



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

**AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTEDE OLASI RİSK
FAKTÖRÜ OLARAK HEREDİTER TROMBOFİLİNİN
YERİ**

Dr. Fikriye Işıl ADIGÜZEL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yard. Doç. Dr. İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK

ADANA-2012



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

**AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTEDE OLASI RİSK
FAKTÖRÜ OLARAK HEREDİTER TROMBOFİLİNİN
YERİ**

Dr. Fikriye Işıl ADIGÜZEL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yard. Doç. Dr. İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK

ADANA-2012

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum asistanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım, hiçbir zaman destek ve imkanlarını esirgemeyen bölüm başkanımız Prof. Dr. Fatma Tuncay Özgünen, Prof. Dr. Turan Çetin, Prof. Dr. M. Ali Vardar, Prof. Dr. Yılmaz Atay, Prof. Dr. Aytekin Altıntaş, Prof. Dr. Cüneyt Evrûke, Prof. Dr. Cansun Demir, Doç. Dr. Selim Büyükkurt, Yrd. Doç. Dr. Levent Toksöz, tez hocam Yrd. Doç. Dr. İ. Ferhat Ürünsak, Yrd. Doç. Dr. A. Barış Güzel ve Yrd. Doç. Dr. Ümran Küçükğöz Güleç'e, asistan arkadaşlara, tüm hemşire arkadaşlara, istatistiksel hesaplamada yardımlarından dolayı Doç. Dr. Gülşah Seydaoğlu ve hemşire Evren Aslaner Durmaz'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Fikriye Işıl ADIGÜZEL

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 İnfertilite Nedenleri	2
2.1.1. Kadına Ait Nedenler.....	3
2.1.1.1. Reprodüktif Yaşlanmanın Fizyolojisi ve Yaşla İlgili Fertilite Azalmasının Mekanizması.....	3
2.1.1.2. Ovulatuvar Bozukluklar.....	4
2.1.1.1.1. Hipogonadotropik Hipogonadizm.....	6
2.1.1.1.2. Polikistik Over Sendromu	6
2.1.1.1.3. Hipergonadotropik Hipogonadizm.....	7
2.1.1.2. Tubo-peritoneal İnfertilite Nedenleri.....	8
2.1.1.2.1. Pelvik Adhezyonlar-Intrauterin Sineşiler.....	9
2.1.1.2.2. Pelvik İnflamatuar Hastalık.....	9
2.1.1.2.3. Pelvik Operasyonlar	10
2.1.1.2.4. Ekstragenital Orjinli Enfeksiyonlar.....	10
2.1.1.2.5. Kronik Endometrit	10
2.1.1.2.6. Endometriozis	11
2.1.1.2.7. Tubal Nedenler.....	13
2.1.1.2.7.1. Tubal Polipler-Tubal tıkanıklıklar	13
2.1.1.2.7.2. Hidrosalpenks	13
2.1.1.3. Servikal ve İmmünolojik İnfertilite	14
2.1.1.4 Diğer Nedenler.....	15
2.1.1.4.1 Konjenital Uterin Nedenler	15
2.1.1.4.2. Edinsel Nedenler	17
2.1.2 Erkek Faktörü	18
2.1.3. Açıklanamayan İnfertilite	20
2.2 İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi	22
2.2.1 Kadın Hastanın Değerlendirilmesi	22
2.2.1.1 Öykü ve Fizik Muayene.....	22
2.2.1.2 Laboratuvar	23
2.2.1.3 Ultrasonografi	23
2.2.1.4 Histerosalpingografi.....	24
2.2.1.5. Laparoskopi	25

2.2.1.6 Histeroskopi	25
2.2.1.7.Sonohisterografi (Salin infüzyon sonografi).....	26
2.2.2. Erkek Hastanın Değerlendirilmesi	26
2.2.2.1 Öykü ve Fizik Muayene	26
2.2.2.2. Tanısal Testler.....	26
2.2.2.2.1. Klasik Semen Analizi.....	27
2.2.2.3. Endokrin Değerlendirme.....	29
2.2.2.4. Post-ejakulatuar İdrar Analizi.....	29
2.2.2.5. Ultrasonografi	30
2.2.2.6. Özel Semen ve Sperm Testleri.....	30
2.2.2.7. Genetik.....	31
2.3.Trombofili	32
2.3.1.Herediter Trombofiliye Neden Olan Başlıca Bozukluklar	32
2.3.1.1. Antitrombin III Eksikliği	32
2.3.1.2. Protein C eksikliği	33
2.3.1.3. Protein S Eksikliği	33
2.3.1.4. Aktive Protein C Rezistansı.....	34
2.3.1.5. Hiperprotrombinemi	36
2.3.1.6. Hiperhomosisteinemi	37
3. MATERYAL VE METOD.....	39
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	50
KAYNAKLAR	51
ÖZGEÇMİŞ	64

TABLO LİSTESİ

Tablo No:	Sayfa No:
Tablo 1. İnfertilite nedenleri	3
Tablo 2. Anovulasyon-oligomenore klasifikasyonu	6
Tablo 3. Rotterdam tanı kriterleri.....	7
Tablo 4. Müllerian anomalilerin sınıflandırılması	16
Tablo 5. Erkek Faktörüne Bağlı İnfertilite sınıflaması	19
Tablo 6. Açıklanamayan infertilite olası etyolojileri.....	21
Tablo 7. Klasik semen analizi	27
Tablo 8. 2MTHFR C677T mutasyonu için 2x2 çapraz karşılaştırma tablosu.....	41
Tablo 9. D-Dimer için hasta ve kontrol gruplarında 2x2 çapraz karşılaştırma tablosu.....	43
Tablo 10. MTHFRC677T ile D-Dimer arasında gruplardan bağımsız ilişki tablosu	44
Tablo 11. Protrombin G20210A Mutasyonu açısından 2x2 çapraz karşılaştırma tablosu.....	44
Tablo 12. Faktör V Leiden mutasyonu için 2x2 çapraz karşılaştırma tablosu.....	45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:	Sayfa No:
Şekil 1. Postkoital test(SİMS-HUHNER TESTİ) mikroskopik görünümü	15
Şekil 2. Uterin anomali tipleri.....	17
Şekil 3. Normal bir HSG görüntüsü	24
Şekil 4. Aktive Protein C'nin koagulasyon sistemindeki rolü.....	35
Şekil 5. Metilen tetra hidro folat yolu	38
Şekil 6. MTHFRC677T mutasyonun gruplardaki saptanma grafiği	42
Şekil 7. MTHFRC677T mutasyonunun gruplardaki dağılım grafiği.....	42

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AFS	: Amerikan Fertility Society
APC	: Aktive protein C
APCR	: Aktive Protein C Resistansı
ART	: Yardımla üreme teknikleri
ASA	: Anti Sperm Antikor
AT III	: Antitrombin 3
E2	: Estradiol
EDTA	: Etilendiamintetraasetikasit
ESHRE	: European Society of Human Reproduction Society
FSH	: Folikül Stimülan Hormon
GIFT	: Gamet İntra Fallopian Transfer,
GnRH	: Gonadotropin relasing hormon
HHG	: Hipotalamus-hipofiz-gonad
HMG	: Human menapozal gonadotropin
HSG	: Histerosalpingografi
ICSI	: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
IL	: İnterlökin
IUI	: İntrauterin İnseminasyon
IVF	: İn <i>Vitro</i> Fertilizasyon
LH	: Luteinizan Hormon
LS	: Laparoskopi
LT	: Laparotomi
MTHFR	: Metilen Tetra Hidro Folat Rezistansı
Oİ	: Ovulasyon indüksiyonu
PCT	: Postkoital test
PID	: Pelvik inflamatuvar hastalık
PKOS	: Polikistik over sendrom
TESE	: Testicular sperm extraction
TRUSG	: Transrektal ultrasonografi
TVUSG	: Transvaginal ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi
WHO	: World Health Organization
ÜYT	: Üremeye Yardımcı Teknikler
NIH	: National Institutes of Health
MAR	: Mixed Agglutination Reaction
HOS	: Hipoosmotik şişme
RBM	: RNA Binding Protein
DAZ	: Deleted in Azospermia
AZF	: Azospermik Faktör Geni

ÖZET

Açıklanamayan İnfertilitede Olası Risk Faktörü Olarak Herediter Trombofilinin Yeri

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız kliniğimize başvuran Açıklanamayan infertilite tanısı olarak *invitro* fertilizasyon-intrastoplazmik sperm enjeksiyonu/embriyo transferi planlanan infertil kadınlarda herediter trombofili parametrelerinin incelenmesi ve daha önce hiçbir abortus öyküsü, trombofilinin sebep olabileceği tromboz öyküsü olmayan 45 yaş altı, doğum yapmış, fertil kadınlar ile karşılaştırılması sonucunda trombofili parametrelerinin infertilite sebebi olup olmayacağını araştırmaktır.

****Son yıllarda yapılan araştırmalarda;** herediter trombofilinin (metilentetrahidrofolatreduktaz C677T, Factor V Leiden G1691A, prothrombin G20210A, D-Dimer) tekrarlayan düşükler ve başarısız *invitro* fertilizasyon denemelerinin yanısıra açıklanamayan infertilite ön tanısıyla *in vitro* fertilizasyon programına alınan hastaların anlamlı bir kısmında mevcut olduğu ve açıklanamayan infertilite tanısı ve tedavisinde yeri olabileceği tartışılmaktadır.

Bu bilgiye dayanarak üremeye yardımcı tedavi polikliniğinde açıklanamayan infertilite ön tanısıyla *invitro* fertilizasyon-intrastoplazmik sperm enjeksiyonu/embriyo transferi programında tedaviye alınan hastalarda herediter trombofilinin infertilite etiyolojisindeki yeri ve güvenilirliği açısından kullanılabilirliğini araştırmayı planladık. Böylece infertilite sebebi açıklanamayan hastaları herediter trombofili açısından da değerlendirip tedaviyi ona göre yönlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Hasta ve kontrol grubundaki tüm kadınlardan; Etilendiamintetraasetikasıitli tüplere 2 cc venöz kan alınarak Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi İç Hastalıkları Hematoloji Laboratuvarında MagNA Pur LC cihazında polimeraz zincir reaksiyonu tekniğiyle methilentetrahidrofolatreduktaz C677T mutasyon, Factor V Leiden mutasyon ve prothrombin G20210A mutasyon kitleri kullanılarak; D-Dimer içinse koagülasyon tüpüne 4 cc venöz kan alınarak bekletilmeden yine Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi İç Hastalıkları Hematoloji Laboratuvarı'nda Coag MDA Auto-Dimer kiti kullanılarak MDA II cihazından elde edilen sonuçlar değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar SPSS 19.0 paket programında Pearson Chi-square ve Fishers Exact Testi and Students-t Testi kullanılarak değerlendirildi. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuç: Açıklanamayan infertilite etiyopatogenezinde hala netleşmemiş noktalar mevcuttur. Çalışmamızın sonucu, Faktör V Leiden ve Faktör II G20210A ve methilentetrahidrofolatreduktaz C677T mutasyonları varlığının ve D-Dimer yüksekliğinin açıklanamayan infertilite ile istatistiksel anlamda ilişkisi olmadığını göstermiştir. Ancak sonuçların güvenilir olması ve klinik olarak kullanılabilmesi için daha büyük hasta ve kontrol grubu gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Açıklanamayan İnfertilite, Herediter trombofili

ABSTRACT

Inherited thrombophilia as a possible risk factor for the unexplained infertility

Purpose: The purpose of this study is examining the inherited thrombophilia results then comparing between women who affected by unexplained infertility and planned for *invitro* fertilization-intracytoplasmic sperm-enjection/embrio transfer treatment and fertil women who had given a birth, under the age of 45 without a history of thrombosis and also discussing about the inherited thrombophilias are cause for infertility or not.

As per latest researches; inherited thrombophilias are risk factors for recurrent implantation failure, recurrent miscarriages and unsuccessful *invitro* fertilization treatment, raising the question of whether this risk is related to the underlying cause of unexplained infertility or to the mechanisms involved in the implantation process and might to be useful for early diagnosis and treatment.

Building upon subjected datas, we planned to evaluate the availability of inherited thrombophilia parameters for patients who are under the *invitro* fertilization treatment because of unexplained infertility. So, we evaluated the inherited thrombophilia parameters in terms of the credibility for unexplained sterility.

Materials and Methods: From all patients and the control group; 2 cc of venous blood taken in the ethylenediaminetetraaceticacid tubes at Çukurova University Medical Faculty Balcalı Hospital on the department of Internal Medicine Hematology Laboratory, and studied with Magna Pur LC device by polymerase chain reaction technique for Methilentetrahydrofolatereductase C677T mutation, Factor V Leiden mutation and Prothrombin G20210A mutation assay kits; and for D-dimer, 4 cc of venous blood taken to the coagulation tube without delay at the Hematology Laboratory of Cukurova University Medical Faculty Hospital on the department of Internal Medicine and studied by using COAG MDA Auto-Dimer kit and MDA II device .The obtained results were evaluated with SPSS 19 .0 program by using Pearson Chi-square ve Fishers Exact Test and Students-t Test. P<0,05 value was accepted statistical significant.

Conclusion: There are still many uncertain spots for etiopathogenesis of unexplained infertility. As a result of this study, the relationships between the etiopathogenesis of unexplained infertility and Factor V Leiden, Factor II G20210A, Methilentetrahydrofolatereductase C677T mutations and D-dimer results are not statistical significant and uncertain for treatment. So to use these parameters clinical we need larger studies which include more patients and control groups .

Keywords: Inherited thrombophilia, Unexplained infertility

1. GİRİŞ

İnfertilite, çiftlerin bir yıl süre ile korunmaksızın düzenli cinsel ilişkide (haftada iki gün) bulunmasına rağmen gebe kalamamasıdır.¹ Bu, üreme yaş grubundaki çiftlerin %10-15'ini etkilemektedir. İnfertilite sıklığı ve nedenleri toplumdan topluma değişkenlik gösterir. Fekundabilite, tek menstrüel siklusta gebe kalabilme olasılığıdır(normal çiftlerde %25). Fekundite ise tek menstrüel siklusta canlı doğum elde edilebilme yeteneği olarak tanımlanır.² Yine sağlıklı çiftlerde gebeliğin oluşmadığı siklus sayısı ne kadar artar ise fekundabilite oranları da ters orantılı olarak azalmaktadır. Çiftler, gebelik için belli bir süreye gereksinim olduğunu bilmelidirler.^{3,4}

Normalde her ovulatuar siklusta yalnızca % 25 gebelik şansı vardır. Bu şans 3 ayda % 57, 6 ayda % 72, 12 ayda % 85 ve 24 ayda % 93 olarak kabul edilmektedir. (2)Kadın fertilitesi ve yaşlanma arasındaki ilişki, infertilite nedenleri arasında en iyi tanımlanmış olanıdır. Kontrasepsiyonun yasaklandığı doğal yaşamı seçen topluluklarda yapılan çalışmalar infertilitenin yaşla beraber azaldığını gösteren en iyi kanıtlardır.⁵ Kadınlarda fertilité 20-25 yaşlarında pik yapar, 35 yaşından sonra kaliteli oosit yapımı azalır, 40 yaşından sonra minimaldir. Erkeklerde ise 20-30 yaşlarında pik yapar, 40 yaşından sonra hafif azalır ve ileri yaşlara kadar devam eder.^{6,7}

İnfertilitenin en sık sebepleri; ovulatuar bozukluk, tubal ve peritoneal patoloji ve erkek faktörleridir; uterin patoloji genellikle seyrek görülmektedir ve geri kalanı ise nedeni açıklanamayan infertilitedir. Her birisinin sıklığı yaşla birlikte değişmektedir. Genç kadınlarda ovulasyon bozuklukları daha sıktır, tubal ve peritoneal patoloji genç ve yaşlılarda eşit sıklıktadır. Erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite yaşlı çiftlerde daha sık görülmektedir.⁸

ÜYT (üremeye yardımcı teknikler), infertilite sorununu çözmeye yönelik olarak geliştirilen birçok tekniği içerir. Bu çalışmadaki amacımız kliniğimize açıklanamayan infertilite tanısıyla başvuran kadınlarda Herediter Trombofili sıklığının incelenmesi ve klinik olarak rutinde kullanılabilirliğinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

İnfertilite, çiftlerin bir yıl süre ile korunmaksızın düzenli cinsel ilişkide (haftada iki gün) bulunmasına rağmen gebe kalamamasıdır.¹ Üreme çağındaki çiftlerin % 10- 15' inde infertiliteye rastlanır. İnfertilitenin sıklığı ve nedenleri bir toplumdan diğerine farklılık gösterir. Çiftlerin % 30-40'ında erkek, % 40-50'sinde ise kadın infertiliteden sorumludur. Yüzde 10-15 çiftte ise günümüzdeki mevcut standart tanısal testler ile izah edilemeyen (açıklanamayan) infertilite mevcuttur.^{1,9}

Son 20 yılda infertilite konusunda 3 önemli gelişme olmuştur. Bunlardan birincisi *in vitro* fertilizasyon ve üremeye yardımcı tekniklerin uygulanmaya başlamasıyla başarılı tedavi olanaklarının artması ve temel üreme yöntemleri alanındaki çalışmalarda ilerleme sağlanabilmesidir. Yardımcı üreme teknikleri overden direkt olarak oositlerin toplanmasını içeren tüm teknikleri ifade etmektedir. İkincisi, toplum demografilerindeki değişimler biyolojik olarak daha az fertil olan ileri yaş kadınların gebelik isteğinin artışı olmuştur. Üçüncü olarak ART'de (Yardımla üreme tekniği) gelişmeler ve yaşa bağlı fertilitenin azalması, medyanın ilgisi, fertilite ve modern tedavi yöntemleri hakkında toplumun duyarlılığının arttırmıştır.² Sonuç olarak, infertil çiftler günümüzde medikal öneri, değerlendirme ve tedavi açısından daha şanslılardır.

2.1 İnfertilite Nedenleri

İnfertilitenin en sık sebepleri; ovulatuvar bozukluk, tubal ve peritoneal patoloji ve erkek faktörleridir; uterin patoloji genellikle seyrek görülmektedir ve geri kalanı ise nedeni açıklanamayan infertilitedir (Tablo 1). Her birisinin sıklığı yaşla birlikte değişmektedir. Genç kadınlarda ovulasyon bozuklukları daha sıktır, tubal ve peritoneal patoloji genç ve yaşlılarda eşit sıklıktadır. Erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite yaşlı çiftlerde daha sık görülmektedir.⁸

Tablo 1. İnfertilite nedenleri ⁸

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

2.1.1. Kadına Ait Nedenler

2.1.1.1. Reprodüktif Yaşlanmanın Fizyolojisi ve Yaşla İlgili Fertilite Azalmasının Mekanizması

Fetal yaşam boyunca germ hücreleri hızla mitozla çoğalarak 16-20 gebelik haftasında yaklaşık 6-7 milyon oogonia olmaktadır. Bu noktadan sonra germ hücre popülasyonunda gen ilişkili apoptozis ile hızlı bir azalma olur.¹⁰ İlk mayotik bölünme sonrası oosit oluşuktan sonra germ hücre sayısı doğumda 1-2 milyona ve puberte başlangıcında 300.000-500.000'e düşmektedir. Yaşamın geri kalan 35-40 yılında sadece 400-500 oosit elde kalacak olup gerisi atreziye uğrayacaktır. Üreme çağı boyunca foliküler kayıp oranı 37-38 yaşına kadar sabit olacak ve daha sonra menapoz öncesi 10-15 yıl bu oran hızlanacaktır. Menopozda ise 1000 'den az sayıda folikül kalacaktır.^{11,12} Yaşla birlikte FSH (foliküler stimulan hormon) düzeyleri arttıkça foliküler faz kısalırken LH (luteinizan hormon) düzeyi ve luteal faz değişmez. Sikluslar düzenli olmakla birlikte tüm siklus uzunluğu ve değişkenliği azalır.¹³ FSH düzeyleri artıp foliküler faz kısaldıkça, östradiol düzeyleri, FSH'nın foliküler gelişimi uyarmasıyla erken dönemde yükselir.

FSH düzeyleri artıp foliküler faz kısaldıkça, östradiol düzeyleri, FSH'nın foliküler gelişimi uyarmasıyla erken dönemde yükselir.¹⁴

Bununla birlikte çalışmalar göstermiştir ki erken dönemde hızlı E2 (östradiol) yükselmeleri artmış folikül gelişiminden değil fakat siklus başındaki ilerlemiş folikül gelişimi ve dominant folikülün erken seçilmesinden kaynaklanmaktadır.^{15,16}

Artan yaşla azalan overyan folikül sayısı ile birlikte uyarılan sikluslarda yapılan çalışmalar, yaşlı foliküllerin aynı zamanda gonadotropin stimülasyonuna daha az duyarlı hale geldiğini de göstermektedir. Yaş arttıkça foliküler gelişim için gerekli total

doz ve tedavi süres artmaktadır. E2 artış hızı ve en yüksek konsantrasyon azaldıkça yanıt veren folikül sayısı da azalmaktadır. Bununla birlikte bu foliküllerden salgılanan ve maturiteyi sağlayan E2 miktarı genç kadınlarınkine benzerdir.¹⁷

Her ne kadar 30 yaşından önce eksojen hCG (human koryonik gonadotropin) bağımlı overyan androjen üretiminin azaldığı gösterilmiş olsa da dolaşımdaki E2 düzeyleri üreme çağı boyunca artan FSH düzeylerinin kompanse etmesi sonucu normal kalmaktadır.¹⁸

İleri yaş menstrüel kadınlarda ovulasyon genç kadınlar kadar düzenli ve onlardan daha sıktır. Artmış FSH düzeyleri, gonadotropin stimülasyonuna azalmış folliküler duyarlılığı etkili bir şekilde kompanse etmektedir. Dolayısıyla yaşla birlikte fertilitedeki azalma ve spontan gebelik kayıp oranlarının artmasını destekleyen kanıtlar, ilerleyici folliküler kayıp ve yaşlı oositlerdeki anormalliklere bağlanmaktadır. Özet olarak eldeki veriler yaşa bağlı fekundabilitedeki azalma ve yaşlanan oositlerde artmış anöploidiyle birlikte spontan gebelik kaybının artışının, mayotik iğne formasyon ve fonksiyonundaki düzenleyici mekanizmalardaki bozukluk sonucu olduğunu göstermektedir.¹⁹

2.1.1.2. Ovulatuar Bozukluklar

Kadına bağlı infertilitenin % 30-40'ını oluşturur. Anovulasyon, amenore ve adet düzensizlikleriyle kendini gösterir. İnfertil hastalarda ovulasyonun olup olmadığı mutlaka tespit edilmelidir. Ovulasyon, hipotalamus, hipofiz ve over aksının düzenli çalışmasıyla sağlanır. Bu aksın herhangi bir aşamasındaki bozukluk sonucu, anovulasyon oluşabilir. Anovulasyon tanısı koyulur ise, ayırıcı tanıda hipotalamo-hipofizer bozukluklar, PKOS (polikistik over sendromu), anoreksiya nervroza, prematüre over yetmezliği, hipotiroidizm gibi hastalıklar düşünülmelidir. Anovulasyonun tipine göre, tedavi protokolleri değişmektedir.

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 Monitorizasyonu: Ovulasyon LH (luteinizan hormon) yükselmeye başladıktan 34-36, LH pikinden 10-12 saat sonra gerçekleşir. Bu nedenle LH yükselmesinin tespiti ile ovulasyonun varlığı ortaya konabilir.^{20,21}

c) Bazal vücut ısı ölçümü: Normal vücut ısı 36,5°C civarında olup, preovulatuvar dönemde bu düzeydedir. Ovulasyondan sonra progesteron hormonu artar. Progesteronun termojenik etkisi sonucu, vücut ısısında 0,2-0,3 °C artış izlenir. Luteal fazda en az 10 gün süren artış vardır. Yani menstruasyonun birinci ve ikinci dönemi arasında bifazik düzen söz konusudur. Eğer siklusa monofazik düzen varsa bu anovulasyonu, ısı artışında 10 günden daha kısa bir yükselme olduysa kesin tanı olmamakla beraber luteal faz yetersizliğini düşündürür.

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.⁴

Serum progesteronunun 3 ng/ml nin üstünde olması ovulasyonun göstergesidir. Luteal faz yetmezliği tanısında ise ovulasyondan sonraki 5-9. günler arasında 3 kez progesteron ölçümü yapılır. 3 ölçümün toplamı 30 ng/ml ya da tek ölçümde 10 ng/ml ise luteal faz yetmezliği yoktur.²²

e) Endometrial biyopsi: Beklenen menstruasyondan 2-3 gün önce alınır. Proliferatif endometriumun tespit edilmesi, anovulasyonu gösterir. Siklus gününe göre 2 gün veya daha fazla gecikme, luteal faz yetmezliğini düşündürür.⁴

f) Ultrasonografik Monitörizasyon: Seri ultrasonografik takip ile dominant folikül gelişimi ve ovulasyondan sonra folikülün gerilemesi izlenerek ovulasyon olup olmadığı saptanabilir. Menstruasyonun 3. günü TVUSG (trans vajinal ultrasonografi) ile overler ve overlerde antral foliküller değerlendirilmelidir. Siklusun 5-7. günü seçilen dominant folikül ovulasyona kadar 1-4 mm gün büyüme gösterir. Ovulasyon genellikle folikül çapı 17-23 mm olduğunda gerçekleşir.^{23,24}

WHO (Dünya Sağlık Örgütü) anovulasyon-oligomenoreli hastaları 7 gruba ayırmıştır (Tablo 2).⁴

Tablo 2. Anovulasyon-oligomenore klasifikasyonu

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

2.1.1.1.1. Hipogonadotropik Hipogonadizm

Hipotalamustan yeterli miktarda GnRH (gonadotropin releasing hormon) sekresyonu olmaz veya yetersiz üretim sebebi olan pitüiter bir bozukluk vardır. Öyküde aşırı kilo kaybı, malnütrisyon sorgulanmalıdır. 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 veya anosmi ve renk körlüğü ile birlikte görülür.⁴ Laboratuar bulgularında FSH, LH <5 mIU/ml, E2 < 40pg/ml, progesteron çekilme kanaması negatiftir. Vaginal ultrasonografide atrofik endometrium saptanır. Tedavide over stimülasyonu için FSH+LH aktivitesindeki HMG (human menopozal gonadotropin) uygulamaları yapılmalıdır.

2.1.1.1.2. Polikistik Over Sendromu

Doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur.²⁵ Kronik anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS (polikistik over sendromu), multisistemik reproduktif metabolik bir sendrom olarak tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma gibi uzun dönem sağlık riskleri taşır. Prevalansı yaklaşık % 6- 8 olarak bildirilmektedir. İlk kez 1935 yılında Stein Leventhal tarafından, yedi hastadan oluşan bir seride polikistik overler ve amenore birlikteliği şeklinde rapor edilmiştir.²⁶

Günümüzde etiopatogeneze ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar devam etmektedir. En yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri, 1990 yılında NIH (National Institutes of Health) ve 2003 yılında Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleridir. (Tablo 3).

Tablo 3. Rotterdam tanı kriterleri

1. Oligo-anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Polikistik overler ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi (konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümör, cushing sendromu gibi)
4. Ultrasonda 2-6 mm 10'dan fazla folikül görülmesi ■ 4 kriterden 2'sinin saptanması

Sendromun tanısı aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile koyulması önerilir.^{27,28} PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterin kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirsütizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkar.²⁹ PKOS 'da obezite sıklığı % 40-60 olarak bildirilmektedir.^{25,29} Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü olgularda tanı biyokimyasal ve ultrasonografik bulgularla desteklenmelidir. LH düzeylerinde ve LH/FSH oranında artış olabilir. Yaklaşık % 25-60 olguda hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanabilir.^{30,31} Ultrasonografik görüntülemelerde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla folikül olması ve/veya artmış over volümü (>10ml) polikistik over olarak tanımlanır.^{27,28} Bu bulguların tek overde olması yeterlidir. PKOS'nun etiopatogenezi net olarak bilinmediği için günümüzde mevcut tedavi seçenekleri semptomatiktir. Tedavinin hedefi hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanmasıdır.

2.1.1.1.3. Hipergonadotropik Hipogonadizm

Hipergonadotropik hipogonadizm FSH seviyelerinin artması ile karakterizedir (>20mIU/ml) ve ovaryen yetmezliği gösterir. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Otuz

yaşın altında saptanırsa karyotip tayini gerekir. En sık nedeni Turner sendromudur. Yaşlı kadınlarda artmış FSH overlerin yaşlanmasını ve perimenapozu gösterir.³² Sekonder amenoreli prematür ovaryen yetmezlikli kadınlarda kromozomal anomali oranı % 2-5 arasında olduğu düşünülmektedir. Eğer Y kromozomu varsa gonadların kaldırılması gerekir. Erişkilerde en sık ovaryen yetmezlik nedeni otoimmün nedenlerdir. Bu açıdan hastalar incelenmelidir.^{2,33}

2.1.1.2. Tubo-peritoneal İnfertilite Nedenleri

Kadın infertilitesinin % 20-40'dan sorumludur.^{2,4,34,35} Tubal pasajı değerlendirmede kullanılan en yaygın yöntem HSG (histerosalpingografi) olup siklusun 6-10. günleri arasında yapılır. HSG nin tubal tıkanıklığı saptamada sensitivitesi % 80 'lerde iken spesifitesi % 90 'a yakındır.³⁶ HSG de bilateral tubal patoloji saptanmışsa ileri tetkik gerekir. Tubal ve peritoneal patolojilerin tanısında en iyi tetkik laparoskopidir.

Tubal faktörlerin tedavisi cerrahidir. ÜYT'deki başarı oranlarının giderek artmasıyla, tubal faktör infertilitesinde cerrahi yaklaşım endikasyonları giderek azalmaktadır.⁴

Tubo-peritoneal infertiliteye sebep olabilecek patolojileri şu şekilde sıralayabiliriz.

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

2.1.1.2.1. Pelvik Adhezyonlar-Intrauterin Sineşiler

Günümüzde halen adhezyon oluşumu azaltılabilmekte, ancak tamamen önlenememektedir. Intrauterin adezyonlarda (sineşi) en sık görülen semptomlar; menstürel siklus bozuklukları (hipomenore, amenore, dismenore) ve infertilitedir; diğerleri tekrarlayan gebelik kayıpları ve plasenta akreata ve varyantlarıdır.^{37,38}

Bu nedenle adhezyon tedavisi veya adheziyolizis infertilite cerrahisinde önemli yer tutmaktadır. Adhezyon, organ yüzeylerini anormal olarak birleştiren, içinde vaskülarizasyonun da olabileceği fibröz doku olarak tanımlanmaktadır. Adhezyonun etyolojisinde peritona hasar vererek inflamasyona yol açan enfeksiyon, kimyasal irritasyon, cerrahi, endometriozise bağlı travma sonrası endometrium damarlanması ve fonksiyonu bozulur.³⁸

2.1.1.2.2. Pelvik İnflamatuvar Hastalık

Vajen mukozası, vajen Ph'sı ve de biyolojik yapısı ile içindeki bakterisid ve bakteristatik enzimler nedeniyle servikal mukus, yukarı genital organları bakterilere karşı koruyup iç genital organlarda enfeksiyon meydana gelmesini engeller. Kadında bu koruyucu sistem, östrojenlerin en az olduğu ve buna bağlı olarak da servikal mukusun hemen hemen hiç olmadığı menstruasyon esnasında son derece zayıftır. Bu dönemde olabilecek bir koitus durumunda, partnerdeki olası genital hastalık kolaylıkla tubalarda enfeksiyona neden olacaktır.

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 mümkündür. Bir PID atağı sonrası bile infertilite riski oldukça yüksektir. Bir çalışmada tek PID atağı sonrası tubal infertilite insidansı % 12, iki atak sonrası % 23 ve üç atak sonrası % 54 olarak bulunmuştur.^{39,40}

2.1.1.2.3. Pelvik Operasyonlar

Myomektomi, kistektomi, overyan wedge rezeksiyon, metroplasti, ektopik gebelik operasyonu ve laparoskopik girişimlerden sonra, tubaları etkileyen perituba-ovaryal yapışıklıklar ve tubal infertilite olabilir. İnfertilite cerrahisinde atravmatik çalışılmalıdır. Gereksiz girişimlerden sakınılmalıdır. Tuba serozası kolay reaksiyon veren ve bu nedenle postoperatif yapışıklıkların kolayca gelişebildiği bir dokudur. Tuba mukozası ise fazla damarlı ve frajildir. Yırtılma ve kanaması çok kolay olmaktadır. Kimyasal travma özellikle eldiven üzerindeki pudralardan olmaktadır ve yıkanması gerekir.⁴¹ Kullanılan suture materyali reaksiyon vermeyen tipte olmalıdır. Müdahale sırasında dokular serum fizyolojik ile yıkanarak hava ile temastan dokunun kuruması önlenmelidir. Operasyondan sonra pelvis iyice yıkanıp kan ve fibrinden temizlenmeli, kanama olup olmadığı araştırılmalıdır.

2.1.1.2.4. Ekstragenital Orjinli Enfeksiyonlar

Öncelikle appendiks perforasyonu akla gelmelidir. Divertikülit veya başta sistit olmak üzere üriner sistem enfeksiyonlarının iç genital organlara geçmesi sonucu peritubal-ovarian yapışıklıklar ve tubal infertilite olabilir.

2.1.1.2.5.Kronik Endometrit

Kronik endometrit, reproduktif yetersizliğin nadir nedenlerinden birisidir fakat infertil kadınlardaki gerçek prevalansı bilinmemektedir.⁴² Servisit ve bakteriyel vaginozisi de içeren semptomatik alt genital sistem enfeksiyonları olan kadınlarda subklinik kronik endometrit görülebilmektedir^{43,44} ve infertil asemptomatik kadınlarda nadir görülen enfeksiyonlar değildir. Mukopürülan servisit Klamidya (Klamidya trochomatis) ve mycoplasma (mycoplasma genitalium) ile ilişkilidir ve özellikle tubal faktör sebebidir.

2.1.1.2.6. 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. Son yıllarda elde edilen bulgular göstermektedir ki endometriozis ile ilişkili infertilitede esas olarak dört faktörün rolü vardır. Bunlar bozulmuş folikülogenez, azalmış fertilizasyon, immünolojik faktörler ve implantasyon defektleridir.^{45, 46}

Endometriozis tuba lümenini tam olarak tıkayarak, ya da tuba mukozasını tahrip ederek fibröz doku artışıyla tuba lümenini daraltarak tubal infertiliteye neden olabilir. Prevalansı yüksek bir hastalık olup tanı yöntemine, çalışmanın yapıldığı popülasyona, cerrahi vakalar veya genel popülasyondan oluşuna ve endometriozisin tanımlanmasına göre değişmektedir. Tüp ligasyonu yapılan asemptomatik kadınlarda endometriozis prevalansı % 2,5-8 arasında bulunmuştur. Prevalansın infertilite nedeniyle laparoskopi yapılan popülasyonda % 30-70 arasında, pelvik ağrı nedeniyle yapılan laparoskopide ise % 4,5-82 arasında değiştiği bildirilmektedir.⁴⁷

Endometriozis 30 yaşın üstünde sık, siyah kadınlarda daha azdır. Dismenore, dispareni ve kronik ağrısı olan kadınlarda endometriozisten şüphelenilmelidir ancak asemptomatik de olabilir. Ağrısız menstrüasyondan yıllar sonra başlayan dismenore endometriozisi düşündürür. Dismenore, sıklıkla menstrüel kanamadan önce başlar ve menstrüel dönem boyunca devam eder. Ağrı çoğu zaman bilateraldir, yayılımı değişkendir. Bazı kadınlarda yaygın endometriozise rağmen, ağrı az olur veya hiç olmayabilir. Bazen de minimal endometriozisi olup, şiddetli ağrı tanımlayan hastalar görülebilir. Şiddetli pelvik ağrı, derin infiltrate endometriozis ile uyumludur.^{48,49}

Endometriozisli hastalarda ağrıya neden olası mekanizma, lokal peritoneal enflamasyon, doku hasarı ile birlikte olan derin infiltrasyon, adhezyon formasyonu, fibrotik kalınlaşma ve endometriotik implantlarda menstrüel kanın birikimi ve dokuların fizyolojik hareketine bağlı ağrılı çekilmedir.^{49,50}

Ekstrapelvik endometriozis, sıklıkla asemptomatik olduğu halde, ağrı ve 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. Doğal siklularda endometriozisin azalmış fertilizasyon oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁵¹ Endometriozis, sıklıkla anovulasyon, anormal foliküler gelişim, luteal yetmezlik, premenstrüel lekelenme (luteinize unrüptüre folikül sendromu), galaktore ve hiperprolaktinemi ile birlikte görülebilir. Kontrollü retrospektif çalışmalarda endometriozisin, normal spontan abortus oranı olan % 15-25 ile karşılaştırıldığında, % 40'a varan artmış spontan abortus oranı ile ilişkili olduğu görülmüştür.^{52, 53, 54}

Endometriozis ile ilişkili infertilite 3 primer mekanizmayla açıklanmıştır.

1. Ovulasyon sonrası ovum yakalanmasını inhibe eden ya da engelleyen bozulmuş adneksiyal anatomi
2. Oosit gelişimi ya da erken embriyogenezinin engellenmesi
3. Azalmış endometrial reseptivite

USG (ultrasonografi), Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme, ek ve doğrulayıcı bilgi sağlamada kullanılabilir, fakat primer tanı amacıyla kullanılmaz. Günümüzde endometriozis ile ilişkili infertilitede cerrahi tedavi ve özellikle de laparoskopik cerrahi yaklaşım çok büyük önem kazanmıştır. Çalışmalar da göstermektedir ki endometriozis ile ilişkili infertilitede cerrahi tedavi medikal tedaviye üstündür.^{55, 56}

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 torsiyone eden adhezyonlar, tubal oklüzyon (proksimal/distal tubal obstruksiyon) tubo-ovaryan motiliteyi ve fibrial ovum yakalanmasını bloke ediyorsa infertilite ile bağlantılıdır.

Önceden fertil olgularda endometriozis % 4 gözlenirken (% 91'i Evre I-II, % 9'u Evre III-IV) infertil olgularda % 33 civarında izlenebilmektedir.(Evre I-II: % 58, Evre III-IV :% 32). Endometriozis ile ilgili tahminlerin çoğunluğu prevalansın pelvik ağrılı hastalarda % 5-% 20 arasında ve infertil kadınlarda % 20-% 40 arasında değişmekte olduğu şeklindedir, üreme çağındaki kadınlarda genel prevalansın %3-%10 arasında olduğu düşünülmektedir.^{57,58,59,60}

Sonuç olarak endometriozis-infertilite ilişkisi ve tedavisi tartışmalarla doludur. Günümüzdeki yaklaşım içinde Medikal tedavide oral kontraseptifler, progestajenler,

androjenler, nonsteroid antienflamatuarlar ve GnRH analogları kullanılır. Nadiren opioid ve antidepresanların da ilave edildiği durumlar olabilmektedir. Endometriomada ise medikal tedavinin bir faydası gösterilememiştir. Medikal tedavinin tek başına cerrahi öncesi ve sonrası gebelik hızlarını arttırmadığı kabul edilmektedir. Cerrahi yöntemler arasında laparaskopi laparotomiye üstündür, geniş enterolizis veya geniş barsak rezeksiyonu dahi LS olarak yapılabilir. ^{61,62} Endometriosis progresif bir hastalık olarak görülür. Seri gözlemler sırasında altı aylık bir dönem sonunda detoriasyon (% 47), düzelme (% 30) ve eliminasyon (% 23) saptanmıştır. ⁶³ Bir başka çalışmada, 12 aylık dönemde, ilerleyen endometriosis % 64, düzelen % 27 ve değişmeden kalan olgu oranı % 9 olarak bulunmuş ⁶⁴ olup karakteristikleri değişkendir ve ilk trimesterde büyüme eğilimindedir. Fakat daha sonra regrese olur. ⁶⁵

2.1.1.2.7. Tubal Nedenler

2.1.1.2.7.1. Tubal Polipler-Tubal tıkanıklıklar

Tubal ve peritoneal patoloji en sık görülen infertilite nedenidir ve infertil çiftlerin %30-% 35 'inde görülmektedir. ⁸ Laparoskopik olarak kornuların şişkin olması ve yuvarlak bir görüntü vermesi polipi düşündürür. Tubal poliplerin genellikle endometriosis, uterus hipoplazisi ve disovulasyon ile birlikte olabileceği söylenmektedir.

2.1.1.2.7.2. Hidrosalpinks

Tubaların sıvı ile dolması ve fimbrial ucun tıkanması sonucu distal kısmın distansiyonudur. Fimbrial obstruksiyonun sebebi sıklıkla pelvik inflamatuvar hastalık, appendiksin inflamasyonu veya endometriozistir. ⁶⁶ İnfertilite, PID, endometriosis bulguları ile başvuran veya pelvik cerrahi geçirmiş hastalarda hidrosalpenks düşünülmelidir. Bu grup hastalarda tanı sıklığı % 10 ile % 30 arasında değişmektedir. ⁶⁶

Tanı sıklıkla HSG ile konur. USG ile de tanı konulabilirse de hidrosalpenkslerin yarısından daha azı USG'de saptanabilecek kadar büyüktür. Tanı LS (laparaskopi) veya LT (laparotomi) sırasında da konabilir. LS tanı için değerlidir. Hidrosalpinks varlığında

IVF-ICSI/ET (*invitro* fertilizasyon-intrastoplazmik sperm enjeksiyonu/embriyo transferi) başarısı daha düşük olmaktadır.^{67,68} Retrospektif sonuçların incelendiği bir meta-analizde gebelik oranlarının % 50 azaldığı, spontan düşük oranının ise 2 kat arttığı gösterilmiştir.⁶⁷

2.1.1.3. Servikal ve İmmünolojik İnfertilite

Servikal mukus, vagina ve ejakülatan spermeleri yakalayarak diğer seminal proteinleri ayırır, anormal morfolojideki spermelerin geçişini engeller.⁶⁹

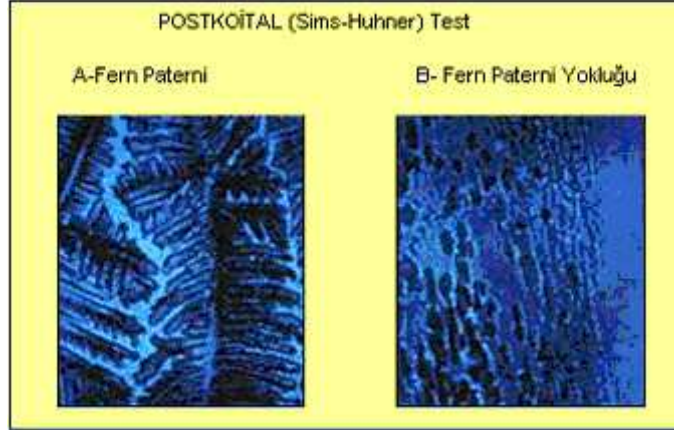
Östrojen mukus üretimini artırırken, progesteronu baskılar. Ovulasyona yakın servikal mukus miktarı artar, sulu, alkali yapıda ve hücreden fakir olur. Bu dönemde servikal mukusun, elastikiyeti, uzama özelliği artmıştır. Bu özellik Spinnbarkeit testi ile değerlendirilir. Ayrıca mukusun kalitesini gösteren ve östrojen etkisini yansıtan Fern testi pozitifdir.

Sims-Hühner testi olarak da bilinen postkoital test, infertilitede servikal faktörü belirleyen geleneksel bir metottur. Önerilen teknikler, zamanlama ve yorumlar değişiklik göstermektedir.⁷⁰ Bununla birlikte servikal mukus örnekleme (aspirasyon veya nasal polip forsepsiyi) beklenen ovulasyondan hemen önce(bir önceki siklustaki idrar LH salınımından), ilişkiden 2-12 saat sonra yapılmalıdır. PKT (postkoital test), mukusun mikroskopik-makroskopik incelemesi yapılır ve varolan spermelerin motilite ve sayısı belirlenir.

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.⁷¹

Servikal nedenli infertilitenin düzeltilmesi için beklenen ovulasyondan önce eksojen östrojen (konjuge östrojenler 0,625-5,0 mg veya mikronize östrodiol 2mg/gün) kullanımı mukus üretimini arttıracaktır.⁷² Servikal faktör infertilitesinde uygulanan etkili yöntem (IUI) intrauterin inseminasyondur. Nedeni açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde normal bir PKT ekspektan tedavi yapılabileceğini göstermektedir çünkü tedavi daha fazla gebelik oranı sağlamayacak sadece gebe kalma süresini kısaltacaktır.⁷³

Postkoital test mikroskopik görünümü Şekil 1’de görülmektedir.



Şekil 1. Postkoital test(SİMS-HUHNER TESTİ) mikroskopik görünümü

2.1.1.4 Diğer Nedenler

Konjenital uterin anomaliler, edinsel uterin anomaliler, endometrial fonksiyon bozuklukları ve luteal faz defektleri infertilite nedenleri arasındadır.

2.1.1.4.1 Konjenital Uterin Nedenler

Konjenital uterin anomalilerde, genellikle ilk ve ikinci trimesterde gebelik kaybı ve implantasyon defekti olabilir. Uterin anomaliler AFS'nin (American Fertility Society) 1988 sınıflandırmasına göre şu şekildedir ve Tablo 4'de belirtilmiştir.⁷⁴

Tablo 4. Müllerian anomalilerin sınıflandırılması

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

Klas I Müllerian Anomaliler (Müllerian Agenezis): Klas I müllerian anomaliler uterus, serviks ve/veya vajinanın tek başına veya kombine disgenezi veya agenezisini içerir. Klas I müllerian anomalilerin olduğu 544 olguluk bir seride; olguların % 8'i izole vaginal agenezi, % 83'ü Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser sendromu ve % 9'u testiküler feminizasyona bağlı müllerian agenezis olguları idi ⁷⁵

Klas II Müllerian Anomaliler (Unikornuat Uterus): Tek taraflı bir anomali olup, bir müllerian kanalın gelişmesindeki bozukluğa bağlıdır. Değişmiş uterus şekli anormal prezentasyon, intrauterin gelişme geriliği, prematür doğum, servikal yetmezlik gibi obstetrik komplikasyonların artmasına sebep olur.^{76,77} Unikornuat uterusu % 40 üriner sistem anomalisi eşlik eder.

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

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

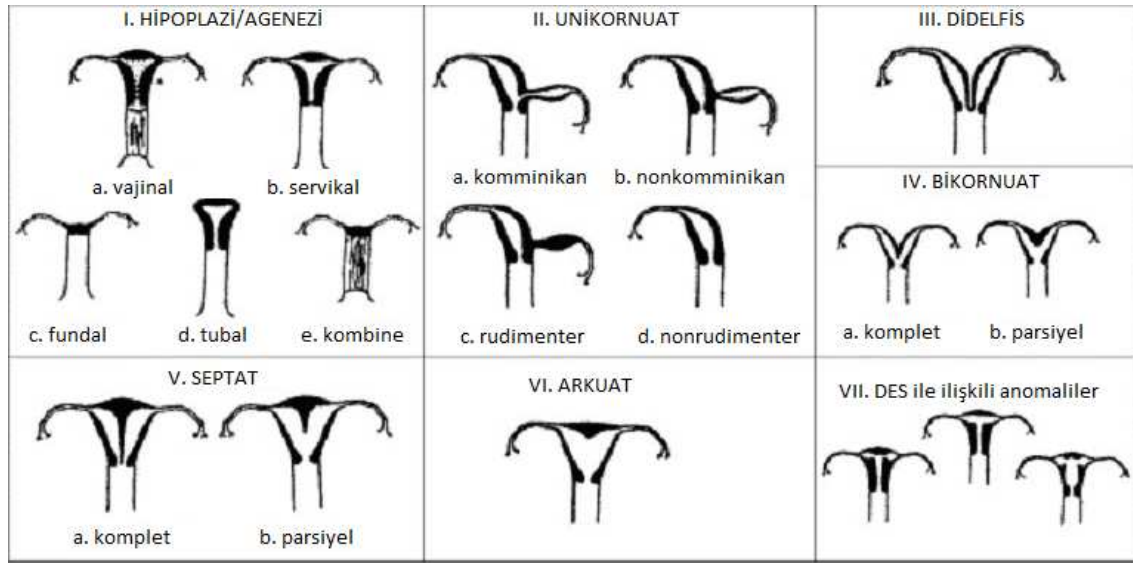
Klas V Müllerian Anomaliler (Septat Uterus): En sık görülen ve infertiliteye sebep olan konjenital uterin malformasyondur. Bu olgularda erken gebelik kaybı

oranları oldukça fazladır. Uterin septumu olan ve tekrarlayan spontan abortusu olan kadınlarda cerrahi tedavi yapılmalıdır. Histeroskopik septum insizyonunun, spontan abortus oranlarını azalttığı tespit edilmiştir.⁷⁸

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

Klas VII Müllerian Anomaliler (DES ile ilişkili Anomaliler): Klas VII müllerian anomaliler intrauterin dietilstilbestrol (DES) maruziyetine bağlı oluşan konjenital anomalilerdir. Bunların % 70 inde, HSG de malformasyona rastlanmıştır. En sık T şeklinde uterus görülür.⁷⁹

DES'e maruz kalmış T şeklinde ya da hipoplastik uterusda cerrahi tedavi önerilmez. Bu kadınların IVF tedavi sonuçları genellikle kötüdür. İmplantasyon oranları oldukça düşüktür (Şekil 2)⁸⁰



Şekil 2. Uterin anomali tipleri

2.1.1.4.2. Edinsel Nedenler

Uterusun edinsel anomalileri leiomyomlar, endometrial polipler ve intrauterin yapışıklıklardır. Leiomyomların infertilite ile ilişkisi net olarak ortaya koyulamamakla

birlikte uterin kontraktilete ve komşuluğundaki implantasyon alanında vasküler ve moleküler değişikliğe sebep olarak infertiliteye neden olabilir.⁸¹

İnfertilite nedeniyle abdominal myomektomi yapılan 138 hastayı kapsayan 12 prospektif çalışmanın metaanalizinde postoperatif 1 yıl içinde kümülatif gebelik oranları % 57-67 tespit edilmiştir. Preoperatif olarak saptanan myomların sayısı, boyutu ve lokalizasyonları gebelik sonuçlarını etkilememektedir.^{82,83}

Endometrial polip, prevalansı % 3-5 olarak bilinse de, infertilitesi olan kadınlarda asemptomatik endometrial polip görülme sıklığının % 10'lara kadar çıkabileceği bildirilmiştir.⁸² Histeroskopik polipektomi sonrası sonuçlar çelişkilidir.

İntrauterin yapışıklıklar (Ashermann Sendromu)'ın en önemli nedeni kavitenin küretajı ve intrauterin enfeksiyonlardır. İntrauterin yapışıklıklar embriyo implantasyonunu engelleyebilirler. Kavitedeki yapışıklığın yaygınlığına bağlı olarak adet düzensizlikleri, amenore ve spontan düşüklere neden olabilir. Tedavide histeroskopik adhezyolizis optimal yaklaşımdır. Cerrahi sonrası sonuçlar yüz güldürücüdür. Hafif ve orta derecede intrauterin adezyonları olan 52 hastada, adhezyolizis sonrası % 90 gebelik oranı tespit edilmiş ve bu gebeliklerin % 85'i canlı doğumla sonuçlanmıştır.⁸⁴

İmplantasyon, embriyo ve endometrium arasında oluşan etkileşim aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu etkileşimi sağlayan büyüme faktörleri, adhezyon ve adezyonu engelleyici faktörler, prostaglandinler, sitokinler, extraselüler matrix proteinlerini ve immünolojik faktörleri kapsayan, komplike bir sistemdir. Bu sistemde meydana gelen herhangi bir aksaklık, implantasyonu engellemektedir. Transfer edilen iyi kalitede bir blastokistde bile implantasyon olasılığının, halen % 50-70 oranında olması, implantasyon konusunda henüz bilinmeyen birçok şeyin var olduğunu göstermektedir.⁸⁵

2.1.2 Erkek Faktörü

Bir yıl içerisinde korunma olmaksızın yapılan normal cinsel ilişkiye rağmen gebe kalmayan çiftlerin oranı yaklaşık % 15 kadardır. Erkeğin bu durumdaki oranı saf olarak yaklaşık % 20 iken, kadın eş ile beraber ve açıklanamayan grup da içine alındığında bu oran % 40-50'lere varmaktadır.⁸⁶

Dünya sağlık örgütünün infertil çiftlerin standardize edilmiş araştırma ve tanısı ile ilgili el kitabında erkek faktörünün etiyolojik grupları şu şekilde verilmektedir.(Tablo 5)

Tablo 5. Erkek Faktörüne Bağlı İnfertilite sınıflaması

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1) Seksüel /Ejakülatuar disfonksiyon2) İmmünolojik nedenler3) Neden belirlenememiş grup4) İzole seminal plazma anormallikleri5) İatrojenik nedenler6) Sistemik nedenler7) Konjenital anomaliler8) Akkiz testiküler hasar9) Varikosel10) Aksesuar bezlerin enfeksiyonu11) Endokrin nedenler12) İdiopatik oligozoospermi13) İdiopatik astenozoospermi14) İdiopatik teratozoospermi15) Obstruktif kriptozoospermi16) Obstruktif azoospermi17) İdiopatik azoospermi |
|---|

Erkek infertilitesindeki etyolojik gruplar testislere göre pretestiküler, testiküler ve posttestiküler olarak sınıflandırılmaktadır.⁸⁷ Erkek infertilitesinin klinik geliş şekillerine göre de 5 ana grupta sınıflandırılmaktadır.⁸⁸

TİP 1- Mekanik infertilite: (% 0,3-7) Yetersiz koitus söz konusudur. Bu anatomik bozukluklar, erektil veya ejakülatuar bozukluklar nedeniyle olabilir.

TİP 2- Azoospermia: (% 0,9-16) Ejakulatta spermin olmaması halidir. İnfertil erkeklerde % 10-15 oranında gözlenir. Primer veya sekonder testiküler yetmezlik durumlarında (non-obstrüktif) veya genital trakt obstrüksiyonlarında ortaya çıkar (Obstrüktif tip)

TİP 3- İmmünolojik infertilite: (% 3,4-25) sperm fonksiyonu antikor bağlanması ile bozulmuştur. Sperm sayısının normal olduğu izole hareket bozuklukları, sperm aglütinasyonu ya da anormal postkoital test varlığında ASA (anti sperm antikor) değerlendirilmesi yapılmalıdır.

TİP 4- Anormal semen kalitesi: 3 ana parametre olan sayı, hareket ve morfolojide ya tek tek ya da 2’li 3’lü kombinasyonlar şeklinde bozukluk vardır.

TİP 5- Sperm disfonksiyonu: 3 ana parametre olan sayı hareket ve morfolojide bir bozukluk yoktur fakat spermiler fertilizasyon olayını gerçekleştirememektedir. Sayılan bütün bu nedenlere yönelik eğer yerine koyulabilecek bir tedavi yöntemi varsa bu uygulanabilir. Fakat nedeni belirlenemeyen ve % 30 yüksek orandaki bir populasyon için bu güne kadar ampirik tedavi yöntemlerine başvurulmuştur (Gonadotropinler, antiösrojenler, aromataz inhibitörleri, androjenler, testesteron rebaund tedavisi, antibiyotikler, antienflamatuar ajanlar, çeşitli vitaminler, kallikreinler, kaptopril ve tiroksin hormonu). Yine son zamanlarda FSH tedavisinin IVF’te fertilizasyon oranlarını arttırdığına ait yayınlar vardır.⁸⁹ Mikroenjeksiyon teknikleri ile eskiden imkansız olarak tanımlanan olgularda bile fertilizasyon ve ardından gebelik elde edilebilmektedir (örnek olarak; kriptospermi, Kartagener sendromu, % 0 motilite ve % 0 morfoloji grupları ile tüm obstrüktif azoospermiler)

2.1.3. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite; normal reproduktif etkinlik dağılımının alt sınırını veya standart değerlendirme metodlarıyla tanısı konulamayan sperm veya oosit fonksiyon anomalileri, fertilizasyon, implantasyon veya embriyo gelişim bozukluklarını içermektedir. İnsidansı %10 ile %30 arasında değişmektedir. 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 % 3 ile % 37 arasında değişmektedir.^{90, 91}

Açıklanamayan infertilitesi olan çiftler değerlendirilirken bu gerçekler göz önüne alınmalıdır. Tedavi ve yaklaşımında en kritik nokta gerçek açıklanamayan infertilite vakalarının tanısının konması aşamasıdır.

Açıklanamayan infertilite’de olası etyolojiler Tablo 6’da belirtilmiştir.

Tablo 6. Açıklanamayan infertilite olası etyolojileri⁹¹

- 1) Antagonist servikal sekresyonlar
- 2) Erken embriyonel implantasyonda defektif endometrial reseptivite
- 3) Anormal tubal siliyal aktivite
- 4) Defektif ovum pick-up mekanizması
- 5) Luteinize unrüptüre follikül sendromu
- 6) Ek hormonal anormaliteleri, örnek. Luteal faz defekti
- 7) Bozulmuş oosit ve/veya sperm fertilizasyon kapasitesi
- 8) Minimal veya orta düzeyde endometriozis
- 9) İmmünolojik faktörler
- 10) Bozulmuş peritoneal makrofaj aktivitesi
- 11) Bozulmuş peritoneal sıvı antioksidan fonksiyonu

Temel inceleme arasında 1992 AFS^{93,94} pratik yaklaşım önerilerine göre semen analizi ile yeterli sperm üretiminin, çeşitli teknikler ile (HSG ve/veya histeroskopi ve laparoskopi) endometrial kavitenin durumu ile tubal patensin gösterilmesi ve 21. gün serum progesteron veya endometrial biyopsi ile ovulasyonun tespitinin yeterli olduğu düşünülmektedir. Ancak rutin tetkikler arasında sayılması önerilmeyen PCT (postkoital test) veya ASA varlığının tespiti ve laparoskopi seçilmiş vakalarda çalışılabilmektedir.⁹⁵

En az iki normal sperm analizi sonrasında açıklanamayan infertilite tanısı konulabilir. Son yıllarda laparoskopinin açıklanamayan infertilite vakalarında yaklaşımda yeri tartışmalı hale gelmiştir. Bu teknikle yaklaşım maliyeti artmakta ve vakaların sadece % 25'inde patoloji tespit edilmektedir. Hafif ve orta derecede endometriozis veya peritoneal adhezyon ön tanıda düşünülmediği vakalar dışında laparoskopi önerilmemektedir.⁹⁶

Açıklanamayan infertilite olgularında tedavi yaklaşımları; Bekle-gör, Oİ, Oİ+IUI, ya da intrauterin inseminasyon veya fallopian sperm perfüzyonu ile ileri teknikler olan IVF, GIFT veya ICSI tekniklerini içermektedir. Geniş randomize kontrollü çalışmalarda halen eksik olsa da GIFT başarı oranları hala IVF-ICSI/ET başarısı üzerinde görülmektedir.⁷⁸ IVF tedavisi söz konusu olduğunda tedavinin başarısını; kadının yaşı, önceki gebelikleri, mevcut FSH düzeyi, infertilitenin süresi ve tedavi esnasında elde edilen transfere uygun yumurta ve embriyoların sayısı belirler. IVF-ICSI/ET günümüzde açıklanamayan infertilite tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak siklus başına beklenen canlı doğum oranları % 13 ile % 28 arasında değişmektedir.

Açıklanamayan infertilite vakalarında altta yatan bir diğer sebep de fertilizasyon başarısızlıkları olmasıdır. Mackenna ve arkadaşları tubal infertilite vakaları (% 87,3) ile karşılaştırıldığı IUI vakalarında (% 60,4) fertilizasyonun düşük olduğunu

göstermişlerdir.⁹⁷ Bir çalışmada embriyo morfolojisi ve gebelik oranları açısından ICSI ve klasik IVF arasında bir fark gözlenmese de Klasik IVF 'de % 11 civarında fertilizasyon başarısızlığının olduğu, ICSI ile ise fertilizasyon başarısızlığının olmadığı vurgulanmıştır.⁹⁸ Fishel ve arkadaşları özellikle yüksek fertilizasyon oranları ile embriyo sayısını ve gebelik oranlarını maksimize eden yöntem olarak ICSI'yi açıklanamayan infertilite vakalarında ilk tercih olarak göstermektedir.⁴⁵

Sonuç olarak günümüzde eldeki bilgiler ışığında açıklanamayan infertilite tedavi yaklaşımında genç (<35 yaş) ve kısa infertilite süresi (<2 yıl) olan grup haricinde bekle-gör tedavisinin uygulanması önerilmemektedir.

2.2 İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

2.2.1 Kadın Hastanın Değerlendirilmesi

2.2.1.1 Öykü ve Fizik Muayene

Kadın infertilitesinin araştırılmasında öykü ve fizik muayene çok önemlidir. Öyküde dikkat edilmesi gereken konular; gravida, parite, gebelik sonuçları ve ilişkili komplikasyonlar, siklus uzunluğu ve özellikleri, dismenore varlığı ve şiddeti, yaş, infertilite süresi, ek hastalıklar, koitus sıklığı (haftada 4'ten fazla ise yıllık gebe kalma oranı % 83, haftada 1 veya daha az ise bu oran % 16), geçirilmiş operasyonlar (özellikle pelvik operasyonlar), sigara, alkol veya diğer madde kullanımları, pelvik veya abdominal ağrı, galaktore, hirsutismus ve dispareni sorgulanmalıdır.³ Özellikle ovulatuvar faktöre yönelik öykü çok şey anlatabilir. Düzenli adet öyküsü % 91-97 ihtimalle ovulasyonun var olduğunu gösterir. Ovulasyonun varlığı ve kalitesi için kullanılan testler bazal ısı grafisi, serum progesteron ölçümü ve endometrial biyopsidir.

Hastanın fizik ve jinekolojik muayenesi yapılır. Herhangi bir patolojik bulgu varsa kaydedilir. Jinekolojik muayenenin USG tetkiki ile tamamlanması her zaman tercih edilen bir husustur. Fizik ve jinekolojik muayene; kilo ve vücut kitle indeksi, tiroide genişleme, nodül, hassasiyet, memede sekresyon ve özellikler, artmış androjen bulguları, pelvik veya abdominal hassasiyet, organ büyümesi veya kitle, vajinal veya servikal anormallik, sekresyonlar veya akıntı, adneksler veya cul-de-sac'da kitle hassasiyet veya nodularite araştırılarak yapılır.

İnfertil hastanın değerlendirilmesinde yapılacak tetkikler; hormon profili, ovulasyonun tetkiki, PCT, USG, HSG, laparoskopi, histeroskopi ve sonohisterografidir.

2.2.1.2 Laboratuvar

İnfertil hastanın değerlendirilmesinde laboratuvar önemli yere sahiptir. Menstrüel siklusun 3. günü bazal serum FSH ve E2 seviyelerinin tüm infertil hastalarda değerlendirilmesi gerekmektedir. FSH ölçümünün, olguların ovulasyon indüksiyonuna vereceği cevabın değerlendirilmesinde etkili, gebelik elde etme oranlarıyla iyi bir uyum gösteren, over rezervini en iyi şekilde ortaya koyan test olduğu kabul edilmektedir.⁹⁹

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.⁹⁹ Bazal E2 seviyelerinin <40 ng/ml olması beklenir. Yüksek E2 seviyelerinin (>80ng/ml) tespit edilmesinin, elde edilen oosit sayısında ve gebelik oranlarında azalma ile birlikte olduğunu göstermektedir.¹⁰⁰ E2 ve FSH dışında infertil hastalarda LH, 21.gün progesteron, PRL (prolaktin), tiroid fonksiyon testleri ve andojenler (testesteron, serbest testesteron, dihidro-epiandrosteron-sülfat) değerlendirilir.

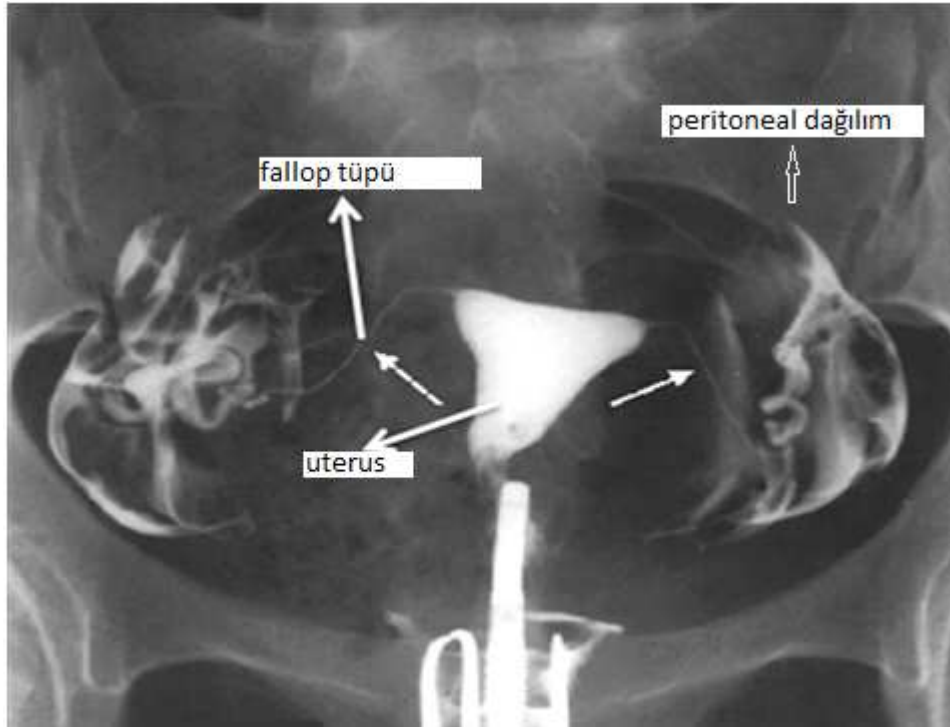
2.2.1.3 Ultrasonografi

Bütün jinekolojik hastaların değerlendirilmesinde olduğu gibi infertil hastaların da ilk değerlendirilmesinde transvaginal USG önemli bir tanı aracıdır. Non-invaziv ve kolay uygulanabilir olması avantajlarıdır. Transvaginal USG uterin kavite ve endometriyumun değerlendirilmesinde, vakaların % 70'inde transabdominal ultrasona göre daha fazla bilgi verir.¹⁰¹ USG ile müller sistemine ait konjenital anomaliler, intramural ve submüköz myomlar, endometrial polipler, endometriomalar veya dermoid kistler görülebilir.

2.2.1.4 Histerosalpingografi

İnfertilite araştırmasının temel taşı oluşturur. HSG, uterin kavitenin boyutu ve şekli, tubalar ve kontrast maddenin peritoneal dağılımı hakkında bilgi vermektedir. Mestrüel kanamadan 2 -5 gün sonra yapılarak, erken gebelik riskini elimine etmek gerekir. % 1 enfeksiyon komplikasyonu mevcuttur.¹⁰²

Tubal hastalıktan şüpheleniliyorsa ve HSG' de distal tıkanıklık varsa yüksek klinik enfeksiyon riskinden dolayı 5 gün günde 2 kez doksisisiklin önerilmelidir.¹⁰³ 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 3).



Şekil 3. Normal bir HSG görüntüsü

İnfertilite araştırmasında erken dönem çekilecek histerosonografi ile uterin anomaliler ve intrauterin lezyonlar, intramural oklüzyonlar ve/veya intramural lezyonlar (tubal açıklık korunmuş olsa dahi), distal tubal oklüzyon ve bu olgularda gebelik açısından prognostik önemi olan intratübal mukozal katlantılar değerlendirilebilir. Proksimal ve distal tubal tıkanıklık bulunup bulunmadığını açıkça gösterir. Ayrıca endometrial polipler, uterin septum varlığı ve diğer anomaliler gibi uterus patolojileri hakkında da fikir verir. Tanısal faydasının yanında tedavi edici etkisi de bulunmaktadır.

2.2.1.5. Laparoskopi

Tubal ve peritoneal hastalıkların tanısında “altın standart” laparoskopidir. Laparoskopi sırasında bütün pelvik organlar, subseröz ve intramural myomlar, peritubal ve periovarian adhezyonlar ve endometriozis olup olmadığı görülür. HSG’deki anormal bulguların doğruluğunun saptanması için laparoskopi uygulanmalıdır. Laparoskopi sırasında metilen mavisi veya indigo karmen gibi bir boya maddesi serviksten verilip, fimbrial geçişine bakılarak tubal açıklık değerlendirilir.¹⁰⁴ Ayrıca gelişmiş optik ve büyütme sistemi ile operatif cihazlar yardımıyla tubal obstruksiyon, pelvik adhezyon ve endometriozis tanısı konulup, aynı anda tedavi edilebilir.

2.2.1.6 Histeroskopi

Histeroskopi fertiliteye olumsuz etkisi olan intrauterin patolojilerin tanı ve tedavisinde kesin sonuç veren bir yöntemdir.³ 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 kanal servikal ve uterin kavite diagnostik olarak değerlendirilebildiği gibi intraservikal ve intrauterin lezyonlar aynı seansta cerrahi olarak tedavi edilebilir.¹⁰⁵

2.2.1.7.Sonohisterografi (Salin infüzyon sonografi)

Uterus kavitesini değerlendirmede faydalıdır, fakat tubaların durumu hakkında değeri sınırlıdır.¹⁰⁶

2.2.2. Erkek Hastanın Değerlendirilmesi

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

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

2.2.2.1 Öykü ve Fizik Muayene

Genel fizik muayene değerlendirmenin önemli bir bileşenidir. Burada cinsel organlarla ilgili olarak penis muayenesi, üretral meatusun yeri, testislerin palpasyonu ve büyüklükleri, epididimlerin varlığı ve yapısı, varikozel varlığı, meme gelişimi gibi sekonder seks karakterleri, rektal tuşe muayenesi yapılmalıdır.³

2.2.2.2. 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. Bu bölümde erkek infertilitesinde rutinde kullanılan testlerden söz edilecektir.

2.2.2.2.1. Klasik Semen Analizi

Erkek fertilizasyon potansiyelinin araştırılmasındaki ilk adım en az 4 hafta ara ile uygun yapılmış iki semen analizi olmalıdır.^{3,107}

Tablo 7. Klasik semen analizi

Görünüm: Homojen, gri-opak
Viskozite: <2 cm
Likefaksiyon süresi: <60 dk
Volüm: 2-5 ml
Ph: 7,2-8,0
Sperm konsantrasyonu: >20 milyon/ml
Total sperm sayısı: >40 milyon/ml
Total motilite: >% 50
(a)Hızlı ileri hareket: >% 25
Morfoloji: >% 30 normal form.WHO kriteri (>%14 Kruger strict kriteri)
Vitalite >% 75(boya almayan canlı sperm)
Beyaz küre: <1 milyon/ml

Klasik semen analizi haricinde yapılabilecek diğer testler:

İmmünobead test: Motil spermatozooların % 50'den azı immün taneciklere bağlı

MAR Testi: Motil spermatozooların % 50'den azında partiküller yapışık.

Bioasseyler (Ejekülattaki Normal Değerleri)

Hemizoma indeksi: >% 35, HOS Test >% 60, Sperm Penetrasyon Assay: >% 10

Glukozidaz (nötral): >20 Mu, Çinko (total): >2,4 mmol, Sitrik asit (total): >52 mmol, Asit fosfotaz (total): >200 U, Fruktöz (total): >13 mmol değerleri normal olarak kabul edilmektedir.

Bazı semen değişkenleri için terminoloji şu şekildedir.

- Normozoospermi: Referans değerlerle tanımlanan normal ejakülat
- Oligozoospermi: Referans değerden düşük sperm konsantrasyonu
- Asthenozoospermi: Hareketlilik için referans değerden daha düşük değer
- Teratozoospermi: Morfoloji için referans değerden daha düşük değer

- Oligoasthenoteratozoospermia: Her üç değişkenin de bozukluğuna işaret eder (sadece iki ön ekin kombinasyonu da kullanılabilir)
- Azoospermi: Ejakülatta hiç spermatozoa bulunmaması
- Aspermia: Hiç ejakülat elde edilememesi¹⁰⁷

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. Sağlıklı bir değerlendirme için ilk değerlendirmede iki örnek alınmalı ve iki örnek arasında geçen zaman 7 günden az, 3 haftadan çok olmamalıdır.

Semen analizinin en önemli kısmını ise mikroskopik inceleme oluşturmaktadır. Laboratuarda rutin olarak kullanılmakta olan hemositometrilerin sperm sayım sonuçlarındaki doğruluğu bu aletlerdeki spermin konulduğu bölümün derinliğinin çok fazla olmasını önlemek amacıyla 1978 yılında Makler tarafından sperm sayımı için özel tasarlanmış Makler sperm sayım aletleri kullanılmaktadır. Semen örneğinin incelendiği gözeneğin 10 mm derinliğinde olması spermatozoanın tek bir düzlemde serbest hareketine olanak sağlamakta, ayrıca sayım daha kolay yapılabilmektedir. Bu alet ile hareketlilik yüzdeleri de daha kesin olarak saptanabilmektedir. Mikroskopik incelemede sperm sayısı, hareketliliği, yuvarlak hücre sayısı, aglütinasyonun varsa derecelendirilmesi, morfoloji ve yuvarlak hücrelerin sınıflandırılması incelenir. Sayı; Spermin sayısı, hemositometre kullanılıyorsa seyreltilerek, Makler sayım aleti kullanılıyorsa seyreltilmeden değerlendirilir. Güvenilir bir değerlendirme için ideal olan 100 karedeki spermleri saymaktır. Kullanılan alete bağımlı olarak, tek karedeki ortalama sperm sayısı temel alınıp sayım milyon/ml olarak ifade edilir.¹⁰⁹

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.

Her ne kadar hareketlilik kabaca dört grupta inceleniyorsa da, özellikle yardımcı üreme tekniklerinde kullanılacak tanı kriterleri doğrultusunda modifikasyon gerekliliği

duyulmuş ve hareketli olan spermier iki sınıfta değeriendirilmiştir. Buna göre hareketlilik yavaş, tembel ya da hareketin belirgin bir morfolojik defekt ile sınırlandığı durumlar olarak tanımlanmış ve progresif hareket, hızlı ve doğrusal hareket olarak tanımlanmıştır

Morfoloji; Spermin fertilite kapasitesinin morfolojik inceleme ile etkin bir indeks olarak değeriendirilmesi 1951 yıllarına kadar uzanır. Kruger ve arkadaşları¹¹⁰ tarafından ‘Strict’ kriterleri ile morfoloji değeriendirilmesinin tanımlanmasıyla bu parametre giderek artan bir önem kazanmıştır. Bu yöntem ilk kez 1986 yılında yayınlanmış ve 1990 yılında Menkveld ve arkadaşları¹¹¹ tarafından modifiye edilmiştir. Kısa süre içerisinde rutin incelemede yerini alan bu yöntemin, Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre morfoloji değeriendirilmesi 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 –ICSI/ET ile her oosit başına fertilizasyon oranı % 7,6 iken, % 14’den büyük olanlarda oran % 63,9’a yükselmektedir.¹⁰⁹

2.2.2.3. Endokrin Değeriendirme

Normal semen analizi olan kişilerde genelde hipotalamus-hipofiz-testis aksında bir bozukluk yoktur. 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) belirgin FSH yüksekliğı ve 5 milyon/ml altında sperm sayısı varlığı testiküler yetmezliğin bir göstergesidir. FSH, LH ve testosteron düzeylerinde düşüklük olması kazanılmış hipogonadotropik hipogonadizmi düşündürür. Bu, prolaktinomaya veya nonfonksiyonel bir hipofiz tümörüne bağılı olabilir.

2.2.2.4. Post-ejakulatuar İdrar Analizi

Ejakulat volümü, 1 ml’nin altında veya hiç ejakulat yok ise retrograd ejakulasyon, ejakulatuar kanal obstrüksiyonu, hipogonadizm veya bilateral konjenital vas deferens agenezisi ayırıcı tanıda düşünölmelidir Postejakulatuar idrar analizinde her sahada 5-10 sperm görölmesi aspermili veya azospermili bir hastada retrograd ejakulasyon tanısını

koydurur. Bu nedenle ejakülat hacmi, hipogonadizm, bilateral vas deferens yokluğu, örnek toplama problemleri, kısa cinsel perhiz süresi gibi nedenler yokluğunda 1 ml altında ise retrograd ejakülasyon akılda tutulmalıdır.¹¹²

2.2.2.5. Ultrasonografi

Transrektal USG(TRUSG)

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

Skrotal Ultrasonografi

Varikose, spermatose ve testiküler kitle gibi çeşitli skrotal patolojiler palpasyon ile saptanabilir. Palpasyonun çok kesin bilgi vermediği testiküler kitle veya subklinik varikose varlığını ortaya koymak için skrotal ultrasonografi yapılmalıdır.¹¹³

2.2.2.6. 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 ART teknolojisi gibi bir tedavi yönteminin seçilmesinde yardımcı yöntemlerdir.

Semende Lökosit Miktarı

Semende lökosit artışı sperm fonksiyonları ve motilitesinde bozucu etkiye sahiptir. Direkt mikroskopide hem lökositler hem de immatür germ hücreleri yuvarlak hücre olarak görülürler. Bazı laboratuarlarda tüm yuvarlak hücreler yanlış olarak lökosit olarak adlandırılırlar. Klinisyen bu iki hücre tipinin iyi ayrılmış olmasından emin olmalıdır. Ayrım için sitolojik boyamalar ve immünohistokimyasal yöntemler kullanılır. Gerçek piyospermili (1 milyon/ml'den fazla lökosit varlığı) hastalar genital enfeksiyon veya enflamasyon açısından değerlendirilmelidirler.

Anti-Sperm Antikor (ASA)Testleri

Normalde testis ile kan arasında bir bariyer vardır ve bu bariyer spermilerin immün sisteme maruz kalmasını önler. Sperm üretimi puberte sonrası başladığı için daha önce oluşmuş olan immün sistem spermeleri tanımaz ve yabancı olarak değerlendirir. ASA oluşumu için risk faktörleri; duktal obstrüksiyon, önceki genital enfeksiyonlar, testiküler travma, önceden yapılmış vazo-vazostomi veya vazoepididimostomidir.¹¹⁴

ASA testleri; sperm sayısı normal, sperm aglütinasyonu veya bozuk post-koital testi olan izole astenospermili kişilerde yapılmalıdır artık rutin olarak yapılmamaktadır çünkü IUI (intrauterin inseminasyon) başarısız olduğunda IVF-ICSI/ET tercih edilir. ICSI etkin olarak ASA sonuçlarının kötü etkilerini düzeltir.

2.2.2.7. Genetik

Erkek infertilitesinin % 40'nın nedeni bilinmemekle birlikte, genetik faktörler bu nedenler arasında önemli bir yer tutmaktadır.¹¹⁵ Sayısal ve yapısal kromozomal düzensizliklere, sebebi bilinmeyen oligoazospermik ve azospermik olgularda sık rastlandığı bilinmektedir. Yapılan çok sayıdaki çalışmada oligoazospermik ve azospermik olgularda kromozomal düzensizlik oranı % 2,1-10,3 arasında verilmektedir.^{116,117} 94465 yenidoğan erkek çocukta yapılan sitogenetik analiz sonucunda kromozomal düzensizlik oranı % 0,38 (% 0,14 gonozomal, % 0,25 otozomal) olarak bildirilmiştir.¹¹⁷ Bir başka çalışmada ise oligozoospermik olgularda kromozomal düzensizlik oranı % 6 verilirken, azospermik olgularda bu oran % 19,6 olarak bildirilmiştir. Bunua ek olarak son yıllarda üzerinde durulan Y kromozom uzun kolunda yerleşmiş AZF(Azospermik Faktör Geni)(DAZ=Deleted in Azospermia) genleri tedaviyi yönlendirmede önemli kabul edilmektedir.AZFa ve AZFb genleri sperm matürasyonundan sorumlu olup delesyonları SCO(Sertli Cell Only) sebebidir. AZFc gen bölgesi, gonadlardaki hücre proliferasyonunda, spermatojenik hücre çekirdeğinde lokalize olan RNA bağlayıcı motif içeren RBM (RNA-binding protein) sentezinde rol alır. AZFd gen bölgesi, sperm olgunlaşma basamaklarında görevli aktif proteinleri kodlamaktadır. Y-kromozom mikrodelsyonu son zamanlarda erkek infertilitesine neden olan spermatogenetik yetmezliğin sebebi olarak bulunmuştur. Klinefelter sendromundan sonra, Y-kromozom mikrodelsyonları erkek infertilitesinin

en yaygın ikinci sebebidir.¹⁰⁸ Son on yılda, dünyanın her yerinde infertil hastalarda mikrodelesyonu tanımlayan birçok çalışma yapılmıştır ve delesyonların moleküler teşhisi, erkek infertilite grubunda rutin uygulanan önemli bir diagnostik test olmuştur. ICSI veya TESE/ICSI adayı olan azoospermi ya da şiddetli oligozoospermili hastalara delesyon analizi önerilmelidir çünkü AZFa, AZFb, AZFbc bölgesinin delesyonlarında TESE (Testicular sperm extraction) önerilmemelidir. Ayrıca AZFc delesyonları yardımcı üreme teknikleri ile erkek çocuğa geçmektedir. Sonuç olarak, delesyon teşhisinin prognostik bir değeri vardır ve tedavi seçeneklerini etkileyebilir.¹¹⁸

2.3.Trombofili

2.3.1.Herediter Trombofiliye Neden Olan Başlıca Bozukluklar

2.3.1.1. Antitrombin III Eksikliği

AT III (antitrombin III) serin proteaz inhibitör (serpin) ailesinin bir üyesi olup karaciğerde sentezlenir ve plazmada 150 mikrogram/ml bulunur. AT III'ün inhibitör aktivitesi endojen heparan sülfat ve yapıcı ona benzeyen heparin tarafından arttırılır.¹¹⁹ AT III eksikliği ilk bulunan hereditör trombofili nedenidir ve toplumdaki prevalansı 1/2000–1/5000 arasında değişmektedir. Kalıtsal AT III eksikliği otozomal dominant geçişlidir ve etkilenen bireylerin çoğu heterozigottur.(120, 121, 122) AT III geni kromozom 1q23-25'te olup, 13,4 kb uzunluğunda, 7 ekzon ve 6 introndan oluşmaktadır.¹¹⁹ Genel olarak AT III'deki mutasyonlar iki tip defekte yol açmaktadır.

Tip 1 defekt daha sık görülüp hem antijen düzeyleri hem de plazma aktivitesinde paralel bir düşme ile seyretmektedir. Bu tip defekte sebep olan pek çok delesyon, çerçeve kayması (frameshift) mutasyonu ve anlamsız (nonsense) mutasyon bulunmaktadır.

Tip 2 defektte antijen seviyeleri normal veya normale yakın olup, fonksiyonel bölgelerdeki mutasyonlar nedeniyle plazma aktivitesinde azalma söz konusudur. Tip 2 defekt de kendi içinde reaktif yüzey defektleri, heparine bağlanma bölgesi defektleri ve her ikisini içeren pleotropik defektler olmak üzere 3 gruba ayrılır. Bunlardan heparine

bağlanma bölgesi defektleri venöz tromboz için daha az risk taşıırken, en fazla riski reaktif yüzey defektleri taşır.^{119, 120, 122, 123, 124}

2.3.1.2. Protein C eksikliği

1976’da Stenflo tarafından K-vitamini bağımlı bir sığır plazma proteini olan “sığır protein C” bulunmuştur. Daha sonra insanda protein C’nin karaciğerde sentezlendiği ve trombin tarafından antikoagülan aktiviteye sahip bir serin proteaz haline dönüştürüldüğü gösterilmiştir.¹¹⁹ Herediter protein C eksikliğine bağlı tromboz eğilimi ilk kez 1981’de Griffin ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. Toplumdaki insidansı ise 1000’de 1-5’tir. Protein C eksikliğinin genetik geçişi otozomal dominanttır.^{120,121} Protein C geni kromozom 2q14-21’de bulunmakta olup, 11 kb uzunluğunda, 9 ekzon ve 8 introndan oluşmaktadır.¹¹⁹ Protein C eksikliğine yol açan 100’den fazla mutasyon vardır. Çoğu mutasyon hem plazma aktivitesi hem de antijen seviyelerinde azalmayla karakterize tip 1 protein C eksikliğine yol açar. Bu mutasyonlar protein katlanmasında destabilizasyona yol açarlar. Bu da salgılanan protein C’nin miktarının azalmasına veya çok kısa yarı ömürlü olmasına neden olur. Tip 1 defekti olan hastaların çoğu heterozigottur ve protein C seviyeleri % 50 civarındadır. Heterozigotların çoğu asemptomatiktir. Homozigotlarda ise protein C düzeyleri neredeyse saptanamayacak seviyededir ve ağır trombotik hastalık mevcuttur. Tip 2 defekte yol açan mutasyonlar ise düşük aktivite fakat normal antijen seviyeleri ile seyreden disfonksiyonel protein C oluşumuna neden olur.^{119,120, 122, 123, 124}

2.3.1.3. Protein S Eksikliği

Protein S, K-vitamini bağımlı bir glikoproteindir. Başlıca hepatosit, nöroblastoma, böbrek hücreleri, testis, megakaryositler ve endotelial hücrelerde sentezlenir. Ayrıca trombosit alfa granüllerinde de bulunmaktadır ve IL-4 etkisiyle T hücrelerinden de salgılanmaktadır. Herediter protein S eksikliğine bağlı tromboz eğilimi ilk olarak 1984’de tanımlanmıştır. Kalıtımı otozomal dominanttır.^{119,120,122,123,124}

Protein S geni kromozom 3p11.1-11,2’de bulunmakta olup, 80 kb uzunluğunda, 15 ekzon ve 14 introndan oluşmaktadır.¹²⁵ Protein S eksikliği yapan pek çok mutasyon

vardır. Hastalığın en sık şekli olan Tip 1 protein S eksikliğinde total protein S antijeni, serbest protein S antijeni ve protein S aktivitesi birlikte azalmıştır. Tip 2a’da serbest protein S düzeyi düşük, total protein S düzeyi normaldir. Tip 2b’de ise yalnızca protein S aktivitesi düşüktür. Nadir varyant tip protein S eksikliklerinde çeşitli moleküler bozukluklar vardır. Örneğin beyazların %1’inden azında bulunan bir polimorfizm, 460. pozisyondaki serinin prolin ile yer değiştirmesi sonucunda “protein S Heerlen” adı verilen ve N-linked karbonhidratı olmayan bir molekül oluşumuna yol açar. Bu karbonhidratın olmayışının veya 460. pozisyonda prolin varlığının protein S fonksiyonları üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir.^{119,120,122}

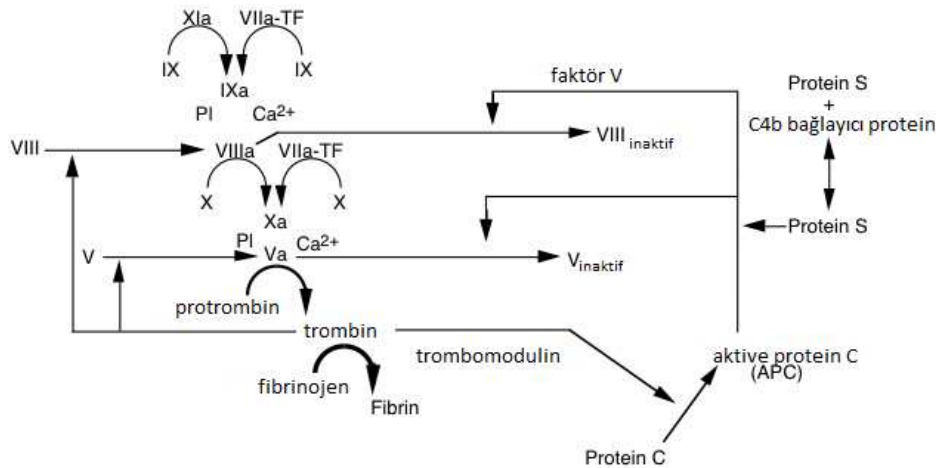
2.3.1.4. Aktive Protein C Rezistansı

Aktive protein C rezistansı (APCR) bir plazma örneğinin APC’ye azalmış antikoagülasyon cevap göstermesiyle tanımlanır ve protein C yolundaki pek çok anomaliye bağlı olabilir. Bu anomaliler defektif APC kofaktörleri, defektif APC substratları veya normal bir protein C yoluna karşı oluşmuş antikor veya diğer ajanlardan kaynaklanabilir. APC’ye karşı dirençle ilgili kalıtımın otozomal dominant olduğu belirtilmiştir.¹¹⁹ Tanımlanabilir bir defekti olmayan APCR’li familial venöz tromboz hastaların olması, bu konuda yoğun çalışmaların yapılmasına neden olmuştur. Sonuçta F V’in APC’ye karşı dirençte rolü olduğu gösterilmiştir.¹²⁶ Bertina ve arkadaşları F V geninin 1691. nükleotidinin kodladığı 506. aminoasit olan arjininin glutamine (R506Q) dönüşmesine neden olan bir guanin adenin yer değişimini saptamışlardır.¹²⁷

Bu varyant “Faktör V Leiden” (FVL) olarak adlandırılmıştır. Bu mutasyon APCR’nin en sık nedeni olsa da tek nedeni değildir. APCR’li hastaların % 90’ında FVL mutasyonu saptanmıştır.¹²⁸

Faktör V, plazma yarıömrü 12 saat (bazılarına göre 36 saat) olan büyük bir glikoproteindir. F V geni ise, kromozom 1q21-q25’te olup, 70 kb uzunluğunda ve 25 ekzon içermektedir. Bu gen lökosit adhezyon moleküllerinden selektin genlerine oldukça yakındır. İçerdiği 3 adet A domaini belirgin olarak seruloplazmine (Cu bağlayan bir protein) homolog iken, C domainleri yağ globül proteinlerine homologdur. C2 domaini lipid membranlara bağlanmada rol alır. A ve C domainleri %40 oranında F

VIII'inkilere homolog olmalarına rağmen bu iki faktörün B domainleri arasında çok az homoloji olup, bu domainin F-V'in trombin tarafından aktivasyonunu kolaylaştırdığı bilinmektedir. F-V'in asidik bölgeleri ise yüksek oranda aspartat ve glutamin rezidüleri içermekte olup trombinle etkileşimi sağlamaktan sorumludurlar.¹¹⁹



Şekil 4. Aktive Protein C'nin koagulasyon sistemindeki rolü

Bilindiği üzere pıhtılaşma kaskadının aktive olmasıyla ortaya çıkan trombin bir yandan fibrinojeni fibrine dönüştürürken, diğer yandan endotelial bir membran proteini olan trombomoduline bağlanır. Bu olay trombinin prokoagulan formdan antikoagulan bir forma dönüşmesine yol açar. Daha sonra trombin, protein C'yi aktive eder. Aktive protein C (APC), kofaktör protein S varlığında F Va'yönce 506. pozisyonundan, daha sonra sırasıyla 306. ve 679. pozisyonundan olmak üzere; F VIIIa'yı da özgül bölgelerden keserek inaktive eder.¹²⁹ (şekil 4)

F Va ilk olarak 506. pozisyonundan kesildiğinde F Vaα oluşur. Bu form, % 70 oranında prokoagülan aktiviteye sahiptir. F Va'nın tam inaktivasyonu için 306. pozisyonundan da kesilmesi gerekir. Bu reaksiyon protein S tarafından 20 kat hızlandırılır, ayrıca HDL (high density lipoprotein) de bu reaksiyonu arttırıcı etkiye sahiptir. FV'in tam inaktivasyonu gerçekleşince A2 domaini de dissosiyeler. ¹¹⁹

F V, trombin tarafından Arg 709, Arg1018 ve Arg1545'ten kesilerek aktive edilir. APC ise Arg506, Arg306 ve Arg679' dan F V' i keserek inaktive eder. 506. pozisyondaki mutasyona bağlı olarak F V Leyden, normal F Va'dan 10 kat daha yavaş

inaktive edilmekte ve dolaşımında daha uzun süre kalarak hiperkoagülasyona yol açmaktadır. Fakat bu mutant F V, APC' ye karşiancak parsiyel bir rezistans gösterebilir. Çünkü daha önce de belirtildiği gibi F Va'nın tamamının aktivasyonunu kaybetmesi için 306. pozisyondan da kesilmesi gerekmektedir. Bu bulgu F V Leiden' in neden venöz trombozda hafif bir risk faktörü olduğunu ve semptomatik hastaların büyük bölümünde neden genetik ve/veya edinilmiş risk faktörlerinin de olaya eşlik ettiğini açıklar. Bu hafif risk artışını açıklayan diğer bir faktör de F V' in invivo ortamda APC haricindeki proteazlarca 506. pozisyon dışındaki bölgelerden inaktive edilmesidir.¹¹⁹

F V molekülünün 306. pozisyondaki kesim bölgesiyle ilgili olarak bugüne kadar 2 mutasyon bildirilmiştir. Bunlardan sadece biri APCR ile ilgilidir. 306. pozisyondaki adeninin sitozine değişmesi, arjininin yerine treoninin geçmesine neden olur (Faktör V Cambridge). Bu mutasyon çok nadir bir F V varyantıdır ve bugüne kadar F V Leiden haricinde APCR' ye neden olan tek mutasyondur. Aynı kodonda 306. pozisyonda arjinin glisin değişimine neden olan diğer mutasyonun ise APCR ile ilgili olmadığı gösterilmiştir.¹³⁰ FV Leiden mutasyonunun sıklığı toplumlar ve ırklar arası farklılık göstermektedir. Avrupa popülasyonunda % 4–5 oranında mutasyon saptanmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda en yüksek insidans Kıbrıs Rum toplumunda (%13,3) ve İsveç'te (% 14,7), en düşük insidans ise Hollanda (% 2,9) ve İtalya'da (% 2,5) saptanmıştır.¹³¹ Ülkemiz ise mutasyonun en sık görüldüğü yerler arasındadır ve insidans % 9,1 civarındadır.¹³² Buna karşın Afrika popülasyonunda mutasyon tespit edilmemiştir ve Asya ülkeleri veya Asya kökenli oldukları düşünülen etnik grupların birçoğunda da mutasyon saptanamamıştır. Ortadoğu popülasyonunda ise Avrupa popülasyonuna yakın oranlar tespit edilmiştir. Tüm bunlar mutasyonun tek orijinli olduğunu düşündürmektedir.^{130,133}

2.3.1.5. Hiperprotrombinemi

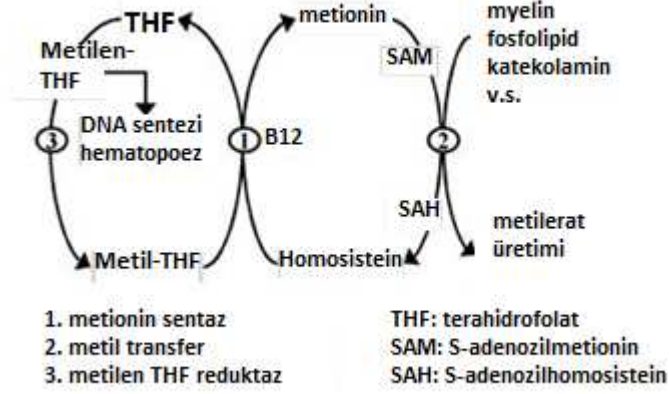
Protrombin (Faktör II), 72 kDa büyüklüğünde vitamin K varlığında karaciğerde sentezlenen tek zincirli bir glikoproteindir, yarılanma ömrü 1.25–3,5 gündür. Protrombin FXa/Va kompleksi tarafından 271. ve 320. pozisyonlardan kesilir. Böylece katalitik domain olan “trombin” ve plazma protrombin aktivasyonunun bir belirteci olan “protrombin fragman 1,2” oluşur. Trombin daha önce bahsedildiği gibi fibrinojenin

fibrine dönüşümünü katalizler, FV, VIII, XI, XIII ve trombositleri aktive eder. Ayrıca trombomoduline bağlanarak protein C'yi aktive eder.¹²⁵

Protrombin geni 11. kromozomun uzun kolunda lokalizedir, genin translasyona uğramayan 3' bölgesine (3'-UTR) rastlayan 20210. nükleotid pozisyonunda normalde guanin nükleotidi bulunmaktadır. Bu nükleotidin adenine dönüşmesi G20210A mutasyonu olarak tanımlanmaktadır ve bu mutasyonu taşıyan kişilerde protrombin düzeyi yüksek bulunmaktadır. Mutasyon ile protrombin düzeyi arasındaki ilişki, mutasyonun gen üzerindeki yerleşimi ile açıklanmaya çalışılmaktadır.^{134,135,136,137,138} Bu mutasyona sağlıklı bireylerde % 2, tromboemboli öyküsü olanlarda % 6 ve seçilmiş aile öyküsü olanlarda % 18 oranında rastlanmıştır. Bu mutasyon açısından taşıyıcı olanlarda da protrombin düzeyi artmıştır ve tromboz riski 2,8 kat daha fazladır.¹³⁴ Mutasyon beyaz popülasyonda % 1-5 oranında bulunmaktadır. Mutasyon sıklığı Kuzey Avrupa'dan güneye inildikçe artar. Kuzey Avrupa'da % 1,7 olan insidans güney Avrupa ve Akdeniz'de % 3-5'tir.¹³⁹

2.3.1.6. Hiperhomosisteinemi

Trombofili etkeni olan bir diğer mutasyon ise metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimini kodlayan gende 677. nükleotid olan Timidin yerine Sitozin gelmesi ile ortaya çıkar (C677T). Bu mutasyon sonucunda oluşan termolabil MTHFR enzimi hiperhomosisteinemiye, dolayısı ile artmış arteriyel ve venöz tromboz riskine yol açmaktadır.¹⁴⁰ Bu mutasyon düşük folat seviyeleri ile birlikte ise artmış derin ven trombozu riskinin belirgin olduğu öne sürülmektedir. Yapılan çalışmalar fetal kaybı olan kadınlarda kontrol grubuna göre homozigot MTHFR prevalansında sınırda bir yükselme ve fetal kayıpta relatif bir risk artışı göstermiştir.^{141, 142}



Şekil 5. Metilen tetra hidro folat yolu

17. Gebelik haftasından önce gerçekleşen iki ve üzerindeki gebelik kayıpları olan kadınlarda kontrol grubunu oluşturan ve başarılı gebeliği olan kadınlara göre MTHFR düzeylerinin 2–3 kat fazla olduğu görülmüştür. Diyetle folat eklenmesinin gebelik kaybı riskini azaltıp azaltmadığı belirgin değildir (141, 142, 143, 144). Yine başka bir çalışma, tekrarlayan düşüklerde Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A mutasyonlarının rolü olduğunu saptarken, MTHFR C677T mutasyonunun ilişkisi olmadığını belirtmektedir.¹⁴⁵

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Mart 2011–Eylül 2011 tarihleri arasında açıklanamayan infertilite tanısıyla Çukurova Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ÜYTEM polikliniğine başvuran ve IVF-ICSI/ET programına alınan 20-45 yaş arasında 25 infertil çift ve kontrol grubu olarak 25 fertil kadın dahil edildi. Bir hastayı açıklanamayan infertil kabul etmek için öyküsü, fizik muayenesi ve eşlerin spermiogram sonuçları değerlendirildi.

Kontrol grubundaki fertil kabul edilen 20-45 yaş arası önceden doğum yapmış, daha önce abortus veya trombüs öyküsü olmayan 25 kadın, kan örneklerinde Herediter Trombofili parametreleri (MTHFR C677T, Factor V Leiden G1691A, prothrombin G20210A, D-Dimer) açısından prospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve onayları alındı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm kadınlardan; EDTA'lı (Etilen diamin tetra asetik asit) tüplere 2 cc venöz kan alınarak Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi İç Hastalıkları Hematoloji Laboratuvarında MagNA Pur LC cihazında PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) tekniğiyle MTHFR C677T mutasyon, Factor V Leiden mutasyon ve prothrombin G20210A mutasyon kitleri kullanılarak; D-Dimer içinse koagülasyon tüpüne 4 cc venöz kan alınarak bekletilmeden yine Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi İç Hastalıkları Hematoloji Laboratuvarı'nda Coag MDA Auto-Dimer kiti kullanılarak MDA II cihazından elde edilen sonuçlar değerlendirildi.

Bu araştırmanın tipi prospektif vaka-kontrol araştırması olup vaka grubu; nedensel ilişkinin araştırıldığı hastalığı olan bireylerdir. Kontrol grubu ise söz konusu hastalık yönünden sağlam olan bireylerdir. Bu kişilerin başka bir hastalığı olabilir fakat incelediğimiz hastalık yönünden sağlam olmalıdır. Yine etkene maruziyetle ilişkili başka bir hastalığının olmaması da önemlidir. Vaka-kontrol araştırmalarında her iki grupta etkenle karşılaşma boyutu incelenir. Nadir görülen hastalıklarda tercih edilir. Maliyet yönünden avantajlıdır. Küçük gruplarda çalışılabilir. Kısa sürede ve kolaylıkla gerçekleştirilir. Küçük gruplarda çalışma olanağı çalışmanın tekrarlanması olanaklı kılabilir. Çalışma sonunda hasta ve kontrol gruplarından toplanan verilerin analizi SPSS 19.0 istatistiksel paket program kullanılarak yapılmıştır. Veriler uygun şekilde

kodlanarak düzenlendikten sonra sürekli değişkenleri tanımlamak için ortalamalar ve yüzdelikler hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler için Pearson Chi-square ve Fishers Exact Testi ve sürekli değişkenlerdeki ortalamaları hesaplamak içinde Students-t Testi kullanılmıştır. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

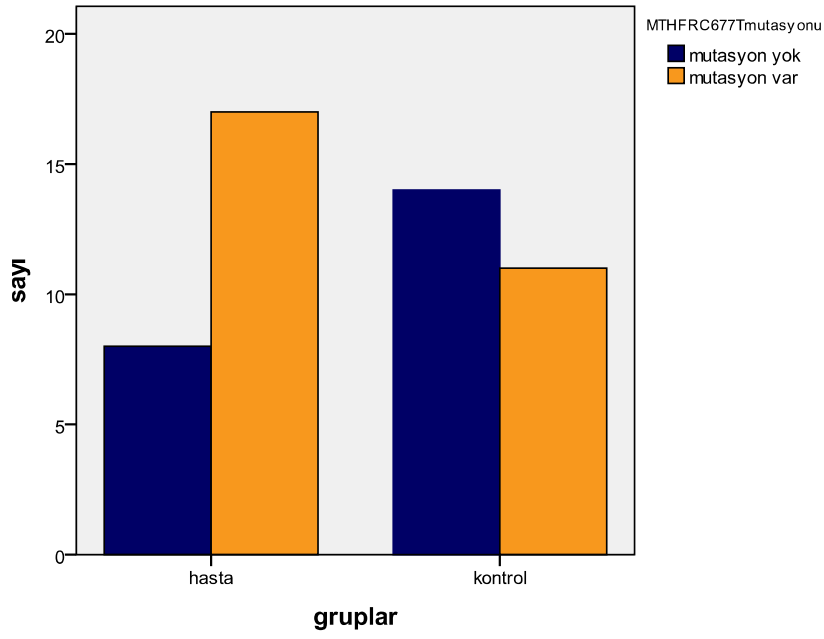
4. BULGULAR

Çalışmamıza Mart 2011–Eylül 2011 tarihleri arasında açıklanamayan infertilite tanısıyla Çukurova Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı kliniği ÜYTEM polikliniğine başvuran ve IVF programına alınan 20-45 yaş arasında 25 infertil çift bazal ultrasonografik muayene, menstrüel siklusun 3. günü Estradiol, Folikül Stimülan Hormon, LH, Prolaktin, E2 değerleri, histerosalpingografi sonuçları, hastaların eşlerinin yaşı ve yapılan spermiogram sonuçları incelendi. FSH değerleri <15 mIU/ml, LH, PRL, tiroid fonksiyon testleri ve andojenler (testosteron, serbest testosteron, dihidro-epiandrosteron-sülfat) referans aralıklarında normal olarak değerlendirildi ve trombofili parametreleri (MTHFRC677T, Protrombin 20210, Faktör V Leiden, D-Dimer) açısından daha önce doğum yapmış, trombofili öyküsü olmayan 25 fertil kadın ile karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubunun trombotik faktörlere göre tanımlayıcı istatistikleri incelendi.

Açıklanamayan infertilite tanısı almış olan toplam 25 kişilik hasta grubunda 8 kişide (% 32) MTHFRC677T mutasyonu olmayıp 17 kişide (% 68) MTHFRC677T mutasyonu saptandı. Fertil 25 kadından oluşan kontrol grubundaki 14 kişide (% 56) MTHFRC677T mutasyonu olmayıp 11 kişide (% 44) mutasyon saptandı. Toplamda her iki grupta 22 kişide (% 44) MTHFRC677T mutasyonu saptanmamış olup 28 kişide mutasyon (% 56) saptandı.(tablo 8, şekil 6)

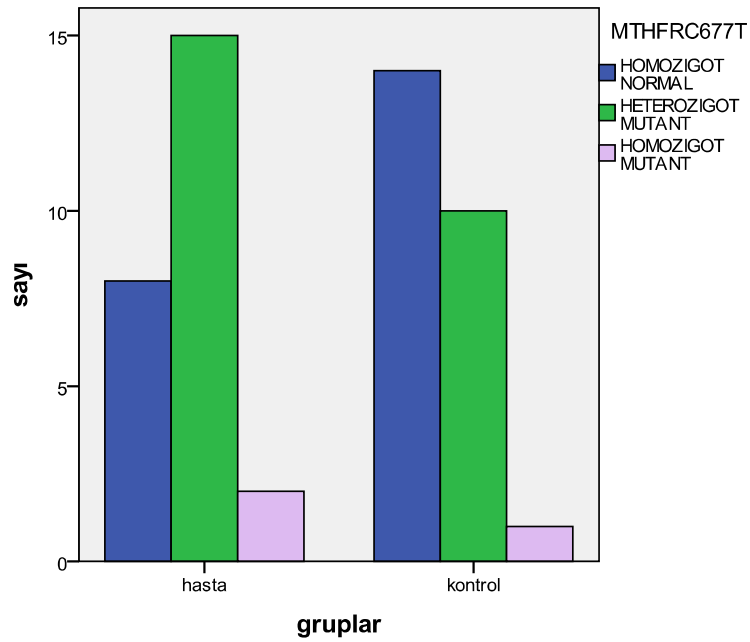
Tablo 8. 2MTHFR C677T mutasyonu için 2x2 çapraz karşılaştırma tablosu

Gruplar		MTHFRC677T mutasyonu		Toplam
		mutasyon yok	mutasyon var	
Hasta	Sayı (n) Yüzde	8 % 32	17 % 68	25 % 100
kontrol	Sayı(n) Yüzde	14 % 56	11 % 44	25 % 100
Toplam	Sayı(n) Yüzde	22 % 44	28 % 56	50 % 100
P değeri		p=0.087		p>0.05



Şekil 6. MTHFR C677T mutasyonunun gruplardaki saptanma grafiği

Gruplar içerisinde; infertil grupta MTHFR C677T mutasyonu mevcut olan 15 kişi heterozigot mutant 2 kişi homozigot mutant olarak saptanmıştır. Fertil grupta 10 kişi heterozigot mutant ve 1 kişi de homozigot mutant olarak saptanmıştır. (şekil 7)



Şekil 7. MTHFR C677T mutasyonunun gruplardaki dağılım grafiği

Açıklanamayan infertilite tanısı almış kadınlar ve fertil grup arasında MTHFR C677T mutasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p=0,087$) ($p>0,05$)

Tablo 9. D-Dimer için hasta ve kontrol gruplarında 2x2 çapraz karşılaştırma tablosu

Gruplar		D-DİMER		Toplam
		NORMAL	YÜKSEK	
hasta	Sayı (n) Yüzde*	13 % 52	12 % 48	25 % 100
kontrol	Sayı (n) Yüzde*	14 % 56	11 % 44	25 % 100
Toplam	Sayı (n) Yüzde*	27 % 54	23 % 46	50 % 100
p değeri		p=0.777		p>0.05

*:satur yüzdeleri

Açıklanamayan infertil tanısı almış hasta grubunda 13 kişide (% 52) D-Dimer normal olup 12 kişide (% 48) D-Dimer yüksek bulunmuştur. Fertil kadınlardan oluşan 25 kişilik grupta ise 14 kişide (% 56) D-Dimer normal olup 11 kişide (% 44) D-Dimer yüksek bulunmuştur. Her iki grupta toplam 27 kişide (% 54) D-Dimer normal değerlerde olup 23 kişide (% 46) yüksek bulunmuştur. İstatistiksel bakıldığında hasta ve kontrol grubu D-Dimer parametresi açısından benzer bulunmuştur. ($p=0,777$) ($p>0,05$) (tablo 9)

Tablo 10. MTHFRC677T ile D-Dimer arasında gruplardan bağımsız ilişki tablosu

			D-Dimer		Toplam
			NORMAL	YÜKSEK	
MTHFRC677T	mutasyon yok	Sayı (n) yüzde	10 % 45.5	12 % 54.5	22 % 100
	mutasyon var	Sayı (n) yüzde	17 % 60.7	11 % 39.3	28 % 100
Toplam		Sayı (n) yüzde	27 % 54	23 % 46	50 % 100
p değeri			p=0.283		p>0.05

Gruplardan bağımsız olarak MTHFRC677T ve D-Dimer ilişkisi araştırıldığında MTHFRC677T ve D-Dimer birlikteliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. (p= 0,283)(p>0.05)(tablo 10)

Tablo 11. Protrombin G20210A Mutasyonu açısından 2x2 çapraz karşılaştırma tablosu

		GRUP		Total
		Hasta	Kontrol	
Protrombin G20210A	HOMOZIGOT NORMAL	n=24	n=25	n=49
		%49,0	%51,0	%100,0
		%96,0	%100,0	%98,0
	HETEROZIGOT MUTANT	n=1	n=0	n=1
		%100,0	%,0	%100,0
		%4,0	%,0	%2,0
TOTAL		n=25	n=25	n=50
		%50,0	%50,0	%100,0
		%100,0	%100,0	%100,0
p deperi		p=1.000		p>0.05

Hasta grubunda Protrombin G20210A mutasyonu olan bir hasta bulunmuş olup onun da D-Dimer değerinin normal olduğu görülmüştür.

Hasta ve kontrol grubu Protrombin G20210A mutasyonu açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.(p=1,000)(p>0,05)(tablo 11)

Faktör V Leiden açısından bakıldığında hasta ve kontrol grubu içerisinde mutasyon saptanmamıştır.

Tablo 12. Faktör V Leiden mutasyonu için 2x2 çapraz karşılaştırma tablosu

Gruplar		Faktör V Leiden mutasyonu		Toplam
		mutasyon yok	mutasyon var	
hasta	Sayı (n)	25	0	25
	Yüzde	% 100	% 0	% 100
kontrol	Sayı(n)	25	0	25
	Yüzde	% 100	% 0	% 100
Toplam	Sayı(n)	50	0	50
	Yüzde	% 100	% 0	% 100

5. TARTIŞMA

Standart testlerden sonra infertilite nedeninin bulunamaması durumuna açıklanamayan infertilite denilmektedir. Her ne kadar bu durum açıklanamayan infertilite olarak isimlendirilse de genellikle oosit kalitesindeki, fertilizasyondaki, implantasyondaki bozukluklarının etkili olduğu düşünülmektedir ancak bunlar standart testler ile anlaşılamamaktadır. Bilinen standart testlerin yanı sıra (tiroid fonksiyon testleri, histerosalpingografi, spermiyogram, mensturasyonun 3. günü hormon profili, altta yatan hastalıklar, hasta yaşı, IVF-ICSI/ET tedavisi öncesi antral folikül sayısı) son zamanlarda açıklanamayan infertilite etiyolojisinde yeri olabilme ihtimali üzerine hereditör trombofili (MTHFR C677T mutasyonu, Protrombin G20210A, Faktör V Leiden Mutasyonu, D-Dimer yüksekliği) üzerinde durulmaktadır. Hereditör trombofililer, tromboembolik olaylar için risk faktörleridir.^{146,147,148} Açıklanamayan infertilite etiyolojisi ile kalıtsal trombofili arasında bir ilişki olabileceği bazı çalışmalarda bulunmuştur.

Gebeliğin oluşabilmesi ve devamlılığı açısından maternal trombofililer (Faktör V Leiden, Protrombin G20210A, MTHFR C677T mutasyonu, D-Dimer) obstetrik açıdan da önemlidir.¹⁴⁹ Uteroplasental dolaşım bozukluğu fetal kayıplarda önemli bir faktördür. Tekrarlayan fetal kayıpları olan hastalarda Faktör V Leiden ve vasküler plasental yetmezlik arasında çalışmaların çoğu sıkı bir bağ olduğunu göstermektedir.^{146,150,151,152}

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi ÜYTEM polikliniğine Mart 2011 ile Eylül 2011 tarihleri arasında infertilite nedeniyle başvurmuş ve standart testler yapıldıktan sonra açıklanamayan infertilite tanısı alarak IVF-ICSI/ET programına alınmış 25 infertil kadın hasta grubu ile daha önceden doğum yapmış, trombüs veya trombofili öyküsü bulunmayan kontrol grubu olarak kabul edilen 25 fertil kadın arasındaki hereditör mutasyonların varlığını karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubu arasında MTHFR C677T mutasyonu, Protrombin G20210A mutasyonu ve Faktör V Leiden mutasyonu ve D-Dimer yüksekliği açısından açıklanamayan infertilite sebebi olabileceğini gösterecek anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Luisa Casadei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 19-40 yaş arasında, BMI 18-37 kg/m² aralığında ve infertilite süresi 1-10 yıl arasında olan 100 açıklanamayan infertil

tanısı almış kadın; 200 sağlıklı, infertilite, gebelik kaybı veya bilinen trombofili öyküsü olmayan, komplikasyonsuz gebelik geçirmiş olgu ile vaka-kontrol çalışması yapılarak trombofili parametreleri açısından karşılaştırılmıştır. Hastaların FSH-LH<10m IU/ML, prolaktin düzeyler<15 ng/ML, testosteron düzeyleri<0,7 ng/ML ve E2 düzeyleri 20-80pg/ML arasında saptanmıştır. Tüm kadınlar Faktör V Leiden mutasyonu, MTHFR C677T ve Protrombin G20210A mutasyonu açısından Fisher's exact test ve ki-kare test kullanılarak incelenmiş ve tüm sonuçlarda p değeri > 0.05 hesaplanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.¹⁶³

Hereditör trombofili derin venöz tromboza^{153,154,155,156}, kardiyovasküler hastalıklara, tekrarlayan gebelik kayıplarına ve tekrarlayan implantasyon kusurlarına sebep olmaktadır. Bu sayede açıklanamayan infertilitenin etiyolojisinde yeri olabileceği düşünülmektedir.

Carolyn B. Coulam, R. S. Jeyendran tarafından yapılan bir çalışmada 1 yıldan fazla açıklanamayan infertilite tanısı almış 92 kadın, hasta grubu olarak 60 fertil kadınla karşılaştırılmıştır. Tüm infertil kadınlardan adetinin üçüncü günü FSH, E2, inhibin B çalışılmış ve histerosalpingografiye tubal oklüzyon veya anatomik anomali olmadığı görülmüş ve gruplar Fisher Exact Test ile 2x2' lik tablolar ile karşılaştırılmış ve açıklanamayan infertilite tanısı olan kadınlarda MTHFR C677T mutasyon prevalansının kontrol grubundaki fertil kadınlardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. (p< 0.0001) (p<0,05)¹⁶⁴

Folik asit ve MTHFR kompleks bir yolda birlikte görev almaktadır ve DNA, proteinler, nörotransmitterler ve fosfolipidlerin sentezinde kullanılmaktadırlar. Dolayısıyla trombojenik proteinler yalnızca koagülasyon ve fibrinolizisde değil aynı zamanda fertilizasyonda, embriyonik oluşumda, dokularda remodelling gerçekleşmesinde, tekrarlayan gebelik kayıplarında¹⁵⁴, tekrarlayan implantasyon defektlerinde ve de konjenital anomalilerde de önemlidir.^{155,156}

Ayrıca trombofilik gen mutasyonu ile tekrarlayan gebelik kayıplarına yol açan mekanizma plasental damarları da tıkayarak¹⁵⁷ rekürren implantasyon kusuru ve trofoblast migrasyonu üzerinde hidrofibrinolitik etkiye sebep olmaktadır.^{158,159} Dolayısıyla açıklanamayan infertilitede etiyolojik olarak folik asit metabolizmasının rolü önemlidir. Her ne kadar tüm kadınlara laparoskopi yapılmamış ve bilinmeyen endometriozis odakları mevcut olabilecek olsa da endometriozis ile hereditör trombofili

ilişisini gösteren bir çalışma yoktur. Özellikle MTHFRC677T homozigot mutasyonu yalnızca açıklanamayan infertilite değil aynı zamanda tekrarlayan gebelik kaybı ve nöral tüp defekti ile sonuçlanan konjenital anomaliler ile de ilişkili bulunmuştur.¹⁶⁰ Aynı zamanda MTHFRC677T homozigot mutasyonu olan kadınlara yapılan folik asit replasmanının dizotik ikiz gebeliklerde artışa^{160,161} ve nöral tüp defektinde (NTD) azalışa sebep olduğu da gösterilmiştir.¹⁶²

Hereditör trombofili gen mutasyonları gibi D-Dimer de endojen fibrinoliziste rolü olan; fibrin pıhtısının plazminle yıkılırken ortaya çıkan, 18000MW ağırlığında, karaciğer, retiküloendotelial sistem ve böbrek tarafından plazmadan uzaklaştırılan hiperkoagülabilité faktörüdür. Normal değeri 200-500mg/ml olup tromboz öyküsü olan hastalarda yüksek saptanmaktadır. Yakın zamandaki çalışmalar göstermiştir ki D-Dimer de hereditör trombofili mutasyonları gibi aynı zamanda infertilite, tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkilidir ancak yüksek negatif prediktif değeri nedeniyle daha çok subklinik trombofili sebebidir.¹⁵⁴

Bizim çalışmamızda açıklanamayan infertil grup ile fertil grup karşılaştırıldığında D-Dimer parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p>0,777$)

Di Micco ve arkadaşlarının Kasım 2004' te yaptığı bir çalışmada 79 açıklanamayan infertil hasta alınmış ve bunlar içerisinde; hidrosalpinks, uterin fibrinoid, uterin malformasyon endokrin ve immünojenik hastalık, luteal yetersizlik olan 40 hasta çalışma dışında bırakılmıştır.¹⁶⁵ Geriye kalan 39 hasta D-Dimer yüksek olan ve olmayanlar olarak A (25 kişi) ve B (14 kişi) grubu şeklinde ikiye ayrılmıştır. Her iki grupta Faktör V Leiden mutasyonu, MTHFRC677T mutasyonu, ProtrombinA20120G mutasyonu, Protein S, Protein C, AT III, Antikardiyolipin IgM ve IgG antikorları ve lupus antikoagülanı ve D-Dimer çalışılmıştır. İstatistiksel analiz ki-kare ile yapılmış ve $p<0.05$ olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak D-Dimer 39 hastanın 25' inde, hereditör trombofili ise 25 hastanın 20' sinde yüksek bulunmuştur. D-Dimer düzeyi normal olan 14 hastanın ise 7 sinde hereditör trombofili mutasyonları mevcut bulunmuştur. ($p<0,05$)

Fatini C ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 230 açıklanamayan infertil, 195 kadın faktörü ve 283 erkek faktörü tanısı almış hastaları hormon stimülasyon tedavisi almayan 240 kadın ile hereditör trombofili parametreleri açısından karşılaştırılmıştır. Açıklanamayan infertilite ile hereditör trombofili arasında istatistiksel olarak ($p<0,03$)

anlamalı bir ilişki bulunmuş olup kadın ve erkek faktörü tanısı alanların herediter trombofili mutasyonları ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.¹⁶⁶

Azem F ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 4 veya daha fazla IVF başarısızlık öyküsü olan 45 infertil kadın (grup A), 44 sağlıklı kadınla Factor V Leiden, Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR), Protein C, Protein S, Antirombin III ve ProtrombinA20210G açısından karşılaştırılmış ve trombofilinin tekrarlayan gebelik kayıplarında özellikle de açıklanamayan infertilite grubunda etiyolojide rol oynayabileceği bulunmuştur.¹⁶⁷

Açıklanamayan infertilite etiyopatogenezinde hala netleşmemiş noktalar mevcuttur. Çalışmamızın sonucu, Faktör V Leiden ve Faktör II G20210A ve MTHFR C677T mutasyonları varlığının ve D-Dimer yüksekliğinin açıklanamayan infertilite ile istatistiksel anlamda ilişkisi olmadığını gösterse de aksini ispatlayan çalışmaların da mevcut olması nedeniyle yetersiz kalmaktadır. Bu bir ön çalışma olup aynı zamanda gen çalışması olmasından dolayı klinik açıdan kullanılabilmesi için çok daha büyük hasta ve kontrol grubu ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Açıklanamayan infertilite tanısı alan hastalarda D-Dimer yüksekliği, Faktör V Leiden, (Protrombin) Faktör II G20210A ve MTHFR C677T mutasyonları varlığını araştırmayı amaçladığımız çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar şunlardır;

1.MTHFRC677T mutasyonu hasta grubunda 17/25 (% 68), kontrol grubunda 11/25 (% 44) olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.(p=0,087)

2. D-Dimer yüksekliği hasta grubunda 12/25 (% 48), kontrol grubunda 11/25 (% 44) mevcut olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.(p=0,777)

3. D-Dimer yüksekliği ile MTHFRC677T mutasyonu (homozigot veya heterozigot) birlikteliği (11/28) (% 39,3) açısından çalışmaya alınan grupların toplamına bakılmış ve bu iki parametrenin ilişkili olduğunu gösteren istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır.(p=0,283)

4.Her iki grupta da Faktör V Leiden mutasyonu bulunmamış olup açıklanamayan infertilite ile ilişkisi gösterilmemiştir.

5. Gruplar Protrombin G20210A mutasyonu açısından karşılaştırıldığında, hasta grubundan 1 kişide mutasyon tespit edilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Aynı zamanda Protrombin G20210A mutasyonu saptanan hastanın D-Dimer düzeyinin normal olduğu görülmüştür.(p=1,000)

6. Açıklanamayan infertilite etiyopatogenezinde hala netleşmemiş noktalar mevcuttur. Çalışmamızın sonucu, Faktör V Leiden ve Faktör II G20210A ve MTHFR C677T mutasyonları varlığının ve D-Dimer yüksekliğinin açıklanamayan infertilite ile istatistiksel anlamda ilişkisi olmadığını göstermiştir. Ancak sonuçların güvenilir olması ve klinik olarak kullanılabilmesi için daha büyük hasta ve kontrol grubu gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Öneroğlu LS.** Erkeğe bağlı infertilite, Androloji. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ed. Ankara: Güneş, **1996**.s 1119-1129,1287.
2. **Speroff L, Glass N. H. Kase R.G.** Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility. 7nd edition. **2007**; 84, 171, 213, 236, 1013, 1026, 1142, 1143, 1075, 1097, 1133
3. **Van Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, Habbema JD, te Velde ER, Karbaat J.** Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. BMJ **1991**;302:13611-5.
4. **Berek J.S. İnfertilite (In), Berek J.S: İnfertilite, Adashi E. Y, Hillard P.A Novak** Jinekoloji, Nobel Kitabevi 12.Baskı **1998**; 918-925, İstanbul.
5. **Tietze C.** Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. Fertil Steril **1957**, 8:89
6. **Hugues JN.** Ovarian stimulation for assisted reproductive Technologies. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds), Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting. Geneva: WHO, **2002**, 102-105.
7. **Forti G, Krausz C.** Evaluation and treatment of the infertile couple. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism **1998**; 83(129:4177-4188.
8. **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
9. **Shoham Z, Di Carlo C, Patel A, Conway GS, Jacobs HS.** Is it possible to run a succesful ovulation induction program based solely on ultrasound monitoring? The importance of endometrial of endometrial measurements. Fertil Steril **1991**; 56:836-841.
10. **Vaskivuo TE, Annttonen M, Herva R, Billing h, Dorland M, te Velde ER, Stenback F, Heikinheimo M, Tapanainen JS,** Survival of human ovarian follicles from fetal to adult life: apoptosis; apoptosis-related proteins, and transcription factor GATA-4, J Clin Endocrinol Metab 86:3421, **2001**

11. **Gougeon A, Echochard R, Thalabard JC**, Age-related changes of the population of human follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women, *Biol Reprod* 50:653, **1994**
12. **Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF**, Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications fo forecasting menopause, *Hum Reprod* 7:1342, **1992**
13. **Vollman RF**, The menstrual cycle, In: Friedman E, ed. *Major Problems in Obstetrics and Gynecology*, W.B. Saunders Co., Philadelphia, **1977**
14. **Klein NA, Battaglia DE, Fujimoto VY, Davis GS, Bremmer WJ, Soules MR**, Reproductive aging: accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic follicle-stimulating hormon erise in normal older women, *J Clin Endocrinol Metab* 81:1038, **1996**
15. **Klein NA, Harper AJ, Houmard BS, Sluss PM, Soules MR**, Is the short follicular phase in older women secondary to advanced or accelerated dominant follicule development?, *J Clin Endocrinol M etab* 87:5746, **2002**
16. **van Zonneveld P, Scheffer GJ, Broekmans FJ, Blankenstein MA, de Jong FH, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER**, Do cycle disturbances explain the age-related decline of female fertility?Cycle characteristics of women aged over 40 years compared with a reference population of young women, *Hum Reprod* 18:495, **2003**
17. **Jacobs SL, Metzger DA, Dodson WC, Haney AF**, Effect of age on response to human menopausal gonadotropin stimulation, *J Clin Endocrinol Metab* 71:1525, **1990**
18. **Piltonen T, Koivunen R, Ruokonen A, Tapanainen JS**, Ovarian age-related responsiveness to human chorionic gonadotropin, *J Clin Endocrinol Metob* 88:3327, **2003**
19. **Volarcik K, Sheean L , Goldfarb J, Woods L, Abdul-karim FW, Hunt P**, The meiotic competence of in-vitro matured human oocytes is influenced by donor age: evidence that folliculogenesis is compromised in the reproductively aged ovary, *Hum Reprod* 13:154, **1998**
20. World Health Organization. Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol 17b luteinizing hormone, follicle stimulating hormon and progesteron. *Am J Obstetrics and Gynecology* **1980**;138:383-390
21. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab* **1983**;57(4):792-6.
22. **Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR**. Luteal phase defect: The sensivity and spesivity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril* **1994**;62:54
23. Preovulatory follicular size: a comparison of ultrasound and laparoscopic measurements. *Fertil Steril* **1980**;34(1):24-26

24. Morphological and functional relations of Graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements. *Br J Obstet Gynaecol* **1981**;88(2):81-90.
25. **Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO.** The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* **2004**; 89:2745-9.
26. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* **1935**; 29:181-91
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. *Fertil Steril*, **2004**; 81:19-25.
28. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PKOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PKOS). *Hum Reprod* **2004**; 19:41-7
29. **Goldzieher JW, Green JA.** The polycystic ovary I. Clinical and histological features. *J Clin Endocrinol Metab* **1961**;22:325-38.
30. **Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A.** Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* **1989**; 38:1165-74.
31. **Legro RS, Finegood D, Dunaif A.** A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **1998**; 83:2694-8
32. **Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF.** Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* **1986**;67:604-6.
33. **Conway GS, Kaltass G, Patel A.** Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* **1996**;65:337-41.
34. **Blackwell RE.** Clinical aspects of aging of the female reproductive system. In: Steinkampf MP. Infertility: Causes, diagnosis and treatment. In: Soules M (ed), Problems in Reproductive Endocrinology and Infertility, New York, NY, **1989**.
35. **Musich J, Behrman S.** Surgical management of tubal obstruction at the uterotubal junction. *Fertil Steril* **1983**; 40:423-440
36. **Krynicky E, Kaminski P, Symanski R.** Comparison of hysterosalpingography with laparoscopy and chromopertubation. *J Am. Assoc. Gynec. Laparoscopy* **1996**;3(4):22-23
37. **March CM,** Intrauterin adhesions, *Obstet Gynecol Clin North Am* 22:491,**1995**

38. **Al-Inany H**, Intrauterin adhesions. An update, *Acta Obstetri Gynecol Scand* 80:986, **2001**
39. **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.
40. **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.
41. **Borreman E, Palmer R**. La prevention des adherences post operaties en gynecologie. *Fraq. Gynecol* **1964**; 34,511-519.
42. **Czernobilsky B**, Endometritis and infertility, *Fertil Steril* 30:119, **1978**
43. **Paavonen J, Kiviat N, Brunham RC, Stevens CE, Kuo CC, Stamm WE, Miettinen A, Soules M, Eschenbach DA, Holmes KK**, Prevalance and manifestations of endometritis among women with cervicitis. *Am J Obstet Gynecol*. **1985** Jun 1;152(3):280-6.
44. **Korn AP, Bolan G, Padian N, Ohm-Smith M, Schachter J, Landers DV**, Plasma cell endometritis in women with symptomatic bacterial vaginosis, *Obstet Gynecol* 85:387, **1995**
45. **Fishel S, Aslam I, Lisi F, Rinaldi L, Timson J, Jacobson M, Gobetz L, Green S, Campbell A, Lisi R**. Should ICSI be the treatment of choice for all cases of in vitro conception? *Hum Reprod* **2000**;15:1278-83.
46. The practice Committee of the American Society for reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* **2004**;82:40-5
47. **Guidice LC, Kao LC**. Endometriosis. *Lancet* **2004**;364:1789-99.
48. **Koninckx PR, Meulaman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ**. Suggestive evidence that pelvic endometriosis a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* **1991**;55:759-65
49. **Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR**. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* **1990**;53:978-83.
50. **Barlow DH, Glynn CJ**. Endometriosis and pelvic pain. *Baillieres. Clin Obstet Gynaecol* **1993**;7:775-90.
51. **Mahutte NG, Arici A**. New advances in the understanding of endometriosis related infertility. *J Reprod Immunol* **2002**;55:73-83.
52. **Naples JD, Batt RE, Sadigh H**. Spontaneous abortion rate in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* **1981**;57:509-12.

53. **Olive DL, Franklin RR, Gratkins LV.** The association between endometriosis and spontaneous abortion. A retrospektif clinical study. *J Reprod Med* **1982**;27 :333-6.
54. **Wheler JM, Johnston BM, Malinak LR.** The relationship of endometriosis to spontaneous abortion. *Fertil Steril* **1983**;39:656-60.
55. **Kim AH, Adamson GD.** Surgical treatment options for endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* **1999**; 42:633-44.
56. **Winkel CA.** Combined medical and surgical treatment of women with endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* **1999**;42:645-63
57. **Cramer DW, Missmer SA,** The epidemiology of endometrioizis, *Ann N Y Acad Sci* 955:11, **2002**
58. **D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C,** Endometrioizis and subfertility: is the relationship resolved?, *Semin Reprod Med* 21:243, **2003**
59. **Olive DL, Schwartz LB,** Endometrioizis, *New Engl J Med* 328:1759, **1993**
60. **Eskenazi B, Warner ML,** Epidemiology of endometrisis, *Obstet Gynecol Clin North Am* 24:235, **1997**
61. **Sharpe DR, Redwine DB,** Laparoscopic segmental resection of the sigmoid and rectosigmoid colon for endometriosis, *Surg Laparasc Endosc* 2:120,**1992**
62. **Duepre HJ, Senagore AJ, Delaney CP, Marcello PW, Brady KM, Falcone T,** Laparoscopic resection of deep pelvic endometriosis with rectosigmoid involment, *J Am Coll Surg* 195:754, **2002**
63. **Thomas EJ, Cooke ID.** Impact of gestrinone on the course of asymptomatic endometriosis. *BMJ* **1987**;294:272-4.
64. **Mahmood TA, Templeton A.** The impact of treatment on the natural history of endometriosis. *Hum Reprod* **1990**;5:965-970.
65. **McArthur JW, Ulfeder H.** The effect of pregnancy upon endometriosis. *Obstet Gynecol Surv* **1965**;20:709-33
66. **Mansour R, Aboulghar M, Serour GI.** Controversies in the surgical management of hydrosalpinx. *Curr Opin Obstet Gynecol* **2000**;12(4):297-301
67. **Zeyneloğlu HB, Arici A, Olive DL.** Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* **1998**; 70:492-9.

68. **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. *Hum Reprod* **1999**; 14:1243-9.
69. **Eggert-Kruse W, Reinman-Andersen J, Rohr G, Pohl S, Tilgen W, Runnebaum B,** Clinical relevance of sperm morphology assessment using strict criteria and relationship with sperm-mucus interaction in vivo and in vitro, *Fertil Steril* 63:612, **1995**
70. **Oei SG, Keirse MJ, Bloemenkamp KW, Helmerhorst FM,** European postcoital tests: opinions and practice, *Br J Obstet Gynecol* 102:621, **1995**
71. **Jette NT, Glass RH.** Prognostic value of the postcoital test. *Fertil Steril* **1972**;23:29-32
72. **Bateman BG, Nunley WC, Jr., Kolp LA,** Exogenous estrogen therapy for treatment of clomiphene citrate-induced cervical mucus abnormalities: is it effective?, *Fertil Steril* 54:577, **1990**
73. **Guzick D, Carson SA, Overstreet JW, Hill HA, Buster JE, Nakajimi ST, Vogel DL,** For the national cooperative reproductive medicine network, Efficiency of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *New Engl J Med* 340:177, **1999**
74. **American Fertility Society** classification of adnexal adhesions, distal tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* **1988**;49:944-55.
75. **Buttram VC.** Müllerian anomalies and their management. *Fertil Steril* **1983**;40:159-63
76. **Andrews MC, Jones Jr HW,** Impaired reproductive performance of the unicornuate uterus. Intrauterine growth retardation, infertility and recurrent abortions in five cases, *Am J Obstet Gynecol* 144:173, **1982**
77. **Raga F, Bauset C, Remohi J, Simon C,** Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies, *Hum Reprod* 12:2277, **1997**
78. **Homer HA, Li TC, Cooke ID.** The septate uterus: review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* **2000**;73:1-14
79. **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
80. **Pal L, Shifren JL, Isaacson KB.** Outcome of IVF in DES-exposed daughters: experience in the 90's. *J Assist. Repro Gen* **1997**;14:513-517

81. **Richards PA, Richards PD, Tiltman AJ.** The ultrastructure of fibromyomatous myometrium and its relationship to infertility. *Human Reproduction Update* **1998**;4:520-525
82. **Vercellini P, Maddelena S, De Giorgi O.** Abdominal myomectomy for infertility: a comprehensive review. *Human Reproduction* **1998**;13:873-879.
83. **Vergani P, Ghidini A, Strobelt N, Roneaglia N, Lapinski R,** Do uterine leiomyomas influence pregnancy outcome? *Am J Perinatol* 11:356, **1994**
84. **Ismajovich B, Lidor A, Confino E, David MP.** Treatment of minimal and moderate intrauterine adhesions (Asherman's syndrome). *J Reprod Med* **1985**;30(10):769-72.
85. **Gardner DK, Surrey E, Minjarez D, Leitz A, Stevens J, Schoolcraft WB.** Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* **2004**;81(3):551-5
86. **Thonneu P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac C, Spira A,** Incidence and main causes of infertility in a resident population(1,850.000) of three french regions *Hum Reprod* 6:81, **1991**
87. **Kretser DM, Baker HWG.** Human Infertility: The male factor. In *Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology*. Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. Lippincott-Raven: New York. **1996**; 2031-61
88. **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.
89. **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**
90. **Templeton AA, Penney GC.** The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril* **1982**;37:175-82.
91. **American Fertility Society.** Investigations of the infertile couple. Birmingham, *American Society for Reproductive Medicine* **1992**.
92. **Tıraş MB, Aybar F.** İn vitro Fertilizasyon (ivf)-intrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu (icsi) Endikasyonları. *Türkiye Klinikleri, J Surg Med Sci* **2006**, 2(5):37-41
93. **Collins JA, Corsignani PG.** Unexplained infertility: A review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *Int J Gynecol Obstet* **1992**;39:267-75. ve 1996 ESHRE
94. **ESHRE Capri Workshop.** Guidelines to the prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility. *Hum Reprod* **1996**;11:1775-807.

95. **Crosgnani PG, Rubin BL.** Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod* **2000**;15:723-32
96. **Thanahatoe SJ, Hompes PGA, Lambalk CB.** Should diagnostic laparoscopy be performed in the infertility work up programme in patients undergoing intrauterine insemination? *Human Reproduction* **2003**; 8-11
97. **Mackenna AJ, Zeges-Hochschild F, Fernandez EO, Fabres CV, Huidobro CA, Prado JA, Roblero LS, Altieri EL, Guadarrama AR, Lopez TH.** Fertilization rate in couples with unexplained infertility. *Hum Reprod* 1992;7:233
98. **Ruiz A, Remohi J, Minguez Y, Guanes PP, Simon C, Pellicer A.** The role of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in couples with unexplained infertility after failed intrauterine insemination. *Fertil Steril* **1997**;68:171-3.
99. **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**;51:651-4.
100. **Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ.** Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* **1995**;64:1136-40.
101. **Rogerson L, Bates J, Weston M, Duffy S.** A comparison of outpatient hysteroscopic with saline infusion hysterosonography. *BJOG* **2002**;109: 800-4.
102. **Stumpf PG, March CM,** Febrile morbidity following hysterosalpingography: identification of risk factors and recommendations for prophylaxis, *Fertil Steril* 33:487, **1980**.
103. **Pittaway DE, Winfield AC, Maxson W, Daniell J, Herbert C,** Prevention of acute pelvic inflammatory disease after HSG: Efficacy of doxycycline prophylaxis, *Am J Obstet Gynecol* 147:623, **1983**
104. **Bilgin H, Özcan B, Bilgin T,** methemoglobinemia induced by methylene blue perturbation during laparoscopy, *Acta Anaesthesiol Scand* 42:594, **1998**
105. Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Hum Reprod* **1996**;11(9):1892-6.
106. **Watrelot A, Hamilton J, Grudzinskas JG,** advances in the assessment of the uterus and fallopian tube function, *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 17:187, **2003**
107. **Günalp S, Aktan E, Yücel A** (eds). WHO laboratuvar el kitabı: insan semeni ve sperm servikal mukus etkileşimi değerlendirilmesi. Ankara: Tıp Teknik Yayınevi, 4. baskı, **2002**, sf 6-7-60-61

108. **Krausz C, Quintana L, McElreavey K.** Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis. *Hum Rep* **2000**; 15: 1431-1434.
109. **Işık A. Z. Vicdan K.** In Vitro Fertilizasyon ve Mikromanüplasyon Uygulamalarında Laboratuar. **1999**;79,129,151.
110. **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.
111. **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.
112. **Speroff L, Glass N. H. Kase R.G.** Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility. 7 baskı . 30: 1145, **2007**
113. **Speroff L, Glass N. H. Kase R.G.** Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility. 7. Baskı 30:1151, **2007**
114. **Turek PJ,** Infections, immunology, and male infertility, *Infertil Reprod Med Clin North Am* 10:435, **1999**
115. **de Kretser DM.** Male infertility. *Lancet* **1997**; 349:787-90
116. **Koulischer L, Schoysman R.** Chromosomes and human infertility. I. Mitotic and meiotic chromosome studies in 202 consecutive male patients. *Clin. Genet* **1974**; 5:116-26.
117. **Vannn Assche E, Bonduelle M, Tournaye H.** Cytogenetics of infertile men . In: Steirteghem AV, Devroey P, and Liebaers I, editors. Genetics and Assisted Human Conception. *Hum Reprod* **1996**; (11) 4:1-24
118. **Oates R. D, Silber S, Brown L. G, & Page D. C.** Clinical characterization of 42 oligospermic or azoospermic men with microdeletion of the AZFc region of the Y chromosome, and of 18 children conceived via ICSI. *Human Reproduction* **2002**;17: 2813–2824.
119. **Richard E, Bonnette, Marie A, Caudill, Anuta M, Boddie.** Plazma homocysteine concentrations in pregnant and nonpregnant women with controlled folate intake. *Obstet Gynecol*, **1998**; 92: 167–170
120. **Mills JL, Kirke PN, Molloy AM, Burke H, Conley MR.** Methylenetetrahydrofolate reductase Thermolabile variant and oral clefts. *Am J Med Genet*, **1999**; 86: 71–4.

121. **Wong WY, Eskes TK, Spauwen PH, Steegers EA, Thomas CM.** Nonsyndromic orofacial clefts: association with maternal hiperhomocysteinemia. *Teratology*, **1999**; 60: 253–7.
122. **Martinelli M, Scapoli L, Pezzetti F, Carinci F, Stabellini G.** C677T variant form at the MTHFR gene and CL/P: a risk factor for mothers? *Am J Med Genet*, **2001**; 98: 357–60.
123. **Martin DH, Ted K, Henk J Blom, Gerard MJ Bos, Ernes B, Pieter H, Reitsma, Jan P.** hiperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*, **1996**; 334:759–62.
124. **Carol J, Shirly A, Beresford A, Gilbert S, Arno GM.** A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA*, **1995**; 274:1049–1057.
125. **Finkelstein J.** Methionine metabolism in mammals. Effect of age, diet, and hormones on three enzymes of the pathway in rat tissues. *Arch Biochem Biophys*, **1972**; 122: 583–90.
126. **Gris JC, Quéré I, Mercier E, Bellet H, Janbon C, Marès P.** Vitamin supplementation and pregnancy outcom in women wite recurrent early pregnancy loss and hiperhomocysteinemia. *Fertility and sterility*, **2001**; 75: 823–825
127. **Cotter AM, Molloy AM, Scott JM, Daly SF.** Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: A risk factor for the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, **2001**; 185:781–5.
128. **Aubard Y, Darodes N, Cantaloube M.** Hyperhomocysteinema and pregnancy review of our present understanding and therepeutic implications. *Eur J Obstet Gynecol*, **2000**; 93: 157–65
129. **Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keeley EJ, Garner PR.** Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. **1999**; 24: 733–6.
130. **Hankey GJ, Eikelboom JW.** Homocysteine and vascular disease. *Lancet*, **1999**; 324: 1149–55.
131. **Sarig G, Younis JS, Hoffman R, Lanir N, Blumenfeld Z, Brenner B.** Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage. *Fertil Steril*, **2002**; 77(2):342–7.
132. **Carson NAI, Neill DW.** Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch Dis Child*, **1962**; 37: 505–13.
133. **Brattstrom L, Wilcken DE, Ohrvik J, Brudin L.** Common methylentetrahidrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease; the result of a metaanalysis. *Circulation*, **1998**; 98: 2520–6.
134. **RF Franco et al.** The 20210G A mutation in the 3' untranslatedregion of the prothrombin gene and the risk for arterial thrombotic disease. *B J Haematol*, **1999**; 104:5054.

135. **Rai R, Regan L.** Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Semin Reprod Med*, **2000**; 18(4): 369–77
136. **Pihusch R, Buchholz T, Lohse P, Rubsamen H, Rogenhofer N, Hasbargen U, Hiller E, Thaler CJ.** Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester. *Am J Reprod Immunol*, **2001**; 46(2):124–31.
137. **Blumenfeld Z, Brenner B.** Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fertil Steril*, **1999**; 72(5):765–74.
138. **Bick RL, Madden J, Heller KB, Toofanian A.** Recurrent miscarriage: causes, evaluation, and treatment. *Medscape Womens Health*, **1998**; 3(3):2.
139. **Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Montanaro S, Pavone G, Di Minno G.** Presence of FV Leiden and MTHFR mutation in a patient with complicated pregnancies. *Thromb Haemost*, **1997**; 77(5):1036–7.
140. **Frosst P, Blomm HJ, Milos R et al.** A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*, **1995**; 10: 111–113.
141. **Brenner B, Sarig G, Weiner Z, Younis Y, Blumenfeld Z, Lanir N.** Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb Haemost*, **1999**; 82: 6–9.
142. **D’Angelo A, Fermo I, D’Angelo SV.** Thrombophilia, homocystinuria and mutation of the Factor V gene. *N Engl J Med*, **1996**; 335:289
143. **Nelen WLD, Steegers EAP, Eskes TKAB, Blom HJ.** Genetic risk factor for unexplained recurrent early pregnancy loss. *Lancet*, **1997**; 350:861.
144. **Nelen WLD, von der Molen EF, Blom HJ, Heil SG, Steegers EAP, Eskes TKAB.** Recurrent early pregnancy loss and genetic related disturbances in folate and homocysteine metabolism. *B J Hosp Med*, **1997**; 58: 511–513.
145. **Foka ZJ, Lambropoulos AF et. al.** Factor V leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Hum Reprod*, **2000**; 15(2):458–62.
146. **Blumenfeld Z, Brenner B.** Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fertil Steril*, **1999**; 72(5):765–74.
147. **Thaller CJ, Budiman H, Ruebsamen H, Nagel D, Lohse P.** Effects of the common 677C>T mutation of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene on ovarian responsiveness to recombinant follicle-stimulating hormone. *Am J Reprod Immunol* **2006**;55:251-8

148. **Bianca S, Barrano B, Cutuli N, Indaco L, Cataliotti A, Milana G, et al.** Unexplained infertility and inherited thrombophilia, *Fertil Steril* **2009**;92: E4
149. **Preston FE, Rosendaal FR et. al.** Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *The Lancet*, **1996**; 348(5):913–916.
150. **Brigden ML.** The hypercoagulable state who how and when to test and treatment. *Postgraduate Medicine*, **1997**; 101:5249–5268.
151. **Donna S, Dizon-Townson, Sanja K, D Ware B, Kenneth W.** The factor V Leiden mutation is not a common cause of recurrent miscarriage. *J reprod Immunol*, **1997**; 34: 217–223.
152. **Ridker PM, Miletich JP, Buring JE, Ariyo AA, Price DT, Manson JE, Hill JA.** Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss. *AnnIntern Med*, **1998**;128(12 Pt 1):1000–3.
153. **Sartori MT, Danesin C, Saggiorata G, Tormene D, Simioni P, Spiezia L, et al.** The PAI-1 gene 4G/4G polymorphisms in deep vein thrombosis in patients with inherited thrombophilia. *Clin Appl Thromb Hemost* **2003**;9:299-307
154. **Coulam CB, Jeyedran RS, Fishel LA, Roussev RG.** Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* **2006**;55:360-8
155. **Coulam CB, Wallis D, Weinstein J, DasGupta DS, Jeyendran RS.** Thrombophilic gene mutations among patients experiencing recurrent miscarriage and deep vein thrombosis. *Am J Reprod Immunol.* **2008**.Nov.60(5):426-31
156. **Coulam CB, Jeyedran RS, Fishel LA, Roussev RG.** Multiple thrombophilic gene mutations are risk factors for implantation failure. *Reprod Biomed Online* **2006**;12:322-7
157. **Many A, Schrieber L, Rosner S, Lessing JB, Eldor A, Kupfermine MJ.** Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. *Obstet Gynecol* **2001**;98:1041-4
158. **Aflalo ED, Sod-Moriah UA, Potashnik G, Har-Vardi I.** Differences in the implantation rates of rat embryos developed in vivo and in vitro: possible role for plasminogen activators. *Fertil Steril* **2004**;81:780-5
159. **Axelrod HR.** Altered trophoblast functions in implantation defective Mouse embryos. *Dev Biol* **1985**;108:185-90
160. **Goodman CS, Coulam CB, Jeyedran RS, Acosta VA, Roussev R.** Which thrombophilic gene mutations are risk factors for recurrent pregnancy loss ? *Am J Reprod Immunol* **2006**;55:360-8

161. **Kallen B.** Use of folic acid supplementation and risk for dizygotic twinning. *Obstet Gynecol Surv* **2005**;60:212-4
162. **Botto LD, Yang Q.** 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol* **2000**;151:862-77
163. **Luisa Casadei, Francesco Puca, Laura Privitera, Valentina Zamaro, Emanuela Emidi,** Inherited thrombophilia in infertile women: implication in unexplained infertility. **July 2010** *Fertility and Sterility* Volume 94, Issue 2 , Pages 755-757
164. **Carolyn B. Coulam R.S. Jeyendran** Thrombophilic gene polymorphisms are risk factors for unexplained infertility. April **2009** *Fertility and Sterility* Volume 91, Issue 4, Supplement , Pages 1516-1517
165. **Pierpaolo Di Micco, Maristella D'Uva, Ida Strina, Antonio Mollo, Valeria Amato, Alferio Niglio and Giuseppe De Placido,** The role of d-dimer as first marker of thrombophilia in women affected by sterility: implications in pathophysiology and diagnosis of thrombophilia induced sterility. *Journal of Translational Medicine* **2004**, 2:38 doi:10.1186/1479-5876-2-38
166. **Fatini C, Conti L, Turillazzi V, Sticchi E, Romagnuolo I, Milanini MN, Cozzi C, Abbate R, Noci I.** Unexplained Infertility: Association with inherited thrombophilia. *Thromb Res.* **2012**. May;129(5):e185-8. Epub 2012 Mar 15
167. **Azem F, Many A, Ben Ami I, Yovel I, Amit A, Lessing JB,** Kupferminc MJ. *Hum Reprod.* **2004** May;19(5):1238

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Fikriye Işıl ADIGÜZEL
Doğum Tarih ve Yeri : 1981, Adana
Medeni Durumu : Evli
Adres : Ç.Ü.TF. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.
Telefon : -
Faks : -
E. posta : aze_isil@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yabancı Dil : İngilizce