteme maruz kalmasını önler. ASA oluşumu için risk faktörleri; duktal obstrüksiyon, önceki genital enfeksiyonlar, testiküler travma, önceden yapılmış vazovazostomi veya vazoepididimostomidir (104). 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 (104).

2.4.2.7 Genetik

Erkek infertilitesinin %40'nın nedeni bilinmemekle birlikte, genetik faktörler bu nedenler arasında önemli bir yer tutmaktadır (105). Sayısal ve yapısal kromozomal düzensizliklere, sebebi bilinmeyen oligozoospermik ve azoospermik olgularda sık rastlandığı bilinmektedir (104). Yapılan çok sayıda çalışmada oligozoospermik ve azoospermik olgularda kromozomal düzensizlik oranı %2,1-10,3 arasında verilmektedir (106,101). 94465 yenidoğan erkek çocukta yapılan sitogenetik analiz sonucunda kromozomal düzensizlik oranı %0,38 (%0,14 gonozomal, %0,25 otozomal) olarak bildirilmiştir (101). Bir başka çalışmada ise

oligozoospermik olgularda kromozomal düzensizlik oranı %6 verilirken, azoospermik olgularda bu oran %19,6 olarak bildirilmiştir (102).

2.5.İnfertil Çiftlerde Tedavi Yaklaşımları

2.5.1. Ovulasyon İndüksiyonu

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 (18). Ovulasyon indüksiyonunda klomifen sitrat, tamoksifen, aromataz inhibitörleri, gonadotrop hormonlar, HMG, uFSH, recFSH ve LH kullanılan ajanlardandır. En sık kullanılan ajan klomifen sitrattır. Hastaya adetın 3-5. günleri medikal tedavi başlanır (19). 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 İnseminasyon

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 (108-110). 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 9'de gösterilmiştir.

Tablo 9. IUI endikasyonları (18)

-
- *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 (111). Randomize çalışmalar klomifen sitrat (CC) veya tek başına IUI'nin etkin olmadığı ya da sınırda yarar sağladığını gösterdi (112,113). 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 (114). Bu çalışmada KOH+IUI'nin diğerlerine göre gebelik oranını anlamlı olarak 2-3 kat artırdığı saptanmıştır. IUI başarısını etkileyen faktörler tablo 10' de gösterilmiştir.

Tablo 10. IUI başarısını etkileyen faktörler (18)

*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(115). HCG uygulama gününde matür folikül sayısının artması IUI başarısını artırır. HCG gününde matür folikül sayısının >3 olması durumunda gebelik hızı 2-3 kat artar (116). İnfertilite süresi arttıkça IUI başarısı düşer. Literatürde; >4 yıl infertilite süresinde IVF öneren yayınlar mevcuttur(117). Endometrial kalınlığın IUI başarısı üzerine etkisi konusunda tartışmalı veriler olmasına rağmen IUI başarısı için optimal endometrial kalınlığın 8-15mm olmasını öneren yayınlar mevcuttur (117). Merviel ve ark yaptığı çalışmada yumuşak kateter ile gebelik oranı %15 iken sert kateterde %7 olarak bulunmuştur (117). Khalil ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada total motil sperm sayısı >5 milyon olan çiftlerde IUI başarısının daha iyi olduğunu bildirmişlerdir(118). Yapılan bir çalışmada gebeliklerin %80'i ilk 3 siklusta elde edilmiştir(117). 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 (18).

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 (18). İnvitro fertilizasyon-Embriyo Transferi: Çeşitli ajanlarla ovulasyon indüksiyonunu takiben oositlerin alınması, laboratuarda fertilizasyonunu takiben oluşan embriyonun uterusu transservikal yerleştirilmesi işlemidir (92,54,119). 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 (92,120,121,122).

Zigot İntrafallopian Transfer (ZIFT): Chen tarafından 1986 yılında önerilmiş bir tekniktir. Bu teknikte zigot tuba uterinalara transfer edilir (99,119). Şiddetli erkek infertilitesinde yukarıda sayılan yöntemler yetersiz kalmıştır. Şiddetli erkek infertilitesinde ve konvansiyonel IVF uygulamalarında sonuç alınamayan durumlarda kullanılmak üzere mikromanüplasyon teknikleri şunlardır (99). Subzonal Sperm İnsemination (SUZI): Spermelerin zona pellicuda bariyerini aşarak direk olarak perivitellin aralığa bırakılmasıdır (99,54,123). İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu: Tek bir spermin çok ince bir pipet yardımıyla oosit sitoplazmasına enjekte edilmesidir (121,124,125). ICSI'de kullanılan spermeler 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 (126). 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 (99). 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 (127). IVF teknikleri kullanılarak daha fazla sayıda hareketli spermin 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 spermlerinin kullanılmasıdır. Radyoterapi ve kemoterapi sıklıkla geri dönüşümsüz azoospermiye yol açar (19). 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 11) (126).

Tablo 11. Dutch Society of Obstetrics an Gynecology; IVF-ICSI endikasyonları (126)

TUBAL PATOLOJİ	<ul style="list-style-type: none"> • Tubal cerrahi gerçekçi bir alternatif değilse
	<ul style="list-style-type: none"> • Tubal oklüzyon olmadan fonksiyon bozukluğu olması veya tubal cerrahiden sonra 2 yıl veya daha fazla zaman geçmesine rağmen gebelik oluşmamışsa IVF denenebilir.
	<ul style="list-style-type: none"> • Kadın yaşı ileri ise daha kısa bir zaman sonra da IVF-ICSI yapılabilir.
AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE	<ul style="list-style-type: none"> • 3 yılı aşkın infertilite varsa, kadın yaşı 36'dan fazla ise IVF-ICSI uygulanabilir.
ERKEK FAKTÖRÜ	<ul style="list-style-type: none"> • Total Motil spem sayısı (TMS)< 1 milyon ise ICSI
	<ul style="list-style-type: none"> • TMS>1 ve <10 milyon ise, 2 yılı aşkın infertilite varlığında IVF yapılabilir.
	<ul style="list-style-type: none"> • TMS>10 milyon ise açıklanamayan infertilite gibi tedavi edilir.
ENDOMETRİOZİS	<ul style="list-style-type: none"> • Hafif orta olgular açıklanamayan infertilite gibi tedavi edilir.

	<ul style="list-style-type: none"> • Ciddi olgular tubal patoloji gibi tedavi edilir.
SERVİKAL FAKTÖR- İMMÜNOLOJİK İNFERTİLİTE	<ul style="list-style-type: none"> • 2 yılı aşkın infertilite olgularında IVF uygulanabilir. Bayan yaşı 36'nın üzerinde ise daha erken IVF'e gidilmelidir.
HORMONAL BOZUKLUKLAR	<ul style="list-style-type: none"> • Anovulatuvarlarda 12 siklus O.İ denenmiş ama başarısız olunmuşsa

2.5.3.2. İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

Tek bir spermın 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 (129). 1978'de elde edilen ilk IVF bebeği ile, tubal faktör nedeniyle infertil olan çiftlere döllenme olasılığı sağlanmıştır. Bununla beraber IVF yapılmasına karşın fertilizasyon başarısızlığına bağlı olarak gebelik elde edilemeyen önemli sayıda hastalarda fertilizasyonu sağlamak için çeşitli mikromanüplasyon teknikleri geliştirilmiştir. İnsan oositlerinde ilk ICSI uygulaması ilk kez Lazendorf ve arkadaşlarınca gerçekleştirilmiştir (129). ICSI kullanılarak ilk insan gebeliği Palermo ve arkadaşlarınca 1992'de bildirilmiş ve yardımcı üreme alanında yeni bir dönem başlamıştır (130). ICSI endikasyonları Tablo 12' de görülmektedir.

Tablo 12. ICSI endikasyonları (131)

-
- * Şiddetli oligo-astheno-teratozoospermi
 - * Geçirilmiş başarısız IVF öyküsü
 - * Antisperm antikorlar
 - * Ejakulatuvar disfonksiyonlar (elektroejakülasyon, retrograd ejakülasyon)
 - * Bilateral vas deferenslerin konjenital yokluğu
 - * Bilateral ejakulatuvar duktus obstrüksiyonu
 - * Young sendromu
 - * Testiküler yetmezlik nedeniyle (matürasyon arresti, germ hücre aplazisi) azoospermi
 - * Başarısız vazovazostomi ve vazoepididimostomi sonrası
 - * Ejakulatta nekrozoospermi
 - * Fibroz nedeniyle epididimal sperm toplanamaması
 - * Globozoospermi (ICSI’de bile başarı oldukça düşük)
 - * 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 (132). 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 tanısal

amaçlı olarak kullanılmıştır (133). Aynı yıl Schoysman ve arkadaşları, obstrüktif azospermili bir olguda testis biyopsisi ile sperm elde ederek ICSI ile gebelik bildirmişlerdir (134).

Non obstrüktif azospermili olgularda, testiste sperm matür ya da immatür halde bulunabilir. Dolayısıyla bu olgularda TESE ya da TESA işlemine başvurulur. Obstrüktif azospermide ise, MESA veya PESA yöntemi ile sperm elde edilir. Testis biopsisinin infertil erkeklerin incelenmesinde ki önemi, 1940 lardan sonra dikkat çekmeye başlamıştır (135). 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 (136,137). 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 (138,139).

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 (18).

2.5.4.1.Tedavi Sonrası Başarı Oranları

Tablo13.Nedeni açıklanamayan infertil hastalarda uygulanan tedaviler ve ortalama siklus fekundabiliteleri (42).

*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 (40)

Anne yaşı, oosit ve embriyo kalitesi	Kötü over rezervi ve yaşa bağlı kromozomal Anöploidiler 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 etkenler
	Enfeksiyon
	İntramural fibroidler
	Hidrosalpinksler
	Endometriozis
Stimülasyon protokolleri ve kültür ortamlar	

2.6. HSP (Heat Shock Protein) Ailesi

Isı şok proteinleri, molekül kütlelerine göre bazı alt gruplara ayrılırlar. Bir grubun üyeleri sadece büyüklük yönünden değil, başka özellikleriyle de benzerlik gösterirler. Örneğin; HSP 60 ve HSP 70 aileleri, ister bakteri, ister küf, ister bitki veya hayvan hücresinde bulunsun benzer fonksiyonlar görürler ve bunların amino asit sıralanmaları %50'nin üzerinde benzerlik gösterir. Ve ayrıca HSP60 ve HSP70 E.R (endoplazmik retikulum) içindeki kalneksin ve mitokondri içindeki karetikulum proteinlerinin katlanmalarına yardımcı olurlar. HSP 70 VE HSP40 katlanmamış proteinleri yakalayıp bozunmasını engellerken, HSP60 ise bozunmuş proteinleri yakalayıp bu proteinlerin kimyasal enerjileri yardımıyla parçalanmasını sağlar (140). Isı şok proteinleri ailesinin en önemli özelliklerinden biri ökaryotlar ve prokaryotlarda evrim boyunca en iyi korunmuş protein olmalarıdır. En ilkel bakteriden, en karmaşık ökaryota kadar tüm canlılarda bulunur. (tek istisnai olgu *Hydra olygactaris*). Hücre içerisinde sürekli sentezlenen ve stres uyarımlı üyeleri bulunmaktadır. Biyoloji ve tıpta önemli bir araştırma konusu olan ısı şok proteinlerinin yapısının evrim boyunca büyük bir özenle korunduğu ve ısı şok cevabının insandan bakteriye kadar tüm canlılarda bulunduğu artık bilinmektedir (11). Isı şok proteinleri büyüme, farklılaşma, bölünme, hatta hücre ölümü dahil hücre metabolizmasının tüm evrelerinde hayati önem taşır. Isı şok proteinleri, pek çok mikrobik temsilcinin konakta immün cevap oluşturmada rol oynayan antijenlerdendir. Isı şok proteinlerine karşı gelişen immün cevaplar çapraz reaksiyonlar vasıtasıyla hücrenin kendisine karşı da (anti-self) reaksiyon oluşmasına neden olabilmektedir. Sağlıklı bireylerin, enfeksiyon veya herhangi bir şekilde strese maruz kalmış kendi hücrelerinden arınmak için, kendi ısı şok proteinlerine karşı immün cevap verebilme yeteneklerinden yararlanabildikleri ileri sürülmektedir. İşte bu yeteneklerin düzenlenmesindeki bozukluklar bazı oto immün hastalıklara yol açabilir. Isı şok proteinleri, immün cevapta hedef olmanın yanı sıra, antijen sunulmasında da önemli rol oynarlar (12). Isı şok proteinlerin önemi, diğer proteinlerle etkileşip onların fonksiyon ve yapılarını değiştirebilme özelliklerine dayanır. Bu proteinlerin bazı fonksiyonel özellikleri belirlenmiştir. HSP60 ve HSP70 ailelerinin bireyleri, hücre içi polipeptidlerin katlanma, açılma ve translokasyonunda olduğu kadar, oligomerik protein komplekslerin toplanma, birleşme ve ayrılmasında da önemli rol oynar. Bu grup stres proteinleri, sitoplazmik proteinleri açarak mitokondri, kloroplast veya endoplazmik retikuluma taşır ve bu organellerin içinde tekrar katlanmalarını ve gerekiyorsa oligomerik

kompleksler halinde birleşmelerini sağlarlar. HSP70 ailesinin hücredeki görevleri aşağıdaki gibi sıralayabilir:

Proteinlerin hücre içinde taşınmasına

Sitozol, endoplazmik retikulum, mitokondrideki proteinlerin katlanmasına

Kararsız proteinlerin yıkımına

Protein komplekslerinin çözünmesine

Protein agregasyonunun engellenmesine

Bozuk katlı proteinlerin yeniden katlanmasına

Apoptosise (programlı hücre ölümü) yardımcı olurlar (13).

2.6.1. HSP70 'in Yapısı

Hsp70, proteinlerin üç boyutlu yapıya erişmesini ve proteinlerin bu yapılarını korumasını sağlayan, türler arasında evrensel olarak bulunan önemli bir proteindir. Bu protein translasyon, membranlar arasında protein taşıma ve klatrin parçalanması gibi hücrel görevlerine ilaveten üçüncül yapılarına kısmi olarak erişmiş proteinlere bağlanıp agregasyonu önleyerek hücreleri stresten korur. Tüm bu farklı fonksiyonlar substratın proteine bağlanma ve salınmasına bağlı olarak düzenlenmiştir. Stresten koruma mekanizması deli dana, Creutzfeldt-Jacob, Gerstmann-Straussler-Schienenker, insomnia, kuru gibi çeşitli ölümcül nörodejeneratif hastalıkların engellenmesi için önemlidir. HSP70'ler üç farklı domainden oluşur; 44 kDa'lık ATPaz domain, 18 kDa'lık substrat bağlanma domain ve 10 kDa'lık C-terminali. Substrat bağlanması ATP hidrolizi ve nükleotid değişimi ile düzenlenerek nükleotit bağlayıcı bölgeye tutturulur ve katlanması sağlanır. Isı şok proteinleri stres faktörlerine cevap olarak prokaryotik ve ökaryotik canlılarda üretilir. Klamidyal infeksiyonların immun cevabında HSP70 proteininin rolü hakkında çok az bilgi mevcuttur. Dieterle ve arkadaşları yaptıkları çalışmada klamidyal ile ilişkili kronik salpenjit sonucu tubal oklüzyon oluşan infertil hastalarda, klamidyal HSP70 düzeylerinde anlamlı bir artış olduğunu gözlemlemişler.

2.7. Tümör Nekroz Faktörü alfa (TNF- α)

TNF- α , tümör nekrozis faktör- beta (TNF- β) ile uyarılmış makrofajlar tarafından sentezlenen 17 kDa ağırlığındaki bir polipeptittir (141). 17-kD ağırlığında bir proteindir. Birçok inflamatuvar ve otoimmün hastalığın patogeneziyle ilişkili olduğu düşünülen immün düzenleyici yanıtları da içeren çok sayıda biyolojik etkisi olan pleitropik bir sitokindir(142,143). TNF- α 'nın inflamasyon ve immünolojik reaksiyonlarda zamanlama, hedef hücre ve inflamatuvar reaksiyonun şiddetine bağlı olarak koruyucu veya patolojik rol oynadığına inanılmaktadır (142,144). Karaciğer, kas, barsak, akciğer ve deriyi içeren birçok dokuda TNF- α için yüksek afiniteli membran reseptörleri bulunmaktadır. Derideki reseptörlerin, epidermal ve endotelial hücrelerde ve dermal fibroblastlarda bulunduğu saptanmıştır (142,145). TNF- α 'nın ana kaynakları makrofajlar, aktive T lenfositler, keratinositler ve Langerhans hücreleridir (142,144). TNF- α çoğu sitotoksik lenfositlerin yüzeyinde eksprese edilir ve hedef hücrelerde in vivo olarak sitotoksik etkileri ile katkıda bulunarak apoptozu indükleyebilir. (142,143). biyolojik etkileri şunlardır;

1) TNF, lökositlere karşı endotel hücre yüzeyini adezyon molekülleri (ICAMI, NCAM-I ELAM-I gibi) aracılığı ile daha yapışkan hale getirerek damar endotel hücrelerinin yeni yüzey reseptörlerini eksprese etmelerine neden olur. TNF aynı zamanda nötrofillere de etki ederek endotel hücrelerinin yapışkan özelliklerini artırır.

2) TNF, enflamatuvar lökositleri özellikle nötrofilleri mikropları öldürecek şekilde aktive eder.

3) TNF, IL-1, IL-6, kemokinler ve TNF'nin kendisini üretmek üzere mononükleer fagositleri ve diğer hücre tiplerini uyarır. IL-6 ile sinerjik etki gösterir.

4) TNF, virüslere karşı interferon benzeri koruyucu etki gösterir. TNF'nin bu etkileri mikroplara karşı verilen enflamatuvar yanıtta önemlidir. Gonokokal enfeksiyonlar tubalarda silier hasar oluşturur. Bu hasarın oluşumu esnasında ölçülen TNF- α düzeylerinin hücre hasarı ile korele bir şekilde arttığı bulunmuştur. Bununla birlikte kadın infertilitesinde rol oynadığı düşünülmektedir (146).

2.8. IL-6 (İnterlökin-6):

IL-6 yaklaşık 26 kD'luk sitokin olup, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreler ile bazı aktive T hücreleri tarafından sentez edilirler (147,148). IL-6'nın reseptörü 60 kD'luk bağlayıcı bir protein ile 130 kD'luk sinyal ileten alt birimden oluşur. IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerinedir. Etkileri şunlardır;

1) IL-6, fibrinojen, hemopeksin, sistein proteinaz inhibitör, α 1 - antikomotripsin, α 2 - makroglobulin gibi akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur (147,149).

2) IL-6, B lenfositlerinin immunglobulin salınımı için bir kofaktör olarak rol oynar. Yani B lenfositlerinin ayrışım sıralamasının geç dönemlerinde B lenfositleri için büyüme faktörü olarak rol oynar.

Benzer şekilde malign plazma hücreleri için de (plasmositoma ya da myelom) büyüme hücreleri rolü oynar ve kendi kendine büyüyen plazmasitom hücreleri otokrin büyüme faktörü olarak IL-6'yı salgılar.

Bunlara ilaveten yapılan invitro çalışmalarda, IL-6'nın T hücreleri ve timositlerin kostimulatörü olarak görev yaptığı gösterilmiştir. IL-6 diğer sitokinlerle birlikte kemik iliği hemopoetik ana hücreleri için erken dönemde büyüme kofaktörü olarak etki gösterir.

IL-6 gp130 yoluyla proinflamatuvar ve antiinflamatuvar cevabın her ikisini yapabilir. IL-6 ekspresyonu çoğunlukla endometriyum epitelyal glandular hücrelerde lokalizedir ve mid-sekretuar faz esnasında bulunmuştur.

Blastokist implantasyonu esnasında IL-6'nın önemli rolü olduğu tanımlanmış. IL-6 eksik olan farelerde blastokist implantasyonunun azaldığı ve dolayısıyla fertilitayı de azalttığı gösterilmiştir.(150)

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Ocak 2010-Mart 2011 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı Polikliniğine başvuran açıklanamayan infertilitesi olan hastalar dahil edildi. Çalışma öncesi Harran Üniversitesi Etik Kurul onayı alındı. 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 olarak kabul edildi.

3.2. Grupların Oluşturulması

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar fertilitte özellikleri incelendikten sonra 2 gruba ayrıldı.

Grup 1: Bu grupta açıklanamayan infertilite tanısı almış olan 40 hasta çalışma grubu olarak belirlendi.

Grup 2: Bu grupta jinekolojik yakınmaları nedeniyle kliniğimize başvuran ve en az bir tane sağlıklı çocuğu olan ve adet gören 35 kişide kontrol gurubu olarak belirlendi.

3.3. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Sigara içen, alkol kullanan, geçirilmiş tubal cerrahisi olan, erken dönem gebelik kayıpları olan, kronik hastalıkları olan (Diyabet, hipertansiyon, hipertiroidi vb.) kronik ilaç kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.4. Demografik Bilgiler

Çalışmaya katılan tüm hastaların adı, soyadı, cinsiyeti, yaşı, kilosu, boyu, bel çevresi, kalça çevresi, dosya numarası, infertilite süresi, hormon profili değerleri, geçirilmiş operasyonu, ek hastalığı olup olmadığı, sigara içip içmediği, alkol kullanıp kullanmadığı ve ilaç kullanıp kullanmadığı kaydedildi.

3.5. Verilerin Toplanması

Çalışmaya katılan bütün kişiler çalışma hakkında bilgilendirildi ve onamları alındı. Daha sonra hastalardan açlık süresine bakılmaksızın kubital bölgeden antiseptik temizlik sonrası biyokimya tüpüne 5 cc venöz kan alındı. Bu örnekler Harran Üniversitesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında 5000 devirde santrifüj edilip -80 C de saklandı.

3.6.İnterlökin 6 Ölçümü

İL-6 ölçümünde eBioscience tarafından üretilen Human IL-6 Platinum Elisa kitleri kullanıldı. AntiİL-6 monoklonal antikolarıyla kaplı setler kullanılarak örnekler içindeki IL-6 ların ortamda reaksiyona girmeleri sağlandı.Oluşan renkli materyal 450 nm de spektrofotometrik olarak incelendi.Sonuçlar matematiksel model ile değerlendirilerek elde edildi.

3.7. TNF- α Ölçümü

TNF- α ölçümünde eBioscience tarafından üretilen Human TNF- α Platinum Elisa kitleri kullanıldı. Anti TNF- α monoklonal antikorlarıyla kaplı setler kullanılarak örnekler içindeki TNF- α ' ların ortamda reaksiyona girmeleri sağlandı. Oluşan renkli materyal 450 nm de spektrofotometrik olarak incelendi. Sonuçlar matematiksel model ile değerlendirilerek elde edildi.

3.8. HSP70 Ölçümü

HSP70 ölçümünde USCNK tarafından üretilen Instruction Manual kitleri kullanıldı. Anti HSP70 monoklonal antikorlarıyla kaplı setler kullanılarak örnekler içindeki HSP70'lerin ortamda reaksiyona girmeleri sağlandı. Oluşan renkli materyal 450 nm de spektrofotometrik olarak incelendi. Sonuçlar matematiksel model ile değerlendirilerek elde edildi.

3.9. İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçlar ortalama \pm standart sapma şeklinde sunulmuştur. Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özellikleri, TNF- α , IL-6 ve HSP70 değerleri student t testi ve Mann-Whitney U testi ile hesaplandı. IL-6 ile nedeni açıklanamayan infertilite grubu arasındaki korelasyon

Pearson korelasyon analizi ile ölçüldü. P değerinin 0.05 den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Elde edilen veriler incelendiğinde her iki grubun yaşları arasında fark olmadığı görüldü. Açıklanamayan infertil grupta yaş ortalaması 27.5 ± 3.0 , kontrol grubunun yaş ortalaması 27.7 ± 3.3 . Her iki grup arasında VKİ arasında istatistiksel fark izlenmedi. Çalışma grubunun ortalama infertilite süresi 6.3 ± 2.1 yıl olarak tespit edildi. Her iki grup arasında FSH, LH ve E2 yönünden istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. TNF- α ve HSP70 değeri nedeni açıklanamayan infertil grupta sırası ile 0.3 ± 0.4 pg/ml ($p>0.05$) ve 0.0 ± 0.0 pg/ml ($p>0.05$), kontrol grubunda sırası ile 0.2 ± 0.3 pg/ml ($p>0.05$) ve 0.0 ± 0.0 pg/ml ($p>0.05$) olup istatistiksel fark saptanmamıştır. IL-6 değeri nedeni açıklanamayan infertilitesi olan grupta 0.6 ± 0.8 pg/ml, kontrol grubunda 0.1 ± 0.3 pg/ml olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ($p<0.05$)

Tablo 15. Nedeni açıklanamayan infertilite ve fertil gruplarının demografik özellikleri,
TNF- α , IL-6 ve HSP70 değerleri

	Nedeni açıklanamayan İnfertil grup (S:40) (ortalama \pm SS)	Fertil Grup (S:35) (ortalama \pm SS)	<i>P</i>
Yaş (yıl)	27.5 \pm 3.0	27.7 \pm 3.3	0.80
VKİ (kg/m ²)	24.6 \pm 2.5	24.9 \pm 2.6	0.60
İnfertilite süresi (yıl)	6.3 \pm 2.1	-	
FSH (mIU/mL)	6.7 \pm 1.2	6.5 \pm 1.1	0.62
LH (mIU/mL)	4.8 \pm 1.2	4.6 \pm 1.2	0.50
E2(mIU/ml)	53.5 \pm 11.9	55.9 \pm 12.0	0.38
TNF- α (pg/mL)	0.3 \pm 0.4	0.2 \pm 0.3	0.52
IL-6 (pg/mL)	0.6 \pm 0.8	0.1 \pm 0.3	0.003
HSP70 (pg/mL)	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.32

VKİ: vücut kitle indeksi

TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa

IL-6: Interlökin 6

HSP70: Heat shock protein 70

5. TARTIŞMA

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 (83,90). 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 (HSG, ve/veya histeroskopi ve L/S) endometrial kavitenin durumu ile tubal potensin gösterilmesi ve 21. gün serum progesteron veya endometrial biyopsi ile ovulasyonun tesbitinin yeterli olduğu düşünülmektedir.(9). Isı şok proteinleri, molekül kütlelerine göre bazı alt gruplara ayrılırlar. Bir grubun üyeleri sadece büyüklük yönünden değil, başka özellikleriyle de benzerlik gösterirler. Örneğin; HSP60 ve HSP70 aileleri, ister bakteri, ister küf, ister bitki veya hayvan hücresinde bulunsun benzer fonksiyonlar görürler ve bunların amino asit sıralanmaları %50'nin üzerinde benzerlik gösterir. Ayrıca HSP60 ve HSP70 E.R (endoplazmik retikulum) içindeki kalneksin ve mitokondri içindeki karetikulum proteinlerinin katlanmalarına yardımcı olurlar. HSP70 ve HSP40 katlanmamış proteinleri yakalayarak bozunmasını engellerken, HSP60 ise bozunmuş proteinleri yakalayıp bu proteinlerin kimyasal enerjileri yardımıyla parçalanmasını sağlar . Isı şok proteinleri ailesinin en önemli özelliklerinden biri ökaryotlar ve prokaryotlarda evrim boyunca en iyi korunmuş protein olmalarıdır. En ilkel bakteriden, en karmaşık ökaryota kadar

tüm canlılarda bulunur. (tek istisnai olgu *Hydra olygactaris*). Biyoloji ve tıpta önemli bir araştırma konusu olan ısı şok proteinlerinin yapısının evrim boyunca büyük bir özenle korunduğu ve ısı şok cevabının insandan bakteriye kadar tüm canlılarda bulunduğu artık bilinmektedir (11). Isı şok proteinleri büyüme, farklılaşma, bölünme, hatta hücre ölümü dahil hücre metabolizmasının tüm evrelerinde hayati önem taşır. Isı şok proteinleri, pek çok mikrobik temsilcinin konakta immün cevap oluşturmasında rol oynayan antijenlerdendir. Isı şok proteinlerine karşı gelişen immün cevaplar çapraz reaksiyonlar vasıtasıyla hücrenin kendisine karşı da (anti-self) reaksiyon oluşmasına neden olabilmektedir. Sağlıklı bireylerin, enfeksiyon veya herhangi bir şekilde strese maruz kalmış kendi hücrelerinden arınmak için, kendi Isı şok proteinlerine karşı immün cevap verebilme yeteneklerinden yararlanabildikleri ileri sürülmektedir (12). Isı şok proteinlerin önemi, diğer proteinlerle etkileşip onların fonksiyon ve yapılarını değiştirebilme özelliklerine dayanır. HSP70 ailesi hücrede proteinlerin hücre içinde taşınmasına, sitozol, endoplazmik retikulum, mitokondrideki proteinlerin katlanmasına, kararsız proteinlerin yıkımına, protein komplekslerinin çözünmesine, protein agregasyonunun engellenmesine, bozuk katlı proteinlerin yeniden katlanmasına ve apoptosise (programlı hücre ölümü) yardımcı olurlar (13). HSP70, proteinlerin üç boyutlu yapıya erişmesini ve proteinlerin bu yapılarını korumasını sağlayan, türler arasında evrensel olarak bulunan önemli bir proteindir. Bu protein translasyon, membranlar arasında protein taşıma ve klattrin parçalanması gibi hücreysel görevlerine ilaveten üçüncül yapılarına kısmi olarak erişmiş proteinlere bağlanıp agregasyonu önleyerek hücreleri stresten korur. Tüm bu farklı fonksiyonlar substratın proteine bağlanma ve salınmasına bağlı olarak düzenlenmiştir. Streten koruma mekanizması deli dana, Creutzfeldt-Jacob, Gerstmann-Straussler-Schienker, insomnia, kuru gibi çeşitli ölümcül nörodejeneratif hastalıkların engellenmesi için önemlidir. (14). Sperm/yumurta birleşmesinin potent inhibitörü olan germ hücresine özgü sulfoglikolipid bağlayıcı proteinininin (SLIP1) immünolojik olarak stres proteinlerinin ısı şok proteini HSP70 ailesiyle ilişkili olduğunu ve HSP'lerinin erkek germ hücrelerinde yüzey antijeni olduğu bilinmektedir . Nitrik oksidin in vitro ortamda rat preovulatuvar foliküler apoptozisini HSP70 ekspresyonunun stimülasyonu ve Bax ekspresyonunun baskılanması yoluyla önlemektedir (15). HSP70in infertil grupta over ekspresyonu anlamlı bulunması ($p<0,001$), endometriozis varlığı ile ilgili olsun veya olmasın açıklanamayan infertilitenin etiyolojisiyle alakalı stres yanıtı olabileceğini düşündürmektedir.(151). Bizim kendi çalışmamızda açıklanamayan infertilitesi olan ve fertil olan gruplarda HSP70, TNF- α ve IL-6 düzeylerine bakıldı. Elde edilen veriler incelendiğinde TNF- α ve HSP70 değeri nedeni açıklanamayan infertil grupta sırası ile 0.3 ± 0.4 pg/ml ve 0.0 ± 0.0 pg/ml , kontrol grubunda sırası ile 0.2 ± 0.3 pg/ml

($p > 0.05$) ve 0.0 ± 0.0 pg/ml ($p > 0.05$) olup istatistiksel fark saptanmamıştır. (istatistik tablosu). IL-6 değeri nedeni açıklanamayan infertilitesi olan grupta 0.6 ± 0.8 pg/ml, kontrol grubunda 0.1 ± 0.3 pg/ml olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ($p < 0.05$). Isı şok proteinlerinin özellikle HSP70'in ekspresyonu enfeksiyon ve muhtemelen onkojenik dönüşümün fiziko-biyokimyasal etkilerine verilen yanıtla artmaktadır ve biyolojik sistemin stres altında olduğunu gösteren iyi bir belirteçtir.(151). Dieterle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klamidyaya ilişkili tubal oklüzyonu olan kronik salpenjit ve/veya salpenjitis istmik nodosa olan olgularda rekombinant klamidyal HSP70 proteinine karşı serum IgG antikorlarının yaygınlığını ve rekombinant klamidyal HSP60 proteinlerine karşı IgG ve IgA antikorlarının yaygınlığını değerlendirmişler. Tubal oklüzyonu olan salpenjitis istmik nodosa ve/veya kronik salpenjiti olan hastalarda klamidyal serum IgG ve IgA antikor titreleri tubal oklüzyonu olmayan hastalardan daha yüksek bulmuşlar. Böylece klamidyal HSP60 ve HSP70'e karşı oluşan serum antikorlarının varlığı klamidyal antijenlere karşı oluşan antikorlardan bağımsız olmadığını bulmuşlar. Sonuç olarak klamidyal HSP60 ve HSP70 e karşı oluşan serum IgG antikorlarının varlığı ve klamidyal antijenlere karşı serum IgG antikor titreleri arasında ilişki olmadığını bulmuşlar. Fakat klamidyal HSP60 a karşı oluşan serum IgA antikorlarının seviyesi arasında bir ilişki bulmuşlar. Bu sayede klamidyal HSP60'ın klamidyaya nedenli kronik salpenjit ve tubal oklüzyonlarda rol oynayabileceğini düşünmüşler. Srivastava ve arkadaşlarının klamidyaya enfeksiyonu olan kadınlarda infertilite sebebini araştırmışlar. Yapılan çalışmada klamidyaya pozitif fertil ve infertil kadınlarda klamidyal HSP60-HSP10 , İnterferon gama, IL-10 ve TNF- α değerlerini karşılaştırmışlar. TNF- α değerinin yüksekliğini anlamlı bulmuşlar. Klamidyaya tarafından salgılanan HSP60 ve HSP10 servikal mononükleer hücreler tarafından İnterferon gama, IL-10 ve TNF- α salgılanmasına sebep olur. Artmış olan TNF- α değerinin mukozal bağışıklık üzerine olumsuz etkileri olduğundan dolayı infertiliteye sebep olduğunu düşünmüşler (152). Hirotaka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Donazol kullanan adenomyozisli ve endometriyozisli hastalarda ve kontrol grubunda HSP70 in düzeylerine bakmışlar. Sonuç olarak HSP70 düzeylerinin adenomyozisli ve endometriyozisli grupta anormal derecede yüksek olduğunu bulmuşlar. HSP70 düzeylerindeki bu yüksekliğin adenomyozis ve endometriyozis patogeneğinde rol oynayabileceğini düşünmüşler. (153) Witkin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada primer ve sekonder infertil kadınlarda klamidyal HSP60 ve klamidyal IgA düzeylerine bakmışlar. Bu düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulup, IVF başarısızlığı ile koorele olabileceğini düşünmüşler.(154). Claman ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada klamidyal HSP60 antikorlarının tubal nedenli infertilite tanısındaki rolünü araştırmışlar. Hasta

ve kontrol grubu arasındaki klamidyal HSP60 seviyeleri arasında anlamlı fark bulmuşlar. Sonuç olarak tubal nedenli infertilite araştırılırken klamidyal HSP60 düzeylerine bakılmasının yararlı olabileceğini düşünmüşler.(155). Demir ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada nedeni açıklanamayan infertil hastalarda IL-6 ve TNF- α düzeylerine bakmışlar. Çalışmaya 45 nedeni açıklanamayan infertil hasta ve 44 fertil hasta alınmış. Çalışma sonucunda nedeni açıklanamayan infertil hastalardaki IL-6 seviyesi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş. Bunun yanında her iki grup arasındaki TNF- α seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulmamışlar. Nedeni açıklanamayan infertil hastalardaki IL-6 seviyelerinin yüksek oluşunun infertilite patogenezinde rol oynayabileceğini düşünmüşler. (155). Bu sonuçlar bizim çalışmamızla uyumludur Bizim çalışmamızda nedeni açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda HSP70, TNF- α ve IL-6 değerlerine baktık. Sadece IL-6 değerini anlamlı şekilde yüksek bulduk. Bulduğumuz sonuçlar literatürü desteklemektedir.

6.SONUÇ

Özetle, elde ettiğimiz veriler ışığında nedeni açıklanamayan infertilite ile HSP70 ve TNF- α serum değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi. Bununla birlikte açıklanamayan infertilite ile serum IL-6 değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olduğu bulundu. Buna istinaden açıklanamayan infertilitesi olan olguların etiolojisinin araştırılmasında IL-6 düzeylerine bakılmasını yararlı olabileceğini ancak bunun doğrulanması için daha büyük vaka serileri içeren çalışmalara ihtiyaç duyulacağı kanısındayız.

7. KAYNAKLAR

1. Cramer DW, Walker Am, Schiff I. Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy. *Fertil Steril* 1979; 32: 80-86.
2. Maroulis GB, Effect of aging on fertility and pregnancy. *Seminars Reprod Endocrinol* 1991; 9:165.
3. Gosden RG, Maternal age :a major factor affecting the prospects and out come of pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 1985; 45: 442.
4. 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.
5. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 1996; 65:503-9.
6. 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.
7. Templeton AA, Penney GC. The incidence, characteristics, and prognosis of patients

whose infertility is unexplained. *Fertil Steril* 1982;37:175-182.

8. Rogerson L, Bates J, Weston M, Duffy S. A comparison of outpatient hysteroscopic with saline infusion hysterosonography. *BJOG* 2002;109: 800-804.

9. 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.

10. De Kretser DM. Male infertility, *Lancet* 1997;787-789.

11. De Maio A. Heat shock proteins: facts, thoughts, and dreams. *Shock* 1999 ; Clark JI.

12. Korber P, Stahl JM, Nierhaus KH. A ribosome associated heat shock protein. *EMBO J* 2000 163(2):495–506.

13. Clark JI, Muchowski PJ. Small heat shock proteins and their potential role human disease. *Curr Opin Biol* 2000

14. Tutar Y Heat shock proteins, substrate specificity and modulation of function. *Protein Pept Lett.* 2006;13(7):699–705.

15. Yoon SJ, Choi KH, Lee KA. Nitric oxide-mediated inhibition of follicular apoptosis is associated with HSP70 induction and Bax suppression. *Mol Reprod Dev.* 2002 Apr;61(4):504-10.

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

17. Hoff JD, Quigley ME, Yen SS. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57(4):792-6.

18. Speroff L, Glass N.H. Kase R.G. Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility. 7th edition. 2007: 84-1133.
19. Adashi E. Y, Hillard P.A. Infertility. *Novac Gynecology* 1998; 918-925.
20. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect: The sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril* 1994; 62:54.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Loy R, Seibel MM. Evaluation and therapy of polycystic ovarian syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1988;17:785-813.
25. 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.
26. 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.
27. 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.

28. 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.
29. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165-1174.
30. 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
31. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604-606.
32. Conway GS, Kaltass G, Patel A. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *FertilSteril* 1996;65:337-341.
33. Devroey P, Fauser BC, Diedrich K. Approaches to improve the diagnosis and management of infertility. *Hum Reprod Update* 2009;15:391-408.
34. Musich J, Behrman S. Surgical management of tubal obstruction at the uterotubal junction. *Fertil Steril* 1983; 40: 423-440.
35. Krynicki E, Kaminski P, Symanski R. Comparison of hysterosalpingography with laparoscopy and chromopertubation. *J Am. Assoc. Gynec. Laparoscopy* 1996;3:22-23.
36. Grainger DA. Incidence and causes of pelvic adhesions. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America* 1994; 5:391-404
37. 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.

38. 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.
39. 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.
40. Bolarinde Ola, Tin-Chiu Li. İn-vitro fertilizasyonu takiben implantasyon başarısızlığı, Current Opinion in Obstetrics and Gynecology (Türkçe Baskı) 2006; 18:440-445.
41. 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
42. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cdars MI, Falk RJ, Peterson EP, Siteinkampf MP. Efficacy of treatment for unexplained infertility. Fertil Steril 1998; 70:207.
43. Nikolaou D, Templeton A. Early ovarian ageing : a hypothesis: Detection and clinical relevance. Hum Reprod 2003; 18:1137.
44. Duffy JM, Johnson N, Ahmad G, Watson A. Postoperative procedures for improving fertility following pelvic reproductive surgery. Cochrane Database Syst Rev 2009.
45. 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.
46. Hassan WA, Darwish AM. Impact of pulmonary tuberculosis on menstrual pattern and fertility chest. 2009;136:326.
47. 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.
48. The practice Committee of the American Society for reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. Fertil Steril 2004;82:40-45

49. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC. Heritable aspects of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137:327-331.
50. Guidice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789-1799.
51. Koninckx PR, Meulaman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis a progressive disease, whereas deeply infiltration endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55:759-765
52. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* 1990;53:978-983.
53. Barlow DH, Glynn CJ. Endometriosis and pelvic pain *Baillieres. Clin Obstet Gynaecol* 1993;7:775-790.
54. Sigman M. Assisted Reproductive tecnics and Male infertility. *The Urologic Clinics of North America* 1994; 21, 505-515.
55. Mahutte NG, Arici A. New advances in the understanding of endometriosis related infertility. *JReprod Immunol* 2002;55:73-83.
56. Naples JD, Batt RE, Sadigh H. Spontaneous abortion rate in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1981;57:509-512.
57. Olive DL, Franklin RR, Gratkins LV. The association between endometriosis and spontaneous abortion. A retrospektif clinical study. *J Reprod Med* 1982;27 :333-336.
58. Wheler JM, Johnston BM, Malinak LR. The relationship of endometriosis to spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1983;39:656-660.
59. Kim AH, Adamson GD. Surgical treatment options for endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42:633-644.
60. Winkel CA. Combined medical and surgical treatment of women with endometriosis.

Clin Obstet Gynecol 1999;42:645-63.

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

62. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. N Engl J Med 2001; 345:266-275.

63. 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.

64. Simon C, Gutierrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarin JJ, Remohi J, Pellicer A. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from *in-vitro* fertilization and oocyte donation. Hum Reprod 1994; 9:725-729.

65. 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.

66. 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

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

68. 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.

69. 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.

70. 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.

71. Lee A, Ying YK, Novy MJ. Hysteroscopy, hysterosalpingography and ostial polyps in infertility patients. *J Reprod Med.* 1997;42:337-341.

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

73. 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.

74. 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.

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

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

77. Buttram VC. Mullerian anomalies and their management. *Fertil Steril* 1983;40:159-163.

78. Zanetti E, Ferrari LR, Rossi G. Classification and radiographic features of uterine malformations: Hysterosalpingographic study. *Br J Radiol* 1978; 51:161-170.

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

80. 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.

81. 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.

82. 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.

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

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

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

86. 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.

87. Bernard Jegou, Charles Pineau, Jorna Toppari. Spermatogenesis *in vitro* in mammals. Cambridge University Press 2002;3-25.

88. 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

89. 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.

90. 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.

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

92. 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.

93. 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.

94. 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.

95. Yıldırım M. Histerosalpingografi ve İnfertilite Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 1991, 1:2-13.

96. 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.

97. Günalp S, Aktan E, Yücel A (eds). WHO laboratuvar el kitabı: insan semeni ve sperm servikal mukus etkileşimi değerlendirilmesi. Ankara 2010; 6-62.

98. Kışnişçi 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.

99. 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 *vitro* fertilization. Fertil Steril 1986;46:1118-1123.

100. 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.
101. Vann 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.
102. Chandley A.C. Chromosomal basis of human infertility. *Br Med Bull* 1979; 35:1-186.
103. 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.
104. Chandley A. Chromosome anomalies and Y chromosome microdeletions as casual factors in male infertility. *Hum. Reprod* 1998; 13, 45-50.
105. De Kretser DM. Male infertility. *Lancet* 1997; 349:787-790.
106. 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.
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. Van Voorhis BJ, Stovall DW, Allen BD, Syrop CH. Cost- effective treatment of the infertile couple. *Fertil Steril* 1998;70:995-1005.
109. Philips Z, Barraza –Llorens M, Posnett J. Evaluatin of relative cost-effectiveness of treatments for infertility in the UK. *Hum Reprod* 2000;15:95-106.
110. Goverde AJ, Mc Donnel 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.

111. 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.

112. Dodson WC, Haney AF. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril* 1991;55:457-467.

113. Collins JA, Milner RA, Rowe TC. The effect of treatment on pregnancy among couples with unexplained infertility. *Int J Fertil* 1991;36:140-152.

114. Guzick 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.

115. 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.

116. 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.

117. 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.

118. 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.

119. Van Steirtegham A, Lice J, Nagy Z. Use of assisted fertilization. *Hum Reprod*

1993;8: 1784-1788.

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

121. 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.

122. Testart J, Plachot M. World Colloborative report on IVF-ET and GIFT: 1989 results *Hum Reprod* 1992; 72:362-367.

123. Gürbüz R. İnfertilite ile ilgili kavramlar ve infertilite sebepleri . Bölüm: 2. Erkek infertilitesi (Yaklaşım ve tedavi), İstanbul 1994, 23-25.

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

125. Oehninger S, Weeck L, Lazdendorf S. İntracytoplasmic sperm injection: achivement 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.

126. Tıraş MB, Aybar F. İnvitro Fertilizasyon (IVF)-intrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu (ICSI) Endikasyonları. *Türkiye Klinikleri, J Surg Med Sci* 2006; 2:37-41.

127. 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.

128. 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.

129. Lazendorf S, Maloney M, Ackerman S, Acosta A, Hodgen G. Fertilizing potential of

- acrozome-defective sperm following microsurgical injection into eggs. *Gamete Res* 1998;19:329-337.
130. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340: 17-18.
131. 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.
132. Willott GM. Frequency of azoospermia. *For Sci Inter* 1982; 20:9-10
133. 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.
134. Schoysman R, Vanderzwalmen p, Nijs M, Segal L, Segal-Bertin G, Geerts L. Pregnancy after fertilisation with human testicular spermatozoa. *Lancet* 1993;342:1237.
135. Charney CW. Testicular biopsy: its value in male sterility. *JAMA* 1940; 115: 142-149.
136. Jarrow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient, *J. Urol* 1989; 142: 62-65.
137. 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.
138. 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.
139. 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.

140. Tutar Y., 2003 Structure function studies with the cAMP Receptor Protein of E. Coli. Lubbock, TX., Doktora tezi.

141. Money DP, O'Reilly, Gamelli RL. Tumor necrosis factor and wound healing. *Ann Surg.* 1990; 211: 124-9.

142. Erdem MT, Gulec AI, Kiziltunc A, ve ark. Increased serum levels of tumor necrosis factor alpha in lichen planus. *Dermatology* 2003; 207: 367-70.

143. Sklavounou A, Chrysomali E, Scorilas A, et al. TNF-alpha expression and apoptosis-regulating proteins in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 370-5.

144. Jacob CO. Tumor necrosis factor alpha in autoimmunity. *Immunol Today* 1992; 13: 122-5.

145. Wakefield PE, James WD, Samlasko CP, et al. Tumor necrosis factor. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 675-85.

146. Moraler P, Reyes P, Vargas M. Infection of Human Fallopian Tube Epithelial Cells with *Neisseria gonorrhoeae* Protects Cells from Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Apoptosis *INFECTION AND IMMUNITY*, June 2006, p. 3643–3650

147. Nororiha IL, Niemir Z. Stein H, Waldher R. Cytokines and growth factors in renal disease: *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10: 775-786

148. Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. *Cellular and Molecular Immunology Philadelphia: WB Saunders Company.* 1994 : 240-261.

149. Kishimoto T. The biology of interleukin - 6 :*Blood* 1989, 74 :1-10.

150. Mohan Singh, Parvesh Chaudhry and Eric Asselin Bridging endometrial receptivity and implantation: network of hormones, cytokines, and growth factors *Journal of Endocrinology* (2011) 210, 5–14

151. Nip MM, Miller D, Taylor PV, Gannon MJ, Hancock KW. Expression of heat shock protein 70 kDa in human endometrium of normal and infertile women. *Hum Reprod.* 1994 Jul;9(7):1253-6.

152. Pragya Srivastava¹, Rajneesh Jha¹, Sylvette Bas², Sudha Salhan³. Infertile women, cells from *Chlamydia trachomatis* infected site release higher levels of interferon-gamma, interleukin-10 end tumor necrosis factor-alpha upon heat shock protein stimulation than fertile women *Reproductive Biology and Endocrinology* 2008, 6:20 doi:10.1186/1477-7827-6-20

153. Hirotaka Ota, Shinichi Igarashi, Junichi Hatazawa, Toshinobu Tanaka Distribution of heat shock proteins in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis *FERTILITY AND STERILITY* Vol. 68, No.1, July 1997

154.S.S. Witkin Immunity to Heat Shock Proteins and Pregnancy Outcome *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* 7:35-38 (1999)

155. Paul Claman, Lisa Honey, Rosanna W. Peeling, Peter Jessamine, Baldwin toy. The presence of serum antibody to the chlamydial heat shock protein (CHSP60) as a diagnostic test for tubal factor infertility.

156. Bulent Demir¹, Suleyman Guven², Emine Seda Guvendag Guven³, Yildiz Atamer⁴, Talip Gul⁵. Serum IL-6 Level May Have Role in the Pathophysiology of Unexplained Infertility *American Journal of Reproductive Immunology* 62 (2009) 261–267