
**2. GÜNCEL ÜREME ENDOKRİNOLOJİSİ,
YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ
KONGRESİ**

ve

1. ÜREME TIBBİ DERNEĞİ KONGRESİ

17-20 Nisan 2008, Çeşme - İZMİR

KONGRE PROGRAMI

**KONUŞMA METİNLERİ
VE
BİLDİRİ ÖZETLERİ
KİTABI**

İÇİNDEKİLER

S a y f a

5	• <i>Kongre Başkanından Katılımcılara</i>
6	• <i>Kongre Düzenleme, Bilimsel ve Danışma Kurulları</i>
8	• <i>Kongre Bilimsel Programı</i>
18	• <i>Kurs Programları</i>
27	• <i>Konuşma Metinleri</i>
155	• <i>Sözlü Bildiriler</i>
163	• <i>Poster Bildiriler</i>
187	• <i>Araştırmacılar Dizini</i>

BİLİMSEL SEKRETARYA



Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Aile Planlaması Infertilite Araştırma ve Uygulama Merkezi
35040 Bornova - İzmir

Ayşin Akdoğan

e-mail : aysinbek@gmail.com

Cüneyt Barut

e-mail : cdbarut@hotmail.com

Gülnaz Şahin

e-mail : gsahini@msn.com

Tel: +90 232 339 84 84 /(146)

GSM: +90 533 310 58 81

Faks: +90 232 343 05 46

KONGRE SEKRETARYASI



SERENAS TURİZM

Kongre Organizasyon Hizm. Ltd. Şti.

Yeni Sülün Cad. Tekirler Sokak

No: 5 1. Levent 34330, İstanbul

Tel : +90 212 282 3373

Faks : +90 212 282 6049

URL : www.serenas.com.tr

E-mail: zeynep.cobanoglu@serenas.com.tr

Yayın Hizmetleri

BAYT Bilimsel Araştırmalar

Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.

Ziya Gökalp Cad. 31/31, Kızılay, Ankara

Tel. (0312) 431 30 62

E-mail: info@bayt.com.tr

Baskı

MİKİ Matbaacılık Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti.,

Matbaacılar Sitesi 560. Sk. No. 27 İvedik/Ankara

Tel. 0-312-3952128

Baskı tarihi: 14 Nisan 2008

Sayın Meslektaşlarım,

Hiç şüphesiz neslin devamını sağlamak, insanın doğasında bulunan temel dürtülerin en önemlilerinden birisidir. İnsanoğlu çağlar boyunca çocuksuzluk sorununu çözmek için büyük uğraşlar vermiş ve 1978 yılında Louisa Brown'un dünyaya gelmesi ile infertilite tedavisinde devrim niteliğinde çok önemli bir gelişme sağlanmıştır. Günümüzde yardımcı üreme tekniklerinin gelişimi, bu konu ile ilgili aktif çalışmakta olanların bile hayal gücünü zorlayacak boyutlara ulaşmıştır.

Multidisipliner bir yaklaşım olan YÜT, ülkemizde ilk defa 1988 yılında Ege Üniversitesi'nde Prof. Dr. Refik Çapanoğlu başkanlığındaki ekip ile başlatılmıştır. Ülkemizde halen yüzü aşkın YÜT merkezi, bu konuda faaliyetlerini sürdürmektedir. Dünyada üç milyona yakın çocuk bu yöntemlerle dünyaya gelmiş, gerek ailelerinin gerekse de tedaviyi üstlenen YÜT ekiplerinin büyük mutluluk kaynağı olmuştur. Dünyanın en ileri merkezlerinin standardında hizmet verdiğine inandığım ülkemizdeki tüm YÜT merkezlerinin de katılımı ile ülkemizde YÜT'nin başlangıcının 20. yılına tesadüf eden 2008 yılında konu ile ilgili ulusal ekiplerimizin bilgi ve deneyim birikimlerini, yurt dışından gelecek ve konularında uluslararası şöhrete sahip bilim adamları ile birlikte tartışarak, bilginin konu ile ilgili hekimlerimize ve YÜT ile ilgilenenlere yaygınlaşmasını sağlamak amacı ile bu toplantıyı düzenlemekteyiz. Kongremizde üreme tıbbi disiplini ilgilendiren infertilite dışı güncel konulara da değinilecektir.

Kongremize yeni kurulmuş olan Üreme Tıbbi Derneği de destek sağlayarak dahil olmuştur. Bunun yanı sıra International Society of Invitro Fertilization (ISIVF) kongremizi 1. Bölgesel Toplantıları ilan ederek uluslararası platformda duyurmuş, Middle East Fertility Society (MEFS), Mediterranean Society of Reproductive Medicine (MSRM), Türk Androloji Derneği bilimsel oturumlar düzenleyerek kongremize bilimsel katkı sağlamışlardır. Yine Türk-Alman Jinekoloji Eğitim Vakfı da kongremizi destekleyen kuruluşlar arasında yer almıştır.

Tüm bu dernekler sağladıkları bilimsel destek ile kongremizi uluslararası platforma taşımamızda büyük destek olmuşlardır. Kongre öncesi gerçekleştirilecek olan endokrinoloji, laparoskopi, histeroskopi, embriyoloji, androloji, YÜT hemşireliği, "Türkiye'de YÜT uygulamaları" konularında interaktif ve uygulamalı, katılımcılarına çok yararlı olacağına inandığım kurslar düzenlenmiştir.

17-20 Nisan 2008'de Çeşme'de yazın başlangıç günlerinde sizleri ağırlayabilmeyi ve bilimsel yönü ile olduğu kadar sosyal yönü ile de dopdolu olacağına inandığım kongremizde görüşebilmeyi umut ediyorum.

Saygılarımla

Prof. Dr. Erol Tavmergen

Kongre Başkanı

KONGRE DÜZENLEME, BİLİMSEL VE DANIŞMA KURULLARI

KONGRE DÜZENLEME KURULU

Ege Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Ülkü BAYINDIR'ın Himayelerinde

Kongre Başkanı	Erol TAVMERGEN
Kongre Onursal Başkanı	Refik ÇAPANOĞLU
Kongre Düzenleme Kurulu	Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER Rafael LEVİ
Kongre Bilimsel Sekreterleri	Ayşin AKDOĞAN Cüneyt BARUT Gülnaz ŞAHİN

ÜREME TIBBİ DERNEĞİ KURUCULAR KURULU

Bülent BAYSAL	Kaan AYDOS
Bülent GÜLEKLİ	Levent ŞENTÜRK
Cem FIÇICIOĞLU	Muammer DOĞAN
Cihat ÜNLÜ	Mustafa BAHÇECİ
Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER	Ömür TAŞKIN
Engin ORAL	Semih KALELİ
Erol TAVMERGEN	Turan ÇETİN
Faruk BUYRU	Yılmaz ŞAHİN
Ferit SARAÇOĞLU	Yücel KARAMAN
Gülay KURTAY	

ÜREME TIBBİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU

Recai PABUÇCU	Başkan
Timur GÜRGAN	2. Başkan
Kutay BİBEROĞLU	Sayman
Rıfat GÜRSOY	Sekreter
Ruşen AYTAÇ	Üye
Sertaç BATIOĞLU	Üye
Nilgün TURHAN	Üye

ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU VE DAVETLİ YABANCI KONUŞMACILAR

Michel Abu ABDALLAH (Lübnan)	Christoph KECK (Almanya)
Mohamed ABOULGHAR (Mısır)	Yves MENEZZO (Fransa)
Johnny AWWAD (Lübnan)	J. De MOUZON (Fransa)
Moncef BENKHALIFA (Fransa)	Patrick QUINN (ABD)
John BIGGERS (ABD)	Catherine RACOWSKY (ABD)
Ernesto BOSCH (İspanya)	Don RIEGER (KANADA)
Gloria CALDERON (İspanya)	Hassan SALLAM (Mısır)
Beatrice Dal CANTO (İtalya)	Lynette SCOTT (ABD)
Victor GOMEL (Kanada)	Jose SERNA (İspanya)
Georg GRIESINGER (Almanya)	Geoffrey H. TREW (İngiltere)
Pieraldo INAUDI (İtalya)	

KONGRE DÜZENLEME, BİLİMSEL VE DANIŞMA KURULLARI

ULUSAL BİLİMSEL KURUL

Ahmet ERDEM	Erdal APAYDIN	Kubilay VİCDAN	Selman LAÇİN
Ahmet Seçkin ÖNOĞLU	Erkut ATTAR	Lale DELİLBAŞI	Semra ORUÇ
Ahmet Zeki IŞIK	Ertan KERVANCIOĞLU	Latif KÜPELİOĞLU	Semra SERTYEL
Ali BALOĞLU	Esra KUŞÇU	Levent ŞENTÜRK	Seyide SOYSAL
Ali Rıza ODABAŞI	Ferit SOYLU	Mehmet ERDEM	Süha SÖNMEZ
Ateş KADIOĞLU	Funda KOÇYİĞİT	Mehmet ÖZEREN	Şahin ZETEROĞLU
Atilla KÖKSAL	Gürhan GÜNAYDIN	Mehmet YILMAZER	Şivekar TINAR
Aydın ARICI	Gurur POLAT	Moşe BENHABİP	Tansu KÜÇÜK
Aygül DEMİROL	Hakan KAYA	Muammer DOĞAN	Tayfun ALPER
Ayşe AYTOZ	Hakan KIRAN	Muhterem BAHÇE	Tayfun BAĞIŞ
Ayşe KAFKASLI	Hakan KOZİNOĞLU	Murat CELİLOĞLU	Tayfun ÖZÇAKIR
Aytuğ KOLANKAYA	Hakan ÖZÖRNEK	Murat İNAL	Tevfik GÜVENAL
Barış ALTAY	Haluk ERKUR	Mustafa UĞUR	Tevfik YOLDEMİR
Bilgin GÜRATESH	Hulusi ZEYNELOĞLU	Necati FINDIKLI	Türkiz ISPARTA
Bülent BERKER	Işın SÖZER	Nejat İMİRZALIOĞLU	Umur KUYUMCUOĞLU
Bülent URMAN	İnci DAVAS	Nilüfer ÇALIMLIOĞLU	Utku ÖZCAN
Cem DEMİREL	İsa ÖZELMAS	Onur KARABACAK	Ümit GÖKTOLGA
Cem FİÇICIOĞLU	İsrael ARUH	Orhan ÜNAL	Ümit SUNGURTEKİN
Cüneyt E.TANER	İzzet YÜCESOY	Osman DEVELİOĞLU	Volkan BALTACI
Çiğdem İSPAHI	Kaan BOZKURT	Ömür TAŞKIN	Yakup KUMTEPE
Dilek ARSLAN	Kadir SAVAN	Rıdvan ERDEMİR	Yılmaz ŞAHİN
Engin ENGİNSU	Kayhan YAKIN	Rüştü ERGÜR	Ziya ÇEBİ
Erbil DOĞAN	Kemal ÖZGÜR	Salih SADIK	
Erdal AKTAN	Kenan SOFUOĞLU	Samet KAFKAS	

ULUSAL DANIŞMA KURULU

Abdullah TAŞYURT	Fahri ÖÇER	Mehpare TÜFEKÇİ	Sadiye EREN
Acar KOÇ	Faik KOYUNCU	Melahat KESİM	Semra KAHRAMAN
Ahmet GÖÇMEN	Faruk BUYRU	Meral ÇETİN	Serdar GÜNALP
Ali HABERAL	Fatih DURMUŞOĞLU	Mete IŞIKOĞLU	Sertaç BATIOĞLU
Ali İsmet TEKİRDAĞ	Ferit SARAÇOĞLU	Mithat ERENUS	Sezai ŞAHMAY
Arif KÖKÇÜ	Gülay KURTAY	Münire AKAR	Süleyman TOSUN
Ata ÖNVURAL	Hakan ŞATIROĞLU	Murat SÖNMEZER	Talip GÜL
Atilla YILDIRIM	Hakan SEYİSOĞLU	Mustafa ULUKUŞ	Tamer EREL
Başar TEKİN	Halit Fırat ERDEN	Mustafa YAMASAN	Tarık AKSU
Batuhan ÖZMEN	Hasan BOZKAYA	Nadir ÇIRAY	Teksen ÇAMLİBEL
Berrin ACAR	Havva ORAL	Necmettin ÇIKILI	Turan ÇETİN
Bilal TRAK	Hüseyin GÖRKEMLİ	Nedim ÇİÇEK	Tülay İREZ
Bülent BAYSAL	İsmail ÇEPNİ	Nilgün TURHAN	Ulun ULUĞ
Bülent SEMERCİ	İsmail TEMUR	Nurettin DEMİR	Umur ÇOLGAR
Cazip ÜSTÜN	Kaan AYDOS	Oktay KADAYIFÇI	Yusuf Z.YERGÖK
Cem S. ATABEKOĞLU	Lügen CENGİZ	Ömer DİNÇER	Zeki TANER
Eran ÖZEN	Mansur KAMACI	Ömür TAŞKIN	
Erdoğan ERTÜNGEALP	Mehmet CINCIK	Rıfat GÜRSOY	
Erkan ALATAŞ	Mehmet ÇOLAKOĞLU	Rıfat KÖSE	
Esat ORHON	Mehmet İDİL	Ruşen AYTAÇ	

KONGRE BİLİMSEL PROGRAMI

17 NİSAN 2008, Perşembe

09:00 - 17:00 **Kurs Programı**
18:00 - 19:00 **Açılış Konuşmaları**
20:00 **Açılış Kokteyli**



18 NİSAN 2008, Cuma

EFES SALONU

Ovülasyon İndüksiyonu

OTURUM BAŞKANLARI: Refik Çapanoğlu, Hikmet Hassa

08:30 - 08:50 **YÜT'de soft ovülasyon indüksiyonu avantajlı mıdır?**
Recai Pabuçcu

08:50 - 09:10 **Ovülasyon tetiklemede GnRHa kullanımı: Kanıtlar ve uygulama**
Georg Griesinger

09:10 - 09:30 **LH'ın YÜT ovarian hiperstimulasyonunda yeri var mıdır?**
Ege Nazan Tavmergen Göker

09:30 - 09:50 **İleri yaş infertil olgunun yönetimi**
Cihat Ünlü

09:50 - 10:00 **Tartışma**

BERGAMA SALONU

Gametler

OTURUM BAŞKANLARI: Tülay İrez, Lale Delilbaşı

08:30 - 08:50 **Oosit seleksiyonu: Morfolojik kriterler ve polskop kullanımı**
Beatrice Dal Canto

08:50 - 09:10 **Spermatogenezin moleküler temelleri**
Esat Orhon

09:10 - 09:30 **Şiddetli erkek infertilitesinde güncel yaklaşımlar**
Semra Kahraman

09:30 - 09:50 **IVM sikluslarında laboratuvar, IVM, IVF'in yerini alabilir mi?**
Beatrice Dal Canto

09:50 - 10:00 **Tartışma**

KONGRE BİLİMSEL PROGRAMI

TRUVA SALONU

Reprodüktif Cerrahi

OTURUM BAŞKANLARI: Sevgi Tezcan, Turan Çetin, Ruşen Aytaç

08:30 - 08:50

YÜT öncesi myomektomi gerekli mi?

Yücel Karaman

08:50 - 09:10

PCOS'de cerrahi tedavi nasıl ? Ne zaman?

Hasan Serdaroğlu

09:10 - 09:30

İntrauterin adezyonların tedavisi: Ashermann sendromu

Geoffrey Trew

09:30 - 09:50

Başarısız YÜT sonrası uterin kavitenin histeroskopik değerlendirilmesi

Rafael Levi

09:50 - 10:00

Tartışma

10:00 - 10:20

ARA

EFES SALONU

Keynote Lecture

OTURUM BAŞKANI: Erol Tavmergen

10:20 - 11:00

"Kadın: Değişen Ufuklar"

Victor Gornel

11:00 - 11:10

ARA

EFES SALONU

Tekrarlayan ART Başarısızlıkları (TAB)

OTURUM BAŞKANLARI: Atilla Köksal, Semra Kahraman

11:10 - 11:30

Kanıta dayalı tıpta tekrarlayan ART başarısızlıklarının yönetimi: Klinisyen gözü ile

Aydın Arıcı

11:30 - 11:50

Kanıta dayalı tıpta tekrarlayan ART başarısızlıklarının yönetimi: Embriyolog gözü ile

Lale Sökmensüer

11:50 - 12:10

Prekonsepsiyonel çevrenin iyileştirilmesi

Nilgün Turhan

12:10 - 12:20

Tartışma

BERGAMA SALONU

Kök Hücre

OTURUM BAŞKANLARI: Mehmet Cıncık, Utku Ateş

11:10 - 11:30

İnsan embriyonik kök hücresi: Yeni olanaklar

Ernesto Bosch

11:30 - 11:50

Kordon kanı - kök hücre: Tedavi olanakları

Serdar Bedii Omay

11:50 - 12:10

Embriyonik kök hücre: Etik ve politik görüşler

Mehmet Cıncık

12:10 - 12:20

Tartışma

KONGRE BİLİMSEL PROGRAMI

TRUVA SALONU

MEFS

OTURUM BAŞKANLARI: Timur Güran, Mohamed Aboulghar

11:10 - 11:30

Prekonsepsiyonel cinsiyet seçimi, yaratılma özgürlüğü veya toplumsal sorumluluk
Johnny Awwad

11:30 - 11:50

Ovarian folikülogenez desteklenmesinde rhCG'nin yeri
Michel Abu Abdallah

11:50 - 12:10

Kanıtı dayalı tıp açısından luteal faz desteği
Mohamed Aboulghar

12:10 - 12:20

Tartışma

EFES SALONU

12:20 - 14:00

Uydu Sempozyum



EFES SALONU

MSRM

OTURUM BAŞKANLARI: Recai Pabuçcu, Timur Güran

14:00 - 14:20

YÜT uygulamalarında hasta seçimi ve hazırlanması
Erol Tavmergen

14:20 - 14:40

En iyi embriyoyu nasıl seçebiliriz?
Moncef Benkhalifa

14:40 - 15:00

YÜT'de çoğul gebelikler: risk ve önlemler
Pieraldo Inaudi

15:00 - 15:20

Embriyo transfer tekniği: Başarıda pozitif etkisi var mı?
Hassan Sallam

15:20 - 15:30

Tartışma

BERGAMA SALONU

Embriyoloji I: Preimplantasyon

OTURUM BAŞKANLARI: Ege Nazan Tavmergen Göker, Lale Sökmensüer

14:00 - 14:20

En iyi embriyoyu seçme olası mıdır?
Lynette Scott

14:20 - 14:40

Metabolomik profil morfolojik değerlendirilerinin yerini alabilir mi?
Patrick Quinn

14:40 - 15:00

Kötü embriyo kalitesini düzeltebilir miyiz?
Semra Sertyel

15:00 - 15:20

ART'de lazer kullanımı
Aygül Demirel

15:20 - 15:30

Tartışma

KONGRE BİLİMSEL PROGRAMI

TRUVA SALONU

Reprodüksiyon ve Kanser

OTURUM BAŞKANLARI: Macit Arvas, Ali Haberal

14:00 - 14:15

YÜT'de kanser riski var mı?

Mohamed Aboulghar

14:15 - 14:30

Kanser geçirmiş olgularda fertilite koruyucu cerrahi

Ali Ayhan

14:30 - 14:45

Geçirilmiş kanseri olan olgularda YÜT uygulaması sorun mu?

Semih Kaleli

14:45 - 15:00

Meme kanserinde fertilitenin korunması

Cem Demirel

15:00 - 15:15

Endometriosisde kanser riski

Faruk Köse

15:15 - 15:30

Tartışma

15:30 - 15:50

ARA

EFES SALONU

Ovülasyon İndüksiyonu II

OTURUM BAŞKANLARI: Tarık Aksu, Faik Koyuncu

15:50 - 16:10

Ovülasyon indüksiyonunda aromatazların yeri

Michel Abu Abdallah

16:10 - 16:30

Ovülasyon indüksiyonunda androjenlerin yeri

Bülent Baysal

16:30 - 16:50

Ovülasyon indüksiyonunda OK kullanımının kritik analizi

Erkan Alataş

16:50 - 17:00

Tartışma

BERGAMA SALONU

IVM

OTURUM BAŞKANLARI: Bülent Gülekli, Nadir Çıray

15:50 - 16:10

IVM sikluslarında FSH kullanımı: Endikasyon ve kontrendikasyonlar

Bülent Gülekli

16:10 - 16:30

Naturel siklusta IVF ve IVM

Patrick Quinn

16:30 - 16:50

Embriyonun implantasyon potansiyelini belirleyen sperme ait faktörler

Engin Enginsu

16:50 - 17:10

Preimplantasyon embriyo metabolizması ve kültür sistemleri

Yves Menezzo

17:10 - 17:20

Tartışma

KONGRE BİLİMSEL PROGRAMI

TRUVA SALONU

Intrauterin İnseminasyon

OTURUM BAŞKANLARI: Sezai Şahmay, İsrail Aruh

15:50 - 16:10

IUI olgularında rFSH ve uFSH

Jose Serna

16:10 - 16:30

IUI için optimal zamanlama

Tansu Küçük

16:30 - 16:50

IUI'dan YÜT'e ne zaman geçilmeli?

Faruk Buyru

16:50 - 17:00

Tartışma

17:00 - 17:10

ARA

17:10 - 18:10

Yuvarlak Masa



19 NİSAN 2008, Cumartesi

EFES SALONU

İmplantasyon

OTURUM BAŞKANLARI: Faik Koyuncu, Ali İsmet Tekirdağ, Ayşe Kafkaslı

08:30 - 08:50

Övülasyon indüksiyonu endometriumu etkiler mi?

Ömür Taşkın

08:50 - 09:10

Endometriumun YÜT başarısındaki yeri

Rifat Gürsoy

09:10 - 09:30

İmplantasyon oranını arttırabilir miyiz?

Erkut Attar

09:30 - 09:50

İlk önce histeroskopik septum rezeksiyonu mu IVF mi?

Turan Çetin

09:50 - 10:00

Tartışma

BERGAMA SALONU

Over Rezervi

OTURUM BAŞKANLARI: Teksen Çamlıbel, Yusuf Ziya Yergök, Cüneyt Eftal Taner

08:30 - 08:50

Gonadotropinlere over cevabı öngörülebilir mi?

Ahmet Zeki Işık

08:50 - 09:10

Pelvik ve over cerrahisinin over rezervine etkisi

Yılmaz Şahin

09:10 - 09:30

Düşük cevaplı olgularda GnRH antagonist uygulamaları

Geoffrey Trew

09:30 - 09:50

POF'da açılımlar

Cem Fıçıcıoğlu

09:50 - 10:00

Tartışma

KONGRE BİLİMSEL PROGRAMI

TRUVA SALONU

Endometriosis

OTURUM BAŞKANLARI: Aydın Arıcı, Mustafa Bahçeci, Hüseyin Görkemli

08:30 - 08:50

Endometriozisin konservatif tedavisinde yeni yaklaşımlar
Christoph Keck

08:50 - 09:10

Kanıta dayalı tıp perspektifinde endometriozise yaklaşım
Hassan Sallam

09:10 - 09:30

Endometriomalara ART öncesi yaklaşım ne olmalı?
Sertaç Batioğlu

09:30 - 09:50

Endometrioziste implantasyon etkilenir mi?
Bilgin Gürateş

09:50 - 10:00

Tartışma

10:00 - 10:20

ARA

EFES SALONU

Keynote Lecture

OTURUM BAŞKANI: Ege Nazan Tavmergen Göker

10:20 - 11:00

"Embriyo kültür mediumlarının tarihsel gelişimi"
John Biggers

EFES SALONU

PCOS

OTURUM BAŞKANLARI: Cihat Ünlü, Umur Kuyumcuoğlu

11:10 - 11:30

PCOS'a modern yaklaşım
Christoph Keck

11:30 - 11:50

PCOS'da IVM , ART'ye alternatif olabilir mi?
Timur Gürkan

11:50 - 12:10

İnsülin hassaslaştırıcılar: Gebelik ve PCOS tedavisindeki yeri
Jose Serna

12:10 - 12:20

Tartışma

BERGAMA SALONU

YÜT Bebekleri

OTURUM BAŞKANLARI: Ferit Saraçoğlu, Namık Demir, Zeki Taner

11:10 - 11:30

YÜT için genetik danışma gerekli midir?
Ferda Özkinay

11:30 - 11:50

YÜT bebeklerinin neonatal sonuçları
Mete Akisü

11:50 - 12:10

YÜT ve beklenmeyen gebelik sonuçları
Catherine Racowsky

12:10 - 12:20

Tartışma

KONGRE BİLİMSEL PROGRAMI

TRUVA SALONU

Embriyoloji II

OTURUM BAŞKANLARI: Esat Orhon, Nurettin Demir

11:10 - 11:30

AHA ve defragmentasyonun YÜT sonuçlarına etkisi var mı?
Gloria Calderon

11:30 - 11:50

II.ci ve III.cü gün embriyo transferi: Hangisi tercih edilmeli?
Lynette Scott

11:50 - 12:10

ICSI'de matür sperm seçiminde yeni bir yöntem (PICSİ - dish)
Serdar Günalp

12:10 - 12:20

Tartışma

EFES SALONU

12:20 - 14:00

Uydu Sempozyum



EFES SALONU

Ovülasyon İndüksiyonu III

OTURUM BAŞKANLARI: Ata Önvural, Ferit Soylu

14:00 - 14:20

PCOS'ta GnRH agonisti mi antagonist mi?
Engin Oral

14:20 - 14:40

PCOS'ta OHSS'yi önlemeye yönelik ovulasyon indüksiyonu stratejileri
Murat Celiloğlu

14:40 - 15:00

Oosit donasyon programında sonuçları etkileyen faktörler
Mustafa Bahçeci

15:00 - 15:10

Tartışma

BERGAMA SALONU

TESE Başarısını Etkileyen Yeni Yöntemler; Androloji Derneği Oturumu

OTURUM BAŞKANLARI: Necmettin Çıkılı, Tefik Güvenal

14:00 - 14:15

TESE başarısını etkileyen yeni yöntemler: Konvansiyonel yöntemler
Barış Altay

14:15 - 14:30

TESE başarısını etkileyen yeni yöntemler: Radyolojik yöntemler
Kaan Aydos

14:30 - 14:45

TESE başarısını etkileyen yeni yöntemler: Genetik testler
Bülent Alıcı

14:45 - 15:00

Olgu sunumları

15:00 - 15:10

Tartışma

KONGRE BİLİMSEL PROGRAMI

TRUVA SALONU

Adolesan

OTURUM BAŞKANLARI: Oktay Kadayıfçı, Şivekar Tınar

14:00 - 14:20

Adolesanda endometriosis

Sevim Dinçer Cengiz

14:20 - 14:40

Adolesanda disfonksiyonel kanamalar

Fulya Dökmeci

14:40 - 15:00

HPV aşısı kime? Ne zaman? Nasıl?

İlkkın Dünder

15:00 - 15:10

Tartışma

15:10 - 15:20

ARA

EFES SALONU

15:20 - 15:50

Merck-Serono Sempozyum



EFES SALONU

Menopoz

OTURUM BAŞKANLARI: Gülay Kurtay, Talip Gül

15:50 - 16:10

Kardiyovasküler hastalık önlem stratejileri

Fatih Durmuşoğlu

16:10 - 16:30

Meme Kanseri: Epidemiyoloji ve patogenezi

Hakan Seyisoğlu

16:30 - 16:50

Ürogenital atrofi

Sezai Şahmay

16:50 - 17:10

Kanıtı dayalı tıp perspektifinden güncel hormon tedavisi önerileri

Kutay Biberioğlu

BERGAMA SALONU

Kanıtı Dayalı Tıp Zemininde Androlojik Tedavi

OTURUM BAŞKANLARI: Atilla Yıldırım, Bülent Semerci

15:50 - 16:10

İnfertil erkekte medikal tedavinin yeri var mı?

Bülent Semerci

16:10 - 16:30

İnfertil erkekte cerrahi tedavi

Selahittin Çayan

16:30 - 16:50

Oligospermik olguya yaklaşım

Hakan Şatıroğlu

KONGRE BİLİMSEL PROGRAMI

TRUVA SALONU

Embriyoloji III

OTURUM BAŞKANLARI: Hakan Kaya, Kubilay Vicdan

15:50 - 16:10

Oosit vitrifikasyonu

Patrick Quinn

16:10 - 16:30

IVF lab'de kalite kontrolü nasıl sağlanmalı?

Lale Delilbaşı

16:30 - 16:50

Metafaz I arrest olgularda histolojik ve klinik değerlendirme

Ertan Kervancıoğlu

16:50 - 17:10

Embriyo seleksiyonu (Sessiz embriyo)

Nadir Çiray

17:10 - 17:20

Tartışma

17:20 - 17:30

ARA

17:30 - 18:30

Yuvarlak Masa

20:00 -

GALA YEMEĞİ



20 NİSAN 2008, Pazar

EFES SALONU

YÜT Tartışmalı Konular

OTURUM BAŞKANLARI: Çiğdem İspahi, Seyide Soysal

09:00 - 09:20

İnfertilite ve sigara içimi

J. de Mouzon

09:20 - 09:40

İnfertilite incelemelerinde minimalist yaklaşım yararlı mı?

Tamer Erel

09:40 - 10:00

OHSS'den kaçınmak için yeni stratejiler

Rüştü Ergür

10:00 - 10:20

Tartışma

BERGAMA SALONU

YÜT'de Görüntüleme

OTURUM BAŞKANLARI: Lügen Cengiz, Mehmet Çolakoğlu

09:00 - 09:20

YÜT uygulamaları öncesi kavitenin değerlendirilmesi: SIS

Mehmet Erdem

09:20 - 09:40

YÜT uygulamaları öncesi kavitenin değerlendirilmesi: HSG

Mehmet İdil

09:40 - 10:00

YÜT'de minimal monitarizasyon yeterli mi?

Mustafa Uğur

10:00 - 10:20

Tartışma

KONGRE BİLİMSEL PROGRAMI

TRUVA SALONU

Kontrasepsiyon

OTURUM BAŞKANLARI: Abdullah Taşyurt, Ali Yanık

09:00 - 09:20

Oral kontrasepsiyonda kar / zarar dengesi

Merih Bayram

09:20 - 09:40

Progesteronlu RIA: Kime?

Umur Çolgar

09:40 - 10:00

Kontrasepsiyonda progesteronlar

Cavidan Gülerman

10:00 - 10:20

Tartışma

10:20 - 10:40

ARA

EFES SALONU

PGD

OTURUM BAŞKANLARI: Volkan Baltacı, Münire Akar, Moncef Benkhalifa

10:40 - 11:00

Anöploidi taramasında PGD iyi bir embriyo seçim yöntemi midir?

Necati Fındıklı

11:00 - 11:20

Üreme genetiği ve tekrarlayan ART başarısızlığında PGD

Muhterem Bahçe

11:20 - 11:40

PGD embriyoda HLA uyumunun saptanması

Hale Karagözoğlu

11:40 - 12:00

Tartışma

BERGAMA SALONU

Embriyo Transferi

OTURUM BAŞKANLARI: Mansur Kamacı, Semra Oruç

10:40 - 11:00

Tek / multiple embriyo transferi

Kemal Özgür

11:00 - 11:20

Embriyo transferinde başarıyı etkileyen faktörler

Erdal Aktan

11:20 - 11:40

Luteal faz desteğinde östrojenlerin yeri

Levent Şentürk

11:40 - 12:00

Tartışma

TRUVA SALONU

Çoğul Gebelikler

OTURUM BAŞKANLARI: Melahat Kesim, Tamer Mungan

10:40 - 11:00

YÜT çoğul gebeliklerinde prenatal tarama tanının sınırları

Zeki Taner

11:00 - 11:20

YÜT gebelikleri yüksek riskli mi?

Atıl Yüksel

11:20 - 11:40

Fetal redüksiyon ve sonuçları

Rıza Madazlı

11:40 - 12:00

Tartışma

12:00 - 12:20

KAPANIŞ

KURS PROGRAMLARI

EMBRYOLOJİ KURSU

Kurs Direktörleri: Ege Nazan Tavmergen Göker, Erol Tavmergen

08:45 **Açılış / Erol Tavmergen**

Temel Embriyoloji

OTURUM BAŞKANLARI: Erol Tavmergen, Catherine Racowsky

09:00 - 09:20 Embriyo kültür ortamlarının tarihsel gelişimi; YÜT mediumları
Don Rieger

09:20 - 09:40 YÜT uygulamalarına yönelik ekipman
Don Rieger

09:40 - 10:00 IVF Laboratuvarında kalite kontrolü
Gloria Calderon

10:00 - 10:20 Tartışma

10:20 - 10:40 **ARA**

Klinik Embriyoloji

OTURUM BAŞKANLARI: Ege Nazan Tavmergen Göker, Gloria Calderon

10:40 - 11:00 Sperm preparasyon yöntemleri (semen ve TESE)
Gülnaz Şahin

11:00 - 11:20 Embriyo dondurma ve blastosist vitrifikasyonu
Zafer N Candan

11:20 - 11:40 Tekrarlayan ART başarısızlığında lab yönetimi
Lale Delilbaşı

11:40 - 12:00 Tartışma

12:00 - 13:30 **ÖĞLE YEMEĞİ**

Klinik Embriyoloji

OTURUM BAŞKANLARI: Semra Kahraman, Lale Delilbaşı

13:30 - 13:50 Embriyo seçimi 2008 ve ötesi
Catherine Racowsky

13:50 - 14:10 PGD: Polarbody, blastomer, trofoblast biopsisi
Çağrı Beyazyürek

14:10 - 14:30 Tartışma

14:30 - 14:50 **ARA**

PANEL-TARTIŞMA

OTURUM BAŞKANLARI: Semra Kahraman, Ege Nazan Tavmergen Göker

14:50 - 16:00 **Merkezlerin medium deneyimi**

Ege Üniversitesi Aile Planlaması ve Kısırlık Araştırma Merkezi
Nilüfer Çalimlioğlu

Memorial Hastanesi
Sevil Ünal

Hacettepe Üniversitesi
Lale Sökmensüer

KURS PROGRAMLARI

ANDROLOJİ KURSU

Kurs Direktörü: Esat Orhon

09:00 - 09:10 Açılış / Esat Orhon

09:10 - 09:30 Temel semen analizi
Serdar Günalp

09:30 - 09:50 İnfertil erkeğin değerlendirilmesi
Yaşar Özgök

09:50 - 10:10 ROS: Dost mu, düşman mı?
Esat Orhon

10:10 - 10:30 ARA

10:30 - 11:50 Varikoselektominin infertilite tedavisindeki yeri
Lütfi Tunç

10:50 - 11:10 Sperm motilitesi ve etkileyen faktörler (vitalite, immünoloji)
Tansu Küçük

11:10 - 11:30 Başarılı testiküler sperm elde etmede belirleyici genetik faktörler
Bariş Altay

11:30 - 12:00 Değerlendirme ve soru - cevap
Esat Orhon

12:00 - 13:30 ÖĞLE YEMEĞİ

13:30 - 15:30 Semen hazırlaması ve değerlendirmesi, pratik uygulamalar
Esat Orhon, Serdar Günalp, Nilüfer Çalımlioğlu, Pelin Yaşar, Müge Bilgin, Ayşen Durmaz, Tuğba Susamcı

KURS PROGRAMLARI

ENDOKRİNOLOJİ KURSU / IVF öncesi hasta yönetimi

Kurs Direktörü: Engin Oral

08:45 **Açılış / Engin Oral**

OTURUM I

OTURUM BAŞKANI: Aydın Arıcı

09:00 - 09:20 Over rezervi nasıl değerlendirilmeli ve yönlendirilmeli?
Kutay Biberoğlu

09:20 - 09:40 Fertiliteyi etkileyen faktörler ve hastanın yönlendirilmesi
Rafael Levi

09:40 - 10:00 Ovülasyon indüksiyonunda kullanılan ilaçların seçimi
Muammer Doğan

10:00 - 10:20 Tartışma

10:20 - 10:40 **ARA**

OTURUM II

OTURUM BAŞKANI: Kutay Biberoğlu

10:40 - 11:00 Ovülasyon indüksiyonunda zor olguların yönetimi
Engin Oral

11:00 - 11:20 Endometriozise bağlı infertilitede güncel yönetim
Aydın Arıcı

11:20 - 11:40 Açıklanamayan infertilitede tanım ve yönetim
Kemal Özgür

11:40 - 12:00 Tartışma

12:00 - 13:30 **ÖĞLE YEMEĞİ**

OTURUM III

OTURUM BAŞKANI: Engin Oral

13:30 - 13:50 Kadın Doğumcu gözüyle erkek infertilitesinin yönetimi
Engin Oral

13:50 - 14:10 İÜİ yapılmalı mı?
Faruk Buyru

14:10 - 14:30 IVF öncesi cerrahi girişimler
Kemal Özgür

14:30 - 14:50 Tartışma

14:50 - 15:10 **ARA**

OTURUM IV

OTURUM BAŞKANLARI: Engin Oral, Faruk Buyru

15:10 - 15:30 IVF hangi olguya ne zaman?
Cem Demirel

15:30 - 15:50 IVF için hastanın hazırlanması
Ulun Uluğ

15:50 - 16:10 Olgü sunumu (Tüm katılımcılar)

16:10 - 16:30 Tartışma

KURS PROGRAMLARI

HEMŞİRELİK KURSU

Kurs Direktörleri: Feray Yücesoy, Hülya Okumuş

08:45 Açılış / Feray Yücesoy

OTURUM I

OTURUM BAŞKANLARI: F Yücesoy, Hülya Okumuş

09:00 - 09:20 İnfertilite hemşireliğinde eğitim sürecinin nitelik ve özellikleri
Hülya Okumuş

09:20 - 09:40 IVF ekibi ve YÜT hemşiresinin ekip içindeki rolü
Suzan Çek

09:40 - 10:00 Çiftin psikolojik durumunun IVF tedavisine etkisi
Benal İnceer

10:00 - 10:20 Tartışma

10:20 - 10:40 **ARA**

OTURUM II

OTURUM BAŞKANLARI: Ahsen Şirin, Birsen Saydam

10:40 - 11:00 IVF kliniğinin uluslararası akreditasyon kriterleri
Yasemin Güler

11:00 - 11:20 YÜT'de hasta güvenliği ve kalite
Feray Yücesoy

11:20 - 11:40 IVF hemşiresi embriyoloji laboratuvarı hakkında ne bilmelidir?
Ayşin Akdoğan

11:40 - 12:00 Tartışma

12:00 - 13:30 **ÖĞLE YEMEĞİ**

13:30 - 17:00 Zor insanla başa çıkma sanatı (Kişisel gelişim kursu)

KURS PROGRAMLARI

LAPAROSKOPI KURSU / Üreme Tıbbı Derneği Endoskopik Cerrahi Çalışma Grubu

DÜZENLEYENLER: Turan Çetin, Mehmet Emin Soysal, Erol Tavmergen, Salih Sadık, Recai Pabuçcu, Mete Güngör, Yücel Karaman, Timur Gürkan, Kutay Biberoğlu, Mustafa Bahçeci

Kurs Direktörü: Yücel Karaman

08:45 **Açılış / Yücel Karaman**

OTURUM I

OTURUM BAŞKANI: Yücel Karaman

09:00 - 09:20

Temel endoskopik anatomi

Mete Güngör

09:20 - 09:40

Elektrik enerjileri

Mehmet Emin Soysal

09:40 - 10:00

Diseksiyon aletleri ve potansiyel tehlikeler

Salih Sadık

10:00 - 10:20

Tartışma

10:20 - 10:40

ARA

OTURUM II

OTURUM BAŞKANI: Turan Çetin

10:40 - 11:10

Doku yakınlaştırılması ile ilgili genel bilgiler

Turan Çetin

11:10 - 11:40

Sütür teknikleri

Yücel Karaman

11:40 - 12:00

Tartışma

12:00 - 13:30

ÖĞLE YEMEĞİ

OTURUM III

14:00 - 16:00

Pratik endoskopik uygulamalar

EĞİTMENLER: Yücel Karaman, Recai Pabuçcu, Turan Çetin, Mehmet Emin Soysal, Salih Sadık, Mete Güngör, Aysin Akdoğan, Cüneyt Barut

- İğne yükleme egzersizleri
- Sağ ve sol el sütür teknikleri
- İntra/ekstra korporeal düğümler
- Kontinu sütürlerde farklı yöntemler

OTURUM IV

16:15 - 17:30

Laparoskopi videoları

MODERATÖRLER: Yücel Karaman, Recai Pabuçcu, Turan Çetin, Mete Güngör, Mehmet Emin Soysal, Salih Sadık, Aysin Akdoğan, Cüneyt Barut

- Myomektomi
 - LAVH
 - Burch
 - Tuboplasti
 - Endometriosis cerrahisi
 - Frozen pelvis
 - Rektovaginal nodül cerrahisi
- 17 NİSAN 2008, Perşembe

KURS PROGRAMLARI

HİSTEROSKOPİ KURSU / Üreme Tıbbı Derneği Endoskopik Cerrahi Çalışma Grubu

Düzenleyenler: Turan Çetin, Mehmet Emin Soysal, Erol Tavmergen, Recai Pabuçcu, Salih Sadık, Mete Güngör, Yücel Karaman, Timur Gürkan, Kutay Biberoğlu, Mustafa Bahçeci

Kurs Direktörü: Recai Pabuçcu

08:45 Açılış / Recai PABUÇCU

OTURUM I

OTURUM BAŞKANI: Recai Pabuçcu

09:00 - 09:20 Tarihsel gelişim, enstrümantasyon, enerji modaliteleri
Yusuf Ziya Yergök

09:20 - 09:40 Ofis histeroskopi
Mustafa Bahçeci

09:40 - 10:00 Endometrial ablasyon
Berna Dilbaz

10:00 - 10:20 Tartışma

10:20 - 10:40 ARA

OTURUM II

OTURUM BAŞKANI: Ahmet Önoğlu

10:40 - 11:00 Histeroskopik septum rezeksiyonu
Erol Tavmergen, Cüneyt Barut

11:00 - 11:20 Histeroskopik adhesiolizis
Recai Pabuçcu

11:20 - 11:40 Submüköz miyomektomi
Başar Tekin

11:40 - 12:00 Tartışma

12:00 - 13:30 ÖĞLE YEMEĞİ

OTURUM III

OTURUM BAŞKANI: Berna Dilbaz

13:30 - 13:50 Histeroskopik tubal kanülasyon
Ümit Göktolga

13:50 - 14:10 Histeroskopik tubal sterilizasyon
Hulusi Gürel

14:10 - 14:30 Histeroskopi komplikasyonları
Ahmet Erdem

14:30 - 14:50 Tartışma

14:50 - 15:10 ARA

OTURUM IV

15:10 - 17:00 Histeroskopi pratiği ve video uygulamaları
Moderatörler: Tüm eğitmenler

Tartışmalı Konular ve Çözüm Modelleri

OTURUM I

Kurs Direktörü: Timur Gürkan

YÜT Monitorizasyonu

OTURUM BAŞKANLARI: Jacques de Mouzon, Timur Gürkan

09:00 - 09:20

YÜT monitorizasyonunun mantığı

Jacques de Mouzon

09:20 - 09:40

Türkiye'deki güncel durum

Timur Gürkan

09:40 - 10:10

Global rapor ve ESHRE raporu

Jacques de Mouzon

10:10 - 10:30

ARA

10:30 - 12:00

Yuvarlak masa

Gelecekteki gelişmeler ve Türkiye ile komşu ülkelerin kooperasyonu

(Sağlık bakanlığı, Ana çocuk sağlığı, YÜT'ten sorumlu temsilcisinin katılımı ile)

12:00 - 13:00

ÖĞLE YEMEĞİ

OTURUM II

YÜT ve Çoğul Gebelik

OTURUM BAŞKANI: Mustafa Bahçeci

13:00 - 13:20

YÜT ve çoğul gebelik: Türkiye için sorun büyük mü?

Mustafa Bahçeci, Bora Cengiz

13:20 - 13:40

Önleme stratejileri

Muammer Doğan

13:40 - 14:00

YÜT'te çoğul gebelik ve embriyolog

Lale Sökmensüer

14:00 - 15:00

Tartışma, sorular ve çözümler

OTURUM III

Türkiyede YÜT Pratiğinde Yeni Düzenlemeler

OTURUM BAŞKANI: Recai Pabuçcu

15:00 - 15:20

Dernek temsilcileri

Üreme Tıbbı Derneği Temsilcisi - Sertaç Batıoğlu

Özel Tüp Bebek Derneği Temsilcisi - Kubilay Vicdan

15:20 - 15:40

Sağlık Bakanlığı temsilcileri

Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü Temsilcisi

Ana Çocuk Sağlığı Genel Müdürlüğü Temsilcisi

15:40 - 16:00

Özel YÜT Merkezleri Topluluğu temsilcisi

Teksen Çamlıbel, Yücel Karaman

16:00 - 17:30

Tartışma, sorular ve çözümler

Konuşma Metinleri

*Konuşma metinleri bilimsel programdaki tarih ve saat sırasına uygun olarak düzenlenmiştir.
Bilimsel sekreteryaya ulaşan tüm metinler kitapta yer almaktadır.*

'Friendly IVF' protokol uygulamaları avantajlı mıdır?

Prof. Dr. Recai PABUÇCU, Yrd. Doç. Cemil KAYA
Ufuk Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Son yıllarda GnRH antagonistlerin kullanıma girmesi hasta dostu IVF protokollerin geliştirilmesine neden olmuştur. GnRH antagonist uygulamaları ile ART sikluslarında prematur LH surge oranları fertilizasyon, embryo cleavaj ve gebelik oranlarını etkilemeksizin %1'in altına düşürülebilmektedir. GnRH antagonist uygulamaları mid siklusta folikül büyüklüğüne göre tek doz, ya da erken foliküler aşamada 6.günden itibaren 0.25 mg/gün multipl doz fiks uygulamalar şeklinde başlamıştır. Takiben antagonist uygulamalarda mid siklusda folikül büyüklüğüne göre fleksible multipl doz ya da erken foliküler aşamada day 1'den itibaren farklı uygulamalar denenmiştir. Bu uygulamalar sonucunda hasta dostu IVF protokoller adı altında değişik uygulamalar önerilmiştir. Bu uygulamalar; 1.Doğal siklus, 2.Soft protokol, 3.Minimal stimulasyon, 4.Mild stimulasyon protokolleridir. Doğal siklus uygulamalar öncelikle poor responder hastalar için denenmiştir.Doğal siklus uygulamalarda siklus başına gebelik oranları çok yakın monitorizasyon ile %23'lere kadar çıkarılabilmektedir ancak çok yakın monitorizasyondan kaynaklanan maliyet artışı

Doğal siklus uygulamalarının 'friendly' IVF uygulamaları olup olmadığı konusunda tartışma yaratmıştır. Minimal stimulasyon uygulamalarında mid siklus leading folikül 14 mm olduğunda 100-150 IU gonadotropin ile birlikte tek doz antagonist kullanılmalıdır. Mild stimulasyon protokolleri ise

tamamen farklı bir düşünce ile klasik IVF protokollerine alternatif olarak gündeme gelmiştir. Klasik IVF uygulamalarının kompleks, pahalı tedaviler olması, yakın ve uzak dönem komplikasyonlar içermesi mild stimulasyon uygulamalarına poplarite kazandırmıştır. Şu ana kadar yapılmış olan kısıtlı ve normoresponder hasta grubunun sonuçları gözönüne alındığında mild stimulasyon klasik IVF'e alternatif olarak önerilebilmektedir. Mild stimulasyon uygulama sonuçlarında siklus başına gebelik oranları long protokole göre daha düşüktür. Ancak dondurulmuş embriyo sonuçlarında gözönüne alındığında fark ortadan kalkmaktadır. Mild stimulasyonda iki strikt kriter day 5 gonadotropin, day 8, 0.25 mg/gün multipl doz antagonist başlanmasıdır. Ancak en büyük sorun antagonist uygulamalarına rağmen prematur LH surge ve yine buna bağlı prematur ovulasyon sorunudur. Mild stimulasyonda prematur LH surge oranı %20 gibi çok yüksek oranda olup siklus iptal oranlarını arttırmaktadır. Bu sonuçlar dikkate alındığında mild stimulasyon uygulamalarında başarılı sonuçlar alabilmek için IVF merkezlerinin antagonist uygulamaları ile ilgili 'learning curve'ü öne çıkmaktadır. Fakat mild stimulasyon ile ilgili total canlı doğum oranları, oosit ve embriyo kalitesine etkileri, endometrial reseptivite üzerine olan etkileri ile ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

GnRH-agonist triggering of final oocyte maturation: evidence and practice

Georg GRIESINGER, MD, MSc, PhD

Department of Reproductive Medicine and Gynecological Endocrinology, University Hospital of Schleswig-Holstein, Campus Luebeck

Administration of a bolus of GnRH-agonist induces release of LH from the pituitary gland similarly to a spontaneous mid-cycle LH surge and thus provides an alternative to the administration of human chorionic gonadotropin (hCG) in ovarian stimulation protocols. GnRH-agonists have been used to trigger final oocyte maturation after ovarian hyperstimulation for IVF as well as in non-IVF ovarian stimulation cycles (Bentick et al., 1990; Gonen et al., 1990; Imoedemhe et al., 1991; Segal and Casper, 1992; Lanzzone et al., 1994; Buckett et al., 1998). In particular, GnRH-agonist triggering has long been suggested as a measure to prevent ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) (Itskovitz et al., 1991; Emperaire and Ruffie, 1991; Balasch 1994; Lewit et al., 1996; Kol et al., 1996).

Ovarian stimulation with GnRH-antagonist

However, GnRH-agonist triggering is only applicable in ovarian stimulation treatment regimen in which no desensitisation of the pituitary by a GnRH-agonist has been conducted. Because pituitary desensitising GnRH-agonist protocols have become the most widely used standard in ovarian stimulation for IVF (Deutsches IVF Register, 1996-2006; FIVNAT 2004), GnRH-agonist usage for triggering final oocyte maturation in IVF patients has attracted only little clinical interest until the market introduction of the GnRH-antagonists.

GnRH-antagonists have emerged as an alternative to GnRH-agonists in preventing premature LH surges (Diedrich et al., 1994; Olivennes et al., 1995). Due to the specific mode of action of the antagonist, the pituitary remains responsive to GnRH-agonist under GnRH-antagonist treatment in standard doses (Felberbaum et al., 1995). Several studies have demonstrated the feasibility of inducing an endogenous LH surge by administering a bolus dose of GnRH-agonist in a GnRH-antagonist protocol (Olivennes et al., 1996; Fauser et al., 2002; Beckers et al., 2003). As this manipulation has been suggested to prevent OHSS, its wider spread use

has been proposed as a safer and at the same time efficacious way to perform IVF (Kol and Itskovitz-Eldor, 2000; Kol, 2003 and 2004; Orvieto, 2005).

Clinical outcome after agonist triggering

In March 2005, a systematic review (Griesinger et al., 2006) identified three randomised controlled trials comparing GnRH-agonist with hCG for triggering final oocyte maturation in IVF patients, published in peer reviewed journals (Fauser et al., 2002; Humaidan et al., 2005; Kolibianakis et al., 2005). In these trials, "normal responder" patients were included, as a randomised controlled trial (RCT) on OHSS risk patients is difficult to pursue due to ethical considerations. In this population, it was shown that the likelihood of clinical pregnancy was significantly reduced after GnRH-agonist triggering with 0.2 mg triptorelin or 0.5 mg buserelin combined with vaginal progesterone (600mg/d) and oral estradiol (E2, 4 mg/d) as luteal phase support. This lower likelihood of pregnancy achievement resulted from a high early pregnancy loss rate and appears to be associated only to fresh embryo transfer cycles (Griesinger et al., 2007), e.g. to a defective luteal phase, possibly in combination with insufficient luteal phase support following GnRH-agonist triggering (Yding Andersen and Humaidan, 2005). Although it is likely that the mechanisms accounting for the lower pregnancy rate after GnRH-agonist triggering in a general population will still be present in patients at risk of OHSS, this might not be the case, when different types of luteal phase support are employed. Furthermore, as patients at risk for OHSS are usually those with good prognosis (young age; high number of oocytes, and thus more embryos available for selection), the reduced chance of pregnancy achievement following agonist triggering might be less pronounced in OHSS risk patients.

Following the initial disappointing results with GnRH-agonist triggering of final oocyte maturation in GnRH-antagonist protocols (with a luteal phase support consisting of vaginal progesterone and oral E2) (Kolibianakis et al., 2005; Humaidan et al.,

2005), recent research activities have focused on the following developments:

➤ *Modified luteal phase support*

Data from a retrospective analysis (Engmann et al., 2006) and a RCT (Engmann et al., 2008) on OHSS risk patients indicate that GnRH-agonist and hCG are equivalent in terms of pregnancy likelihood when intra-muscular progesterone (50 mg daily) combined with transdermal E2 (0.3 mg every other day) is used for luteal phase support, and when that regimen is continued in early pregnancy. However, in the RCT the sample size is small, the study design is biased due to systematic differences in stimulation protocols and luteal phase support in the groups compared, while the external validity of this finding is unclear, as the overall pregnancy rate in both study arms is exceptionally high. In the trial of Fauser et al (2002), in which patients also received 50 mg intra-muscular progesterone, the outcome was comparable between hCG and agonist trigger. In contrast, a RCT of Babayof et al. (2006) on PCOS patients, in which i.m. progesterone and oral E2 were also used for LPS, finds live birth rate per embryo transfer not in favour of agonist triggering (1/15 (6.7%) in agonist vs. 2/11 (18.2%) in hCG patients). In this trial early pregnancy loss occurred in 80% of pregnancies after agonist triggering as compared to 50 % after hCG. Therefore, the optimal dose, route, duration and combination of progesterone and E2 for luteal phase support after agonist triggering have not been sufficiently elucidated.

Another group (Humaidan et al., 2006; Humaidan et al., 2007) has tested the concept of adding a low dose of hCG to the luteal phase after agonist triggering. 35h after a bolus of 0.5 mg buserelin, a single dose of 1500 IU hCG was shown to be able to restore normal corpus luteum function, and to secure a pregnancy likelihood comparable to that of hCG triggered final oocyte maturation in a RCT on 302 patients. The luteal phase was supplemented with vaginal progesterone (90mg/d) and oral E2 (4mg/d). However, this approach has to be scrutinized because it involves hCG, and it is unclear whether or not an OHSS risk reduction can be achieved with this protocol - as the available trials have not been conducted specifically in OHSS risk populations.

➤ *Temporally or spatially splitting agonist triggering and embryo transfer*

Addressing the issue of OHSS prevention with GnRH-agonist, the concept of temporal and spatial separation of agonist triggering and embryo transfer has also recently been explored.

In an ongoing observational study (Griesinger et al., 2007), forty patients considered at high OHSS risk (defined as ≥ 20 follicles ≥ 10 mm or $E2 \geq 4000$ pg/ml or a history of cycle cancellation due to OHSS risk, or the development of severe OHSS in a previous cycle) after ovarian stimulation and concomitant GnRH-antagonist administration had final oocyte maturation triggered with 0.2 mg triptorelin s.c. All 2 PN oocytes were cryopreserved by vitrification, and frozen-thawed embryo transfers were performed in subsequent artificial cycles with trans-dermal E2 and vaginal progesterone. The cumulative live birth rate was 32.5% (95% confidence interval: 21.7-45.5), while a 0% incidence of moderate-to-severe OHSS was observed. The mean time to conception (oocyte pick-up to positive pregnancy test leading to live birth) was 21 weeks and patients underwent a mean of 2.1 frozen-thawed embryo transfers. A further theoretical basis for splitting ovarian stimulation and embryo transfer temporally in OHSS risk patients is the possibility of the occurrence of a late-onset form of the disease in a pregnant woman due to revival of the multiple corpora lutea by early embryonic hCG. This is especially relevant, as late-onset forms tend to be more often severe and of longer duration (Papanikolaou et al., 2006). Indeed, one of the rare cases of severe OHSS after agonist triggering reported in the literature occurred as a late-onset OHSS in a pregnant woman (Chun et al., 2005).

The feasibility of GnRH-agonist triggering of final oocyte maturation in oocyte donation cycles has been tested in a RCT (Acevedo et al., 2006) and a large observational study (Bodri et al., 2007). It was shown that agonist triggering represents a safe treatment concept for the oocyte donor, while providing developmental competent oocytes for the recipient. Bodri et al. (2007) have found a 0% incidence of OHSS in 529 oocyte donation cycles, in which final oocyte maturation was triggered with triptorelin 0.2 mg (as opposed to 0.94% in donor cycles triggered with hCG). Likewise, Acevedo et al. (2006) described OHSS in 0/30 vs. 5/30 of oocyte donors that were ovulated with agonist and hCG, respectively. Outcome in the oocyte recipients was similar between agonist and hCG in both studies.

Conclusion

The use of GnRH agonist to trigger final oocyte maturation in IVF, where inhibition of premature LH surge is achieved with GnRH antagonists, yields a number of oocytes capable to undergo fertilization and subsequent embryonic cleavage, which is comparable to that achieved with hCG. However,

it appears as if the luteolysis following agonist triggering also impairs pregnancy likelihood, and uncertainty persists about an optimal regimen of luteal phase support. For OHSS risk patients, the combination of agonist triggering and cryopreservation of 2PN-oocytes/embryos is the most promising option to reduce the incidence of the syndrome, while providing a good chance of pregnancy achievement for these patients, that otherwise face hospitalization due to OHSS, cycle cancellation or interventions of unknown efficacy, such as coasting. For oocyte donors, GnRH-agonist triggering appears to represent a safe treatment concept, while providing developmental competent oocytes for the recipients. Future research activities should aim at hCG (and therefore OHSS) free ovarian stimulation protocols that are safe, simple and efficacious, and that are easily applicable to all patients.

References

1. Acevedo B, Gomez-Palomares JL, Ricciarelli E, Hernández ER. Triggering ovulation with gonadotropin-releasing hormone agonists does not compromise embryo implantation rates. *Fertil Steril*. 2006 Dec;86(6):1682-7
2. Babayof R, Margalioth EJ, Huleihel M, Amash A, Zylber-Haran E, Gal M, Brooks B, Mimoni T, Eldar-Geva T. Serum inhibin A, VEGF and TNFalpha levels after triggering oocyte maturation with GnRH agonist compared with HCG in women with polycystic ovaries undergoing IVF treatment: a prospective randomized trial. *Hum Reprod*. 2006 May;21(5):1260-5
3. Balasch J, Tur R, Creus M, Buxaderas R, Fabregues F, Ballesca JL, Barri PN, Vanrell JA (1994) Triggering of ovulation by a gonadotropin-releasing hormone agonist in gonadotropin-stimulated cycles for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome and multiple pregnancy. *Gynecol Endocrinol*, 8(1):7-12
4. Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ, Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K, Bustin S, Loumaye E, Fauser BC (2003) Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(9):4186-92
5. Bentick B, Shaw RW, Iffland CA, Burford G, Bernard A (1990) IVF pregnancy after induction of an ovulatory endogenous gonadotrophin surge using an LHRH agonist nasal spray. *Hum Reprod*, 5(5):570-2
6. Bodri D, Guillen JJ, Galindo A, Vidal R, Durban M, Coll O. Ovarian hyperstimulation syndrome in oocyte donors treated with a GnRH antagonist stimulation protocol. 14th World Congress of in vitro fertilization & 3rd World congress on in vitro maturation 2007. Montreal. Abstract book, 206.1 [oral]
7. Buckett WM, Bentick B, Shaw RW (1998) Induction of the endogenous gonadotrophin surge for oocyte maturation with intra-nasal gonadotrophin-releasing hormone analogue (buserelin): effective minimal dose. *Hum Reprod*, 13(4):811-4
8. Chun E (2005) Severe OHSS can be prevented in GnRH antagonist protocol using GnRH agonist to trigger ovulation. *Fertil Steril* 84 (Suppl 1), S301 (P-149).
9. Deutsches IVF Register (1996-2006). Annual reports from the German IVF registry 1996-2003 (<http://www.deutsches-ivf-register.de>)
10. Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, al-Hasani S, Reissmann T, Krebs D, Klingmuller D (1994) Suppression of the endogenous LH-surge by the LH-RH antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 9:788-791
11. Emperaire JC, Ruffie A (1991) Triggering ovulation with endogenous luteinizing hormone may prevent the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod*, 6(4):506-10
12. Engmann L, Siano L, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. GnRH agonist to induce oocyte maturation during IVF in patients at high risk of OHSS. *Reprod Biomed Online* 2006 Nov;13(5):639-44
13. Engmann L, Diluigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C (2005) Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) with the use of Gonadotrophin Releasing Hormone (GnRH) agonist to trigger final oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS) or previous high response undergoing IVF treatment – a prospective randomised clinical trial. *Fertil Steril*. 2008 Jan;89(1):84-91
14. Fauser BC, de Jong D, Olivennes F, Wramsby H, Tay C, Itskovitz-Eldor J, van Hooren HG (2002) Endocrine profiles after triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist after cotreatment with the GnRH antagonist ganirelix during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(2):709-15
15. Felberbaum RE, Reissmann T, Kupker W, Bauer O, al Hasani S, Diedrich C, Diedrich K (1995) Preserved pituitary response under ovarian stimulation with HMG and GnRH antagonists (Cetrorelix) in women with tubal infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 61(2):151-5
16. FIVNAT (2002) Annual report from the French IVF registry. Bilan provisoire 2002 (<http://perso.wanadoo.fr/fivnat.fr>)
17. Gonen Y, Balakier H, Powell W, Casper RF (1990) Use of gonadotropin-releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*, 71(4):918-22

18. Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2006 Mar-Apr;12(2):159-68
19. Griesinger G, Kolibianakis EM, Papanikolaou EG, Diedrich K, Van Steirteghem A, Devroey P, Ejdrup Bredkjaer H, Humaidan P. Triggering of final oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist or human chorionic gonadotropin. Live birth after frozen-thawed embryo replacement cycles. *Fertil Steril*. 2007 Sep;88(3):616-21
20. Griesinger G, von Otte S, Schroer A, Ludwig AK, Diedrich K, Al-Hasani S, Schultze-Mosgau A. Elective cryopreservation of all pronuclear oocytes after GnRH agonist triggering of final oocyte maturation in patients at risk of developing OHSS: a prospective, observational proof-of-concept study. *Hum Reprod*. 2007 May;22(5):1348-52.
21. Humaidan P, Ejdrup Bredkjaer H, Bungum L, Bungum M, Grondahl ML, Westergaard L, Yding Andersen C (2005) GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum Reprod*, 20(5):1213-1220.
22. Humaidan P, Bungum L, Bungum M, Yding Andersen C. Rescue of corpus luteum function with peri-ovulatory HCG supplementation in IVF/ICSI GnRH antagonist cycles in which ovulation was triggered with a GnRH agonist: a pilot study. *Reprod Biomed Online*. 2006 Aug;13(2):173-8
23. Humaidan P, Ejdrup Bredkjaer, Westergaard L, Yding Andersen C (2007) 1500 IU hCG secures a normal clinical pregnancy outcome in IVF/ICSI GnRH-antagonist cycles in which ovulation was triggered with a GnRH-agonist. *Hum Reprod* 22(Suppl.1): O-203 (i80)
24. Imoedemhe DA, Sigue AB, Pacpaco EL, Olazo AB (1991) Stimulation of endogenous surge of luteinizing hormone with gonadotropin-releasing hormone analog after ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 55(2):328-32
25. Itskovitz-Eldor, J, Kol, S and Mannaerts, B (2000) Use of a single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction, with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: preliminary report: short communication. *Hum Reprod* 15,1965-8
26. Kol S, Lewit N, Itskovitz-Eldor J (1996) Ovarian hyperstimulation: effects of GnRH analogues. Ovarian hyperstimulation syndrome after using gonadotrophin-releasing hormone analogue as a trigger of ovulation: causes and implications. *Hum Reprod*, 11(6):1143-4
27. Kol S, Itskovitz-Eldor J (2000) Severe OHSS: yes, there is a strategy to prevent it! *Hum Reprod*, 15(11):2266-7
28. Kol S. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome: why predict if we can prevent! *Hum Reprod*, 18(7):1557-8
29. Kol S (2004) Luteolysis induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist is the key to prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2004 Jan;81(1):1-5
30. Kolibianakis E, Schultze-Mosgau A, Schroer A, Van Steirteghem A, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G (2005) A lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of hCG, in patients undergoing IVF with GnRH antagonists. *Hum Reprod*. 2005 Oct;20(10):2887-92
31. Lanzone A, Fulghesu AM, Villa P, Guida C, Guido M, Nicoletti MC, Caruso A, Mancuso S (1994) Gonadotropin-releasing hormone agonist versus human chorionic gonadotropin as a trigger of ovulation in polycystic ovarian disease gonadotropin hyperstimulated cycles. *Fertil Steril*, 62(1):35-41
32. Lewit N, Kol S, Manor D, Itskovitz-Eldor J (1996) Comparison of gonadotrophin-releasing hormone analogues and human chorionic gonadotrophin for the induction of ovulation and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a case-control study. *Hum Reprod*, 11(7):1399-402
33. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, Taieb J, Selva J, Frydman R (1995) Scheduled administration of a gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix) on day 8 of in-vitro fertilization cycles: a pilot study. *Hum Reprod* 10:1382-6
34. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, Taieb J, Frydman R (1996) Triggering of ovulation by a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist in patients pretreated with a GnRH antagonist. *Fertil Steril*, 66(1):151-3
35. Orvieto R (2005) Can we eliminate severe ovarian hyperstimulation syndrome? *Hum Reprod*, 20(2):320-2
36. Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, Camus M, Vernaev V, Van Steirteghem A, Devroey P (2005b) Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum Reprod*, 20,636-41.
37. Segal S and Casper RF (1992) Gonadotropin-releasing hormone agonist versus human chorionic gonadotropin for triggering follicular maturation in in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 57(6):1254-8
38. Yding Andersen C, Humaidan P, Bredkjaer Ejdrup H, Bungum L, Grøndahl ML, and Westergaard LG. Hormonal characteristics of follicular fluid from women receiving either GnRH agonist or hCG for ovulation induction. *Hum. Reprod.*, August 2006; 21: 2126 - 2130

Do we need LH for ovulation induction in assisted reproduction

Prof. Dr. Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER

Ege University, Family Planning and Infertility, Treatment and Research Center, Izmir

LH is one the most important hormone playing a key role in folliculogenesis. It is well known that FSH plays an important role in recruitment, selection and dominance of the follicles as LH has an important role in final maturation and ovulation process. Although LH is essential for these important stages, excess LH is detrimental in folliculogenesis and may lead to follicular atresia as well as premature luteinization.

Modern stimulation protocols have resulted in LH concentrations lower than those observed in naturel cycles. Although the GnRH analogues which were introduced during the mid 1980's to overcome the premature LH surge, have led to deep suppression in LH, that brought up some concerns. There are some concerns about these low LH levels and the lower pregnancy rates which might be a result of it.

As there is a threshold theory for FSH there is also a LH threshold and ceiling concept. Therefore LH should not be too low or to high for an optimal ovulation. There have been many studies designed to decide on the adequate dose of the LH needed.

Ovulation induction regimens are improving through out the years from urinary products to recombinant gonadotropins. There have been different advantages of these regimens. Gonadotropins containing FSH and LH are essential for the hypogonadotropic hypogonadism patients. There have been many dose finding studies about the optimum dose of LH and the minimum dose was found as 75IU. In groups other than the hypogonadotropic hypogonadism patients controversial results are obtained.

Ovulation induction protocols vary from agonist protocols to antagonist protocols. Various groups of patients consisting of PCOS, tubal factor, male factor, endometriosis, poor responders have used different doses of gonadotropins and agonists or antagonists. According to the results there is no strict need of LH in all patient groups

using FSH together with agonists or antagonists. The only group of patient which has to get LH is the hypogonadotropic hypogonadism. PCOS is another clinical entity where LH has to be excluded of the therapy regime.

Mostly the LH suppression is profound at the late stages of follicular phase so if there is to be a benefit in adding LH to the induction protocole this should be done at this stage. A metaanalysis by Batista has shown that adding LH didnot result in better pregnancy rates(30%/34%) although a significant difference was observed with a five fold high risk of early pregnancy loss (9%/45%) in the low LH group. On the contrary Kolibiniakis et al reported that low LH levels in normal or oligoanovulation patients in analogue cycles were not associated with higher miscarriage rates.

Serum LH levels measured at the time of GnRH antagonist administration and time of HCG injection have shown that a fall in LH levels less than 1/3 lead to a pregnancy rate of 18% where as the pregnancy rate was 39% in the control group (LH levels within 1/3). On the other hand Olivennes et al reported good pregnancy rates with high LH levels on the day of GnRH antagonist administration.

It is clear that LH is not only involved in folliculogenesis but also in has effect on endometrial receptivity. Low LH levels can be responsible for implantation failures although when HCG is administered for the final maturation this negative effect maybe overcome.

It is clearly seen from the studies that have been done so far that there is no clear consensus on the issue about adding LH in ovulation induction protocoles. GnRH analogue cycles and antagonist cycles respond differently where as every patient has a different response. Therefore there is stil need for randomized controlled studies and patient tailored protocoles.

Kaynaklar

1. Yanaihara A, Yorimitsu T, Motoyama H, Ohara M, Kawamura T: The decrease of serum luteinizing hormone level by a gonadotropin-releasing hormone antagonist following the mild IVF stimulation protocol for IVF and its clinical outcome *J Assist Reprod Genet* 2008 print ahead
2. Batista J, Oliveira A, Mauri AL, Petersen CG, Martins AMC, Cornicelli J, Cavanha M, Pontes A, Baruffi RLR, Franco JG: recombinant luteinizing hormone supplementation to recombinant follicle-stimulation hormone during induced ovarian stimulation in the GnRH-agonist protocol: A meta-analysis *J Assist reprod Genet* (2007) 24:67-75
3. Hilier SG. Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development. *Mol Cell Endocrinol* 2001;179:39-46
4. Zeleznik AJ. Follicle selection in primates: Many are called but few are chosen. *Biol Reprod* 2001;65:655-9
5. Hwang JL, Huang LW, Hsieh BC, Tsai YL, Huang SC, Chen CY et al. Ovarian stimulation by clomiphene citrate and HMG in combination with cetrorelix acetate for ICSI cycles. *Hum Reprod* 2003;18(1):45-9
6. Olivennes F, Alvarez S, Bouchard P, Fanhin R, Salt-Baroux J, Frydman R. The use of GnRH antagonist (cetrorelix) in a single dose protocol in IVF_ embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2mg *Hum Reprod* 1998;13(9):2411-4
7. Andersen AN, Humaidan P, Fried G, Hausken J, Anttila L, S Bangsboll, Rasmussen PE, Lindenberg S, Ejderup Bredkjaer H, Meintert H. Recombinant LH supplementation to recombinant FSH during the final days of controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization. A multicentre, prospective, randomized, controlled trial *Hum Reprod* , 2008;23:2; 427-343
8. Tarlatzis. E, Tavmergen E, Szamatowicz m, Barasch A, Amit A, Levitas E, Shoham Z: The use of recombinant human LH (Lutropin alfa) in the late stimulation phase of assisted reproduction cycles: a double blind, randomized, prospective study. *Hum Reprod* 2006;21:90-94
9. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis B, Papanikolaou E, Devroey P: Are endogenous LH levels during ovarian stimulation for IVF using GnRH analogues associated with the probability of ongoing pregnancy? A systematic review *Hum Reprod update* 2006;12:1;3-12

İleri yaş infertil hastaya yaklaşım

Prof. Dr. Cihat ÜNLÜ

Acıbadem Bakırköy Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Her geçen gün ilerleyen reproduktif tıbbın en önemli limiti olarak kabul edilen yaş infertilite güncel yaklaşımında halen en ciddi prognostik faktör olarak kabul edilmektedir(1). Ayrıca ileri yaş başlı başına bağımsız bir faktör olmasının yanında bir çok yaş-bağımlı faktör ile prognozu etkilemektedir. Bu faktörlerden özellikle uzamış infertilite süresi, ovaryen rezervin kaybı, gamet hücrelerinde anöploidi gibi sayısal ve yapısal DNA hasarlarını insidansının artışı, ve diğer ek yapısal infertilite faktörlerinin artmış sıklığı gibi faktörleri de beraberinde getirmektedir (1). İlerleyen yaş ile overyan havuzda oosit kaybı özellikle 38 yaş sonrası hızlanmakta 42 yaş sonrasında ise keskin bir artış ile tepe noktasına ulaşmaktadır (1) Halen ilerleyen yaş limiti olarak kabul edilecek net bir yaş sınırı çizilmemekte hatta çeşitli infertilite sebeplerine yaklaşımlarda da değişik yaş limitleri ortaya atılmaktadır. Güncel reproduktif tıpta female yaş limitinin bir benzeri olarak 40 yaş male partnerde de limit olarak tanımlanmaktadır (2) yaş limitlerini üzerinde yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) başarılarını direkt ve indirekt yollardan etkilenmektedir.

Bu sebeplerle standart infertilite popülasyonuna yaklaşım algoritması ileri yaştaki çiftlerde ortaya çıkan hem etik hem de medikal problemler sebebi ile değişmektedir. Ülkemizde ve dünyada reproduktif tıpta kabul edilen ve infertil çiftlerin önüne çıkan yaş limitleri sağlık sigorta kuruluşlarının dayattığı ödeme politikaları nedeniyle bu çiftlerin üreme haklarını direkt olarak etkilemektedir. Günlük yaşam sebebi ile daha ileri dönemlere bırakılan reproduktif haklar bu nedenler ile bazen karşılanamamaktadır. Tartışılan diğer bir konu ise bu grupta yer alan hastaların tedavide daha etkin rol sahibi olma istekleridir. Elbette bu yaş limitlerinde YÜT seçimi ve uygulanmasında gereksiz zaman kaybı hem klinisyen hemde hasta tarafından istenmemekle birlikte, tedavide ortaya çıkan negatif sonuçlar ise iki tarafta da gereksiz bir anksiyete yaratmaktadır. Bu oluşan gereksiz anksiyete ile çiftlerin tedaviden kopma olasılıkları da artırmakta

ve başarı oranlarını göreceli olarak daha da düşürmektedir. Ayrıca tedavini sürdürdüğü durumlarda ise tedavi siklus sayılarının daha genç yaş ranjlarında olduğundan değişik olup olmaması konusunda da net bir görüş birliği yoktur.

Güncel infertilite yaklaşımı bu süreçteki hasta popülasyonunda ovülasyon indüksiyonu, sperm perfüzyon teknikleri, IVF ve ICSI gibi standart yöntemlerin haricinde PGD, asiste hatching, ko-kültür gibi ek laboratuvar yöntemleri ile ülkemizde yasal olmayan gamet hücre donasyonunu da gerektirebilmektedir. Hatta gelecekte ümit vaad eden sitoplazmik yada nükleer transfer ve kök hücre yöntemleri gibi deneysel methodların dahi bu ileri yaş infertil hastaların tedavi yaklaşımında yeri olduğu iddia edilmektedir.

Ovülasyon indüksiyonu gibi kısmen daha basit YÜT methodlarının özellikle artan ovaryen cevapsızlık durumlarında çeşitlendirilmesi hasta dostu veya aksine yüksek doz gonadotropin uygulamaları gibi daha ciddi protokollerin kullanılması mümkündür. Zayıf cevap veren hasta grupları üzerinde yapılan güncel çalışmalar bile hala tam olarak optimal bir protokol tanımlayamamıştır. Meşhur olan mikrod doz flare protokoller gibi, son zamanlarda aromataz inhibitörlerinin eklendiği şemalar ümit vaad etse de uygulanan gonadotropin dozunu düşürmek haricinde net bir başarılarında tanımlanmamıştır.

Özellikle 42 yaş ve üstünde intrauterin inseminasyonun kontrollü overyan hiperstimulasyon (KOH) şemaları hariç hiçbir başarısı ispatlanmamıştır (3). KOH şemalarında ise bu yöntemin yada sperm perfüzyonu gibi daha yüksek sperm volümü içeren uygulamalarında başarıları sınırlıdır. Benzer olarak IVF ve ICSI yöntemlerinin bile bu yaş grubunda başarı şansı düşmekte, düşük oosit sayısı, zayıf ve bozuk kaliteli embryo gelişimi blastokist uygulama şansını da düşürmektedir. Blastokist transferleri ile artan başarıda bu noktada zaten iyi prognozlu hastalarda görülmesi sebebi ile eleştirilmektedir.

Bu yöntemlerin bir biri ile ilişkide kullanıldığı ve ileri laboratuvar yöntemlerinin eklenmesi ile belli bir başarı oranları iyi ve kuvvetli laboratuvarlarda günümüzde elde edilmektedir. Fakat yaklaşımda en önemli basamak olan danışmanlık bu grupta hem doktor hemde çiftler için bir rehber olmalıdır. Başlangıçta ileri yaştaki çiftlere tüm bilgiler ışığında tedavi basamakları anlatılmalı ve yüksek tedavi bırakma oranları geriye çekilmelidir. Yeterli laboratuvar uygulama imkanları ve deneyimin olmadığı durumlarda ise çiftler için çok yıkıcı olacak bir zaman kaybına sebep olunmamalıdır. Genç yaş grubuna nazaran düşük başarı şanslarınınun bildirilmesi ve yeterli olanaklar ile hala kabul edilebilir gebelik oranları elde edilebilir.

Kaynaklar

1. Tatone C. Oocyte senescence: A firm link to age-related female subfertility. *Gynecol Endocrinol*. 2008 Feb;24(2):59-63.
2. Vagnini L, Baruffi RL, Mauri AL, Petersen CG, Massaro FC, Pontes A et al. The effects of male age on sperm DNA damage in an infertile population. *Reprod Biomed Online*. 2007 Nov;15(5):514-9.
3. Dovey S, Sneeringer RM, Penzias AS. Clomiphene citrate and intrauterine insemination: analysis of more than 4100 cycles. *Fertil Steril*. 2008 Jan 11; [Epub ahead of print].

Oocyte selection based on morphological criteria and poloscope

Beatrice Dal CANTO, R. FADINI

Biogenesi Reproductive Medicine Center, Istituti Clinici Zucchi, Italy

Performing a right evaluation of nuclear and cytoplasmic maturation of human oocytes is extremely important for the result of In Vitro Fertilization: immature and low quality oocytes are hardly going to fertilize or will produce low implantation rate embryos.

Lots of studies did try to elaborate morphological criteria to classify human oocytes with the aim to improve the percentage of good quality embryos and to increase the pregnancy rate.

The presence of the first polar body into the peri-vitelline space is the signal of correct nuclear maturation. At this point, the oocyte is stopped at metaphase stage of second meiotic division (metaphase II oocyte) and is competent for fertilization. At the same time cytoplasmic maturation starts. This process, scarcely known so far, consists in numerous cytoplasmic modifications: origin and redistribution of organelles, increase in volume, adjustments of cytoskeleton.

An important role in the maturation process is played by cumulus cells, joint to the oocyte by gapjunctions. Cumulus cells offer protection and facilitate the exchange of messages from the external habitat to the oocyte.

The first criteria for morphologic evaluation have been proposed by Veeck (Veeck, 1988) and foresaw the assessment of the cumulus ooforo and the cytoplasm using the technique called "spreading of the cumulus-complex", executed analyzing the material under the microscope. Sometimes the number of the cumulus cells is such to prevent the correct vision of the cytoplasm.

Oocytes without cumulus can be accurately evaluated by analyzing the nuclear maturity, the characteristics of the cytoplasm, the aspect of the polar body, the perivitelline space and the ZP. More than half of the collected oocytes during a pick up show at least a morphologic anomaly of the cytoplasm or of the polar body that could negatively influence the potentialities of the embryo development.

Some groups (Balaban ET al., 1998; De Sutter ET al., 1996) have not found correlation between the morphology of oocytes and the fertilization rate or the embryo quality after ICSI.

On the contrary, the group of Serhal (Serhal ET al., 1997) obtained more pregnancies in patients in

which had been transferred embryos that derived exclusively from oocytes w/o anomalies. Analogous results have been reported by Loutradis (Loutradis ET al., 1999) depending on whether the transferred embryos derived from normal oocytes or from oocytes of insufficient quality, with dark cytoplasm and many vacuoles in the cytoplasm. Ebner in 2001 analyzed the cytoplasmic anomalies (Ebner et al., 2001). These anomalies can be subdivided in cytoplasmic anomalies (variations in the colour or the granularity and homogeneity of the cytoplasm, aggregations of the smooth endoplasmic reticulum, presence of inclusions, vacuoles or retractable bodies) and extracytoplasmic anomalies (irregularities in the shape of the oocyte, increase of the perivitelline space, detritus presence in the perivitelline space, fragmentation of the first polar body, abnormal consistency of the membrane and the ZP).

The post-maturity of the oocytes seems to be associated to a decreased potential of embryo development and since the aging of the oocyte can lead to degeneration of the polar body, this can be used as parameter for the evaluation of the ovarian quality and therefore for the successive decision on whether to use the oocyte or no (Ebner ET al., 1999; Ebner ET al., 2000; Eichenlaub-Ritter ET al., 1995).

It has been found that an integral first polar body is a favourable prognostic factor in terms of fertilization, embryo quality and implantation and pregnancy rates (Ebner ET al., 1999; Ebner ET al., 2000; Ebner ET al., 2002).

Differences in the stimulation protocols and in the evaluation criteria could have contributed to the divergences reported in literature on the possible correlation between oocyte morphology and the outcome of the in vitro fertilization procedure.

At the stage of metaphase II (second meiotic division) the oocyte chromosomes are aligned at the equator of the meiotic spindle (MS). This structure is highly dynamic, formed by microtubules located at the periphery with one pole attached to the cell cortex (Eichenlaub et al. 2003 and 2004). The integrity of the MS is necessary for the sequence of events leading to a correct completion of meiosis and fertilization. The dramatic consequence of MS damages is the formation of aneuploid embryos, by inducing unbalanced disjunction and non disjunction of chromatids and chromosome scattering.

Recently, polarized microscopy system (Polscope) has allowed the visualization of MS in a non invasive way.

The polscope, which uses polarized light, is totally non-invasive and repeated observations are possible.

The percentage of oocytes displaying a detectable MS varied between 60% and 90%. This difference seems to be related to two important parameters: the high sensitiveness to temperature (Wang et al. 2002) and the technique of spindle visualization

(Rienzi et al.2003; Cooke et al. 2003). Oocytes with visible meiotic spindle have higher fertilization rate than oocytes where it isn't observable, and the number of obtained blastocysts is higher.

The relationship between MS location and polar body position with regard to ICSI result has also been recently addressed (Moon et al., 2003; Rienzi et al., 2003, Rienzi et al.2005). In these studies the percentage of normally fertilized oocytes and of good quality embryos was evaluated separately for groups of oocytes with different degree of polar body deviation and MS position. The studies did not find any difference in fertilization rates and embryo quality if the angle of displacement does not exceed 90°; if the angle is >90°, lower fertilization rate is observed.

The morphological characteristics of cytoplasm, polar body and the presence of correct meiotic spindle in human oocytes are important prognostic factors; lots of embryologists use them to select the best oocytes to be fertilized with the objective to obtain very high quality embryos to be transferred.

Current approaches in male infertility

Prof. Dr. Semra KAHRAMAN, Ph. D. M.D., Mol. Bio. Çağrı BEYAZYÜREK, MSc.
Istanbul Memorial Hospital, ART and Reproductive Genetics Center

Numbers of genetic and non-genetic conditions has been associated with male infertility such as numerical and structural chromosomal abnormalities, Y chromosome microdeletions, mutations in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene, congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD), gonadotropin deficiency, varicocele, testicular tumors, drugs, sperm autoimmunity, smoking, and exposure to toxins.

GENETICAL ASPECTS

Cytogenetic abnormalities (Chandley, 1998) and microdeletions of the Y chromosome (Vogt et al., 1996) are the major genetic causes of low sperm concentrations due to varying degrees of disturbance of meiotic processes.

In the treatment strategies for couples with idiopathic male infertility, routine cytogenetic and molecular genetic screening tests are useful to identify the reason in significant part of infertile couples and provide help in choosing the best treatment options. In general male populations, the prevalence of chromosomal abnormality ranges between 0.7-1% (Lange et al., 1991), while this rate is approximately 10.6% among azoospermic and oligozoospermic men (Dohle et al., 2002). Furthermore, the frequency of karyotypic abnormalities increases with the severity of the semen parameters (Van Asche et al., 1996).

The deletion types of AZF a,b and c loci on Yq11, are the potential prognostic factors in patients planned to undergo testicular surgeries such as testicular sperm extraction (TESE) and microdissection-TESE procedures (micro-TESE). More than half of men with AZFc deletions, mature spermatozoa can be obtained in ejaculate or in testis via surgery, whereas patients with complete deletions in AZFa or AZFb regions, to obtain mature spermatozoa is nearly impossible (Hopps et al., 2003).

To evaluate the incidence of cytogenetic abnormalities and Y-microdeletions in infertile men, we

examined retrospectively the results of cytogenetic and molecular genetic analyses on 1935 infertile men with idiopathic oligozoospermia or azoospermia who referred to Istanbul Memorial Hospital ART and Reproductive Genetics Centre between July 2000 and September 2007. In 1214 cases, the reason for genetic evaluation was non-obstructive azoospermia (NOA), and 721 cases were evaluated with the indication of oligoasthenoteratozoospermia (OAT); since most of the cases (679) have sperm concentration below 5 million/ml, in their ejaculate, this group can be referred as "severe". World Health Organization (WHO) 1999 criteria were taken into consideration for the evaluation of semen parameters (WHO, 1999) and Kruger strict criteria with slight modification were applied for the evaluation of sperm morphology.

According to the results; the overall incidence of cytogenetic abnormalities in 1935 cases with severe male factor infertility was 12.4 %. The frequencies of abnormalities were 16.4% and 5.8% in NOA and OAT groups, respectively (Table 1). Klinefelter's Syndrome (47,XXY) was the most frequent abnormality found in 138 patients. Both reciprocal and robertsonian translocations together (3.46%) are the most frequent abnormality seen in OAT group (figure 1). According to molecular studies; the overall incidence of Y chromosome microdeletion was found to be 7.7%, the incidence was significantly different among NOA (9.5%) and OAT (1.85%) groups ($p < 0.000$), increasing with the severity of the semen parameters.

After evaluation of genetic screening results, patients were counseled about their chances of conception before proper treatment choices were selected and especially, patients with microdeletions were informed about the rates of sperm retrieval. Micro-TESE was performed in 30 patients with Y-microdeletions. 25 patients were having isolated AZFc deletions and mature spermatozoa was obtained in 14 patients (56%). 8 patients have already become fathers of 8 children with intracytoplasmic sperm injection (ICSI) technique.

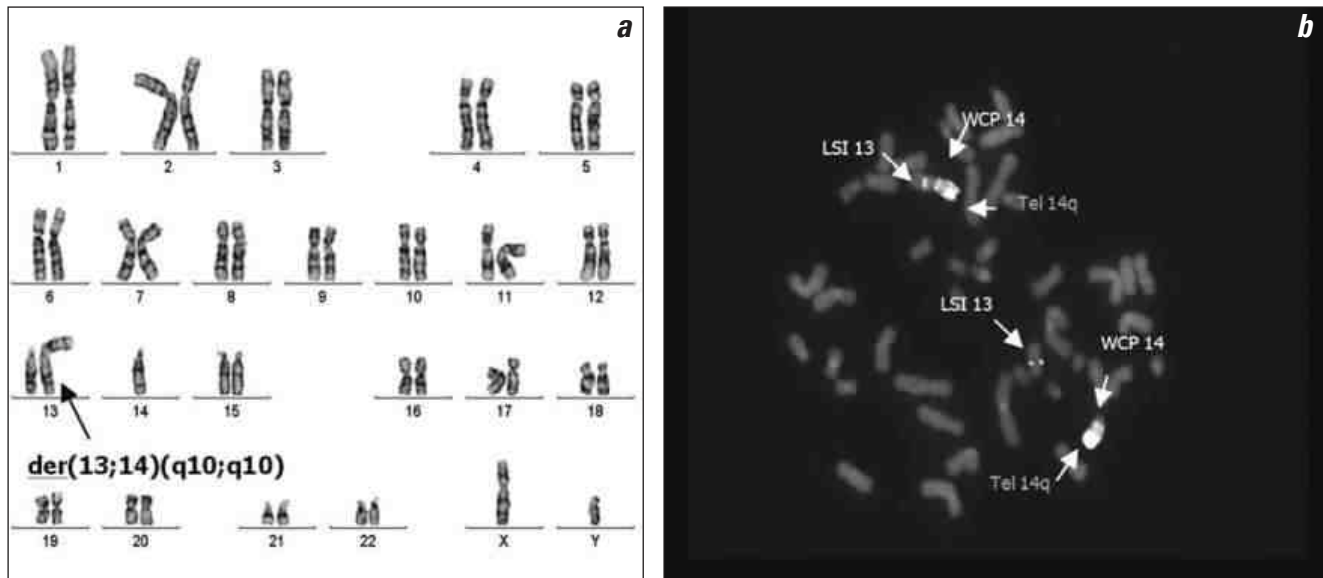


Figure I. a) Karyotype of a robertsonian translocation carrier man: 45, XY, der (13;14) (q10;q10), b) FISH image using LSI, WCP and telomeric probes.

Translocation carrier couples are the most challenging ones among the other PGD couples, the reason for poor prognosis comes from very low chances of producing normal or balanced gametes. Attempts have been made to determine any possible correlation between chromosomal abnormalities in gametes and embryos. With fluorescent in situ hybridization (FISH) technique applied on sperm cells, it is possible to determine the rate of unbal-

anced sperms in the ejaculate. The rate of normal or balanced sperm is especially low for reciprocal translocation carriers (reviewed by Estop et al., 1996) and higher for robertsonian translocation carriers (reviewed by Escudero et al., 2000). To detect whether there is a relationship between unbalanced rate in gametes and embryos, we conduct a study, which revealed a strong correlation between sperm FISH results and abnormal embryo rates in PGD

TABLE I. Distribution of normal and abnormal karyotypes in infertile men according to indications

KARYOTYPE	Category of Male Infertility		
	NOA n, (%)	OAT n, (%)	TOTAL n, (%)
NORMAL (46,XY)	973 (80.15)	645 (89.46)	1618 (83.6)
ABNORMAL	199 (16.4)	42 (5.83)	241 (12.45)
Klinefelter's Syndrome (47,XXY)	133 (10.95)	5 (0.69)	138 (7.13)
Mosaic Klinefelter	10 (0.82)	6 (0.83)	16 (0.83)
Other sex chromosomemosaicisms	13 (1.07)	2 (0.28)	15 (0.78)
45,X(1)/46,XX(10) Males	11 (0.90)	0 (0.00)	11 (0.57)
Other Sex Chromosomal Abnormalities	10 (0.82)	1 (0.14)	11 (0.57)
Reciprocal Translocation	12 (0.98)	13 (1.80)	25 (1.29)
Robertsonian Translocation	1 (0.08)	12 (1.66)	13 (0.67)
Inversions	4 (0.33)	1 (0.14)	5 (0.26)
Markers	1 (1.08)	1 (0.14)	2 (0.10)
Other Abnormalities	4 (0.33)	1 (0.14)	5 (0.26)
Normal Variable Features/Polymorphisms	42 (3.46)	34 (4.72)	76 (3.93)
TOTAL	1214	721	1935

NOA = Non-Obstructive Azoospermia, OAT = Oligoasthenoteratozoospermia

cycles of male reciprocal translocation carriers, while the rate of chromosomal abnormality in embryos was found to be higher than sperm samples of robertsonian translocation carriers (presented in PGDIS meeting, 2007).

By removing one cell on day 3 of embryonic development, it is possible to eliminate unbalanced embryos that may not implant or may end with miscarriage. In approximately the same time period, 104 PGD cycles have been performed for 77 translocation carrier men in Memorial Hospital ART and Reproductive Genetics Centre. One cell was biopsied from 6-8 cell stage embryos via laser. Blastomeres were fixed according to hypotonic solution/3:1 fixative method. Commercially supplied telomeric, locus specific and centromeric FISH probes were used; for cases with advanced maternal age (AMA), at least chromosomes 13 and 21 were included in the study. Almost all transfers were performed on day 4. High clinical pregnancy rates and abortion rates show benefit of PGD especially in young maternal age group (table 2). Although, prenatal genetic diagnosis is still considered as an option for some centers, PGD technique decreases abortion rates while increasing pregnancy and implantation rates among carriers of chromosomal rearrangements (Otani et al, 2006).

There are growing evidences that point out the paternal contribution to early embryonic development and aneuploidy. Morphological abnormalities of head and tail as well as poor motility have been associated with increased chromosomal abnormalities in sperm (Calegro et al., 2001; Tempest et al., 2004) and embryos (Kahraman et al., 2004). Furthermore, the incidence of aneuploidy in sperm increases with the severity of infertility condition (Gianaroli et al., 2005). Several studies have been performed which examined the benefit of PGD procedure for couples with male infertility, but prospective randomize studies are needed. In our clinic 445 couples with

male infertility have been undergone genetic diagnoses on their embryos, however only minor portion (29.4%) has male infertility as the sole reason, such as Klinefelter's syndrome. PGD technique was applied as indicated above with changes in the probe panel used. In these cases; 9-probe panel containing 13,15,16,17,1,8,21,22 and sex chromosomes were screened. Results indicated high rate of abnormality (60%) in embryos from infertile men, and this rate was even higher when additional indications were present with male infertility such as + advanced maternal age (AMA) (64%) and +AMA+ repeated implantation failures (RIF) (72%). Also, we compared the aneuploidy rate according to sperm source; embryos fertilized with ejaculate sperm versus testicular sperm contained less aneuploidy although did not reached significance (56% versus 62%). In addition, 45.5% of embryos were abnormal according to the results of 16 PGD cycles performed for patients with Klinefelter's syndrome. It should be noted that; significant part of the abnormalities were coming from haploidy and aneuploidy of sex chromosomes.

These results show that patients with male infertility, regardless of the reason, are at risk of developing abnormal embryos, and transferring the genetic defect to their children. The high frequencies of cytogenetic abnormalities and Y microdeletions definitely suggest the need for genetic screening and counseling in these particular cases. Karyotyping should be regarded as a mandatory part of the pre-treatment screening process for all men referred for ICSI and Y microdeletion analysis test is necessary to avoid useless TESE procedures.

In the case of men with Y chromosome microdeletions, with the aid of assisted reproductive techniques, such as ICSI, TESE and mic-TESE, inevitably, the situation is transmitting the genetically aberrant Y chromosome to the male offspring for that reason replacing only female embryos (Athalye et al., 2004), or if possible; freezing of the sperm in

Table II. PGD results of male translocation carriers according to maternal age

<i>Type of Translocation</i>	<i>Robertsonian</i>		<i>Reciprocal</i>	
	<37	≥37	<37	≥37
Maternal age	<37	≥37	<37	≥37
PGD cycles/patients, n	46/35	21/13	27/21	10/8
Maternal age, mean	29.1	40.3	29.7	40.9
Abnormal embryos, %	80*	77.8	53.2*	69
CPR,%	27.3**	6**	37.5	14.2
IR,%	16	5	23	10

PGD = preimplantation genetic diagnosis, CPR = clinical pregnancy rate, IR = implantation rate

* $p < 0.001$, ** $p < 0.05$

male offspring in puberty have been considered as options for these particular couples. In the case of chromosomal abnormalities, it is clear that PGD increases the success rate in these particular patients. Even in couples with no identifiable genetic abnormality, the high rates of aneuploidies and mosaicisms observed in embryos suggest incomplete maturity of sperm machinery such as defective centrioles which is responsible for divisions and chromosomal segregations eventually causing developmental arrest in preimplantation embryos.

FUTURE ASPECTS

Techniques are evolving fast in the microarray technology which may replace for both conventional cytogenetic and molecular techniques. Although multiplex PCR is a good diagnostic technique, it is also restricted to the analysis of a limited number of loci. On the other hand, array comparative genomic hybridization (array-CGH) is a promising technique providing high resolution analysis of Y chromosome microdeletions and being able to analyze thousands of different loci simultaneously (Osborne et al., 2007), otherwise not detected by conventional techniques.

Today, most couples with male factor infertility could achieve pregnancy with combination of TESE and ICSI techniques, but on the other hand, is there any hope for cases with complete absence of gametes and gonads? Artificial gametes technology may promise for the ultimate solution. Somatic cell haploidization (Nagy and Chang, 2005) and embryonic stem cell technologies (Toyooka et al., 2003) have been used so far in generation of artificial gametes. However, there is still time to use them in humans due to problems arising from epigenetic programming and high rate of developmental arrest due to defective alignment of metaphase chromosomes.

References

1. Athalye AS, Madon PF, Naik NJ, Naik DJ et al. 2004 A study of Y chromosome microdeletions in infertile Indian males. *International Journal of Human Genetics*, 4:3: 179-185.
2. Calogero AE, De Palma A, Graziosio C, Barone N, Romeo R, Rappazzo G, D'Agata R 2001 Aneuploidy rate in spermatozoa of selected men with abnormal semen parameters. *Human Reproduction* 16, 1172-1179.
3. Chandley A. 1998 Chromosome anomalies and Y chromosome microdeletions as causal factors in male infertility. *Human Reproduction* 13, 45-50.
4. Dohle GR, Halley DJJ, Hemel JOV, van den Ouweland AMW, Pieters MHEC, Weber RFA, Govaerts LCP 2002 Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. *Human Reproduction* 8, 13-16.
5. Escudero T, Lee M, Carrel D, Blanco J, Munné S 2000 Analysis of chromosome abnormalities in sperm and embryos from two 45,XY,t(13;14)(q10;q10) carriers. *Prenatal Diagnosis* 20, 599-602.
6. Estop AM, Van Kirk V, Ciepły K 1995 Segregation analysis of four translocations, t(2;18), t(3;15), t(5;7), and t(10;12), by sperm chromosome studies and a review of the literature. *Cytogenetics and Cell Genetics* 70, 80-87.
7. Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP 2005 Sperm and blastomere aneuploidy detection in reproductive genetics and medicine. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 53, 261-267.
8. Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN 2003 Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Human Reproduction* 18, 1660-1665.
9. Kahraman S, Sertyel S, Findikli N, Kumtepe Y, Oncu N, Melil S, Unal S, Yelke H, Vanderzwalmen P 2004 Effect of PGD on implantation and ongoing pregnancy rates in cases with predominantly macrocephalic spermatozoa. *Reproductive Biomedicine Online* 9, 79-85.
10. Lange R, Engel W. 1991 Chromosomal aberrations as a cause of male subfertility. *Fertilitat* 9, 41-44.
11. Nagy ZP, Chang CC 2007 Artificial gametes. *Theriogenology* 1, 99-104.
12. Osborne E 2007 Microarray detection of Y chromosome deletions associated with male infertility. *Reproductive Biomedicine Online* 15, 673-680.
13. Otani T, Roche M, Mizuike M, Colls P, Escudero T, Munné S 2006 Preimplantation genetic diagnosis significantly improves the pregnancy outcome of translocation carriers with a history of recurrent miscarriage and unsuccessful pregnancies. *RBM Online* 13, 869-874.
14. Tempest HG, Homa ST, Dalakiouridou M, Christopikou D, Wright D, Zhai XP, Griffin DK 2004 The association between male infertility and sperm disomy: Evidence for variation in disomy levels among individuals and a correlation between particular semen parameters and disomy of specific chromosome pairs. *Reproductive Biology and Endocrinology* 14, 82.
15. Toyooka Y, Tsunekawa N, Akasu R, Noce T 2003 Embryonic stem cells can form germ cells in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U S A* 100, 11457-11462.
16. Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, Van Steirteghem A, Liebaers I 1996 Cytogenetics of infertile men. *Human Reproduction* 11, 1-26.
17. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P et al. 1996 Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregion in Yq11. *Molecular Human Genetics* 5, 933-943.
18. World Health Organization 1999 World Health Organization laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge University Press, Cambridge, UK.

Laboratory aspects of IVM

Can it replace IVF?

Beatrice Dal CANTO, R. FADINI

Biogenesi Reproductive Medicine Center, Istituti Clinici Zucchi, Italy

Immature oocytes, recovered from small antral follicles, can be matured in the laboratory up to metaphase II and can be used for In Vitro fertilization technique.

Oocytes, present in antral follicles, are arrested at prophase-I stage of meiosis.

The maturation of oocytes consists in the resumption of the first meiotic division, from Prophase-I stage up to Metaphase-II stage of the second meiotic division.

This process, which implies the interaction between the oocyte, granulosa and theca cells, is controlled by various substances such as cAMP, MPF, and hormones.

These substances control the Germinal Vesicle breakdown and the extrusion of the first polar body (nuclear maturation process) and the storage of materials to support embryonic development (cytoplasmic maturation process).

The whole process can be recreated in-vitro successfully, with a specific culture medium and using defined procedures and systems.

Immature oocytes are retrieved from antral follicles of 10-12 mm in diameter on day 7-9 of natural cycles. Oocytes from antral follicles are small and usually their cumulus-complex reduced and strongly compacted making them more difficult to identify during the screening of follicular fluid.

Oocyte classification is based on their morphological characteristics.

There are five categories:

1. oocytes with expanded and slack cumulus-complex are defined as "EXPANDED CUMULUS";
2. oocytes with complete and multi-layered cumulus-complex are defined as "FULL CUMULUS";
3. oocytes with sparse, mono or multi-layered cumulus-complex are defined as "SPARSE CUMULUS";
4. oocytes without cumulus-complex are defined as "NUDE";

5. sometimes degenerated oocytes are also identified and they are defined "ATRETIC".

Expanded cumulus, full cumulus and sparse cumulus oocytes are more likely to become mature, whereas nude and atretic oocytes are discarded.

The oocytes were placed into a 4-well culture dish with IVM Medium (IVM SYSTEM MEDIUM Medi-Cult Denmark) supplemented with rec-FSH 0,075 IU/ml, hCG 0,1 IU/ml and 10% maternal serum inactivated at 56°C, and cultured for another 30-32 hrs.

In 30 hours, most of these oocytes had completed the meiotic process and were ready to be fertilized with ICSI or IVF procedures.

From this point on, the culture steps of embryos obtained with oocytes matured in-vitro are the same as for the standard IVF procedure.

We inseminated all oocytes with ICSI with an overall fertilization rate comparable with the FR obtained with standard ICSI.

Embryos obtained showed normal development, in terms of embryo cleavage and morphological criteria applied in all IVF laboratories.

The IVM technique offers high maturation rate, high fertilization rate and high percentage of good quality embryos. The implantation and the pregnancy rates are still lower than conventional IVF treatments however this could be due to the quality of the embryos obtained as well as to clinical causes which can be identified. Early data suggest that children conceived after IVM are healthy.

All over the world, a growing number of fertility centres are currently applying the IVM technique for Assisted Reproduction and consider it effective and safe.

The role of IVM is indisputable in women with high risk of ovarian hyperstimulation syndrome such as PCO/PCOS patients or with previous OHSS. IVM in natural cycles neither represents an alternative nor a substitute for IVF but rather a useful additional tool in ART, particularly if we consider the modern positive attitude toward simpler and safer procedures.

Yardımcı üreme teknikleri öncesi myomektomi gerekli midir?

Prof. Dr. Yücel KARAMAN, Op. Dr. Mehmet Ali AKMAN, Op. Dr. Hüsamettin USLU
Brüksel Kadın Sağlığı ve Üreme Merkezi

Myoma uteri uterusun en sık rastlanan benign tümörüdür (Crammer et all 1995). 30 yaş üstü kadınların %20-50 sinde görüldüğü tahmin edilmektedir. Genetik predispozisyonun myomların gelişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Beyaz kadınlara göre siyah kadınlarda myoma uteri görülme insidansı 3-9 kat fazladır (Wallach et all 1992). Genellikle asemptomatik olmakla beraber belli başlı semptomlar: kitle etkisi ile büyümüş olan uterusun komşu organlara bası yapması, anormal uterin kanama, infertilite ve pelvik ağrıdır. Semptomların şiddeti myomun sayısı, büyüklüğü ve pozisyonuna göre değişir.

Myoma uteri tanısı pelvik muayene, transvaginal ultrasonografi ve/veya hidrosonografi ve histeroskopi ile koyulabilir. Myomlar uterusu yerleştikleri yere göre sınıflandırılırlar; submukoz, intramural, subseröz, intraligamenter ve servikal.

Myomlarda implantasyon oranlarının azalmasının nedenleri; gamet transportunun bozulması, endometrial kavitenin distorsiyonu, endometriumun kan akımının bozulması, endometriumun atrofi ve ülserasyonu ve aberan endometrial growth factor ekspresyonu ile açıklanabilir (Eldar – Geva et all 1998, Buttram V.C. Et all 1981). Submuköz myomların cerrahi tedavisi sonrası gebelik sonuçlarının düzeldiği gösterilmiştir (Pritts 2001). Subseröz myomların, kontrol grubuyla kıyaslandığında gebelik sonuçlarına etkisi olmadığı gösterilmiştir (Elder – Geva – 1998). İnamural myomlar biraz tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada, endometrial kaviteye baskı yapmayan ve 7 cm'den küçük olan intramural myomların IVF/ICSI sikluslarında imp-

lantasyon veya düşük oranlarını değiştirmediği gösterilmiş (Uterine myomata and outcome of ART (39 patients) Ramzy et all 1998). Diğer bir meta-analizde ise, intramural myomu olan hastalarda siklus başına implantasyon oranlarının daha düşük olduğu, sonuçları etkileyecek myom boyutlarının belirsiz olduğu ve daha önceden başarısız IVF siklusu olan hastalarda myomektominin düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir (Benecke et all Gyn/Obst Invest March – 2005). Oliveira ve ark. 2004'te yaptıkları bir çalışmada, 4 cm den küçük ve kaviteye baskı yapmayan subseröz veya intramural myomlarda IVF/ICSI sonuçlarının myomu olmayan kontrol grubuyla benzer olduğunu göstermişler ve myomların 4 cm'den büyük olduğu durumlarda cerrahi tedavi önermişlerdir. Bizim kendi serimizde, 2006 yılına kadar olan 196 myomektomi hastasından 112 tanesinde gebelik isteği mevcuttu. Bu hastalardan 73 tanesi gebe kaldı ve 12 düşük, 23 normal vaginal doğum ve 38 sectio ile sonuçlandı. Hiçbir vakada uterin rüptür izlenmedi.

Sonuç olarak, intrakaviter baskı yapan intramural myomlar mutlaka çıkartılmalıdır. Fakat endometrial kaviteye bası yapmayan intramural myomlarda, YÜT gebelik sonuçlarına etki eder ve özellikle daha önce başarısız denemeleri olan hastalarda cerrahi tedavi düşünülmalıdır. Myomektomi, iyi eğitilmiş bir cerrah tarafından laparoskopik olarak rahatlıkla çıkartılabilir. Bu konuda myomların boyutları ve pozisyonlarının infertilite üzerine etkisini anlamak için daha kapsamlı prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Uterin cavity findings and hysteroscopic determination in patients undergoing unsuccessful IVF cycles

Assoc. Prof. Dr. Rafael LEVI

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Planlaması ve İnfertilite Uygulama ve Araştırma Merkezi

Infertility related to the uterine cavity is commonly found in % 10-15 of the cases . The main causes for the uterine abnormalities in infertile women are uterine malformations, myomas, adenomyosis, polyps, intrauterine adhesions, endometritis, endometrial hyperplasia, stenosis of the cervical canal.

The easiest way to evaluate intra cavity abnormalities is transvaginal ultrasound which is of high clinical significance, low cost and easy to perform. In almost all the IVF programs, the hysterosalpingography is the basic tool for the evaluate of the uterine cavity to determine congenital or acquired alterations.

But intrauterine pathologies which causes repeated IVF failure can be detected with hysteroscopy.

Hysterosalpingography and hysteroscopy are two different approaches investigated to the uterine cavity . Many studies comparing the use of HSG

and hysteroscopy as a diagnostic tool for uterine lesions have shown controversial results. Where as same authors have demonstrated an increased accuracy of hysteroscopy over HSG, others have found that hysteroscopy added very little information when the HSG was normal.

In our retrospective analysis, in Ege University Family Planning and Infertility Research and Treatment center , we compared the results of vaginal ultrasonography, HSG and hysteroscopy in 879 patients. Among 98 patients who had 2 unsuccessful IVF cycles, 25 had an intrauterine pathology (% 25.5), such as an endocervical or endometrial polyp, septum, submucous myoma, intra-uterine adhesions.

Hysteroscopy is the gold standard in patients undergoing unsuccessful IVF cycles for the determination of the uterine cavity.

Kanıtı dayalı tıpta tekrarlayan ART başarısızlıklarının yönetimi: Embriyolog gözü ile

Yrd. Doç. Dr. Lale KARAKOÇ SÖKMENSÜER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı hem infertil çiftler hem de klinisyenler ve embriyologlar açısından oldukça stresli bir durumdur. Etiyolojinin belirsiz olması tedavi seçimini de zorlaştırmaktadır. IVF sonrası tekrarlayan embriyonik kayıp çeşitli nedenlerle açıklanabilir. Bunlar embriyonik genetik anomaliler, endometrial reseptivite ile ilgili sorunlar ve optimal olmayan laboratuvar koşulları olarak sıralanabilir. Blastokist kültürü ve transferi, preimplantasyon genetik tanı (anöploidi taraması), asiste hatching, kokültür yöntemi tekrarlayan implantasyon başarısızlığında tedavide düşünülmelidir (1).

Dikkatli morfolojik değerlendirme ile doğru embriyonun seçilmesi tekrarlayan implantasyon başarısızlığının çözümünde kritik öneme sahiptir. Zigot morfolojisi, klivaj dönemi embriyo değerlendirmesi, blastokist kültürü ve seçimi implantasyon oranlarını etkilemektedir.

IVF-ET tedavisinin başarısını arttırmak için implantasyon potansiyeli yüksek olan embriyonun seçimi önemlidir. Bu nedenle embriyoları blastokist aşamasına kadar kültürde izleyip blastokist kültürü ve transferi yapılması tekrarlayan implantasyon başarısızlığında düşünülmelidir. İnsan embriyosunda embriyonik genom aktivasyonu 8-10 hücre aşamasında (3. gün) gerçekleşmektedir. Kültürde 3. günden sonra bölünen embriyolar maternal RNA transkriptlerinden bağımsız olup, bu embriyolar maternalden embriyonik genomik kontrole başarılı geçiş yapan embriyolardır. Dolayısıyla blastokist aşamasına ilerleyen embriyoların yüksek implantasyon potansiyeli olan embriyolar olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda blastokist aşamasına ilerleyemeyen embriyoların anöploidi oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte blastokist aşamasına ilerlemenin kromozomal normaliteyi garanti etmediği de bilinmelidir. Blastokist kültürü ve transferi tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan ileri yaş hastalarda anöploidi taramasının indirekt bir yöntemi olarak kullanılabilir. Yapılan non-randomize bir çalışmada kötü prognoza sahip hasta grubunda klinik gebelik ve implantasyon oranlarının blastokist

grubunda istatistiksel anlamli olarak arttığı gösterilmiştir (2). İnsanda blastokist kültürünün implantasyon oranını artırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (3, 4, 5, 6, 7). Bununla birlikte yapılan bir meta analiz ise blastosist transferinin klivaj dönemi embriyo transferine göre üstünlüğü olmadığını göstermiştir (8, 9). Gonadotropin stimülasyonuna iyi cevap veren hastalarda blastokist kültürü implantasyon potansiyeli yüksek olan blastokistin seçimi açısından da avantaj sağladığı bilinmektedir (10).

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığında da blastokist kültürü ve transferinin sonuçları iyileştirdiğine dair çalışmalar bulunmaktadır (11, 12). Bir başka çalışmada tekrarlayan implantasyon başarısızlığında blastokist transferi ile implantasyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artış bildirilmiştir (13). Bununla birlikte bir başka prospektif randomize çalışmada ise blastokist transferi ile implantasyon ve gebelik oranları açısından fark gözlenmediği bildirilmiştir (14, 15).

Genetik anomaliler implantasyon başarısızlığının 30-40% nedeni olarak sayılabilir. Tekrarlayan implantasyon başarısızlığında anöploidi taraması amacıyla PGD kullanımı ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. PGD uygulanan tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan grupta fertil kontrol grubuna göre daha yüksek gebelik ve implantasyon oranları bildirilmiştir (16). Bu çalışmanın aksine bir başka çalışmada PGD uygulanan tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan grupta kontrol grubu ile benzer implantasyon oranları bildirilmiştir (17). Yapılan çalışmalar sonucunda PGD nin tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan hastalarda başarıyı arttırmadığı, fakat bu çiftlere başarısız IVF uygulamalarının etiyojisi hakkında fikir verdiği görüşüne varılmıştır. Bununla birlikte comparative genomic hybridization (CGH), mikroarray, multiplex floresan PCR gibi daha kompleks yöntemlerin kullanılması ile bu gruba yarar sağlanacağı düşünülmektedir.

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığında asiste hatching uygulaması ile ilgili bazı çalışmalar bulunmaktadır (18, 19, 20, 21, 22). Bu çalışmaların sonucu asiste hatching uygulamasının istatistiksel olarak

anlamli yüksek implantasyon, klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları verdigi göstermiştir (23).

Ko-kültürün tekrarlayan implantasyon başarısızlığında tedavide kullanımı ile ilgili bazı çalışmalar mevcuttur. Bu grup hastalarda granuloza hücre ko-kültürünün blastokiste gidiş oranını arttırdığı ancak implantasyon oranlarını değiştirmedigi bir çalışmada gösterilmiştir (24) .

Diğer iki grubun çalışmasında da otolog endometrial ko-kültürün tekrarlayan implantasyon başarısızlığında kullanımı ile implantasyon ve gebelik oranlarında artış izlenmediği bildirilmiştir (25, 26).

Kaynaklar

1. Urman B, Yakin K, Balaban B. Recurrent implantation failure in assisted reproduction: how to counsel and manage. B. Treatment options that have not been proven to benefit the couple. *Reprod Biomed Online*, Sep;11(3):382-91, 2005.
2. Cruz JR, Dubey AK, Patel J, et al. Is blastocyst transfer useful as an alternative treatment for patients with multiple in vitro fertilization failures? *Fertil Steril*, Aug;72(2):218-20, 1999.
3. Gardner D, Schoolcraft W, Wagley L *et al.* A prospective randomized trial of blastocyst culture and transfer in in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 69, 84–88, 1998.
4. Gardner D, Lane M, Stevens J *et al.* Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertility and Sterility*, 73, 1155–1158, 2000.
5. Milki A, Hinckley M, Fisch B *et al.* Comparison of blastocyst transfer with day 3 embryo transfer in similar patient populations. *Fertility and Sterility*, 73, 126–129, 2000.
6. Van Royen E, Mangelschots K, De Neuborg D *et al.* Characterization of a top quality embryo, a step towards single embryo transfer. *Human Reproduction*, 14, 2345–2349, 1999.
7. Huisman G, Fauser B, Eijkemans M, Pieters M. Implantation rates after in vitro fertilization and transfer of a maximum of two embryos that have undergone three to . ve days of culture. *Fertility and Sterility*, 73, 117–122, 2000.
8. Kolibianakis E, Devroey P. Blastocyst culture: facts and fiction. *Reproductive BioMedicine Online*, 5, 287–295, 2002.
9. Blake D, Proctor M, Johnson N, Olive D. Cleavage stage versus blastocyst stage transfer in assisted conception. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2, CD002118, 2002.
10. Schoolcraft WB, Gardner DK, Lane M *et al.* Blastocyst culture and transfer: analysis of results and parameters affecting outcome in two in vitro fertilization programs. *Fertil Steril*. Oct; 72(4):604-9, 1999.
11. Jones GM, Trounson AO, Lolatgis N, Wood C. Factors affecting the success of human blastocyst development and pregnancy following in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. Dec;70(6):1022-9, 1998.
12. Meldrum DR. Blastocyst transfer--a natural evolution. *Fertil Steril*. Aug; 72(2):216-7, 1999.
13. Levitas E, Lunenfeld E, Har-Vardi I *et al.* Blastocyst stage embryo transfer in patients who failed to conceive in three or more day 2–3 embryo transfer cycles: a prospective randomized study. *Fertility and Sterility*, 81, 567–571, 2004.
14. Pantos K, Makrakis E, Karantzis P *et al.* Blastocyst versus early cleavage embryo transfer: a retrospective analysis of 4165 transfers. *Clinical Experiments in Obstetrics and Gynecology*, 31, 42–44, 2004a.
15. Pantos K, Makrakis E, Stavrou D *et al.* Comparison of embryo transfer on day 2, day 3, and day 6: a prospective randomized study. *Fertility and Sterility*, 81, 454–455, 2004b.
16. Pehlivan T, Rubio C, Rodrigo L *et al.* Impact of preimplantation genetic diagnosis on IVF outcome in implantation failure patients. *Reproductive BioMedicine Online*, 6, 232–237, 2003.
17. Munné S, Sandalinas M, Escudero T *et al.* Improved implantation after preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *Reproductive BioMedicine Online*, 7, 91–97, 2003.
18. Stein A, Rufas O, Amit S *et al.* Assisted hatching by partial zona dissection of human pre-embryos in patients with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 63, 838–841, 1995.
19. Antinori S, Selman H, Caffa B *et al.* Zona opening of human embryos using a non contact UV laser for assisted hatching in patients with poor prognosis of pregnancy. *Human Reproduction*, 11, 2488–2492, 1996.
20. Chao K, Chen S, Chen H *et al.* Assisted hatching increases the implantation and pregnancy rate of in vitro fertilization (IVF)–embryo transfer (ET) but not that of IVF–tubal ET in patients with repeated implantation failures. *Fertility and Sterility*, 67, 904–908, 1997.
21. Nakayama T, Fujiwara H, Tastumi K *et al.* A new assisted hatching technique using a piezo-micromanipulator. *Fertility and Sterility*, 69, 784–788, 1998.
22. Magli MC, Gianaroli L, Ferraretti AP *et al.* Rescue of implantation potential in embryos with poor prognosis by assisted zona hatching. *Human Reproduction*, 13, 1331–1335, 1998.
23. Sallam H, Sadek S, Agemey A. Assisted hatching – a meta analysis of randomized controlled trials. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 20, 332–342, 2003.
24. Plachot M, Antoine JM, Alvarez S *et al.* Granulosa cells improve human embryo development in vitro. *Human Reproduction*, 8, 2133–2140, 1993.
25. Simon C, Mercader A, Garcia-Velasco J *et al.* Co-culture of human embryos with autologous human endometrial epithelial cells in patients with implantation failure. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84, 2638–2646, 1999.
26. Barmat L, Liu H, Spandorfer S *et al.* Autologous endometrial co-culture in patients with repeated failures of implantation after in vitro fertilization-embryo transfer. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 16, 121–127, 1999.

Improving the periconceptual environment: the next frontier for improved fertility outcomes?

Prof. Dr. Nilgün TURHAN

Fatih University Medical School, Reproductive Endocrinology, Infertility and IVF Unit

There is considerable evidence for the induction of different phenotypes by variations in the early life environment, including nutrition, which in humans is associated with graded risk of metabolic disease; fetal programming. It is likely that induction of persistent changes to tissue structure and function by differences in the early life environment involves life-long alterations to the regulation of gene transcription. Epidemiological studies and experiments using animal models show that both under and over nutrition during pregnancy and /or lactation induce stable alterations to the physiological and structural phenotype of the offspring.

Epigenetics refers to changes in DNA that occur owing to modifications of the helical structure and not through sequence variation. Candidate operators include methylation and histone modifications. Epigenetic changes occur at varying times and in varying tissues and are essential for the appropriate determination of cell specificity. Such changes are transmissible through mitosis assuring continued specificity of cell lineage in subsequent somatic cell divisions. Much of the work of epigenetic change occurs early in the preimplantation embryo as cell lineages are designated. All cells in the body have a phenotype that is a culmination of the cell's gene structure, epigenetic marks, and environmental influences. Epigenetic changes are established during 2 critical periods surrounding fertilization and implantation.

Occurring primarily through methylation, imprinting is an epigenetic change, which operates in the gametes to produce functional silencing of 1 allele. Imprinting occurs in only a small number of the total genes present in the genome. In humans, the majority of the 80 identified imprinted genes represent sequences related to embryonic growth and development. These epigenetic imprints are established early in gametogenesis and remain intact through the cell cycles of gamete development and in the early preimplantation embryo. Functionally, an imprint that silences the transcription of 1 allele

results in transcription of the targeted sequence from only 1 parent. Interestingly, for some important modulators of early growth and development, the alleles for the active protein and its receptor have imprints of opposing parental origin. For example, in mouse, *Igf2* is maternally imprinted and this growth promoter is expressed only from the paternal allele. Conversely, *Igf2r*, a growth inhibition factor, is paternally imprinted and only expressed from the maternal allele. Such differential parental imprinting assures that 2 genomes contribute to the zygote and thus further forces genetic diversification.

Two areas of research regarding imprinting and epigenetics are relevant to the discussion of ART. First, both gamete imprints and preimplantation epigenetic changes occur at developmental stages, which are potentially vulnerable to ART. Second, animal models provide evidence that both gamete imprints and epigenetic changes can be altered. Gamete imprinting occurs at different developmental stages in males when compared with females. Detailed studies of timing of imprinting and epigenetic changes are largely derived from mouse models. In the male fetus, in early gestation, the primordial germ cells with their prior imprinted sites intact migrate to the genital ridge. Once at the genital ridge the prior imprints are erased and the male gametes progress through meiosis I and II. The paternal imprints are reset during these meiotic cell cycles. In the male fetus, imprinted sequences are completed before birth and even before the completion of spermatogenesis. In mice, paternal imprints are established before the development of spermatids. In the female, the primordial germ cells undergo a similar migration to the genital ridge and erasure of prior methylation imprints. However, in the development of female germ cells, meiosis I is initiated but not completed for many years until the time of ovulation. Likewise, meiosis II is not completed until fertilization occurs. As methylation and the establishment of maternal imprints occurs during meiosis, the pos-

sibility for perturbations in maternal human disease. Mouse models with embryos engineered to be devoid of paternal genome (and containing only maternal alleles) result in embryonic differentiation but with poorly formed trophoblastic elements. These maternal, uniparental mouse embryos end in early, poorly grown fetal losses. Alternatively, mouse models producing embryos devoid of maternal genome (and containing only paternal alleles) result in proliferative trophoblastic changes with little differentiation of fetal tissues. These findings echo the previously described differences between dermoid development and gestational trophoblastic moles in the human.

ART (IVF or ICSI) might have deleterious effect on imprinting. Various imprinting disorders have been recently reported following conception by ART. New technical steps have been recently added to the IVF/ICSI procedures, like testicular/ovarian tissue cryopreservation and oocyte in vitro maturation as well as preimplantation genetic diagnosis. It is presently not known whether these may expose the gametes or early embryos to risks of imprinting defects. Recent studies have suggested that a number of specific imprinting disorders might be more frequent in children conceived by ART than naturally.

Imprinted genes acting on fetoplacental growth are; Paternally expressed ones are; IGF2, MEST/PEG1, PEG3, INS1, INS2, and MEST and maternally expressed ones are; IGF2R, H19, and GRB10. Maternally imprinted genes enhance and paternally imprinted genes diminish or suppress fetal growth while paternally expressed genes enhance and maternally expressed genes reduce placental growth. We may observe in the next decade that various environmental factors, such as gamete in vitro manipulation, or exposure to specific compounds during pregnancy may lead to changes in the imprinting patterns of genes and affect gametogenesis and embryonic development.

It is generally admitted that DNA hypomethylation and epigenetic problems of imprinting are clearly linked and mainly controlled by SAM (S adenosylmethionine) produced by the SAM synthetase. S adenosylmethionine synthetase is active in the mouse and human oocytes and early embryo and requires methionine for its synthesis. A methyl group is released (at CpG) and S adenosylhomocysteine is formed. Methionine is actively transported in all animal and human oocytes and in early preimplantation embryo. Controlled ovarian stimulation might perturb oocyte quality and further epigenetic regulation, as is often observed in animal species.

Maternal age and the borderline quality of the endogenous amino acid pool of the resulting oocyte might also affect regulation of the methylation process. However, in ART, some media, because of the impact of methionine on methylation, could be more problematic than others.

There are persistent alterations in growth and metabolism in SGA, very premature, and IVF children. These changes, which appear to be programmed from early life environmental exposure, must involve altered cellular function and probably altered gene expression. However, the trigger(s) and mechanism(s) that lead to these programmed changes have yet to be elucidated in humans. There is compelling evidence from animal studies that environmental factors such as altered nutrition lead to epigenetic changes and altered gene expression, however, it is unclear whether these changes lead to metabolic disease. Future studies in animal models will better define the long-term disease risks of epigenetic changes following specific nutritional or environmental manipulation. Although animal models of SGA or IVF cannot be easily extrapolated to humans and animal models of prematurity do not yet exist, using the available data it might be hypothesized that an adverse embryonic, fetal, or neonatal environment is responsible for epigenetic modification leading to the growth and metabolic changes observed in later childhood. Further studies are needed to examine candidate genes for methylation changes and in particular establish methylation patterns in different tissues. Accessing target tissues remains one of the major limitations in human studies. Limited current data support epigenetic change as a mechanism behind the observed phenotypic changes in IVF, SGA, and prematurely born cohorts. Epigenetics is likely to become a major focus of attention for developmental biologists in establishing mechanisms that link adverse early life events with later adult disease.

Folate deficiency affects DNA stability through two principal pathways: DNA hypomethylation and DNA synthesis and repair. In humans, the major source of methyl groups in humans comes from methionine and to a lesser extent choline. Pregnancy, fetal, and early neonatal life are periods in which there is a high demand for folate and supplementation is usually given to preterm infants once full oral feeding is established. Effects of dietary methyl donors (methionine and choline) and folate on DNA methylation have been reported in rodent and human studies. A folate-deficient diet introduced to healthy rats led to DNA hypomethylation in the brain.

The strongest argument linking folate deficiency with metabolic gene hypomethylation was established in rat offspring whose mothers were fed a low-protein diet during pregnancy. DNA methylation of the glucocorticoid receptor was lower and gene expression higher than offspring from control fed animals. Interestingly, the addition of folic acid to the low protein diet prevented this change in methylation and expression from occurring. This observation may have relevance to the insulin resistance seen in children born SGA or prematurely. Activation of the glucocorticoid receptor leads to glucocorticoid induced insulin resistance in liver and in skeletal muscle. Data from animal studies indicate that folate or methyl group deficiency during late fetal life or early postnatal life produces stable long-term total DNA and specific gene hypomethylation. Conversely, studies in adult rats and humans suggest that folate- or methyl group- deficient diets lead to DNA hypomethylation that reverses with resumption of a normal diet. Collectively these observations suggest that there is an unexplained ontogenic window in which nutritional deficiency leads to persistent DNA hypomethylation during fetal and early neonatal life that does not exist in adults. Both folate deficiency and folic acid supplements have been reported to increase the risk of spontaneous abortion.

Experimental data in animals and recent human observations have suggested that early-life exposures can result in alterations to a range of systems, including the hypothalamic–pituitary–adrenal axis, blood pressure and insulin sensitivity. The observation that individual subjects who were small or disproportionately large at birth had higher occurrence of adult obesity, coronary artery disease, hypertension, and type II diabetes at middle age and has led to the so-called ‘fetal origins hypothesis of adult disease’, also referred to as the ‘Barker hypothesis’. The hypothesis states that ‘alterations in fetal nutrition and endocrine status result in developmental adaptations that permanently change structure, physiology, and metabolism, thereby predisposing individuals to cardiovascular, metabolic, and endocrine disease in adult life’. The phenomenon, based on purely epidemiological studies, implied what biologists refer to ‘developmental plasticity’ to convey the ability to change structure and function in an irreversible fashion during a critical time window in response to an environmental cue. Intrauterine epigenetic reprogramming of the GH/IGF axis may influence postnatal growth and insulin resistance, serving as the link between fetal growth and adult onset disease. IUGR is likely to involve GH/IGF

axis with distinct changes in the growth factors and their interaction with corresponding receptors. Both increased and decreased expression of IGF-II alter placental size and efficiency. Early malnutrition may alter the methylation pattern, with consequences for placental function and embryo development.

PCO was associated positively with birth weight and insulin sensitivity. The presence of PCO is associated positively with birth weight, whereas an underlying insulin resistance appears to be associated with indicators of impaired fetal growth. Studies have consistently related low birth weight with insulin resistance. Of babies weighing >3.9 kg born to mothers weighing >58.1 kg in pregnancy, 44% had PCO. The heavy babies were also larger as adults, with an average BMI >25 kg m². Obese, hirsute women with PCO have higher than normal ovarian secretion of androgens that are associated with high birthweight and maternal obesity. Thin women with PCO have altered hypothalamic control of LH release resulting from prolonged gestation.

Experimental administration of testosterone to pregnant rhesus monkeys results in virilization of external genitalia, masculinization of behavior, delayed menarche, increased insulin secretion and enlarged and polyfollicular ovaries.

Maternal and paternal genetically controlled nutrient status affects the quality of gametes and fertilization capacity. Folate, present in follicular fluid and seminal plasma, may influence the quality of follicles, oocytes and semen. This is supported by the significantly increased sperm count after folic acid and zincsulphate intervention. The associations between polymorphism's in MTHFR and MTHFR genes and the increasing likelihood of meiotic nondisjunctions, such as in Down syndrome, support this hypothesis.

The embryonic genetic constitution, derived from both parents, and the maternal genetically controlled nutrient environment determine embryogenesis and fetal growth. A diminished embryonic folate status, due to MTHFR and MTRR polymorphism's and interactions with exogenous and endogenous determinants are risk factors for neural tube and congenital heart defects. Folate deficiency and mild hyperhomocysteinemia detrimentally affect the precise control of embryonic cellular processes such as migration, differentiation, proliferation, apoptosis and intracellular signaling. The disbalanced folate, homocysteine and NO-status may disturb embryonic vasculogenesis, through which the delivery and clearance of these and other nutrients is

compromised. Early intra-uterine programming of vessels may concern the same (in)dependent determinants of vascular-related complications during pregnancy and cardiovascular diseases in later life. Higher prevalence of chronic hypertension in mothers with congenital heart disease offspring and fits with the hypothesis of the intra-uterine programming of cardiovascular diseases.

The trophoblast invasion of decidua and spiral arteries is driven by genes derived from both parents as well as by maternal nutritional factors. Nutrients in maternal blood are essential to counteract the oxidative stress in the intervillous space and trophoblast. Thus, nutrient shortages will affect trophoblast function and invasion and may contribute to spontaneous abortion, preeclampsia and fetal growth restriction. Apoptosis increases in trophoblastic cells cultured in folate-free medium. Women who develop severe preeclampsia have higher plasma homocysteine levels in early pregnancy than women who remain normotensive throughout pregnancy.

The chance of having a live birth from ART therapy is influenced by the health habits and the infertility diagnoses of the couple. Humans ingest approximately 50 mmol of methyl groups per day of which 60% are derived from choline. Excess or deficiency of endogenous or exogenous choline, methionine, folic acid, vitamin B2, vitamin B6, vitamin B12, and zinc may alter the methyl supply. Such a change is expected to affect DNA methylation.

Low concentrations of dietary and circulating folate is associated with neural tube defects, preterm delivery, low infant birthweight, fetal growth retardation, defective maternal erythropoiesis, defective growth of the uterus and mammary gland and growth of the placenta, placental infarctions, premature rupture of membranes. The subsequently elevated maternal homocysteine concentrations, a metabolic consequence of folate deficiency, has been associated both with increased recurrent miscarriage, placental abruption, and pre-eclampsia.

Serial plasma folate measurements in 140 preterm infants fell progressively to very low levels by the second to third week of life, at which time full oral feeding was achieved and folate supplementation was introduced. Those not supplemented continued to have low serum folate levels. Therefore, premature infants are at risk of a period of up to several weeks of folate deficiency that could conceivably lead to DNA hypomethylation.

Current tobacco smoking by women decreases ovarian function and is manifested by increased basal levels of follicle stimulating hormone. Such women produce fewer oocytes during ART and have lower pregnancy rates. Current smoking by the male partner also decreases pregnancy rates through direct effects on sperm and by exposing the woman partner to side-stream smoke. Heavy smokers had a 19% lower sperm concentration than non-smokers. A positive dose-response relationship between smoking and testosterone, LH and the LH/free testosterone ratios. Current smoking in adult life moderately impairs the semen quality. It is well known that semen quality is associated to fecundity. Therefore, it would be sensible to advise men to abstain from smoking to avoid decreased fecundity. Inverse association between maternal smoking during pregnancy and total sperm count ($p = 0.002$). Men exposed to more than 19 cigarettes daily during pregnancy had; 9% lower semen volume ($p = 0.04$), 38% lower total sperm count ($p = 0.11$), 17% lower sperm concentration ($p = 0.47$) compared with unexposed men. The odds ratio for oligospermia was 2.16 among exposed men compared with the unexposed. No associations were found for sperm motility or morphology. The offspring sex ratio (male to female) was lower when either one or both of the parents smoked more than 20 cigarettes per day compared with couples in which neither of the parents smoked. The lowest sex ratio among children whose mothers and fathers both smoked more than 20 cigarettes per day ($p < 0.0001$). Parental periconceptional smoking might be a contributing factor to a lower male to female sex ratio of offspring.

One of the largest studies performed, the Nurses' Health Study, showed a steadily increasing rate of infertility for BMIs above 24 and many other smaller studies have shown a similar effect. Even among women who subsequently became pregnant, increasing BMI was correlated with longer times to conception and pregnancy. Once pregnancy is achieved in a woman with a high BMI, there is a substantially increased risk of miscarriage and of pregnancy complications. The chances of congenital abnormalities, pregnancy induced hypertension, diabetes mellitus, preterm labor, surgically assisted delivery, shoulder dystocia, stillbirth and neonatal death, and postpartum complications are all substantially increased. There is a high incidence of early and recurrent miscarriages in overweight women compared with controls.

Both women and men should receive reproductive life planning and periconception advice before

pregnancy. Approaches to life style in fertility clinics should include preconception interview, planning, advice and adequate information. Fertility fitness includes the terms lessons on diet, periconception medicine and life style factors before conception for natural and induced pregnancies.

Kaynaklar

1. Kim YI, Pogribny IP, Basnakian AG, Miller JW, Selhub J, James SJ, Mason JB. Folate deficiency in rats induces DNA strand breaks and hypomethylation within the p53 tumor suppressor gene. *Am J Clin Nutr* 1997;65:46–52
2. Duthie SJ, Narayanan S, Brand GM, Pirie L, Grant G. Impact of folate deficiency on DNA stability. *J Nutr* 2002;132:2444S–2449S
3. Fuller NJ, Bates CJ, Cole TJ, Lucas A. Plasma folate levels in preterm infants, with and without a 1 mg daily folate supplement. *Eur J Pediatr* 1992;151:48–50
4. Tamura T, Picciano MF. Folate and human reproduction. *Am J Clin Nutr* 2006;83:993–1016.
5. Shaw GM. Public Health Rep 2004;119:170–3. Occurrence of low birthweight and preterm delivery among California infants before and after compulsory food fortification with folic acid. *Public Health Rep.* 2004;119:170-3.
6. Knudtson EJ, Smith K, Mercer BM et al. Serum homocysteine levels after preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:537–41.
7. Makedos G, Papanicolaou A, Hitoglou A, Kalogiannidis I, Makedos A, Vrazioti V, Goutzioulis M. Homocysteine, folic acid and B12 serum levels in pregnancy complicated with preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2007 ;275:121-4.
8. O'Leary VB, Parle-McDermott A, Molloy AM, Kirke PN, Johnson Z, Conley M, Scott JM, Mills JL. MTRR and MTHFR polymorphism: link to Down syndrome? *Am J Med Genet.* 2002 Jan 15;107(2):151-5.
9. George L, Mills JL, Johansson AL, Nordmark A, Olander B, Granath F, Cnattingius S. Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion. *JAMA.* 2002;288:1867-73.
10. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Storgaard L, Toft G, Olsen J, Bonde JP. Is prenatal exposure to tobacco smoking a cause of poor semen quality? A follow-up study. *Am J Epidemiol.* 2007;165:1372-9.
11. Cresswell JL, Barker DJ, Osmond C, Egger P, Phillips DI, Fraser RB. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. *Lancet.* 1997;350:1131-5.

Human Embryonic stem cell: new times, new opportunities

Ernesto BOSCH

Instituto Valenciano de Infertilidad

Regenerative Medicine is a new Medical discipline that involves all the classical medical areas, and aims to provide a more integral and physiological approach to all chronic and degenerative diseases. Regenerative Medicine uses cells for treatment, where drugs are unable to reach.

The concept which Regenerative Medicine is based on, starts where classical medicine ends; Instead of repairing or substituting the tissues, Regenerative Medicine attempts to renew them with cells. This cells will be obtained from human stem cells.

Stem cells are those that have high capability of proliferation and indifferentiation, and are able to derive into multiple differentiated cell types.

There are three possible origins of stem cells:

- a) Adult stem cells (ASC): They are obtained from the bone marrow. Their limitations are that they are difficult to obtain, they are not very frequent (1/4000), and that their capability of auto-renovation, proliferation and differentiation are lower than other kind of stem cells.
- b) Fetal or primordial stem cells: They are obtained from the cresta gonadal. They have good auto-renovation, proliferation and differentiation capability, but the main problem is that they can only be obtained from early fetuses.
- c) Human embryonic stem cells (hESC): They have unlimited auto-renovation, proliferation and differentiation capability.

Adult Stem Cells

Their main application is in reconstructive surgery and also in cardiac surgery. Cells are obtained from the adipose tissue, and after a washing process, regenerative cells are isolated and concentrated for being grafted to the reconstructed tissue. This technique is being used fir breast reconstructive surgery. It is well known that any portion of the mammary gland could reconstitute the entire mammary ductal tree on transplantation into the mammary fat pad of a mice. Up to date, it has been used successfully in several Japanese women.

In cardiac surgery, there are clinical trials in which are being used as it has been demonstrated that ASC grafted secrete growth factors that promote angiogenesis in the ischemic area.

Primordial Stem Cells

Their plasticity is in between ASC and hESC. They can be obtained from the amniotic fluid system, (AFS) or more traditionally, from the umbilical cord. They contain mainly haematopoietic precursors (UCH), but also some mesenchymal stem cells (UCM).

UCH are multipotent, have less rejection for non identical HLA, and can be obtained easily, with no risks for the mother, neither for the newborn. Their availability is immediate, and their concentration is 10 fold that the obtained from the bone marrow. However, their main application is in transmissible diseases of low prevalence, such as anaemia, lymphoma and blood metabolic syndromes.

On the other hand, UCH cells can be differentiated in vitro to neural system cells, endothelial, pancreatic and hepatic cells, and therefore are potentially usable for regenerative medicine for treating several diseases as Alzheimer disease, diabetes, spin injuries, multiple sclerosis, brain ischemia, muscular dystrophies, hepatic diseases, and bone reconstruction.

Human Embryonic Stem Cells

After 5 to 6 days of fertilization and zygote formation, the embryo reaches to the blastocyst stage. In it, it is possible to distinguish between the trophoctoderm and the inner cellular mass. Once implantation occurs, at the gastrula stage, the embryo differentiates its three embryonic layers: The ectoderm, external, which is the origin of the epidermis and the neural system; The mesoderm, intermediate, that derives in to the cardiac muscle, osteo-muscular system, and kidney tubes; The endoderm, intern, from which pancreatic, thyroid, lung, digestive, etc, differentiate. Finally, at this stage too, germ cells derive into oocytes and spermatozoa.

hESC are obtained from the inner cellular mass, which is a group of 35-40 cells that is the origin of the fetus.

The two main difficulties that the employment of hESC has, are to avoid embryo destruction, and their immunocompetence. To avoid embryo destruction, the first alternative is to work from just one blastomere, obtained through embryo biopsy. Two hESC lines have already been obtained from this procedure.

Another option is the somatic cells nuclear transference (SCNT), known as therapeutical cloning. Only blastocysts have been obtained in this way, but hESC have not been obtained yet. The third

way of obtaining hESC is through parthenogenetic activation, and finally after des-differentiation from adult cells, as it has been recently reported to be performed in mice.

In the last years, great advances in cellular differentiation have been reached, increasing the potential use of these cells. Thus, hepatic and neural cells have been obtained, as well as cardiac, endothelial, haematopoietic and pancreatic cells.

Focussing on reproductive medicine, obtaining of oocytes and spermatozoa from stem cells is a promising line of research that could revolution the management of patients with ovarian failure or secretory azoospermia.

Kordon kanı – kök hücre: tedavi olanakları

Prof. Dr. Serdar Bedii OMAV

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Atı Teknoloji Projesi, Trabzon

Son yıllarda, hematopoietik kök hücre kaynağı olarak göbük kordonundan elde edilen kan da kullanılmaktadır. 1980'li yılların başlarında bilim adamlarının yenidoğan bebeklerin kordon kanında da kemik iliğindeki benzer kök hücrelerinin bulunduğunu farketmeleri ile birlikte kordon kanından elde edilen bu hücrelerin (KKKH) belirli hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği fikri ortaya çıkmıştır. İlk kez Fransa'da Fankoni anemili 5 yaşındaki bir erkek çocuk, yoğun kemoterapi uygulanmasından sonra, HLA-uyumlu kız kardeşinin KKKH'leri ile tedavi edilmiştir (hasta, 16 yıl sonra, tam bir verici kökenli kan ve bağışıklık sisteminin yapılmasıyla yaşamına sağlıklı bir şekilde devam etmektedir).

Elde edilen kordon kanının belirli koşullar altında toplanıp dondurularak saklanabileceği ve daha sonra gerek duyulduğunda çözülerek kullanılabileceğini fark eden Dr. David Harris, 1992 yılında oğlunun kordon kanını kendi laboratuvarında dondurarak saklanmıştır. 1993 yılında da eş zamanlı olarak New York, Milano ve Dusseldorf'da üç farklı grup "Plasental Kan Bankacılığı Sistemini" başlatmışlardır. Sonraki yıllarda gerçekleşen birçok aile içi allojenetik ve otolog nakillerden hemen sonra 1996 yılında aile dışı kordon kanı kök hücre nakillerine ilişkin ilk klinik raporlar yayımlanmaya başlamıştır. Bu raporların sonuçlarına göre, KKKH nakillerinin kemik iliği nakillerine göre bazı avantajları bildirilmiştir;

GVHD denilen verici hücrelerin alıcı hücrelerine karşı geliştirdiği reaksiyonların görülme sıklığı daha azdır. Çünkü, GVHD reaksiyonlarından sorumlu bağışıklık sistemi hücreleri olan T-lenfositler yeni doğanda henüz tam olarak fonksiyonel değildir. Dolayısıyla, erişkin bir insanın kemik iliğinden elde edilen T-lenfositlere oranla GVHD reaksiyonu geliştirme potansiyeli daha azdır.

Kemik iliği ve periferik kan kök hücre nakillerinde sıklıkla gözlenebilen ve ölümcül olabilen sitomegalovirüs (cytomegalovirus; CMV) gibi viral enfeksiyonların geçiş riski daha azdır.

Kan sistemini yeniden inşa etmek amacıyla yapılan nakillerde alıcı/verici arasında tam bir doku uyumu zorunlu değildir. Kemik iliği ve periferik kan kök hücre nakillerinde 6'da 6 uyumluluk söz konusuysa, kordon kanı kök hücre nakillerinde bu durum 6'da 4, hatta 6'da 3'e kadar kabul edilebilir.

Radyasyon, yaşlanma, kimyasallar ve enfeksiyonlar gibi etkenler nedeniyle ister istemez zarar gören kemik iliği veya periferik kan kök hücrelerinin aksine kordon kanı kök hücreleri bu tür zararlı etmenlerle karşılaşmamıştır, yani daha genç ve sağlıklıdır.

Kordon kanı kök hücrelerinin elde edilmesi, kemik iliği kök hücrelerinin elde edilmesinde olduğu gibi cerrahi girişim gerektirmez. Daha kolay bir işlemdir. Kordon kanı alımı sırasında anne veya bebek açısından hem risk hem de rahatsızlık vermesi söz konusu değildir.

Nakil tedavileri için gereksinim olduğunda hızla elde edilebilir bir kaynaktır. Çünkü, kordon kanı alındıktan sonra gerekli testler yapılarak kullanıma hazır olarak saklanır. KİT için donör araştırması ortalama 3.7 aydır.

Sonraki çalışmalarla, Kemik iliği kök hücrelerine oranla sayıca az olmalarına rağmen çoğalm potansiyeli açısından daha güçlü oldukları ortaya çıkmış ve yüksek çoğalm potansiyelinin bir göstergesi olan daha uzun telomer ve daha aktif telomeraz enzim aktivitesine sahip oldukları gözlenmiştir.

Kordon kanı ile başarılı hematopoietik kök hücre naklinin gerçekleşmesi, bu kök hücre kaynağının giderek artan hızda tedavi amacıyla kullanılmasına olanak vermiştir. Özellikle, erişkinlere yapılan nakillerde artan oranlarda başarıların elde edilmesi başta ABD olmak üzere Avustralya, Japonya ile Fransa, Belçika ve İspanya gibi bazı Avrupa ülkelerinde kamu tarafından desteklenen halka açık kordon kanı bankalarının yaygınlaşmasına neden olmuştur. Dünya Kemik İliği Verici Federasyonun 26 Aralık 2006 kayıtlarına göre (43 ülkeden 58 HLA bankası ve 21 ülkeden 38 kordon kanı ban-

kası) 10.990.303 vericiden 238.025'i kordon kanı kaynaklıdır. Uluslar arası 16 bankanın üyesi olduğu Netcord'un Ekim 2006 verilerine göre, toplam saklanan kordon kanı örneği 124.715 ve şimdiye kadar nakillerde kullanılan ürün sayısı 2.824 çocuk ve 2.079 erişkin olmak üzere toplam 4.934'e ulaşmıştır. Yalnızca ABD'de faaliyet gösteren New York Kordon Kanı Programında saklanmakta olan 37.000'in üzerinde örnek bulunurken bunların 2.199'u dünyadaki 199 merkezde nakillerde kullanılmıştır.

Kordon kanındaki kök hücreler, elde edilebilecek en genç kök hücrelerdir. Bu hücreler saklanmak için dondurulduklarında yaşlanma ve yıpranma süreçleri de durdurulmuş olur. Kordon kanı kök hücreleri, kemik iliği kök hücrelerine göre daha genç ve potent olması nedeniyle daha üstün çoğalma ve farklılaşma yeteneğine sahiptir.

Lösemi gibi bazı hastalıklarda kemik iliği nakli kaçınılmaz bir tedavi seçeneği olarak hastaların karşısına çıkabilir. Bu durumda hastanın doku grubu uyumlu olan sağlıklı bir vericiden alınan kök hücreleri hasta kişiye verilerek sağlıklı kan hücrelerinin yeniden üretilmesi amaçlanır. Ancak hastanın kendi kardeşleri arasında doku gurubu 6 da 6 uyumlu bir verici bulma olasılığı %25'ler civarındadır. Oysa kordon kanı için doku uyumunda bu oran 6 da 4'e hatta 6 da 3'e kadar kabul edilebilir sınırlar içinde olduğundan kardeşlerin birbirine uyma olasılığı %50'lere ulaşabilmektedir. İşte bu özellik kordon kanının, kök hücreye ihtiyaç duyan hastalar için kolay bulunan bir kök hücre kaynağı olarak ortaya çıkmasına neden olmuştur. Ayrıca kişi kendisi için saklanmış kordon kanını ileride gelişebilecek bir hastalığın tedavisinde kök hücre kaynağı olarak kullanabilmektedir.

Saklanan kordon kanındaki kök hücreler, gerekli olduğu durumda hemen kullanılabilir haldedir. Kordon kanı kök hücrelerini GMP standartlarında laboratuvar ortamında çoğaltarak (ex vivo ekspansiyon) erişkin hastalarda da tedavide kullanmak mümkün hale gelmiştir. Bu durum, hastalıkların ilerlemesini önleyebilmek için kısa sürede tedavinin zorunlu olduğu durumlarda ayrıca önem kazanır.

Son 5 yıldır yapılan araştırmalarda ise kordon kanı içindeki bu kök hücrelerin sadece kan ve kemik iliğini oluşturma yeteneğine sahip olmadığı aynı zamanda diğer doku hücrelerine de dönüşebilme yeteneğinde olduğu saptanmıştır. Bu da insanlık için organ yenilenmesi çalışmalarında yepyeni umutları gündeme getirmiştir.

Tüm bunlar kordon kanının değerli bir kök hücre kaynağı olduğu sonucunu doğurmaktadır.

Göbek kordon kanı hematopoetik kök hücrelerden zengin olmasına rağmen yıllarca ihmal edilmiş önemli bir kaynaktır. Kordon kanı, kemik iliği gibi hematopoetik öncül hücrelerden çok zengin bir kaynaktır. Hatta bu hücrelerin proliferasyon hızı perifer kandakilerden daha yüksektir. Yeni doğan, bağışıklık sistemini henüz şekillenmediği ve dolayısıyla yeni bir ev sahibine uyumun en iyi gerçekleşebildiği bir modeldir. Hücre sayıları erişkindeki benzer olmakla birlikte çoğu immatürdür ve sitokin yapımı düşüktür. Bu nedenlerden dolayı kordon kanı transplantasyonlarında rejeksiyon ve graft versus host hastalığı gibi istenilmeyen reaksiyonlar daha az gelişmektedir.

Avrupa'da kordon kanı transplantasyonu uygulayan merkezler Avrupa Kan ve İlik Transplantasyonu (EBMT) grubu içerisinde EUROCORD grubu olarak organize olmuşlar ve senede bir kez toplanmaktadırlar. Eurocord'un amaçları şu şekilde özetlenebilir:

- 1- Kordon kanı toplama, inceleme ve kriyoprezervasyon yöntemlerinin standardizasyonu
- 2- Kordon kanındaki hematopoetik öncül hücrelerin özelliklerini ve gen transferini incelemek
- 3- Kordon kanındaki lenfositlerin immün fonksiyonlarını incelemek
- 4- Kordon kanı transplantı alıcı ve verici olguları arasında serum ve hücre naklini koordine etmek ve kolaylaştırmak
- 5- Kordon kanı transplantlarının Avrupa'da kayıt sistemini oluşturma Alternatif kaynaklar olan ve kan ve kemik iliği nakli ile karşılaştırmalı protokollerin geliştirilmesine öncülük etmek

Kordon kanının transplantasyon yönünden hematopoetik öncül hücre ve immünkompetan hücre kapsamının sağladığı avantajlardan başka üstün özellikleri de vardır. Örneğin intrauterin dönemde virüslerle ve mikroorganizmalarla hemen hiç karşılaşmamış olmak, dünyada her dakika meydana gelen doğumlarda vericiye hiçbir etkide bulunmaksızın kolaylıkla temin edilebilir olmak gibi. Kemik iliği verici kayıtlarında donör sayısı arttıkça HLA uygun vericiye ulaşma olasılığı ve hızı artmaktadır. Bu nedenle kordon kanı kolaylıkla temin edilebilen bir kaynaktan çok zengin bankalar oluşturmak son derece önemlidir. Ancak kemik iliği verici kayıtlarından farkı birinde doku tipleri bilgi bankasında saklanırken kordon kanı bankacılığında dokuların ve ilgili bilgilerin tümünün saklanması gerekmektedir.

Kök hücre biyolojisindeki büyük gelişmeler kordon kanı kök hücrelerinin de olası kullanım alanlarını artırmış ve kemik iliği nakilleri dışında da organ rejenerasyonu ve hücresel tedavi amacıyla kullanılmaları gündeme gelmiştir. Bu konuda özellikle kordon kanı kaynaklı mezenkimal kök hücre çalışmaları devam etmektedir.

Ülkemizde kordon kanı bankacılığı özel ve üniversite-özel sektör işbirliği ile otolog kordon kanı bankacılığı şeklinde başlamıştır. Halen az sayıda özel kordon kanı bankası faaliyettedir. Sağlık Bakanlığı kordon kanı bankaları yönergesi yayınlamış ve buna göre tek ruhsat alan merkez KTÜ-Atı Teknoloji olmuştur. Ege Üniversitesi kordon kanı bankası da aktif bir merkezdir. Bu yönergeye göre

kordon kanı bankalarının en az %25 allojeneik kordon kanı saklaması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Kök Hücreler E Karaöz, E Ovalı. Atı Teknoloji 2004, Trabzon
2. U Ateş, 2.Ulusal Kök Hücre Kongresi Kitabı, 2006, Trabzon
3. Kök hücre biyolojisinde güncel kavramlar ve klinik uygulamalar Sempozyumu Kitabı, TÜBA, İstanbul, 2005
4. M Ertem, 5.Ulusal kemik iliği transplantasyonu ve kök hücre tedavileri kongresi kitabı, Antalya,2008
5. M Beksaç, Kordon Kanı ve kök hücre, mhtml:file://F:/kordon/meral beksaç.mht

Embriyonik kök hücre: etik ve politik görüşler

Prof. Dr. Mehmet CINCIK

GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Kök hücre bilimi nerede?

Embriyonik kök hücre izolasyon tekniğini ilk olarak Wisconsin Madison Üniversitesi'nden James Thomson geliştirmiştir James Thomson'un başında olduğu ekibin, 1998 yılında kök hücreleri ilk kez embriyodan ayırıştırıp kültüre etmesi tıbbi araştırmalarda da devrim niteliğinde bir km. taşı olmuştur.

Kök hücreler, iki temel özelliğe sahiptir: 1. Sürekli çoğalabilir ve böylece kullanılabilir bir havuz oluştururlar. 2. Doğru sinyali aldıklarında çeşitli hücre tiplerine dönüşebilirler

Kök hücreler başkalaşabilme yeteneklerine göre tek hücre tipine dönüşebilen unipotent, birden çok hücre tipine dönüşebilen multipotent, vücuttaki pek çok dokuyu oluşturabilecek pluripotent ve tam bir embriyo oluşturabilecek totipotent özellikte olabilirler.

Pluripotent karakterleri ve teorik olarak bir dokuyu tümünden oluşturabilme potansiyelleri bu hücreleri çok cazip hale getirmektedir Bunun anlamı insanda bulunan bütün hücrelere dönüşebilen kök hücre sayesinde, vücudumuzda artık işlev göremeyecek hale gelmiş ya da bir kaza sonucu eksilmiş bir organımızın yerine yenisini koyabileceğimizdir. (1) Kök hücrenin kalıcı sakatlıklar ve tedavisi imkânsız hastalıklarda vaat ettiği tedavi, bilim dünyasını heyecanlandırdığı gibi hastalarda ve hasta yakınlarında da büyük umutlar doğurmaktadır.

Embriyonik kök hücrelerin tedavi amaçlı kullanım potansiyelleri nedir?

Embriyonik kök hücrenin klinikte kullanımı henüz olanaklı olmamakla ve bu hücrelerin kullanımı ile ilgili bilimsel olarak rapor edilen başarılar sınırlı kalmakla birlikte rejeneratif tıpta,yakın gelecekte omurilik yaralanmaları, Alzheimer, diyabet, Parkinson, enfarktüs gibi tedavi imkanı olmayan veya son derece sınırlı olan hastalara bu imkanı sağlayabilecekleri hipotezi araştırmaların bir an evvel insanlar üzerinde deneme safhasına geçilmesi istemini kuvvetlendirmektedir. Ayrıca, özellikle deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda bu hücrelerin üreme hücresi oluşturabildikleri de

gösterilmiştir. Bu nedenle gelecekte oosit veya sperm olmayan kişiler için de, kök hücrelerin infertilite tedavisinde kullanımı gündeme gelebilecektir.

Embriyo ve kök hücre araştırmaları

Üremeye Yardımcı Tekniklerin (ÜYTE) gelişmesi son dekatta embriyo ve kök hücre araştırmalarına ivme kazandırmıştır ancak pek çok medikal,yasal,etik ,dinsel ve politik tartışmaya yol açmıştır. Bu soruların büyük bölümüne henüz yanıt verilememiştir.

Kronik hastalıklara çare bulabilmek insan embriyo araştırmalarındaki temel amaçlardan birisidir.1,7. Bu konudaki diğer amaçlar ise insan büyümesi ve gelişmesi ile ilgili bilgileri geliştirmek, kontrasepsiyon yöntemlerini geliştirmek, infertilite tedavisi hakkındaki mevcut bilgileri irdelemek, tedavi başarısını arttırmaktır. Embriyo araştırmalarında etik ve bilimsel değerlendirme bir arada ve uyum içerisinde olmalı, ancak tüm insan gelişimi evreleri içerisinde embriyonun en savunmasız dönem olduğu unutulmamalıdır. (2)

Embriyonun etik değerleri konusunda insanlar, inanışlar ve kültürler arasında farklı görüşler bulunmaktadır. Pre-embriyolar üzerinde araştırma yapılabileceğine dair ilk rapor Ethics Advisory Board for US Department of Health, Education and Welfare tarafından sunulmuştur. (3) Bu raporda embriyo naklinin güvenliğine zarar gelmediği sürece embriyo araştırmalarının etik olarak kabul edilebileceği bildirilmektedir.

Embriyonik kök hücre kaynağı olarak IVF

Bilindiği gibi günümüzde kök hücreler birçok farklı kaynaktan elde edilebilmektedir. Bunlar arasında, yüksek çoğalım ve her türlü hücreye dönüşebilme yeteneği, tam bir embriyo oluşturabilecek totipotent özellikte olabilmesi kriter olarak alındığında en önemli kaynak **Embriyonik Kök Hücrelerdir (EKH)**. Kök hücrelerin bu çeşidi IVF yöntemiyle 5-5,5 günlük blastosist aşamasına gelmiş ancak transfer edilmemiş arta kalan fazla insan embriyonlarının iç hücre kitlelerinden elde edil-

mektedir. Pluripotent karakterleri ve teorik olarak bir dokuyu tümünden oluşturabilme potansiyelleri bu hücreleri çok cazip hale getirmektedir. Bu nedenle de hukuksal ve etik yönden bir hayli tartışma konusu olmuşlardır. (4)

ÜYTE ile elde edilen embriyolardan en sağlıklı ve başarı şansı en yüksek olanları uterusu transfer edilirken, diğer embriyolar çoğul gebelikleri önlemek amacıyla transfer edilmemekte ve embriyo araştırmalarında kullanılabilir. M.C. Tartışma da bu noktada alevlenmektedir. Ne kadar erken safha olursa olsun bir embriyo ya da fetusun parçalanıp hücre kaynağı olarak kullanılması ahlaki bir sorun oluşturmaktadır.

İstenmeyen hücre tiplerine dönüşüm ve bunların kontrolsüz çoğalması da ayrı bir güçluktur. Pluripotent yapıdaki embriyonik hücreleri sadece istenen hücre tipine başkalaşmaya ikna edecek geçerli bir yöntem henüz mevcut değildir(5).

Bu sununun amacı, kök hücre araştırmalarından kaynaklanan tartışmaların konu başlıklarını verip ahlaki ve etik sorunları ortaya koyarak; gerek uluslararası alanda gerek ulusal mevzuatımızdaki yasal durumu ve uluslar arası belirsizlik sebebiyle olagelen politik tartışmaları incelemektir. Kök hücre tedavisinin gelişimi ve eldeki bilimsel verileri gözden geçirerek, ABD ve Avrupa Birliği'ndeki uygulama ışığında ülkemizde yapılması gerekenleri tartışmak için de bunun iyi bir fırsat olduğunu düşünüyorum.

İlk kısımda konuyla ilgili tanımlardan söz edip niye embriyonik kök hücre araştırmaları üzerinde durulduğunu açıklamak istiyorum. İkinci kısımda ahlaki ve etik tartışmalara göz gezdirdikten sonra, üçüncü kısımda uluslararası arenadaki kök hücre araştırmalarına dair hukuksal metinleri ve politik tartışmaları irdeleyip, dördüncü kısımda Türkiye'deki mevcut düzenlemelere değineceğim.

Tartışacağımız ana sorulardan ilki zaten IVF'de fazlalık embriyoların embriyonik kök hücre kaynağı olarak kullanılıp kullanılamayacağı, diğeri ise in vitro olarak ortaya çıkarılan bu insan embriyolarının klonlanması (somatik hücre transferi yöntemi ile tedavi amaçlı klonlama) ile oluşturulabilecek embriyoların embriyonik kök hücre kaynağı olarak kullanılıp kullanılamayacağı ekseninde olacaktır.

KÖK HÜCRE ARAŞTIRMALARI ÜZERİNDE TARTIŞMALAR

Embriyonik kök hücrelerin diğerlerine oranla farklılaşma kabiliyetlerinin üstün olduğu iddia edilse de, son araştırmalarda erişkin kök hücrelerinin de embriyonik kök hücreler kadar farklılaşabileceği yönünde umutların arttığı bildiril-

mektedir. (6) Bununla birlikte, embriyonik kök hücre araştırma taraftarı kimseler bu çalışmaların sonuçlarının abartıldığını, dolayısıyla embriyonik kök hücre araştırmalarının önünün kapatılmasının amaçlandığını iddia etmektedir. (7) Sonuç olarak, farklılaşma kabiliyeti şimdilik daha üstün görünen embriyonik kök hücrenin tedavi amaçlı kullanımına yönelik yoğun çalışmalar devam etmektedir.

Kök hücre araştırmaları üzerinde kopan tartışmalar çeşitli eksenlerde sürmektedir. Başlıca konular, embriyonun hukuki ve ahlaki statüsünün sorgulanması, bir başka deyişle, hayatın başlangıcı meselesi ve bilim çevrelerinde -halen tedavi edici kullanımı bulunmamakla birlikte- tedavi amaçlı klonlama diye tabir edilen somatik hücre transferi yöntemi ile elde edilmiş klon embriyonun kullanımıdır. Ayrıca, kök hücre araştırmalarının mali yükünün ağır olduğu, diğer araştırmalara ayrılacak payın azaltılmaması gerektiği, araştırmalar sonucu bulunacak tedavinin yalnızca belirli bir kesime ulaşabilirken, yoksul insanların bu tedavinin nimetlerinden yararlanamayacağı ve araştırmalarda kadın üreme hücresinin kullanılmasının ekonomik yönden zayıf kadınların istismarını doğurabileceği tehlikesine de dikkat çekilmektedir. Son olarak, kök hücre araştırmalarında hasta hakları bağlamında sakıncalar olduğu, yoğun olarak araştırmalar yapılsa da hâlâ -özellikle embriyonik kök hücre araştırmalarında- çoğu durum için kök hücrenin tedavi edici bir yöntem olmadığı belirtilmektedir.

EMBRYONUN HUKUKİ ve AHLAKİ STATÜSÜ

Embriyonik kök hücre elde ederken kök hücrenin içinden alındığı embriyo zarar görmekte ve kullanılamaz hale gelmektedir. Bu noktada sorun, embriyonun **araştırma amacıyla kullanımının etik olup olmadığı, bunun ötesinde üçüncü bir kişi yararına embriyonun yok edilmesi- nin embriyoyu araçlaştırdığı ve embriyonun araştırma ve tedavi amaçlı kullanımının etik olmadığı itirazlarıdır.**

EMBRYO ÜZERİNDE ARAŞTIRMA YAPILMASINA KARŞI OLANLARIN GEREKÇELERİ

Embriyonun araştırmalarda kullanılmaması gerektiğini savunanlardan bazıları embriyonun insan gelişiminin bir parçası; cenin, bebek, çocuk, ergin, yetişkin ve yaşlılık gibi insanın varolma sürecinin ayrılmaz basamaklarından olduğunu iddia etmektedir. (8) Embriyo bu sürecin parçası olduğundan insandır ve diğer insanlar gibi insan şeref ve haysiyetiyle donanmış, insan haklarının koruması

altındadır. Sonuç olarak, embriyonun üçüncü bir kişinin tedavisi amacıyla yok edilmesi düşünülemez. Kant'ın "insan araç değil amaçtır" söylemine dayanılarak, bir insanın üçüncü bir kişinin tedavisinde kullanılmak amacıyla yaratılmasının insan onurunu zedelediği belirtilmektedir. (9) Kök hücre araştırmalarında embriyonun kullanımıyla insanın yaşam hakkının ihlal edildiği savının en ateşli savunucuları arasında Hristiyan öğretisinden gelenler bulunmaktadır. (10) Onlara göre embriyonun araştırmalarda yok edilmesi insanın araçsallaştırılması ve yaşam hakkının ihlalidir. (11)

Embriyonun insan olduğu ve insanla eşdeğer saygı görmesi gerektiğini savunanların dayandığı gerekçeler iki temel üzerinde yükselir. (12)

1- Embriyo potansiyel bir insandır (13) Birleşmeden itibaren embriyonun insan olmaya giden yolda ilerlediğini kabul ederek, ona insan statüsünün tanınması gerekir.

Buna karşılık embriyonun insan vasfında olmadığını düşünenlerden bazıları, embriyonun kişiliği belirleyen temel niteliklerden yoksunluğunu ileri sürüp, embriyonun düşünemediğine, acı çekemediğine ve sinir sisteminin oluşmadığına dikkat çekmiştir. (14) Yine bu yönde embriyonun oluşumundan sonra 30 ila 35. günler içinde sinir hücrelerinin geliştiği ve bu tarihin önemli olduğunu belirtenler olduğuna değinilmiştir. (15) Ancak üzerinde önemle durulması gereken "embriyonun beyin fonksiyonu ve sinir sistemi geliştiğinde insan olarak kabulünün gerektiği söyleminin" ne kadar ileri gidebileceğinin belirsizliğidir. Bu görüşün sakıncalarını açıklarken, beyin ve sinir faaliyetlerinin insan hayatının varlığı meselesinde bir defa belirleyici olduğunda komadaki hastaların, yeni doğmuş çocukların hatta uykudakilerin yaşamıyor sayılabileceğinin altı çizilmektedir. (16)

2- **Embriyo ne zaman insan olur? sorusu hala sorgulanmaktadır.** Bu bağlamda iddia edilen ise: Çekirdek füzyonundan (embriyonun meydana geldiği an) sonra genetik şifresi tamamlanmış, benzersiz bir bireyle karşı karşıyayız. (26) Bu insandır. İnsan gelişimi kesintiler olmaksızın akıp giden bir süreçtir. Bu süreci farazi ayrımlarla bölmek gerekir. Bu ayrımlar keyfidir. **Süreklilik ve aynılık** esastır. Her safhaya aynı koruma sağlanmalıdır. (17)

Bununla birlikte embriyonun insan gibi muamele görmesi gerektiğini, gelişme sürecinde insan ile insan olmayacak embriyolar arasında keyfi belirlemelerin olmaması gerektiğine işaret edenler (18) olduğu gibi embriyonun insan sayılmasa da

özel bir saygı görmesi gereğini savunanlar da vardır. (19)

EMBRIYO ARAŞTIRMALARINDA UZLAŞI ARAYIŞLARI

Embriyo ve kök hücre araştırmaları üzerinde uzlaşmaya en yakın konu araştırmanın döllenmeden sonraki ilk 14 günde yapılması ile embriyo üzerinde kalıcı bir hasar gelişmeden naklinin gerçekleşmesidir³. Britain's Committee of Inquiry Into Human Fertilisation and Embryology (the Warnock Committee) tarafından infertilite servisleri ve araştırmalarının düzenleyici bir otoriteye bağlanması yanı sıra suni döllenme, sperm, ovum, embriyo donasyonu, in vitro fertilizasyon, dondurulmuş sperm, ova ve embriyoların kullanımı ile embriyo araştırmaları hakkında düzenlemeler getirilmiştir. Warnock komitesinin Eylül 1984 tarihinde yayınladığı rapora göre 14 gün kuralı, ikiz gebelik gelişiminin, gebeliğin 14. gününe kadar oluşabilmesinden kaynaklanmaktadır. Embriyo araştırmalarının döllenmeden sonraki 28. güne kadar yapılmasını savunan görüşe göre de embriyonun farklılaşması, anatomisi ve fizyolojisi ile ilaçların ve radyasyonun embriyoya etkisi ancak bu süre içerisinde belirlenebilir. Embriyo üzerinde genetik modifikasyonlar kesinlikle kabul edilemez ve gelecek nesiller açısından risk teşkil etmektedir. (20)

Pre-embriyolar üzerinde araştırma yapılabilmesine dair ilk rapor Ethics Advisory Board for US Department of Health, Education and Welfare tarafından sunulmuştur⁸. Bu raporda embriyo naklinin güvenliğine zarar gelmediği sürece embriyo araştırmalarının etik olarak kabul edilebileceği bildirilmektedir.

Embriyo Tedavi amaçlı embriyo çalışmaları, araştırmanın yapıldığı embriyoya yarar sağlarken, tedavi amaçlı olmayan çalışmalarda tüm embriyolara yönelik veri elde edilmesi planlanmaktadır². Bu konuda farklı görüşler mevcuttur. Bazı çevreler tedavi amacı olmayan araştırmaların uygulanmasını ancak bunların belli sınırlamalarla sıkı bir şekilde denetlenmesini savunurken, diğerleri tedavi amacı olmayan tüm embriyo araştırmalarının yasaklanmasını savunmaktadır. İkinci görüşe göre araştırma sadece tedavi amaçlı uygulanmalı ve embriyo araştırma sonucuna göre ana rahmine nakledilmelidir.

EMBRIYO ÜZERİNDE ARAŞTIRMA YAPILMASINA KARŞI OLMAYANLARIN GEREKÇELERİ

Embriyo üzerinde araştırma yapılmasına karşı olmayanları tek başlık altında toplamak zor olabi-

lir. Zira araştırmada kullanılan embriyoların ortaya çıkarılma amacına göre fikirler değişebilmektedir. Tüpte dölleme sonucu -yani kısırlık tedavisinde yeni bir insan ortaya çıkarmak amaçlı- ortaya çıkarılan embriyolardan ana rahmine enjekte edilmeyip saklanan ya da yok edilecek olanların (fazlalık-artık) araştırmalarda kullanılmalarını etik görüp, yalnızca araştırma amaçlı embriyo meydana getirmeyi kabul edilmez bulanlar vardır. (21)

Doğum kontrol yöntemleri ile embriyonun yok edilmesinin zaten gerçekleşmekte olduğu (22), doğum kontrol yöntemleri haricinde embriyoların yok olmasının doğal yollardan gerçekleştiğinde buna göz yumulduğu, cinsel birleşme sonucu döllenmiş yumurtaların %70'inin doğal yollardan dışarı atıldığı söylenmektedir. (23) Dolayısıyla, embriyoların araştırmalarda korunması isteminin gerçekçi olmadığı düşünülmektedir. embriyonun dışarı atılımı embriyonun kalitesinden, bazen de kadının bir hastalığından kaynaklanmaktadır. Araştırmalarda kullanılan embriyoların -özellikle tüpte dölleme yöntemiyle elde edilip fazlalık olanların- doğal yollardan atılanlar gibi insan olma potansiyeli olmayan veya ana rahmine yerleştirilmesi halinde doğacak bebeğin sakat olabileceği belirtilip bu nedenle kısırlık tedavisinde kullanılmadığı, ancak embriyodan kök hücre alınarak bunlardan yararlanılabileceği ifade edilmektedir. (24)

Embriyonun insan statüsünde olmadığı ve bu nedenle araştırma sırasında yok edilebileceği savının ardında duranların en güçlü iddiası insan yaşamının ana rahmine yerleşme anında başlamasıdır. (25) Ana rahmi dışında embriyonun gelişme şansı yoktur. *Buradan hareketle insan olmanın temel koşulunun çevre olduğu belirtilmektedir.* Embriyonun ana rahmine yerleşmesi embriyonu pasif potansiyellikten çıkarıp aktif potansiyel hale sokmaktadır. (26) Embriyonik kök hücre araştırmalarında kullanılan/kullanılması önerilen embriyoların tüpte dölleme (*in vitro*) yöntemiyle ortaya çıkarıldığı ve bunların ana rahmine yerleştirilmeden kullanıldığı göz önüne alındığında, insan statüsüne kavuşmamış hücreler yığını olan embriyoların özel olarak korunması için bir dayanak da kalmaz.

Embriyonun olduğu anda genetik olarak eşsiz olduğunu, dolayısıyla bu anda insanın kişiliğinin meydana çıktığını savunanların tezini çürütmek için, insanın genetik şifreye indirgenmesinin yanlışlığı vurgulanmaktadır. (27) İnsan genetik yapısının ötesinde bir varlıktır.

Genetik yapısı bir olan herkesin aynı, bir kişi olduğu savı tek yumurta ikizleri örneğiyle çürür. Embriyo oluştuktan sonra 13., 14. güne kadar bö-

lünme ihtimali vardır. Sonuç olarak insan genlerin özetinden ibaret değildir. Embriyo oluştuktan 14 güne kadar bölünebilir ve tek yumurta ikizleri oluşur; ancak ikizlerin ayrı ayrı yaşama hakkı vardır, ikizlerin kişiliği bir değildir. (28) Eğer benzersiz gen yapısı bizleri eşsiz kılan niteliğimizse bu olay 13., 14. gün sonunda olacağından kişiliğin o an meydana geldiğini kabul etmemiz gerekir. (29) Ancak genleri aynı olsa da, her insanın ayrı kişiliği olduğu bir gerçektir.

TEDAVİ EDİCİ/AMAÇLI KLONLAMA ve ÜREME AMAÇLI KLONLAMA

İnsan somatik hücre nükleus transferi (SHNT) (klonlama)

1997 yılında ilk defa bir memelinin klonlandığı koyun Dolly'nin doğumu, hücre nükleusunun çıkarılması ve farklı somatik hücreden elde edilen nükleusun yerleştirilerek elektrofüzyonla birleştirilmesi sonucunda elde edilmiştir. (28)

Dünya klon koyun Dolly'i şaşkınlıkla karşılamıştır; ancak bilim ve teknolojinin ilerleme hızı birçoklarının gözünü korkutmuştur. Klonlama işlemi aseksüel üremeyi sağlar ve doğan klon, klonlandığı organizmayla aynı genetik şifreyi taşır. Embriyonik kök hücre araştırmaları üzerindeki fikir ayrılığının aksine, üreme amaçlı klonlama, taşıdığı hukuki ve ahlaki sakıncalar nedeniyle çoğunlukla kabul edilmiş bulunmamaktadır. (30)

Embriyonik kök hücre araştırmalarıyla ilgili hazırlanmış raporlarda embriyonik kök hücre olarak sınıflandırılmış olsa da tedavi edici klonlama sonucu elde edilen embriyonlardan çıkarılan kök hücrelerin statüsü farklıdır. (31) Zira, burada elde edilen embriyo, embriyo için verilen tanımın dışında kalmaktadır. (*üreme hücreleri olan yumurta ve spermin birleşmesi -dölleme- sonucu oluşan cenin gelişimin ilk aşamasındaki hücre grubu olduğuna dair olan hukuki tanım*) Klonlanmış embriyoları elde ederken **somatik hücre transferi yöntemi** uygulanmaktadır. (32) Bu yöntem, bir kadından alınan yumurtanın çekirdeği çıkarılmış üreme hücresiyle, kök hücreden yararlanması düşünülen kişinin somatik hücresinden alınan çekirdeğin nükleer yöntemle döllenip, somatik hücre sahibinin klonu yapay bir embriyo elde etme mantığına dayanmaktadır. (33)

Reproduktif SHNT, ÜYT'den çok farklı değildir. Özellikle iki grup hastada etik olduğu savunulmaktadır; bunlar tedavisi mümkün olmayan infertil çiftler ve çocuklarına genetik bir hastalığı geçirme riski çok yüksek olan çiftler olarak özetlenmektedir. (29) Reproduktif SHNT'nin uygulamasında etik

kurallar ayrı bir önem taşımaktadır. Bu konuda henüz yeterli görüş birliği bulunmamaktadır. Çocuğa ileride yapılacak açıklamalarda çiftlerin kararları ve konsültasyonu net değildir. (34)

Somatik hücre transferi yöntemiyle elde edilen, klonlanmış embriyondan beklenen fayda ise; kök hücre tedavisinden yararlanacak kimsenin vücudunun bağışıklık sisteminin reddi riskini doğurabilecek, başka bir organizma olan, embriyodan elde edilmiş kök hücreleri kullanmak yerine tedaviden yararlanacak kişinin organizmasıyla tamamen aynı genetik şifreye sahip klon embriyodan elde edilmiş kök hücrelerin kullanılarak bağışıklık sisteminin reddi ihtimalini ortadan kaldırması olarak ifade edilmektedir. (35)

Bu amaçla **klonlanmış embriyolardan kök hücre elde etme araştırmaları** yapılmaktadır ve bu yöntem tedavi edici klonlama olarak adlandırılmaktadır. Bu tartışmalar ekseninde üreme amaçlı klonlama ile tedavi edici klonlamanın arasında tek farkın amaçlarının başka oluşu olduğu, tedavi edici/amaçlı klonlamada, klonlanan embriyo, ana rahmine yerleştirilmeyip, embriyonun blastosist dönemine değin gelişmesine izin verilip, klonlanan asıl bireyin tedavisi amacıyla embriyodan kök hücre ayrıştırılmaktadır.

Klonlamada temel kaygı, klonlananın onurunun hiçe sayılması, asıl bireyin ihtiyacı için, yani bir araç olarak var olmasıdır. Tedavi amaçlı klonlamaya karşı olanlar, embriyonun hukuki statüsünün hassaslığı yanında, tedavi amaçlı elde edilen embriyoların üreme amaçlı ana rahmine yerleştirilme riskinin göze alınmayacak kadar büyük olduğunu ileri sürmektedirler. (36) Tedavi amaçlı klonlama olarak adlandırıldığı halde, halen araştırma safhasında bulunması sebebiyle bu terimin yanlış anlaşılmalara yol açabileceği eleştirisi de yapılmaktadır. (37)

2003 yılı sonlarında hazırlanan bir rapor, tedavi amaçlı klonlamanın sadece bir varsayım olduğu bildirmiştir; (38) ancak Güney Koreli araştırmacılar Şubat 2004'te insan embriyolarını klonlayıp, bunlardan kök hücre aldıklarını ilan etmiştir. (39)

Tedavi Edici klonlamadan beklenen yararın, organ ve doku naklinde meydana gelebilecek bağışıklık sistemi reddi riskini aşmak olduğu dikkate alınarak, aynı sonucu verebilecek erişkin kök hücre tedavisini geliştirmek için, erişkin kök hücre araştırmalarına ağırlık verilmesi önerilmektedir. (40)

Embriyonik kök hücrelerin tedavi amaçlı kullanımındaki güçlükler

Doku veya organ nakli işlemlerinde başarıyı etkileyen en önemli faktörlerden birisi alıcı-verici

arasında oluşan doku uyumu sorunudur. Benzer sorunun gelecekte embriyonik kök hücre tedavilerinde de yaşanma olasılığı nedeniyle bilim adamları farklı çözüm önerileri geliştirmekteler: Bunlar sırasıyla kemik iliği veya kordon kanı bankacılığı örneğinde olduğu gibi doku uyumu özellikleri tanımlanmış **kök hücre bankaları** oluşturmak, doku uyumundan sorumlu genlerin genetik olarak modifikasyonu ile evrensel bir verici kök hücre oluşturmak ve **kişiye özgü kök hücre üretilmesi için tedavi amaçlı klonlama** teknikleri kullanmaktır.

Dünyada bugüne kadar 80'in üzerinde embriyonik kök hücre suşu rapor edilmiş olsa da bunlardan sadece belirli bir kısmı embriyonik kök hücre kriterleri yönünden test edilmiştir ve dünyada yapılan çalışmalarda sadece birkaç kök hücre suşu kullanılmaktadır. Tedavi amaçlı kullanımları söz konusu olduğunda doku uyumu probleminin yaşanmaması için en az birkaç yüz bin farklı kök hücre suşuna gereksinim duyulacağı düşünülmektedir. Bu nedenle elde edilmiş veya edilecek farklı embriyonik kök hücre suşlarını ortak bir bankada toplamak, ileride potansiyel kullanımları gündeme geldiğinde istenilen doku tipine sahip kök hücre suşunun kullanıma açık olabilmesi yönünden çok önemlidir.

Üzerinde çalışmaların başlatıldığı bir diğer yaklaşım, doku uyumundan sorumlu genlerin gen mühendisliği teknikleri ile değiştirilmesi sonrası transplantasyon uygulamalarında nakledilen hücrelerin alıcı vücut tarafından reddinin önlenmesidir. Bu yolla elde edilen genetik olarak değiştirilmiş hücreler birçok farklı kişide kullanılabileceğinden, gerçekleştiği takdirde kök hücre bankalarına gereksinim ortadan kalkabilecektir. Diğer taraftan genetik olarak değiştirilmiş hücrelerin tedavi amaçlı kullanımı beraberinde tekniğin ne kadar güvenilir olabileceği ve etik boyutu gibi farklı soruları da getirmektedir.

Gerek hayvan deneylerinde elde edilen düşük başarı ve gözlenen yüksek genetik bozukluk oranları, gerekse kısıtlı alıcı hücre kaynağı ve elde edilme yöntemlerine bağlı teknik ve etik sorunlar bu yöntemin insanda tedavi amaçlı olarak dahi kullanımını kısıtlamaktadır. Bilim adamları, klonlanmış embriyoların, normal döllenme yolu ile elde edilenlerden büyük ölçüde farklı bir genetik programa sahip olduklarını göstermişlerdir. Dolayısı ile aynı teknik ile elde edilecek kök hücrelerin gelecekte bu tip problemler içerip içermeyeceği şu an için bilinmemektedir. Tüm bu bilinmeyenler nedeni ile insan klonlanması işlemleri başta Amerika Birleşik Devletleri olmak üzere birçok ülkede yasaklanmış ve bu çalışmaları yürüten kişiler hakkında yasal yaptırımlar

rimlar ve cezalar düzenlenmiştir. Bununla birlikte bazı ülkelerde klonlama yasak olmasına rağmen tekniğin tedavi amaçla kullanımı serbesttir ve hatta bazılarında devlet tarafından desteklenmektedir. Yakın zamanda güney koreli bilim adamları gerçekleştirdikleri çalışmalarında tedavi amaçlı klonlama tekniklerini kullanarak ilk insan embriyonik kök hücre suşu elde etmişlerdir. Bu sonuç tüm dünyada bu konudaki etik tartışmaların daha da alevlenmesini sağlamıştır. Adı geçen çalışmada kullanılan yaklaşık 240 insan oositinden işlem sonrası sadece 1 kök hücre suşu elde edilmesi, tekniğin verimliliğinin tedavi amaçlı kullanımı ve klinik uygulamalar için son derece düşük olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmaların büyük bir bölümü deney hayvanları ile gerçekleştirildiğinden tekniğin insanda tedavi amaçlı kullanımı konusunda henüz optimize edilmiş ve verimliliği kabul edilebilir düzeyde olan bir teknik bulunmamaktadır. Yakın gelecekte tedavi amaçlı klonlama tekniğinde ve kişiye özgü embriyonik kök hücre elde edilmesi yaklaşımında daha iyi sonuçlar elde edilmesine olanak sağlayabilmesi açısından son derece önemlidir.

ZORLUK VE BEKLEYEN OLASI TEHLİKELER

Tümör oluşumu

Tedavi için yeterli sayıda hücre elde edilmesi

EKH'nin karanlık yüzü: "İnsan mühendisliği ve hayvan-insan melezlerinin tehdidi"

elliottinstitute.org sitesinde (41) verilen bazı bilgiler şöyle:

- Modern öjenistler ve transhumanistler, biyoteknoloji yöntemlerini kullanarak insanlığı sonsuza kadar değiştirmek istiyorlar. Sadece toplumu değil, biyolojimizi de değiştirmeyi amaçlıyorlar. Hastalıkları sona erdirmekten bahsediyorlar fakat asıl amaçları "daha üstün" insanlar yaratmak. Genetik bilimini kullanarak "homo superior" gibi yeni insan ırkları yaratmaya çalışıyorlar. (Dr. David Reardon)
- Bazıları da tam ters yönde çalışıp, insan ve hayvan genlerini harmanlayarak insan-altı varlıklar oluşturmaya çalışıyor. Bu insan-hayvan melezlerinin, tehlikeli işleri yapmak veya homo superior'a başka şekillerde hizmet vermek üzere daha kolay eğitilebileceğini düşünüyorlar. (Dr. Joseph Fletcher)
- Transhumanistler insan mühendisliğinin bir sonu olmadığını ve denemeler sırasında büyük hatalar yapılabileceğini itiraf ediyor.
- Kendilerini kısıtlayacak yasalara ise itiraz ediyorlar

KÖK HÜCRE ARAŞTIRMALARININ MALİ KÜLFETİ ve KÖK HÜCRE TEDAVİSİNE ULAŞILABİLİRLİK SORUNU

Özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hâlâ yaygın olarak rastlanan sarılık, sıtma vb. hastalıkların yüksek oranda can kaybına neden olurken, araştırmaların daha ziyade yaşlı ve zengin kesimlerin yararlanacağı kök hücre tedavisi üzerine yoğunlaştırmanın kabul edilemeyeceği belirtilmektedir. (42) Halihazırda varolan tedavilere ulaşamayan, gerekli ilaçları satın alamayan kişilerin sayısı göz önüne alınırsa kişiye özel bir tedavi sağlayacak olan kök hücre tedavilerinin tutarını karşılayabilecek kimselerin çok az olacağı söylenmektedir. (43)

KADININ İSTİSMARININ ENGELLENMESİ

Asıl tehlike maddi zorluklar içindeki kadınların kök hücre araştırmalarına para karşılığı katılma ihtimalidir.

POLİTİK GÖRÜŞLER

ABD'deki bu konuda süregelen kısıtlamalar geçtiğimiz dönem başkanlık seçimlerin önemli tartışma konularından birini oluşturmuş ve öyle görünüyorki önümüzdeki dönemdeki başkanlık seçimlerinin ana temalarından birini oluşturacaktır. Ki bunun ilk belirtileri geçtiğimiz günlerde ABD Temsilciler Meclisi ve Senatosunca hem Demokratlar (ki hemen tamamınca) hem de bir kısım Cumhuriyetçi'lerin oylarıyla 'Kök Hücre Çalışmalarındaki Kısıtlamaların Kaldırılması' yönünde aldığı kararla da ortaya çıkmıştır. Ancak, ABD Başkanı görev yaptığı sürece ilk kez veto hakkını kullanmış ve bu karar hükümsüz kalmıştır.

ULUSLARARASI HUKUK METİNLERİ

Kök hücre araştırmaları hakkında uluslararası alanı, Birleşmiş Milletler, Avrupa Konseyi ve Avrupa Birliği'ndeki gelişmeler ve hukuk metinleri çerçevesinde üç başlık altında incelemek istiyorum. Avrupa Birliği düzenlemeleri bağlamında, Avrupa Birliği ülkelerinden bazılarının konu ile ilgili düzenlemelerine de değineceğim.

BİRLEŞMİŞ MİLLETLERDE GÖRÜŞ AYRILIKLARI

2001 Aralık'ında BM Genel Kurulu, İnsanın Üreme Amaçlı Klonlanmasına Karşı Uluslararası Sözleşme'nin ayrıntıları üzerinde çalışmak için bir *Ad Hoc* komite kurmuştur. (44) Fransa ve Almanya'nın sunduğu teklif -geniş kapsamlı bir yasağın tartışmalara yol açıp acilen düzenlenmesi gereken bir konuda uluslararası hukukta boşlu-

ğa mahal verebileceğinden-yalnızca üreme amaçlı klonlamanın yasaklanmasını gözetmiştir. (45) Ancak Amerika Birleşik Devletleri ile İspanya'nın başını çektiği grup her ne surette olursa olsun -hem üreme hem tedavi amaçlı klonlamayı kapsayan klonlamanın yasaklanmasını istemiştir. (46)

Bütün ülkeler üreme amaçlı klonlamaya karşı olmalarına karşın bir metinde uzlaşıya varılamamıştır. 2002 yılı toplantılarından sonuç çıkmayınca, *Ad Hoc* komite ve Çalışma Grubu 2003 Ekim ayında yeniden toplanmıştır. BM Hukuk Komitesi, bir uzlaşma umudu görmediğinden Genel Kurul'a sunulmak üzere iki yıllık bir erteleme tavsiyesi kararı almıştır. Fakat kapsamlı yasağı destekleyenler bu tavsiyeden memnun kalmamış; zira iki yıllık erteleme süresinde, bilim çevrelerinden klonlamayı destekleyenlerin, uluslararası düzeydeki yasal boşluktan yararlanarak, klonlamayı uygulayabilme ihtimalinden endişe etmiştir. (47) Sonuçta iki yıllık erteleme talebi Genel Kurul'da kabul görmemiştir. (48)

Böylece 2004 Ekim ayında konu, ilgili komite tarafından yeniden ele alınmıştır. Kosta Rika, altıdan fazla ülke adına toptan bir yasak getiren sözleşmenin taslağını sunmuştur. (49) Tasarıda, herhangi başka bir amaçla yapılan klonlamaya izin verilmesi halinde bu uygulamaların üreme amaçlı olup olmadığını denetlemenin çok zor olacağı, ayrıca klonlanmış insan embriyosu yaratımının ve yok edilmesinin yanlış olduğu, zira bunun insan hayatına nesne ve ürün olarak davranılmasını doğuracağı ileri sürülmüş ve bu toptan bir yasağın gerekçesi olarak gösterilmiştir.

8 Mart 2005 tarihinde Kosta Rika'nın sunduğu taslak metin, 84 lehte oya karşı muhalif 34 ve 37 çekimser oyla BM İnsan Klonlamasına Dair Deklarasyon adıyla kabul edilmiştir. Uluslararası hukuk çerçevesinde yasal bağlayıcılığı olmayan bu metnin kabul edilme prosedürü ve lehte oyların çekimser ve aleyhte oyların toplamının biraz üzerinde kalması dünyada kök hücre araştırmaları konusundaki derin fikir ayrılıklarının olduğunu göstermektedir. (50)

AVRUPA KONSEYİ BELGELERİ ile İNSAN HAKLARI ve TIP SÖZLEŞMESİ

Avrupa Konseyi bünyesinde embriyonun araştırma amaçlı kullanımı konusunda yasal olarak bağlayıcı iki sözleşme mevcuttur. Türkiye'nin de taraf olduğu Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi'nin (**İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi**) Tüpte embriyonlar üzerinde araştırma başlıklı 18. maddesinin özellikle ikinci fıkrası kök

hücre araştırmaları açısından önem teşkil etmektedir. (51) Bu hükümde "*sadece araştırma amaçlarıyla insan embriyonlarının yaratılması yasaklanmıştır*".

Bu hüküm ışığında embriyonik kök hücre araştırmaları amacıyla embriyo meydana getirilemeyeceği açıkça da; tüpte döllenme yöntemiyle kısırlık tedavisi amacıyla meydana getirilmiş embriyoların araştırmalarda kullanılması meselesi gözetilmemiştir. Dolayısıyla **tüpte döllenmiş embriyolar-dan ana rahmine yerleştirilmeyenlerin araştırmalarda kullanımı mümkündür**. Ayrıca sözleşmede embriyonun tanımı yapılmamıştır. (52) Bu anlamda tedavi edici klonlama sonucu elde edilen embriyonun sözleşme çerçevesinde değerlendirilip değerlendirilemeyeceği taraf devletlerin yorumuna kalmıştır. Sözleşmenin 29. maddesi bu sözleşmenin hükümlerinin yorumunu Avrupa İnsan Hakları Mahkemesi'ne bırakmıştır. Mahkemenin doğrudan embriyo ile ilgili kararı yoksa da, ceninin yaşam hakkı ile ilgili bir konuda, düzenlemenin devletin takdir yetkisine dahil olduğunu kabul etmiştir. (53)

Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi'ne Ek, **İnsan Kopyalanmasının Yasaklanmasına İlişkin Protokol**(79) somatik hücre çekirdeği transferi yöntemi kullanılarak memelilerde klonlama yapılması sonrasında, bu uygulamaların insan üzerinde denenebilme ihtimaline karşı, uygulamayı yasaklamak niyetiyle hazırlanmıştır. Ancak önsözünde, *insanın, bilinçli olarak genetik özdeşinin yaratılması suretiyle, bir araç haline getirilmesinin, insanlık onuruna aykırı olduğunu* bildirmek suretiyle tedavi edici klonlamadan ziyade genetik özdeş yaratmaktan bahsettiğinden, üreme amaçlı klonlamayı yasaklamak istediği söylenebilir. Birinci maddesinde "*Bir insana genetik olarak özdeş, canlı veya cansız başka bir insan yaratmayı amaçlayan herhangi bir müdahale yasaklanmıştır*", aynı maddenin ikinci fıkrasında "*genetik olarak özdeş*" ifadesi bir insanın başka bir insanla aynı nükleer genetik seti paylaşması olarak tanımlanmıştır. Bu hükümlerden de, klonlanmış embriyonun üreme amaçlı, bir insan yaratma niyetiyle kullanımının yasaklanırken; tedavi amacıyla, ana rahmine yerleştirilmeden kullanımının mümkün olduğu sonucunu çıkarmak mümkündür. (54)

Avrupa Konseyi Parlamenter Asamblesi Ekim 2003 tarihinde aldığı kararda, İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesini hatırlatarak, araştırma amaçlı embriyo ortaya çıkarmanın yasaklandığını belirttikten sonra, araştırma amaçlı insanın yok edil-

mesinin yaşam hakkının ihlali ve insanın araçlaştırılması ahlaki yasağına aykırı olduğuna işaret edip, üye devletleri aşağıda belirttiğim önlemleri almaya davet etmiştir.(55)

FARKLI HUKUKİ DÜZENLEMELER, GÖRÜŞ VE ÖNERİLER

Politik görüşler ve hukuki düzenleme arayışları ile ilgili ayrıca aşağıdaki başlıkları irdelemek gerekir:

- Avrupa birliği ve bazı avrupa birliği devletlerindeki kök hücre araştırmalarına dair hukuki durum
- Fazlalık embriyoların kök hücre araştırmalarında kullanımına izin veren ve vermeyen devletler.
- Hem fazlalık hem de araştırma amaçlı embriyo üretimine izin veren devletler
- Genel olarak avrupa birliği'nin embriyonik kök hücre araştırmalarına bakışı
- Avrupa Komisyonu Bilim ve Yeni Teknolojilerde Etik Grubunun, Kasım 2000'de embriyonik kök hücre araştırmaları konusundaki kapsamlı raporu
- AB mevzuatı içinde tıbbi araştırmalar ve tedaviler sırasında insan kaynaklı doku ve hücrelere dair "Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells" yönergesi
- Yapılacak araştırmaların denetimi için uygulanacak prosedür
- Kök hücre temininde yeni yöntemler

TÜRKİYE'DE KÖK HÜCRE ARAŞTIRMALARI TARTIŞMALARI ve KÖK HÜCRE ARAŞTIRMALARINDA HUKUKİ DURUM.

2005 yılında Sağlık Bakanlığının yayımlandığı bir genelgeyle ülkemizde insan EKH çalışmaları durdurulmuştur.

İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi'nin tarafı olarak Türkiye

Sağlık Bakanlığı "Kök hücre nakilleri danışma kurulu ve çalışma kılavuzları

SONUÇ

Sonuç olarak, insan EKH araştırmalarının önündeki bu tür engellemelere rağmen bilim insanları kök araştırmalarına devam etmenin çeşitli yollarını aramaktadır. Dişi yumurta hücresi oosit'in partenogenetik induksiyonu ile elde edilen embriyonlardan EKH'lerin üretilmesi, implantasyona uygun olmayan kötü kalitedeki embriyonların bu amaçla kullanılması, sekiz hücreli morula aşamasına gelmiş embriyonlardan günümüzde birçok IVF laboratuvarında kullanılan preimplantasyon genetik tanı (PGT) yöntemine benzer olarak bir blastomerin izole edilmesi ve bu hücreden yeni EKH dizisi elde edilmesi ve son olarak 'değişmiş somatik hücre transferi' (altered somatic cell nucleus transfer) denilen teknikle klasik anlamda klonlamada kullanılan tekniğe benzer olarak fakat bu kez verici hücrenin genetik yapısını değiştirerek (cdx2 genini silerek ki bu genin yokluğunda embriyonda trofoektoderm oluşmamaktadır ve dolayısıyla gelişecek embriyonun plasenta ve benzeri yapıları gelişemeyecek ve implante olamayacaktır) elde edilen embriyonların kullanılması şimdiye dek denenilen yöntemlerdir. Ayrıca, EKH'lere alternatif olarak erişkin kök hücrelerin kullanılması ve var olan somatik hücre yada somatik (erişkin) kök hücrenin yeniden programlanarak (dedifferensiasyon-geri yönde farklılaşma) daha ilkel kök hücreler yani pluripotent karakterli kök hücreler elde edilmesine yönelik çabalar devam etmektedir. (56)

Küreselleşmenin etkileri birçok alanda olduğu gibi bilimsel araştırmalarda da yüzünü göstermektedir. Ulusal mevzuatlar bağlamında yapılacak düzenlemelerle bilimsel yöntemlerin uygulanmasına getirilecek kısıtlamalar, bir başka devletin sınırları içinde yasal kabul edilip uygulanabilecektir. Birleşmiş Milletler çatısı altında hazırlanıp kabul edilecek bir sözleşmenin etkisi bu anlamda belirleyici olacaktır. Sonuç olarak, devletler arasında kabul gören noktaların yasal olarak bağlayıcı bir metinle kaleme alınması hiç olmazsa uzlaşılan üreme amaçlı klonlamanın yasaklanmasını sağlayacaktır.

The use of recombinant hCG in microdose to support ovarian folliculogenesis

Michel Abou ABDALLAH, M. D.
Middle East Fertility Society

FSH is considered the only stimulatory factor needed for ovulation induction which acts through specific receptors present on the granulosa cells of ovarian follicles.

LH is another critical hormone involved in the control of human menstrual cycle, its roles are traditionally believed to be limited to stimulating theca cells androgen production, triggering ovulation and supporting the corpus luteum. Nevertheless, granulosa cell LH receptors are expressed in more mature ovarian follicles (>10 mm in diameter) and that explains the efficacy of gonadotropin preparations containing LH, and/or the addition of Rec-hLH to stimulation regimen of Rec-hFSH on patients with HH or patients undergoing stimulation with GnRH- A for ART.

HCG administration at low dose can provide LH activity. Exogenous hCG has been previously used in commercial hMG preparations to correct

imbalances in the LH/FSH ratio, hCG is approximately 6 times more potent than LH, has a longer half-life than does LH and offer more prolonged and stable occupancy of LH receptors between hormone administration, it promotes angiogenesis, a crucial process involved in embryo implantation.

The current review is to summarize the views regarding the co-administration of LH in form of low hCG that optimizes COH by:

1. enhancing FSH action,
2. accelerating ovarian follicle development,
3. shortening COH duration,
4. lowering HP or recFSH requirements,
5. selectively reducing the occurrence of small preovulatory ovarian follicles and, potentially of OHSS, and
6. reducing COH cost.

Patient selection and preparation for ART

Prof. Dr. Erol TAVMERGEN

Ege University, Family Planning and Infertility Research and Treatment Center, Bornova, Izmir

Patient selection is a critical factor in influencing the results of assisted reproduction. Patients should be assessed individually in terms of all fertility factors including age, duration and aetiology of infertility and psycho-social attitudes so that an approximate prognosis of their management can be made. Also the proper evaluation will lead to better outcome and minimize the complications.

Initiation of an infertility evaluation should be undertaken after 12 menstrual cycles or one year of unprotected intercourse, or after 6 menstrual cycles or 6 months of unprotected intercourse for women 35 years old or older. Evaluation could be considered earlier in situations with significant historical factors that could compromise fertility, such as irregular cycles, pelvic inflammatory disease (PID), or previous infertility.

Evaluation of the Female Partner

TORCHES, HIV should be certainly examined in these patients. The primary diagnostic evaluations proving at least one functional ovary and a uterine cavity which is able to bring a pregnancy to term should be evaluated. Day 2-3 FSH levels correlate with success rates and the patient should be informed about their status. PCOS is one of the main endocrinologic problems which have to be carefully dealt with. Also it will be a good parameter for deciding on the dose of treatment that's going to be given. Basal antral follicle count and endocrine parameters such as thyroid function tests have to be evaluated. The uterine cavity can be evaluated by SIS, hysteroscopy and HSG. It is important to keep in mind that radiologic evaluations might also give (+) or (-) results.

Uterine abnormalities such as septate uterus, myoma uteri, polyps have to be evaluated and surgical correction might be needed to improve pregnancy rates. Endometriosis on the other hand is a clinical status which might influence pregnancy rates by lower fertilization and implantation rates. Systemic diseases which may influence pregnancy outcomes such as diabetes or cardiologic problems should be clarified.

Evaluation of the Male Partner

1. Three seminal fluid analyses, sperm morphology evaluation and swim up should be performed.
2. Blood tests for HIV, Hepatitis B surface antigen and C antibody and RPR (Syphilis)
3. Emotional health (evaluated with female partner)
4. Physical health: complete history and andrologic examination

are the important parameters which should be tested in the male. Since we know almost 50% of the couples have male factor the importance of the evaluation is clear.

Waiting For the In Vitro Fertilization Program

The waiting time should be used to bring the patient into an optimum status for IVF. To prevent certain birth defects, all women are advised to take the folic acid on a daily basis. Both partners are advised to avoid excessive alcohol intake, drug use and smoking. Smoking reduces the number of oocytes available as well as the pregnancy rates. Body weight and BMI measurements should be optimized. Optimal health may enhance the outcome of the IVF procedure and is desirable when preparing mentally and physically for possible pregnancy.

Medical Indications for ART

- Tubal absence/patency problems
- Endometriosis or tubal disease unresponsive to treatment.
- Ovarian dysfunction.
- Male factor infertility.
- Unexplained infertility.
- Selection of unaffected embryos to prevent a genetic disease.

Factors affecting the outcome of in vitro fertilisation treatment are time (immediate/delayed), fertility duration, endometriosis, surgery for hydrosalpinges before in vitro fertilisation treatment,

female age, female Estradiol and FSH levels, number of embryos to be transferred, number of previous treatment cycles, pregnancy history, alcohol, smoking and caffeine consumption, body weight etc...

ICSI is a technique used within the IVF treatment process where it is necessary to use micromanipulation to achieve fertilisation. Couples should be informed that intracytoplasmic sperm injection improves fertilisation rates compared to in vitro fertilisation alone, but once fertilisation is achieved the pregnancy rate is no better than with in vitro fertilisation.

References

1. LP Cheung. Patient selection for assisted reproductive technology Treatments. *HKMJ* 2000;6:177-83
2. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. National collaborating centre for Women's and Children's Health. Commissioned by the National Institute for clinical Excellence. February 2004. RCOG Press
3. <http://www.uihealthcare.com/depts/med/obgyn/infertility/patienteducation/handbook/selectioncriteria.html>
4. <http://www.ivf-infertility.com/ivf>
5. Meldrum DR: Evaluation and Preparation of the Infertile Couple for In Vitro fertilization in: Gardner D K: In Vitro Fertilization: Informa healthcare 2007

Multiple pregnancies in ART: risks and prevention

P. INAUDI, S. PETRILLI*, I. ZERBETTO, R. BATTISTA, F. PETRAGLIA

*Dpt. Of Pediatrics, Obstetrics and Reproductive Medicine, University of Siena, and *Siena Fertility Center, Siena, Italy*

Multiple pregnancies are considered to be the major problem after either ovulation induction or IVF treatment, with increased risks for both mother and child compared with singleton pregnancy. Twin and triple pregnancies from ovulation induction varied between 30 and 80% while almost 50% of IVF children are the outcome of multiple pregnancies. The reason for this is the common practice of transferring more than one embryo. Any regulations or guidelines to avoid multiple pregnancies due to ovulation induction exist.

Hypertensive disorders, drugs administration, anaemia, elective cesarean section, preterm birth and low birth weight are more frequent in multiple than in the single pregnancy. By reducing the proportion of multiple pregnancies, the overall neonatal morbidity in children conceived with IVF technology will most probably be reduced, but this remains to be demonstrated.

The reduction of multiple pregnancies can be achieved through different ways. Ovarian stimulation for ovulation induction must have as the main target the monofollicular ovulation. If more than three follicles of more than 18 mm have been developed, the cycle should be canceled starting the following one with lower doses of drugs. If IUI is programmed and the ovarian stimulation is associated, again the monofollicular ovulation should be the goal and if more than three follicles developed hCG must be withdrawn and IUI avoided even suggesting not to have unprotected sexual intercourse.

In the IVF /ICSI cycles the reason of the multiple pregnancy rate is obviously the transfer of a

high number of viable embryos. The reduction of the number of transferred embryos should have an immediate pitfall on the percentage reduction of the multiple pregnancy rate. Considering that embryo reduction technique will reasonably be reduced or even abandoned, the only way able to reduce significantly and with immediate results is the reduction of transferred embryos to 2 or even one. There seems to be a consensus within the IVF community on an urgent need for a reduction in the number of multiple pregnancies after IVF. The only solution to reduce the number of multiple gestations is by a substantial increase in SETs. The first step is then to apply single embryo transfer (SET) in selected patients, on voluntary or not bases, to reduce the multiple pregnancy rate substantially and at the same time to maintain an adequate pregnancy rate. If it is better to transfer the embryo at the blastocyst stage or at an earlier developmental stage remains to be established. We think that if the biologist and the physician are used to manage embryos to the blastocyst stage and if the law permits the choice of the embryos, the single blastocyst stage transfer can be the better solution. Nevertheless, optimal results are obtained with single embryo transfer even at earlier stage of embryo development.

Increasing the quality and maintain it at the high standard levels is mandatory for not to have a decrease of the pregnancy rate when SET is applied. The global high quality of the treatment cycle either from the physician or the biologist point of view will permit to realize top quality conditions allowing the transfer of a single embryo for the birth of a healthy baby.

Is there a way to choose the best embryo?

Lynette SCOTT

Fertility Centers of New England, Reading, MA, USA

One of the most important steps in an ART laboratory is choosing the right embryo for transfer. Currently the only tool available is the morphology of the embryos on various days (1, 2, 3, and 5) with wide variations in reported correlations of certain morphology features and outcome. Selection through developmental arrest by extended culture has proven marginally successful in all but high prognosis patients. To compensate for the low selection-success to implantation rates multiple embryos have traditionally been used in embryo transfer. What is needed is a better, more rigorous method of using morphology in selection in order to improve outcome but at the same time use fewer embryos in transfer. By setting up a strict Se-

quential Embryo Selection system (SES), with multiple points of scoring, where the parameters being used are based on biology and not appearance, the most viable embryos can be selected for transfer. Using SES, embryos are scored on Day1 and Day 2, and 3. The 2 most important days of scoring are Day 1 and Day 2, with Day 2 scoring having the highest impact on outcome, early loss and PGS results. Only if there are sufficient embryos passing all criteria on each day would a day 5 transfer be considered. On any day of transfer, Day 2, 3 or 5, embryos should be selected based on pedigree and not only the morphology on that day. SES will be described in detail, along with the biology, and results of its application presented.

Laser manipulations in assisted reproductive technologies

Op. Dr. Ayg l DEM ROL

CLINIC Women Health, Infertility and IVF Center, Ankara, Turkey

Lasers have been applied in assisted reproduction with the purpose of manipulation of the ZP of embryos to perform assisted hatching (AHA). Laser is also be used for preimplantation genetic diagnosis (PGD). Zona pellucida opening and thinning by laser micro-beam prior ICSI was described and applied as laser assisted ICSI (LA-ICSI) by giving lower degeneration rate and higher embryo development rates were reported .

ICSI was applied and adapted in human assisted reproduction and become the treatment of choice for many male factors infertility and repeated conventional IVF fertilization and oocyte activation. Worldwide many IVF centers have extended routinely ICSI to many other indications, even times to times doing 100% ICSI. The argumentation of this policy is the high success rate of oocyte fertilization with comparable embryo quality and pregnancy rate.

In severe male subfertility, fertilization may be low because of the dysfunctional sperm-oocyte recognition, binding and fusion with oolemma. For cases with non specific sperm defects the mean fertilization rate can be related to the mean oolemma diameter.

Human oocyte can support a minimum of mechanical and physiological damage during ICSI but an abnormal or difficult oolema breakage may increase the oocyte degeneration and compromise the success rate of ICSI. Microinjected oocyte degeneration by giving a low survival rate can be caused first by the technical condition of enzymatic treatment, the ICSI material quality and embryologist experience. The technical ease of the ICSI procedure is determined by the thickness of the zona pellucida (ZP) and this factor is related to the cause of infertility and hormonal environment.

Independently to the infertility indications and patient history, some technical parameters and laboratory conditions may affect the outcome of ICSI (retrieval of few oocyte, high degeneration rate, low fertilization rate, and zygote blocking). In this situation the risk of transfer cancellation will be

significantly high. Meanwhile, some patients with high number of oocytes may have high degeneration rate after ICSI related to the fragility of the oocyte membrane. High degeneration rate can be observed in cases of fragile oolemma and/or resistant ZP which result in sudden breakage of membrane. An average of 10% of oocytes may be degenerated as a result of the ICSI procedure.

We performed a study that was the first which LA-ICSI was used in the patients with recurrent failed ICSI cycles with limited oocytes available (Dem rol et al., 2006). Our data confirm previous findings with regard to increased oocytes survival. In addition, higher fertilization rate was achieved in this study. The present results are preliminary comparing the outcome of two different ICSI techniques with respect to the fertilization, degeneration rate, embryo cleavage rate and quality in sibling oocytes. In our study from 40 oocyte pick-up procedure (OPs) 38 patients were transferred and 10 clinical pregnancies were achieved. The percentage of transferred embryos from LA-ICSI and C-ICSI groups for each pregnant patient was given in Table II. The comparison of pregnancy and implantation rate between the groups could not be achieved because of the limited number of oocytes. The embryos for transfer were chosen according to the patient characteristics from both C-ICSI and LA-ICSI subgroups.

This technique may be expanded and we need further prospective randomized studies comparing patients rather than sibling oocytes.

The study was the first which LA-ICSI was used in the patients with recurrent failed ICSI cycles with limited oocytes available. Our data confirm previous findings with regard to increased oocytes survival. In addition, higher fertilization rate was achieved in this study (Table I). The present results are preliminary comparing the outcome of two different ICSI techniques with respect to the fertilization, degeneration rate, embryo cleavage rate and quality in sibling oocytes. In our study from 40 oocyte pick-up procedure (OPs) 38 patients

were transferred and 10 clinical pregnancies were achieved. The percentage of transferred embryos from LA-ICSI and C-ICSI groups for each pregnant patient was given in Table II. The comparison of pregnancy and implantation rate between the groups could not be achieved because of the limited number of oocytes. The embryos for transfer were chosen according to the patient characteristics from both C-ICSI and LA-ICSI subgroups.

This technique may be expanded and we need further prospective randomized studies comparing patients rather than sibling oocytes.

In another study we investigated if laser-assisted ICSI (LA-ICSI) improves the cycle outcome in the azoospermic patients that immotile spermatozoa retrieved by testicular sperm extraction (TESE) (Sari et al., ESHRE 2004). LA-ICSI improved the cycle outcome in the immotile testicular sperm group. LA-ICSI resulted in high fertilization and better embryo quality in the group.

Meme kanserinde fertilitenin korunması

Doç. Dr. L. Cem DEMİREL

Acıbadem Hastanesi Tüp Bebek Ünitesi, Kadıköy, İstanbul

Meme kanseri, üreme çağındaki kadınlarda görülen kanserler içinde ön sırada yer almaktadır. Meme kanseri tanısı alan kadınların % 15'i bu tanıyı 45 yaşından önce almaktadır. Bu da üreme çağında meme kanseri ile karşılaşma ihtimalinin azımsanamayacak ölçüde olduğunu ortaya koymaktadır. Son yıllarda kanser tanısı alan genç yaştaki kadın sayısında artış izlenmektedir. Bunun yanı sıra özellikle son 30 yılda kanser tedavilerinin başarı oranlarında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Buna bağlı olarak sağ kalım oranlarında önemli iyileşmeler izlenmektedir. Nitekim tüm kadınlar için 5 yıllık rölatif canlı kalım oranları %56'lardan %65'lere yükselmiştir. Bunlar arasında özellikle meme kanserinin 5 yıllık canlı oranı %90'lara yaklaşmıştır.

Bu hastalığın kemoterapi ile tedavisi sonrası üreme fonksiyonu önemli ölçüde etkilenmektedir. Over dokusunda, kemoterapiye bağlı germ hücre sayısında geri dönüşümü olmayan biçimde izlenen kayıp genç yaştaki kadınların prematür over yetmezliğine girmesine ve üretkenliklerini kaybetmesine neden olmaktadır. Onkologlar en etkin tedaviyi uygulayarak canlı kalımı arttırmaya yönelik çabalara odaklanırken, kanserden kurtulanların sayısının artması ile birlikte artık dikkat, yaşam kalitesini arttırmaya yönelik önlemlere kaymaktadır. Genç yaşta meme kanserine yakalanıp kurtulan bir kadın için de yaşam kalitesinin artması ileride bir çocuk sahibi olabilme ile ölçülebilir.

Eski yıllarda meme kanserine yakalanmış bir kadın için gebelik planlaması uzak bir düşünce iken günümüzde artık bu hastalarda gebeliğe izin verilmekte ve çocuk sahibi olabilmelerinin önü açılmaktadır. Fakat hastaların cerrahi sonrası gördükleri kemoterapi, over fonksiyonunu sonlandırarak bazen bu şansın kaçmasına neden olabilmektedir.

Meme kanserinin cerrahisinin ardından kemoterapinin başlamasından önce hastaların önünde 6 haftalık bir süreç vardır. Bu süreç içerisinde hastanın üretkenlik potansiyelinin korunması için mevcut seçenekler üç tanedir. Eğer hastanın bir eşi var ise, yumurtaların elde edilerek tüp bebek yöntemi

ile döllenmesinin ardından oluşan embryoların dondurulup saklanması; eğer hasta genç ise veya bir partneri yok ise elde edilen yumurtaların herhangi bir sperm hücresi ile döllenmeden dondurulup saklanması ya da hastanın primordial foliküllerini ihtiva eden yumurtalık dokusunun kemoterapiden önce cerrahi olarak elde edildikten sonra dondurulup saklanması. Bu uygulamalar içinde embryo dondurulması oldukça etkin ve sonuçları yıllardır izlenen klinik uygulamada yeri oturmuş ve yerleşmiş bir uygulamadır. Fakat oosit dondurma ile over dokusu dondurulması henüz halen deneysel aşamada olan uygulamalar sınıfına dahil edilmelidirler. Kanserli hastada fertilitenin korunması amacı ile dondurulan oositlerin sonraki yıllarda çözünmesi ile elde edilen gebelikler artık literatürde yayınlanmaya başlamıştır. Bu da oosit dondurmasının özellikle de son yıllarda kullanımı giderek artan vitrifikasyon yöntemi ile birlikte deneysel saftadan hızla çıkıp hastalara önerilebilecek gerçekçi bir alternatif olacağını ortaya koymaktadır.

Fertilitenin korunması için önemli olan nokta hastanın göreceği tüp bebek tedavisi için kemoterapiden önce yeterli zamanın olup olmadığı konusudur. Zira her zaman tüp bebek tedavi süreci bu zaman zarfına sığdırılamayabilmir. Aynı zamanda kemoterapinin geciktirilmemesi önemli bir noktadır. Eğer zamanlama sorunu yok ise uygulanacak kontrollü ovarian hiperstimülasyon (KOH) protokolleri de meme kanserli hastalar için özellik arz etmektedir. Meme kanseri hormon bağımlı bir kanser türü olduğu için KOH sırasında estradiol düzeylerini mümkün olan minimum düzeyde tutmak bir öncelik arz etmektedir. Yine KOH'a bağlı gelişebilecek ve kemoterapiyi geciktirebilecek olan OHSS gibi problemlerden de kaçınmak için KOH'un nisbeten soft ve minimal olmasında fayda vardır. Meme kanseri tanısı alan hastalarda bu amaçla uygulanan KOH ajanları bir estrogen reseptör antagonisti olan tamoksifen ve aromataz inhibitörü olan letrozole'dür. Letrozolün düşük dozda FSH ile kullanımı halihazırda en optimal yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır. Sik-

lusun 2. günü 5 mg / gün ile letrozole başlanılır ve siklusun 4. günü de letrozole 150 IU / gün FSH eklenilir. Leading folikül 14 mm'ü ulaşınca, 0.25 mg / gün antagonist ilave edilerek indüksiyona devam edilir. OPU'dan sonra tekrar 5 mg /gün letrozole başlanılarak estradiol düzeylerinin güvenli seviye olma 50 pg / ml altına düşmesine dek devam edilir. Elde edilen oositler de ya dondurulup saklanır ya da insemine edildikten sonra embryo halinde dondurularak saklanır. Bu protokolün oosit eldesinin uzun GnRH agonist protokolüne göre benzer oranlarda olduğu görülmektedir. Yine bu protokol ile ulaşılan peak estradiol düzeylerinin doğal siklusa yakın, uzun agonist protokole ve tamoksifen / FSH protokollerine göre ise önemli ölçüde düşük olduğu gözlenmektedir. Sonuç olarak bu hastalarda fertilitenin korunması için en önemli parametre olan oosit eldesi bu protokol ile optimal düzeylerde seyretmekte iken aynı zamanda güvenlik açısından da bu protokol en düşük estradiol düzeyleri ile en iyi güvenlik marjını sağlamaktadır. Letrozole / FSH protokolünde hCG verilmesi leading foliküller 20 mm'e kadar büyüene dek geciktirildiğinde daha yüksek matürasyon oranları izlenmektedir ki bu da fertilitenin korunması için saklama şansına sahip daha yüksek sayıda oosit – embryo anlamına gelmektedir. Meme kanseri tanısı alıp bu şekilde KOH uygulanan hastaların 5 senelik takiplerinde hiç KOH uygulanmamış meme kanserli kontrol grubu hastalarına göre canlı kalım ve disease free survival oranlarında bir farklılık izlenmemiştir.

Bazı durumlarda KOH için kemoterapi öncesinde zaman bulunmamaktadır. Bu hastalarda eğer KOH / IVF görülecek olan ilk veya ikinci kür kemoterapi sonrasında yapılırsa (interval IVF), fertilitenin korunması için oosit eldesi yönünde çok olumsuz sonuçlar alınmaktadır. Yani tek bir kür kemoterapi bile over rezervini ciddi şekilde etkilemekte, overler KOH'a yanıt vermemekte, estradiol düzeyleri yükselmemekte, ve ya hiç ya da çok az sayıda oosit elde edilmektedir. Bu nedenle KOH / IVF'in mutlaka kemoterapiden önce planlanması gerekmektedir. Fakat bazı hastalarda KOH için zaman bulunmamakta ve hastanın kemoterapisinin geciktirilmesi de hastalığın prognozu ve seyri açısından uygun bulunmamaktadır. Bu durumda iki alternatiften birisi oositleri immatür halde iken toplamak ve laboratuvar ortamında olgunlaştırarak takiben dondurmak veya insemine edip embryo halinde dondurmaktır. Bu uygulamaya in vitro oosit matürasyonu denilmektedir. Nitekim in vitro oosit matürasyonu uygulamalarının en önemli endikasyonu PCOD hastaları olmakla

birlikte, PCOD dışı endikasyonlar arasında kanserli hastalarda fertilitenin korunması da önemli bir yer tutmaya namzet gözükmektedir. Diğer alternatif ise over dokusunun dondurulmasıdır. Over dokusunun dondurularak saklanması ya KOH için kemoterapi öncesinde zaman kalmaması nedeniyle ya da primer tercih edilmesi nedeniyle uygulanabilir.

Aslında over dokusunun dondurularak saklanmasının birçok avantajı bulunmaktadır. Bu uygulamada ovarian stimülasyona gerek kalmaksızın yüzlerce immatür oosit in situ olarak dondurulup saklanabilmektedir. İmmatür oositler ufak, aktive halde olmayan, zona pellusida ve kortikal granüllerden yoksun yapılar olup tüm bu özellikler matür oositlere göre dondurma ve çözmeye kendilerini daha dirençli kılmaktadır. Aslında over dokusunun dondurulması oldukça başarılı sonuçlar verebilmektedir fakat aslı sorun over dokusu içerisinde saklanan immatür oositlerin fertilizasyon için hazır hale nasıl getirilecekleri yani olgunlaştırılacaklarıdır. En uygun yaklaşım immatür oositleri büyütme ve matürasyonlarını sağlamak için etkin bir in vitro kültür ortamının sağlanmasıdır. Fakat günümüzdeki kültür sistemleri folikül gelişimini uzun süreli destekleyememektedir. Dokunun çözüldükten sonra bir konağa nakli ve konakta folikül gelişiminin sağlanması (xenotransplantasyon) saklanan over dokusu içindeki immatür oositlerin gelişimi için etkili olabilen bir yöntem olmakla birlikte etik ve güvenlik açısından bu yöntemin klinik uygulanabilirliği tartışmalıdır. Bu nedenle ototransplantasyon günümüzde uygulanabilen tek klinik yaklaşım gözükmektedir. Dondurulup çözülmüş over dokusunun ototransplantasyonu over dokusunun hem endokrin hem de gametojenik fonksiyonlarını koruyabilmektedir. Buna rağmen insan over dokusunun kriyoprezervasyonu halen deneysel olup bu metodun etkinliğinin ve güvenilirliğinin tesbiti için halen zamana ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca over dokusunun elde edilmesi için de hastanın ilave bir cerrahi müdahaleden geçme gerekliliği bulunmaktadır.

Günümüzde meme kanserine yakalanmış üreme çağındaki kadının fertilitenin korunması gerçek bir ihtiyaç halini almıştır. Bu bağlamda bu hastaların tedavisini yürüten tıbbi onkologların ve genel cerrahların hastalarını bu açıdan da bilgilendirmeleri ve üreme uzmanlarına yönlendirmeleri gerekmektedir. Bu hastaların konsültasyonlarında üreme fonksiyonlarının korunmasına yönelik adımlar optimal yaklaşımın önemli basamaklarında birisini oluşturmaktadır.

Kaynaklar

1. Efficacy of in vitro fertilization after chemotherapy. Marie-Madeleine Dolmans, M.D., Dominique Demylle, Ph.D., Belen Martinez-Madrid, V.M.D. Ph.D., and Jacques Donnez, M.D., Ph.D. .Fertil Steril_ 2005;83:897–901, 2005
2. Fertility preservation in female cancer patients: current developments and future directions. S. Samuel Kim, M.D. Fertil Steril_ 2006;85:1–11.2006
3. Continuous Combined Letrozole-FSH Stimulation Requires Less FSH With Similar Outcomes Compared To Standard Ovarian Stimulation Regimens for IVF. K. Oktay, A. P. Cil, O. Oktem, H. Bang. Fertil Steril Vol. 84, Suppl 1, S 94 September 2005
4. Live birth after the transfer of human embryos developed from cryopreserved oocytes harvested before cancer treatment. Dunsong Yang, M.D.,a Samuel E. Brown, M.D.,a Kevin Nguyen, M.T.,a Vijay Reddy, M.D.,b Cindy Brubaker, R.N.,a and Kevin L. Winslow, M.D. Fertil Steril_ 2007;87: 1469.e1– 4. 2007

Aromatase inhibitor in ovulation induction

Michel Abou ABDALLAH, M. D.

Middle East Fertility Society

Aromatase is a member of the cytochrome P450 hemoprotein containing enzyme complex super family. It catalyzes the rate-limiting final step in estrogen (E) production, the hydroxylation of androstenedione to estrone and of T to E2. Its activity can be demonstrated in the ovaries, adipose tissue, placenta, brain, muscle, fibroblasts, osteoblasts, liver, and breast.

For many years, aromatase inhibitors have been used as an adjunct treatment for breast cancer. They could be steroidal or nonsteroidal inhibitors. Steroidal inhibitors are derivatives of androstenedione that act as false substrates, binding irreversibly to the androgen-binding site.

The third-generation aromatase inhibitors include two nonsteroidal inhibitors, anastrozole and letrozole, and a steroidal agent, exemestane. Anastrozole and letrozole are selective aromatase inhibitors. They are reversible and highly potent.

Letrozole and anastrozole are completely absorbed after oral administration, with a mean half-life of approximately 45 hours (range, 30–60 hours).

Estrogen exerts a negative feedback on the hypothalamic–pituitary axis and decreases the release of FSH from the pituitary gland. Blocking E production by inhibiting aromatization, would release the hypothalamic–pituitary axis from estrogenic negative feedback. As a result, FSH secretion increases, stimulating the development of ovarian follicles. Because aromatase inhibitors block high levels of E from androgen conversion, the effects in women

with polycystic ovary syndrome (PCOS) are more prominent. In addition, androgens that normally converted to estrogens accumulate in the ovary, and these androgens increase follicular sensitivity to FSH. Unlike CC, aromatase inhibitor does not deplete E receptors or produce a negative effect on the endometrium. Clomiphene citrate, on the other hand, has a longer half-life (2 weeks) that results in prolonged central E receptor depletion.

Aromatase inhibitors are a new group of drugs to join the arsenal of fertility treatments. They are orally administered, easy to use, and relatively inexpensive, with minor side effects. Anastrozole and letrozole are third-generation aromatase inhibitors that have been used for ovulatory disorders and for superovulation.

The data on letrozole suggest that it can be used to replace CC as the first-line treatment for women with ovulatory disorders. Compared with CC, its use is associated with thicker endometrium. For superovulation, there is a trend for higher pregnancy rates with letrozole than with CC. When letrozole is added to gonadotropin regimens, it leads to less gonadotropin requirement and a pregnancy rate that is comparable to that with gonadotropin-only treatment.

It seems that the dose of 5 mg daily for 5 days is the most effective.

Aromatase inhibitors are promising new drugs for the induction of ovulation and superovulation. After 4 decades of CC treatment, a new era of ovulation induction has finally arrived.

Androjenlerin ovulasyon indüksiyonundaki yeri

Prof. Dr. Bülent BAYSAL

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Literatürde ovulasyon indüksiyonunda androjenlerin kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Androjenlerin over yanıtını etkileyebileceği düşüncesi, polikistik over sendromu gibi testosterone seviyeleri yüksek olan olguların gonadotropinlere çok hassas olmasından kaynaklanmıştır. Ayrıca rhesus maymunları ile yapılan iki çalışmada dışarıdan uygulanan testosterone ile pre-antral folikül sayısında artış ve overde FSH reseptöründe mRNA ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir.

Kadında yapılan bir çalışmada, DHEAS kullanımı ile gonadotropin stimülasyonuna artmış folikül yanıtı geliştiği öne sürmüştür. DHEAS un bir çok hormon için prekürsör olduğunu bilmemize rağmen bu etkinin tam mekanizmasını açıklayabilmek zordur.

Androjenlerin, ovulasyon indüksiyonunda olumlu etkilerinin net olarak ortaya konması ve standart bir protokolün oluşması için çok sayıda randomize kontrollü çalışmaya gereksinim vardır.

Ovulasyon indüksiyonunda OK kullanımının kritik analizi

Prof. Dr. Erkan ALATAŞ

Pamukkale Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Gebelik oluşumunu önlemek amacıyla yaygın kullanılan doğum kontrol haplarının (OK), kısırlık tedavisinde kullanılması ilk bakışta kavramsal zıtlık varmış izlenimi vermektedir. Kontraseptif amaçlı klinik kullanıma 1960' larda giren OKler, günümüzde IVF uygulamalarının zamanlama ve koordinasyonunda önemli role sahiptirler. Tarihsel olarak GnRH-Analog kullanımı öncesi IVF döneminde siklus programlamasına yardımcı olmak ve prematür LH yükselişini engellemek amacıyla Oral kontraseptifler kullanılmıştır. Agonistlerin down regulasyonda standart yöntem haline gelmesinden sonra OK'ler zaman ve ekonomik kayba yol açan kist oluşumunu engellemek amacıyla IVF öncesi sikluslarda kullanılmaya başlanmıştır.

Antagonist protokollerin giderek yaygınlaşması, menstrüel siklusun ne zaman başlayacağını belli olmaması nedeniyle IVF merkezlerinde programlama sorunu oluşturmaya başlamıştır. Antagonist

sikluslarda OK ön tedavisinin siklus başlangıcını programlamada etkin olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.

Özetle OK ön tedavisi analog sikluslarında kist oluşumunu engellemede çok başarılıdır. Bu uygulamanın gebelik oranını arttırdığına dair yayınlar olsa bile, bu iddiayı destekleyen yeterli bilimsel kanıt yoktur. Randomize kontrollü çalışma sonuçlarına göre antagonist sikluslarda OK ön tedavisi siklus başlangıcını programlamada yararlı olmakta ve gebelik oranlarına olumsuz bir etkisi bulunmamaktadır.

OK ön tedavisinin gebelik sonuçlarına etkisi, önerilecek OK tipi, OK kullanım süresi ve FSH indüksiyonu için gereken bekleme süresi hakkında iyi düzenlenmiş randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

FSH priming: indications and contraindications in IVM cycles

Prof. Dr. Bülent GÜLEKLI

Dokuz Eylül University, School of Medicine, Department of Obstetrics & Gynecology, Division of Reproductive Endocrinology

Edwards demonstrated that human oocytes could mature and fertilize in-vitro (Edwards et al., 1969). However, the first live birth resulting from immature oocytes retrieved from unstimulated ovaries was not reported until 1991 (Cha et al., 1991). Indeed, it has only been in the last 10 years or so that IVM technology has evolved to the extent that pregnancy rates of 25-30% per cycle have been achieved (Chian et al., 1999, Child et al., 2001; Mikkelsen et al., 2001). A number of studies have recently attempted to identify clinical predictors of success in unstimulated IVM treatment. It was postulated that FSH stimulation before oocyte retrieval might increase either the number of immature oocytes retrieved or the maturational potential and developmental competence of the oocytes. The experience after FSH priming in IVM cycles has been obtained from two main groups, namely women with PCOS and regular cycling women with normal ovaries. In this presentation I'm going to show you the experience on priming with FSH for a few days followed by a coasting for 2 – 3 days before immature oocyte retrieval from patients with PCOS and regularly cycling women and see if this approach may improve the maturational potential of oocytes and the implantation rate of the cleaved embryos.

References

1. Edwards, R. G., Bavister, B. D., and Steptoe, P. C., (1969) Early stages of fertilization in vitro of human oocytes matured in vitro. *Nature*, **221**, 632-635.
2. Cha, K. Y., Koo, J. J., Ko, J. J., Choi, D. H., Han, S. Y., and Yoon, T. K., (1991) Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program. *Fertil. Steril.*, **55**, 109-113
3. Chian RC, Gülekli B, Buckett WM, Tan SL.(1999) Priming with human chorionic gonadotropin before retrieval of immature oocytes in women with infertility due to the polycystic ovary syndrome *N Engl J Med* **341**: 1624
4. Child, T. J., Abdul-Jalil, A. K., Gulekli, B., and Tan, S. L., (2001) In vitro maturation and fertilization of oocytes from unstimulated normal ovaries, polycystic ovaries, and women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*, **76**, 936-942.
5. Mikkelsen, A. L., Andersson, A. M., Skakkebaek, N. E., and Lindenberg, S., (2001) Basal concentrations of oestradiol may predict the outcome of in-vitro maturation in regularly menstruating women. *Hum. Reprod.*, **16**, 862-867

Embriyonun implantasyon potansiyelini belirleyen sperme ait faktörler neler olabilir?

Op. Dr. Engin ENGİNSU

Kadıköy Şifa Hastanesi, Tüp Bebek Merkezi

İnfertilite olgularının %50 sinin erkeğe ait faktörlerden kaynaklandığı bilinmektedir. Bu nedenle, tedavinin planlanmasındaki en önemli adım, erkek faktörünün değerlendirilmesidir. Erkek faktörü değerlendirmesinde en önemli tetkik semen analizidir. Semen analizinin, hasta seçiminin sonuçlarının değerlendirilmesine kadar geçen aşamalarında ise çok değişik hatalar yapılabilmektedir. Bu nedenle, semen analizinin üremeye yardımcı tekniklerin kullanıldığı ya da bu formasyona sahip laboratuvarlarda yapılması gerekmektedir. Sperm kalitesini belirleyen en önemli değerler, progresif sperm sayısı ve sperm morfolojisi olmakla birlikte spermin volümü, viskozitesi, ejakülattaki yuvarlak hücre sayısı gibi diğer parametreler de klinik açıdan tedaviyi yönlendirebilecek değere sahiptir. Semen analizinin sağlıklı değerlendirilmesi için hastaya ait en az 2 ay aralıklarla yapılmış 2 ayrı analiz sonucunun incelenmesi gerekmektedir. Özellikle azospermik olguların virtual (ya da transient) azospermi olguları ile karıştırılması gerekmektedir.

Sperme ait bozukluklar, spermin zona pellucida'ya bağlanmasında azalma, akrozom reaksiyonundaki bozukluklar ya da oolemma penetrasyonundaki bozukluklara neden olabilmektedir. Tüm bu faktörler spermden oluşacak embriyonun implantasyonunu etkileyecektir. Spermin morfolojik bozuklukları ile ilgili en önemli anomaliler, globozoospermi ve makrosefal spermlerdir. Globozoospermi, kromatinlerin sferik yapılanması ve akrozomal yapının tümüyle olmaması ile karakterize bir sendromdur. Bu olgularda anöploidi oranında artış, anormal kromatin yapısı ve DNA zincir kırıkları bildirilmiştir. Spontan gebeliklerin görülmediği bilinmektedir. Globozoospermik olgular ile yapılan ICSI sonuçlarında düşük fertilizasyon, düşük gebelik ve yüksek abortus oranları klinik olarak bu olgulardaki implantasyon problemlerini desteklemektedir.

Makrosefal spermelerde ise kompleks anöploidi oranları % 52'lere kadar çıkmakta ve bu spermle yapılan ICSI sonuçlarında implantasyon oranlarının düşük olduğu bilinmektedir.

Sperme ait implantasyonu etkileyen en önemli faktörleri DNA hasarları oluşturmaktadır. Fertilizasyon için sperm DNA bütünlüğü gerekmektedir. DNA zincir kırıkları, kromozomal paketlenme hatalarına neden olabilir. Yüksek oranda DNA hasarları, embriyonal gelişme duraklamaları, apoptozis, implantasyon bozuklukları, erken gebelik kayıplarına neden olabilmektedir. DNA zincir kırıkları, erkek yaşı ile doğru orantılı olarak artmakta, sperm sayısı ve hareketliliğini etkilemektedir. DNA hasarlarının belirlenmesi için günümüzde; Acridine Orange Test, Aniline Blue, Flow cytometry, Comet Assay ve TUNEL Test gibi birçok test kullanılmaktadır. Bunlardan en pratik olanı Acridine Orange testi olup, en yüksek duyarlılığa sahip olanı ise TUNEL testidir. Sperme ait DNA bozuklukları özellikle TESE ve dondurulmuş spermelerde taze ejakülate göre çok daha fazla görülmektedir.

Sperme ait implantasyon bozukluklarından en önemlilerinden biri de sperm sentriol bozukluklarıdır. Sperm sentriolü fertilizasyon ile oosite girer, duplike olur ve sperm asterini oluşturur. Sentriol bozuklukları ise, embriyonik gelişme bozuklukları, implantasyon başarısızlıkları ve abortuslara neden olabilmektedir. Günümüzde heterolog ICSI'de (bovine-insan) Taxol ve DDT kullanımı ile yapılan deneysel çalışmalar bu hasarların giderilmesi yönünde önemli adımlar atmış olmakla birlikte henüz insan çalışmalarında kullanımı söz konusu değildir.

Sperm anöploidileri fertil popülasyon ile karşılaştırıldığında oligozoospermik olgularda 2, teratozoospermik olgularda 4 kat artış göstermektedir. Özellikle immatür spermelerde anöploidi oranı daha yüksek olup, yapılan çalışmalar gradient kullanımı ile sperm yıkama yöntemlerinin bu oranı azalttığını göstermektedir.

Günümüzde erkek infertilitesinin en önemli tedavisinin ICSI yöntemi olduğu bilinmektedir. ICSI esnasında doğru spermin seçilmesinin implantasyon oranlarının artması ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. Laboratuvara ulaşan spermelerin uygun gradient yöntemleri kullanılarak ayrıştırılması

ve ICSI sırasında yüksek magnifikasyon kullanılarak seçilecek spermilerin morfolojik yapısının irdelenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak semen analizi, genital ve testiküler fonksiyonlar ile ilgili önemli bilgiler vermektedir. Sperm fonksiyon testleri ile fertilizasyon bozuklukları araştırılabilir. DNA hasarı, üreme bozuklukları

ile ilgili olmakla birlikte tüm gebelik kayıplarını açıklamaya yetmemektedir. Spermiogram anormal ise anöploidi değerlendirmesi alternatif olabilir, TESE spermelerinde zamana bağlı DNA hasarı oluşabileceğinden TESE-ICSI süresi kısa tutulmalıdır. ICSI, sperm fonksiyon bozukluklarının tümüne yanıt verememektedir.

Referanslar

- | | | |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Van Blerkom, 1996 | Keel B et al., 2002 | Greco et al., 2005 |
| De Croo et al., 1998 | Morris et al., 2002 | Lewis et al., 2005 |
| Rubes et al., 1998 | Nakamura et al., 2002 | Nakamura et al., 2005 |
| Balaban et al., 1999 | Rawe et al., 2002 | Chohan, et al., 2006 |
| Carrell et al., 1999 - 2001 | Ecroyd et al., 2003 | Hazout a., 2006 |
| Evenson et al., 1999 | Dalzell et al., 2004 | Dam et al., 2007 |
| Spano et al., 2000 | Kahraman et al., 2004 | Muriel et al., 2007 |
| Calogero et al., 2002 | Liu et al., 2004 | Lewis et al., 2008 |
| | Ditzel et al., 2005 | Rawe et al., 2008 |

IUI için optimal zamanlama

Doç. Dr. Tansu KÜÇÜK

GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

UI zamanlaması hala üzerinde fikir birliğine varılamamış önemli konudur. IUI başarısı değişik oranlarda bildirilmekle beraber genellikle %10-12 civarındadır(1). Doğal gebelik hızının ovuluar ay başına %20 olduğu düşünülürse, ovulasyon ve sperm optimize edildiği IUI da başarı henüz istenen değerde değildir.

Stimüle sikluslarda ovulasyon genellikle hCG uygulamasından 36 saat sonra olur (2). Tersini iddia eden yayınlar olsa da hCG den 32-38 saat sonra yapılan tek bir IUI ın en yüksek gebelik oranını sağlayan yöntem olduğu bildirilmiştir (3,4). İki hCG-IUI intervali, 33 ya da 39 saat, karşılaştırılmıştır (5). Gebelik oranları açısından herhangi bir fark bulunmamıştır. Başarıyı artırmak için alternatiflerden biri de çift IUI yapmaktır. Ancak çalışmalar tartışmalı sonuçlar vermiştir (6,7).

Spermatozoa kadın reproduktif yollarında 40-80 saat canlı kalabilir (8). Ancak bu servikal kriptlerde biriken ve sonra tekrar tubaya doğru yola çıkan koitus sonrası için geçerlidir. IUI dan sonra ise, insemine edilen sperm bu kadar uzun süre reproduktif sistemde kalmaz. Bir saatten az bir süre içinde IUI ile insemine edilen spermatozoa tubal ostiumdan abdominal kaviteye dökülmekte olacaktır. Burada ise güçlü bir anti-inflamatuar reaksiyon ve fagositik aktivite bulunmaktadır.

Spermatozoanın IUI dan 2-4 saat sonra Douglas boşluğunda olduğu laparoskopi ile gösterilmiştir (9,10). Dakikada 1 cm lik sperm hızı göz önüne alındığında spermin batına çok daha kısa zamanda ulaştığı bir gerçektir. Teorik olarak, insemine edilen sperm 15-20 dk sonra tubal ostiumdan batına dökülmekte olmalıdır.

Luteinized unruptured follicle syndrome (LUF) sıklığı fertil kadınlarda %10 oranında bildirilmektedir (12). Bu insidans infertil kadınlarda daha da yüksektir (13). CC ile IUI yapılan açıklanamayan infertil kadınlarda %25 gibi oldukça yüksek bir oranda bildirilmiştir (14). Şüphesiz ki LUF varlığı IUI sikluslarında başarıyı düşüren büyük nedenlerden biri olabilir. LUF tanısında ultrason seçkin yöntem olarak bildirilmiştir (15). IUI ın folliküler

rüptür olana kadar ertelenmesi insemine edilen sikluslardaki gebelik oranını artırabilir. Prospektif bir çalışmada, 32 hasta hCG enjeksiyonundan sonra 1saat aralıklı seri USG ile izlenmiştir (16). Follikül rüptüründen hemen sonra yapılan IUI %16 gebelik sağlamıştır. Olguların %32 sinde ilk rüptüre olan follikül dominant follikül değildi. Bu çalışmada IUI dominant follikül –ki en yüksek fertilizasyon şansına sahip oositi barındırıyor olmalı– rüptürüne kadar bekletilmemiştir. Beklenseydi daha yüksek bir gebelik oranı sağlamak belki de mümkün olabilecekti.

WHO'nun natürel siklus analizlerinde ovulasyonun LH sürümünden 24-56 saat sonra olduğu ortalama 32 saat sonra görüldüğü bildirilmiştir (17). Stimüle sikluslardan sonraki ovulasyon da belirgin derecede değişiktir ve kullanılan ovaryan stimülasyon protokolüne bağlıdır. Oositler 12-16 saatlik bir periyod süresince fertilize olabilirler (18). Bu periyodun ovulasyondan 6 saat sonra başladığı gösterilmiştir (19). Bu durum IUI zamanlamasını daha da zor hale getirmektedir. IUI spermi oositlerde tubal ampullada karşılaşırsa bile 6 saat kadar beklemesi gerekecektir. Bu bulgular, IUI ın follikül rüptürüne kadar ertelenmesi düşüncesini daha da güçlendirmektedir.

Yaptığımız retrospektif bir çalışmada 417 çiftin 641 IUI sikluslu verileri incelenmiştir. İnfertilite etyolojisi 296 sında unexplained, 121 inde erkek subfertilitesi idi. Dokümente endometriozis olan hastalar ovulasyona kötü etki nedeniyle çalışmaya alınmadılar. 417 çiftin 301 tanesi önceden 3 siklus CC kullanmıştı. Yetmiş dört hasta infertilite nedeniyle diagnostik laparoskopi geçirmişti. Ortalama kadın yaşı 28.4 ± 6.9 yıldır (22-35). COS follicle stimulating hormone enjeksiyonları ile gerçekleştirildi. Dominant follikül 17 mm yi geçince hCG verilmişti. 3-7 günlük cinsel perhizden sonra masturbasyon ile alınan ejakülatlar; two-layer density gradient (45% and 90%) seperasyon tekniğiyle (Puresperm; Nydacon, Gothenburg, Sweden) hazırlanmış, ve 0.5 mL kültür media içinde insemine edilmişlerdi. IUI hCG den 36-38 saat sonra yapılmıştır. İnseminas-

yon ticari bir kateter kullanılarak (IUI, CCD Laboratories, Paris, France) gerçekleştirilmişti. IUI dan önce servikal mukus temizliği yapılmamıştı. Dorsal litotomi pozisyonunda yapılan IUI dan sonra hasta 30 dk daha istirahat etmişti. Bu sırada transvaginal prob kullanılarak ultrasonografi yapılmış ve dominant follikül rüptürü olup olmadığı / Douglas- ta sıvı akümüasyonu olup olmadığı gözlenmiş ve kaydedilmişti. Luteal destek yapılmamıştı. Çiftlere gebelik test sonucuna kadar cinsel ilişkiden kaçınmaları söylenmişti.

641 sikludan 578 tanesi analize dahil edilmiştir. Analizden çıkarılma nedenleri, düşük progressive motile spermatozoa (semen preparasyonu sonrası $< 5 \times 10^6$) (n=48), kateter insersiyon sorunu (n=7), ve diğer nedenlerdi (n=8). 272 sikluda IUI sonrası folliküler rüptür gözlemlendi, 306 sikluda ovulasyon göstergesi yoktu. Rüptür gözlenen grupta 64 gebelik (% 23.5); ovulasyon olmayan grupta 27 gebelik oluştu (%8.8) (p<0.001).

Folliküler rüptür görülen grupta IUI natürel gebelik hızına eşit oranda gebelik sağlarken, diğer grupta belirgin derecede düşük gebelik oranı saptandı. IUI protokolü ve zamanlamasında daha iyi bir yaklaşıma ihtiyaç olduğu açıktır.

Kaynaklar

1. Ragni G, Somigliana E, Vegetti W. Timing of intrauterine insemination: where are we? *Fertil Steril* 2004;82:25-26
2. Edwards RG, Steptoe PC. Control of human ovulation, fertilization and implantation. *Proc R Soc Med* 1974;67:932-9359
3. Guzik DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med* 1999;340:177-83
4. Osuna C, Matorras R, Pijoan JI, Rodriguez-Escudero FJ. One versus two inseminations per cycle in intrauterine insemination with sperm from patients' husbands: a systematic review of the literature. *Fertil Steril* 2004;82:17-24
5. Claman P, Wilkie V, Collins D. Timing intrauterine insemination either 33 or 39 hours after administration of human chorionic gonadotropin yields the same pregnancy rates as after superovulation therapy. *Fertil Steril* 2004;82:13-16
6. Ragni G, Maggioni P, Guermandi E, Testa A, Baroni E, Colombo M. Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril* 1999;72:619-622
7. Cantineau AEP, Cohlen BJ, Heineman MJ. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD005356. DOI: 10.1002/14651858.CD005356.pub2.
8. Gould JE, Overstreet JW, Hanson FW. Assessment of human sperm function after recovery from the female reproductive tract. *Biol Reprod* 1984;31:888-894
9. Weathersbee PS, Werlin LB, Stone SC. Peritoneal recovery of sperm after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1984;42:322-325
10. Ripps BA, Mihnass BS, Carson SA, Buster JE. Intrauterine insemination in fertile women delivers larger numbers of sperm to the peritoneal fluid than intracervical insemination. *Fertil Steril* 1994;61:398-400
11. Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M, Bergere M, Lombroso R, Bombault M, Selva J. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Hum Reprod* 2004;19:2060-2065
12. Killick S, Elstein M. Pharmacologic production of luteinized unruptured follicles by prostoglandin synthetase inhibitors. *Fertil Steril* 1997;47:773-777
13. Marik J and Hulka J. Luteinized unruptured follicle syndrome: a subtle cause of infertility. *Fertil Steril* 1978;29:270-274
14. Qublan H, Amarin Z, Nawasreh M, Diab F, Malkawi S, Al-Ahmad N, et al. Luteinized unruptured follicle syndrome: incidence and recurrence rate in infertile women with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination. *Hum Reprod* 2006;21:2110-2113
15. Hamilton CJ, Wetzels LC, Evers JL, Hoogland HJ, Muijtens A, DeHaan J. Follicle growth curves and hormonal patterns in patients with the luteinized unruptured follicle syndrome. *Fertil Steril* 1985;43:541-548
16. Andersen AG, Als-Nielsen B, Hornnes PJ, Andersen LF. Time interval from human chorionic gonadotropin (HCG) injection to follicular rupture. *Hum Reprod* 1995;10:3202-3205.
17. World Health Organization. Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma 17- β estradiol, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:383-390
18. Edwards RG, Brody SA. Principles and practice of assisted human reproduction. First Ed Philadelphia, WB Saunders 1995
19. Royston J. Basal body temperature, ovulation and risk of conception with special reference to the life spans of sperm and egg. *Biometrics* 1982;38:397-402.
20. Daya S. Pitfalls in the design and analysis of efficacy trials in subfertility. *Hum Reprod* 2003;18:1005-9

IUI'dan IVF'e ne zaman geçilmeli

Prof. Dr. Faruk BUYRU

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Yardımcı üreme tekniklerinin ilk basamağını oluşturan intrauterin inseminasyon (IUI), 50 yılı aşkın bir süredir uygulanmaktadır. İntrauterin inseminasyonun asıl gelişimi ise invitro fertilizasyonla ilgili tedavi ve laboratuvar tekniklerinin ilerlemesi ile olmuştur. Doğru indikasyonla uygulanması halinde gözardı edilemeyecek bir tedavi seçeneğidir.

Servikal faktör, hafif erkek faktörü, ejakulator bozukluklar gibi indikasyonlarla uygulanmasına rağmen en yaygın indikasyonu açıklanamayan infertilite oluşturmaktadır. Ovulasyon indüksiyonu yapılması daha fazla sayıda ve kaliteli oosit gelişimine neden olmaktadır, bu nedenle tek başına IUI yapılan olgulara göre, ovulasyon indüksiyonu + IUI uygulanması yapılanlarda gebelik şansı daha yüksektir. Aynı şekilde sadece ovulasyon indüksiyonu yapılan olgulara göre tedaviye IUI'nin eklenmesi gebelik şansını arttırmaktadır. IUI'nin gebelik şansını arttırmasını etkileyen çeşitli faktörler vardır. Sperm yıkanması seminal plazmadaki bakteri ve toksinleri ekarte etmektedir, sperm aktivasyonuna neden olan akrozom reaksiyonunu uyarmaktadır. IUI uygulanması esnasında servikal mukusun bypass edilmesi endometrial kaviteye ulaşan sperm sayısını arttırmaktadır. Bu teorik yararlarına rağmen, IUI'nin başarı şansı IVF'e oranla çok düşüktür. IUI çoğu infertilite hastasında yardımcı üreme tekniklerinin ilk basamağını oluşturmakta, ancak bu hastaların çoğu daha sonra IVF'e başvurmaktadır.

Doğal sikluslarda, ovulasyon indüksiyonu yapılmaksızın IUI uygulaması, başarı oranının düşük olması nedeniyle tercih edilmemektedir. Klomifen sitrat, 35 yaş altı hastalarda ovulasyonu indüklemek için ilk tercih olabilir. 35 yaş üstü olgularda ise daha agresif bir şekilde gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu yapılabilir. Amaç 16mm veya daha büyük 2-4 follikül elde etmektir. Bu nedenle başlangıç dozu hastanın yaşı ve önceki tedavilerde verdiği yanıtı göre 75-150 IU olarak seçilebilir. Beşten fazla matür follikül veya 12-16mm arası çok sayıda follikül varlığında çoğul gebelik ve ovaryen hiperstimulasyon sendromu riski artmaktadır. Bu durumda siklus iptal edilmeli veya IVF'e dönülmelidir.

Monitorizasyon genellikle ultrasonografi ile yapılmaktadır. Hiperstimulasyon riski olan olgularda ek olarak estradiol de kullanılabilir. İndüksiyonun 5. gününde estradiol düzeyi 400 pg/ml üzerinde ise hiperstimulasyon riskine karşı dikkatli olunmalı ve gonadotropin dozu azaltılmalıdır. Amaç hCG gününde estradiol düzeyinin 500-2000 pg/ml arasında olmasıdır. hCG uygulamasından 36 saat sonra tek IUI uygulaması tercih edilmektedir.

Semen Hazırlanması

Semen örneği IUI gününde genellikle laboratuvar da alınmaktadır. Evde sperm vermeği tercih edenlerde örneğin 1 saat içinde laboratuvara ulaştırılması ve bunun vücut ısısında korunması unutulmamalıdır. Örneğin yıkanması ile bakteri

Tablo 1. Konservatif infertilite tedavisinde başarıyı etkileyen faktörler

Tedavi	Başarı oranı (siklus başına %)	Çoğul gebelik oranı %
Obzervasyon	3-4	1
OI yapılmadan IUI	4	1
Klomifen sitrat (CC)	6	10
CC-IUI	8-10	10
FSH	10	15-20
FSH-IUI	15-18	20-25

Tablo 2. IUI'da başarı oranına yaşın etkisi

Yaş	Siklus sayısı	Canlı doğum oranı, % (95% CI)
<25	15	26.7 (4.3, 49.4)
25-29	219	14.2 (9.6, 18.8)
30-35	556	12.5 (9.8, 15.2)
36-39	221	9.5 (5.6, 13.4)
>40	106	8.5 (3.2, 13.8)

ve prostaglandinlerden arındırılması ve seminal plazmanın ayrılarak spermelerin konsantre hale getirilmesi amaçlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda çeşitli sperm hazırlama teknikleri açısından gebelik oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Sperm sayısı iyi olanlarda yıkama teknikleri, sperm sayısı düşük olanlarda ise gradyent yöntemleri tercih edilmektedir.

IUI uygulaması sonrası hastanın 10 dakika istirahatı yeterlidir. Daha sonra normal yaşantısına dönmesine izin verilmektedir.

IUI'da başarı şansını etkileyen çeşitli faktörler söz konusudur (Tablo 1). Kadının yaşı başarıyı et-

kileyen önemli bir faktördür (Tablo 2). Kullanılan ovulasyonu uyarıcı ajan, hazırlık sonrası toplam motil sperm sayısı, sperm morfolojisi ve motil sperm oranı da gebelik şansını etkilemektedir.

Intrauterin inseminasyon genç hastalarda, hazırlık sonrası toplam motil sperm sayısının 5 milyon üzerinde olduğu olgularda, infertilite süresinin çok uzun olmadığı çiftlerde IVF öncesi düşünülebilecek bir tedavi seçeneğidir. İnfertilite süresi uzun ve 35 yaş üzeri olgularda ise IUI başarı oranı düşük olduğu için IVF ilk tedavi seçeneği olabilir, IUI ile uzun süre uğraşmak zaman kaybına neden olabilir.

İmplantasyon ve endometrium

Prof. Dr. Ömür TAŞKIN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hst. Doğ. Anabilim Dalı

İmplantasyonda embriyo ile endometriumun karşılaşmasını etkileyen değişik faktörler mevcuttur. Endometrium açısından inceleyecek olursak öncelikle implantasyon sürecini irdelemek gerekir. Endometrium estrogen etkisi ile proliferer olur. Bunu progesteronun luteinize foliküllerden salınarak endometrial farklılaşmaya yol açması izler. Blastomer endometriumdan salınan L-selectin ile kavite içine yönlendirilir. Mucin-1 ise endometriumun zayıf implantasyon olan alanlarına yapışmayı engeller. Optimal implantasyon için kemokin ve sitokinlerin uygun salınımında olmaları gerekmektedir. Başarılı implantasyonun tamamlanmasında integrin vb adhezyon molekülleri vasıtası ile blastosistin endometrial pinopodlara saldırması gerekir.

Foliküler fazda tek gerekli olan, yeterli E2 desteğidir. Bunun zamanlaması ve gerekli miktarı tartışma konusudur. Luteal fazda da E2 seviyeleri optimal seviyede olmalıdır. Yüksek e2 seviyesi

endometriumun morfolojisi üzerine olumsuz etkilere sahiptir. Hormonal dengede E2/ progesteron, pre-HCG progesteron elevasyonunun da etkilerini unutmamak gerekir. Potansiyel 3. faktörler testosteron ve/veya diğer androjenlerinde değişen etkileri vardır. Homeobox genleri ve uterin/endometrial gelişim ilişkisi göz önüne alındığında testosteron ve DHT, endometrium yeterli E2 ve progesterona maruz kaldığında hoxa 10 geninin ekspresyonunu bozmaktadırlar.

Endometrial reseptivitenin biyolojik ve morfolojik markerları; morfolojik özellikler, hücre adezyon molekül ailesi, sitokinler olarak sınıflandırılır.

Endometrial reseptiviteyi arttırmada uygulamalar bebek aspirini kullanımı, kontrollü ovarian hiperstimülasyonun geç evrelerinde FSH miktarını azaltma, çok ince endometrium varlığında vaginal E2 uygulama, antiandrogen kullanımı ve folliküler fazda dexametazon kullanımı olarak özetlenebilir.

Endometriumun yardımcı üreme teknikleri başarısındaki yeri

Prof. Dr. Rifat H. GÜRSOY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite Seksiyonu
Özel Güven Hastanesi, Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezi, Tüp Bebek Ünitesi Direktörü, Ankara

Yardımcı Üreme Tekniklerinde (YÜT) yaşanan hızlı gelişmelere rağmen ,esas amaç olan yüksek gebelik hızlarına ulaşma konusunda son 10 yıl içinde herhangi bir iyileşme sağlanamamıştır.Bunun sebepleri de hala sır olarak kalan ve pek çok bilinmez içeren implantasyon prosedürü içinde saklıdır.Gerçekten YÜT’de en az kontrol ve maniple edebildiğimiz aşama implantasyondur.

Aslında implantasyon hadisesinde iki önemli komponent vardır;Endometrium ve embriyo.YÜT ile uğraşanlar yıllar boyunca bu iki faktörü değerlendirirken yalnızca kaba morfolojik kriterler üzerinde yoğunlaşıp, işin ayrıntıları ile pek ilgilenmemişlerdir.Yani klinisyenler için endometrial reseptivite konusunda endometrial kalınlık ve ultrasonda tanımlanmış endometrial patternler ile diğer taraftan embriyonun mikroskopik görüntüsündeki kaliteyi tanımlayan grade’ler başarı açısından yetinilen kriterler olarak kalmıştır.Nice yıllar sonra ,ancak son zamanlarda implantasyon alanındaki mikroçevre ile ilgili gen ekspresyonları,çeşitli proteinler ve sitokinler gibi moleküler düzeydeki değişkenler üzerindeki çalışmalara ağırlık verilmiştir.

İnsan embriyosunun implantasyonunda çeşitli aşamalar mevcuttur.İmplantasyondan hemen önce embriyonun yaklaştığı endometrium dokusuna oryantasyonu olarak tanımlanabilecek” polarizasyon” gerçekleşir.Bu oryantasyon uygun şekilde gerçekleştikten sonra (appozisyon) , blastosist zona pellusida’dan ayrılır.Daha sonra blastosist endometrial yüzeydeki hücreler ile temasa gelir (adezyon).Son olarak da blastosist epitel tabakasını geçerek stromaya doğru ilerler(invazyon).

Başarılı bir implantasyon viabl bir blastosistin uygun zamanda reseptif bir endometriuma ulaşması ile mümkün olur.Endometriumun blastosist için reseptif olduğu süre aslında çok kısa bir süre olup buna “implantasyon penceresi “denir.İnsanda doğal sikluslarda embriyo uterin kavite içine ovulasyondan sonraki 4-5 . günlerde gelir.Endometrium da ovulasyondan sonraki 6-8. günlerde maksimum reseptif özellikler gösterir ve bu özelliğini yaklaşık

4 gün muhafaza eder.Başka bir deyişle siklusun 20-24. günlerinde endometrium implantasyon için en uygun pozisyonudadır.Buradan çıkarılacak sonuçlara göre YÜT’de gebelik başarısının altında kaliteli embriyo kadar, transfer zamanının da büyük önemi vardır.Ancak artifisiyel sikluslarda ovaryen stimülasyon nedeni ile ortaya çıkan suprafizyolojik düzeylerdeki steroidler endometrial matürasyon zamanlamasında natürel sikluslara göre önemli farklılıklar gösterir.

Estrejen ve progesteron endometriumun gelişmesi için bilinen en önemli modülatörlerdir. Endometriumun hem epitelial hem de stromal komponentleri progesteron ve estrogen reseptörlerine sahiptir.Bu reseptörlerin siklus boyunca gösterdikleri sıklık ekspresyon değişiklikleri endometrial reseptivite ve başarılı implantasyon ile yakından ilişkilidir.

Estrojen ve progesterona ilave olarak, endometrial fonksiyonu düzenleyen pek çok endokrin faktörler de vardır. Örneğin prostaglandinler implantasyon esnasındaki vasküler permeabilite artışını sağlamaktadır. Diğer taraftan prostaglandin üretimini düzenleyen COX-1 ve COX-2 gibi enzimlerin endometriumdaki ekspresyonları da sıklık değişiklikler gösterir.Ayrıca hCG’nin implantasyon esnasında endometrium ile embriyo arasındaki dialogu düzenleyen bir mediatör rolü oynadığına dair kuvvetli kanıtlar mevcuttur.İnsanda implantasyon ile ilgili önemli bir faktör de LIF (Leukemia Inhibiting Factor) olup bununla ilgili çalışmaların sonuçları giderek artan bir anlamlılık kazanmaktadır.

Tekrarlayan IVF başarısızlıklarında veya erken dönem gebelik kayıplarında embriyoya ait kromozomal faktörlerin rolü preimplantasyon genetik tanı çalışmalarının yaygınlaşmasından sonra daha da iyi anlaşılmıştır.Ancak olayın ikinci önemli nedeni belki en az genetik faktörler kadar önemli olan endometrial reseptivite ile ilgili bazı değişkenlerdir.Suprafizyolojik düzeylerdeki estrogen ve progesteronun endometriumda meydana getirdiği anormal değişiklikler endometriumun transfer

anında reseptif olmaması ile sonuçlanabilir ve bu bir fenomendir (out of phase).

Bu fenomeni düşünerek bazı modifiye stimülasyon protokolleri önerilmiştir. Örneğin gonadotropinlerin düşük dozlarda veya siklusun daha geç dönemlerinde verilmeğe başlandığı yumuşak stimülasyon protokolleri (soft protocols) veya hipofizer down regülasyon için GnRH antagonistlerinin kullanıldığı protokoller denenmiştir. Yine folliküllerin nihai matürasyonu için hCG verilmesinin daha erken, örneğin lider 2-3 follikülün 17mm çapa ulaşır ulaşmaz verilmesi durumunda gebelik oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

İmplantasyon esnasında hem embriyo hem de endometriumda meydana gelen fizyolojik değişiklikleri belirleyecek moleküler düzeydeki teknikler üzerindeki çalışmalara hız kazandırma zorunluluğu her geçen gün daha fazla önemli hale gelmektedir. Bu teknikler bilimsel olarak geliştirilip rutin klinik kullanıma girmediği sürece ,siklus takibi sırasında endometrial gelişimin sadece kalınlık ve morfolojik pattern kriterleri ile değerlendirildiği kaba yöntemleri kullanarak YÜT'de implantasyon oranlarını artırma yönünde bir başarı beklemek ,geçtiğimiz 10 yılda olduğu gibi önümüzdeki yıllarda da hayal olacaktır

Histereskopik septum insüzyonu mu? Tüp bebek mi, önce olmalıdır?

Prof. Dr. M. Turan ÇETİN

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana

İnsidansı: Genel popülasyonda uterin malformasyonların sıklığı %3.8 olarak tahmin edilmektedir. Uterin septanın oranı ise tüm konjenital uterin anomalilerin %35'inde kendini gösterir. Fertil popülasyonun %1'inde uterin septum olduğu tahmin edilmektedir. Uterin septumların teşhisi: HSG, H/S, USG veya 3 D USG ve L/S ile konmaktadır. Teşhis HSG ile geleneksel olarak ortaya çıkarılsa da bu teknik septum ve bikorn uterus arasında ki ayrımı yapamamakla hatta H/S dahi doğru teşhisi sağlamayabilir. HSG veya H/S uterin kavitedeki bölmeği gösterdiği zaman teşhis iki müler kanalı anomalisinden herhangi birinin yani bikorn uterus veya uterus septus olabileceği şüphesini uyandırır ama kesin tanıyı koydurmaz. Uterus fundusunun nonivazin olamayan bir metod olan USG ile uterus fundusunun görünmesi mümkün olabilir. Transvaginal USG ile %100 sensitivite %80 spesifisite ile daha doğru teşhis yapabilirken 3 D USG ile geleneksel USG'ye alternatif olarak sensitivite spesifisitesi %100'e yakın bir tanı konabilir. USG'de septeit ve bikornet uterus farklılığını gösteren kriterlere baktığımızda tubal ostiumlar arasından çizilen düz bir çizginin fundal dış konturun apeksi altında kalıyor veya 5 mm kadar aşyorsa bikorn uterus çizginin üstünde 5 mm'den daha fazla yukarıda apeks bulunuyorsa bu uterin septum olarak yorumlanmaktadır. Kesin teşhis uterus fundusunun konturlarının rahatlıkla görüldüğü L/S ile yapılır. Eğer fundus füzyon halindeyse teşhis septum, eğer fundusta derin bir yarıkla bölünme varsa teşhis bikorn uterus olarak yorumlanır. Onun için uterin septumlarda kesin teşhis için aynı anda gerçekleştirilen L/S ve H/S hala gold standart olup aynı anda tedavisinide gerçekleştirebilmektedir. Uterin septum eğer internal oşa kadar uzanıyorsa komplet olarak tanımlanır. Böyle malformasyonlar bazen vaginayıda bölen longitudinal septumla birlikte olabilir. Üreme performansı üzerine malformasyonların gerçek etkisi açısından hala şüpheler vardır. Tekrarlayan gebelik kayıpları genetik, çevresel, endokrin, enfeksiyöz, tombofili, immunolojik ve anatomik faktörler nedeni ile olabilir. İşte bu

anatomik faktörlerden bir uterin malformasyonlar olup tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadınların %12-15'inde görülür. Bazı araştırmacılar tekrarlayan gebelik kayıplarında en sık uterin anatomik faktörün septum olduğunu belirtmişlerdir.

Uterin malformasyonlara bağlı olarak üreme performansı düşmektedir hatta arkuat uterusun mevcudiyeti bile ikinci trimester kayıpları ve erken doğumları arttırdığını rapor edilmiştir. Bikorn uterus ile tekrarlayan düşük kayıplarının ilişkisi araştırıldığında tabii ki üreme problemi primer olarak azalan uterin kapasite ve uterin şekil ile ilişkilidir. Bu küçük uterin kavite servikal yetersizlik erken doğum ve malprezantasyon ile birliktedir ama normal uterin adele ile çevrili olduğundan dolayı kavitenin damarlanması bozulmamıştır. Bu yüzden bikorn uteruslar genellikle tekrarlayan düşük kayıpları ile birlikte değildir. Stephanson 1972'de tekrarlayan düşüğü olan kadınlar üzerinde yaptığı incelemede uterin septumun bikorn uterusu oranını 8/1 olarak bulmuştur. Uterin septumlar küçük olsa bile tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olurlar ama küçük septumlar büyük septumlardan daha az gebelik kayıplarına neden olduğu tahmin edilmektedir. Çalışmalar göstermiştir ki septumlu hastalarda %44.3 düşük %22.4 erken doğum riski ve %33 terminde doğum şansı olmaktadır. Üreme yetersizliğinin bu yüksek oranı sıklıkla ilk trimesterde bulunmaktadır. Düşüklerin potansiyel nedeni septal impilantasyondur.

Septal impilantasyon olasılığı ise septum boyutunun fonksiyonel kaviteye oranının artması ile artmaktadır. Bu müşadeler sonucunda septum impilantasyon için supoptimal bir yerleşim yeri olup erken gebelik kayıplarının yüksek sıklığında açıklayabilmektedir. Biliyoruz ki gebelik kayıplarının mekanizmasında uterin septum da damarlanma azalmış myometrial ve endometrial damarlar arasında ki ilişkiler değişmiş vede septumu örten endometriumda bezlerin sayısı silyalı ve silyasız hücrelerin oranı mikrovililerin sayısının azaldığını görmekteyiz. Bu gebeliğin gelişme fazına özellikle

implantasyondan sonra negatif yönde etkileyebilir ve de erken gebelik kayıplarına neden olabilir. Uterin septumlar 3 farklı fertilite durumu ile karşı karşıyadır. Tekrarlayan düşükü hastalar primer infertiliteden sıkıntı çeken hastalar ve IVF endikasyonu konan hastalar. Cerrahiden önce ve sonra canlı doğum oranlarında düşük oranlarında ve erken doğumda anlamlı farklılıklar olmuştur. H/S metroplasti tekrarlayan düşük öyküsü olan kadınlarda fertilite potansiyelini bozmamaktadır. Bilakis metroplasiden önce %88 düşük oranı %3 terimde doğum oranı varken metroplasiden sonra %14 düşük oranı %80 terimde doğum oranına ulaşıldığı görülmektedir. Primer infertil olan hastalarda da metroplasiden sonra %41 lere varan gebelik oranları rapor edilmiştir. Böylece primer infertil hastalarda septum varsa H/S tedavi profilaktif bir prosedür olarak uygulanmaktadır. Diğer taraftan IVF alınacak hastalarda da IVF almadan önce uterin septumun düzeltilmesi ile IVF sonuçlarının düzeldiği rapor edilmiştir. Uterin septumlu hastaların tedavisinde ana ve kesin endikasyon tekrarlayan düşük öyküsü veya fetal kayıp olup diğer endikasyonları arasında ise anormal uterin kanamalar ve dismenore gibi septumların birlikteliği de bulunmaktadır. H/S tekniğin girmesinden önce abdominal yoldan gerçekleştirilirken bugün daha az morbidite ile aynı etkinliği sağlayan H/S yöntemle gerçekleştirilmektedir. Burada teknik septumun H/S insize edilmesinden ibarettir. Ta ki kavitenin üst bölgesinde ostiumlar aynı anda görünebilecek

hale gelinceye kadar. Uterusu perfore etmek ve myometriumu zedelemekten ziyade septumdan küçük bir parça bırakmak daha iyidir. Hatta son zamanlarda Fedele ve arkadaşları H/S metroplasiden sonra septumun 1cm den daha az kaldığında üreme sonuçlarını bozmadığını ileri sürmüş ve ikinci H/S prosedüre de gerek kalmadığını söylemiştir. H/S metroplasi esnasında L/S rolü tartışmalıdır. Eğer cerrah kendini güvende ve rahat hissediyorsa ve de prosedürün kaydelerine uyuyorsa L/S ve USG ile monitoring zorunlu olamayabilir. Cerrahi sonuçlar postoparatif birkaç hafta sonra HSG ile Opis Histereskopla değerlendirilmelidir. Tekrarlayan prosedürler bazen gerekebilir. Bu işlem sırasında kanama aşırı sıvı yüklemesi uterin duvar perforsasyonu gibi komplikasyonlarda görülebilir.

Sonuç

H/S septum insizyonu hastaların üreme performansını anlamlı şekilde düzeltmektedir. Düşük öyküsü olan kadınlarda gebeliğin oluşmasında ters bir etkisi yoktur. Uterin septum infertilite faktörü gibi görülme de sekonder infertilitesi olan hastaların doğal gebeliklerinin gecikmesine neden olabilir. IVF ten H/S metroplasti önce eve götürülen bebek oranını arttıran bir işlemdir. Bu işlem ART hastalarında mümkün olduğu kadar minimal invaziv olarak gerçekleştirilmelidir. Cerrahinin emniyeti ve etkinliğinden dolayı H/S metroplasti IVF e başlamadan önce hatta diğer infertilite faktörleri olsa bile önerilmelidir.

Gonadotropinlere over yanıtı öngörülebilir mi?

Doç. Dr. Ahmet Zeki IŞIK
Özel Ankara Tüp Bebek Merkezi

VF uygulamalarında yaşa bağlı başarı azalması daha ziyade overlerdeki oositlerin kalite ve kantitelerindeki zaman içerisinde daha da belirginleşen düşüşe bağlanmaktadır. Geçtiğimiz 20 yıl zarfında over rezerv testleri olarak (ORT) adlandırılan bir seri test hangi hastanın over stimülasyonuna nasıl cevap vereceği ve gebe kalıp kalamayacağını öngörebilmek açısından dizayn edilmiştir.

Minimal invaziv ve güvenilir bir ORT bize kötü yanıtı, iyi yanıtı veya aşırı yanıtı ve hatta gebe kalıp kalamayacağını öngörebilmelidir.

Bu testlerden güncel olarak etkinlikleri tartışılan bazıları şunlardır, bazal antral follikül sayısı (AFC), bazal over volümü (BOV), Adetin 3 günü E2 (D3 E2), bazal FSH, bazal inhibin B seviyesi, klomifen sitrat challenge test (CCCT), exojen FSH over rezerv testi (EFORT), anti Müllerian hormon (AMH).

Bu testlerin bir çoğunu beraber kullanan matematik komplike modeller çoklu lojistik regresyon kullanılarak oluşturulmuştur. Yakın zamanlı randomize kontrollü çalışmalarda (ROC) bu modellerden yararlanılarak ORT etkinlikleri hem over yanıtını hem de gebeliği ve canlı doğumları öngörmeye kullanılmıştır.

Janet Kwee (1) ve arkadaşlarının değişik dizaynlarda yaptığı Hollanda orijinli iki ROC çalışmanın birincisinde; over rezervini öngörmeye aynı anda çoklu test yapılmasının ; AFC, EFORT inhibin B artışı, BOV , çoklu regresyon neticesi en etkin olduğu, kötü yanıtın belirlenmesinde tekli regresyon analizinde AMH, CCCT, bazal FSH ve AFC nin en etkin oldukları. Aşırı yanıt veren hastaların belirlenmesinde ise en etkin testin AFC olduğu. Gebe kalamamayı en etkin öngören testlerin ise CCCT, EFORT'da E2 artışı olduğu gösterilmiş ve AMH 'nın diğer testlerle benzer veya yakın etkinlikte olduğu ve günlük uygulamalar için en uygulanabilir test olduğu öne sürülmüştür.

İkinci çalışma ise (2) sonuç olarak elde edilen follikül sayısını baz almış, over yanıtının öngörülmesinde çoklu regresyon modeline göre en etkin grubun AFC, EFORT'ta inhibin B artışı ve BOV olduğunu, kötü yanıtta ise aynı ilk çalışmada olduğu gibi çoklu

regresyonun daha iyi model üretmediği ve tekli regresyon modelinde kötü yanıtı en iyi CCCT ve bazal FSH'nın belirlediği , aşırı yanıtı ise EFORT'ta inhibin B artışı ve AFC nin belirlediği ancak AFC'nin daha etkin olduğu çoklu regresyonun ilave katkıda bulunmadığı gösterilmiş ve AFC nin diğer komplike testlerle etkinliğinin aynı olduğu ve genel uygulamalar için yeterli olduğu ifade edilmiştir.

Çok yakın zamanlı Verhagen (3) ve arkadaşları tarafınca rapor edilen in vitro fertilizasyonda çok değişkenli over rezerv ve gebelik öngörme modellerinin analizinin yapıldığı meta analizde halen en iyi test olduğu düşünülen AFC ile diğer çoklu modeller karşılaştırılmış ve neticede elimizdeki verilerle günümüzde over yanıtının ve gebeliğin öngörülmesinde AFC dışında bir test yapılmasının savunulması mümkün görülmemiştir.

AFC 'nin 2 boyutlu transvajinal USG ile erken folliküler fazda ölçümü hem uygulaması kolay hem de güvenilir bir test olarak karşımıza çıkmaktadır. AFC ve hastanın yaş, BMI gibi değerleri de göz önüne alınarak yapılacak analizle en uygun protokolün seçilmesi gebelik sonuçlarını tam olarak öngöremese de hastanın gerekli yada gereksiz iptaller nedeniyle duyumsayacağı stresi minimuma indirecek ve etkin ovulasyon indüksiyonu tekniklerinin uygulanmasını sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Evaluation of anti-Müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. Janet Kwee, M.D.,a Roel Schats, M.D., Ph.D.,a Joseph McDonnell, M.Sc.,a Axel Themmen, Ph.D.,b Frank de Jong, Ph.D.,b and Cornelis Lambalk, M.D., Ph.D. Fertil Steril 2007
2. Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization Janet Kwee*1,2, Mariet E Elting1,3, Roel Schats1,2, Joseph McDonnell1,2 and Cornelis B Lambalk1,2 Reproductive Biology and Endocrinology 2007, 5:9
3. The accuracy of multivariate models predicting ovarian reserve and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis. Verhagen TE, Hendriks DJ, Bancsi LF, Mol BW, Broekmans FJ. Hum Reprod Update. 2008 Mar-Apr;14(2):95-100.

Pelvik ve over cerrahisinin over rezervine etkisi

Prof. Dr. Yılmaz ŞAHİN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Yardımcı Üreme Teknikleri Ünitesi

İnfertilite tedavisinde özellikle yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmelerle, modern toplumlarda evlilik yaşı ve çocuk sahibi olma yaşının da geciktirilmesiyle kadınların over rezervi gittikçe önem kazanmıştır. Over rezervi azalmış infertil kadınlarda yapılan İVF sikluslarında daha az gebelik oranları ve daha sık siklus iptalleri görülür. Over rezervinin tayini gebelik olasılığı hakkında bilgi verir, tedavinin gecikmemesi, doğru planlanması ve gerekiyorsa iptal edilerek maddi ve manevi zararların önlenmesini sağlar. Ayrıca ovulasyon indüksiyonu ve kontrollü ovarian hiperstimülasyon uygulamalarında amaçlanan sayıda folikül gelişiminin sağlanması ve ovaryan hiperstimülasyon sendromu gelişmesinin önlenmesi için uygun tedavi şeklinin ve ilaç dozunun belirlenmesinde kullanılır. Otuzbeş yaşın üzeri olan hastalar, yaştan bağımsız olarak açıklanamayan infertilite, ailede erken menopoz hikayesi, geçirilmiş pelvik ve over cerrahisi, sigara kullanımı, kemoterapi alan hastalar ve daha önce yardımcı üreme yöntemlerine kötü yanıt veren hastalarda over rezervi çok daha önemlidir. Over rezervini belirlemek için kadın yaşı, FSH, östradiol, İnhibin-B, AMH, ovarian volüm, antral follikiül sayısı, ovarian stromal kan akımı, klomifen sitrat challenge test, GnRH agonist stimülasyon testi ve ekzojen FSH ovaryan rezerv testi kullanılabilir.

Pelvik operasyonlar ve overe yapılan cerrahi girişimler:

Pelvik periton ve overde yüzeysel endometriozis odaklarının laparoskopik lazerle vaporizasyonu veya bipolar koagülasyonu,

Endometriomalarda laparoskopik kistektomi,

Nonendometriotik benign kistlerde (dermoid, seröz, müsinöz) kistektomi,

Bilateral laparoskopik tubal sterilizasyon,

Salpenjektomi (hidrops tuba, ektopik gebelik),

Myomektomi (laparoskopik veya laparotomi),

Uterin arter embolizasyonu,

Histerektomi,

PKOS da laparoskopik ovaryan dirilling,

Ooferektomi: over torsiyonu, tubaovaryan apse.

Bu cerrahi operasyonların bir kısmı over rezervini etkileyebilir. Bunların içinde endometriomaların laparoskopik çıkarılmasının overlerin üreme fonksiyonu üzerine etkileri en çok araştırma konusu olmuştur. Çalışmaların sonuçları aynı olmamakla birlikte bu çalışmaların çoğunda endometrioma için laparoskopik kistektomi sonrası over rezervi testleri ile over rezervinde azalma, İVF tedavisinde toplanan oosit sayısında azalma görülmüş fakat gebelik oranlarında azalma bulunmamıştır. Overdeki endometriomalar çıkarılırken overin stromasına zarar vermeden kist ile over dokusu arasındaki kli-vajı iyi bulup sadece kist duvarını çıkarmak, birlikte bir miktar da over dokusu çıkarmamak gerekir. Kistektomi sonrası hemostaz yapılırken koagülasyon sırasında over dokusu harabiyeti yapmamak en önemli prensip olmalıdır. Overin kanlanmasını sağlayan arteria ovarika ve uterin arterden ligamentum ovarii proprium ile birlikte gelen anastomozlara yapılan travma, koagülasyonlar overin kanlanmasını bozarak over rezervini azaltabilir. Tüm pelvik ve over cerrahilerinde overin kanlanmasına zarar vermemek amaçlanmalıdır.

POF (Premature Ovarian Failure)

Cem FIÇICIOĞLU, Prof of Ob & Gyn
Yeditepe University Hospital

POF is the cessation of menses resulting from gonad failure before age of 40 years. This is characterized by a hypergonadotrophic hypoenestrogenic status and by oligo or amenorrhea. Premature ovarian failure (POF) is a mysterious disorder. It is not even clear that this is the best term to describe the condition. Other terms that have been used are premature menopause, hypergonadotropic amenorrhea, hypergonadotropic hypogonadism, and ovarian insufficiency.

POF is not a rare condition: its incidence is estimated to be as great as 1 in 100 by age 40 years and 1 in 1000 by age 30 years. Because women in western countries tend to delay childbearing until their third or fourth decade, POF is frequently diagnosed in women who have not managed to conceive but who still desire to have a baby. Initially, POF was considered irreversible (Goldenberg *et al.*, 1973). *However, subsequent studies enforced the idea of intermittent ovarian function in karyotypically normal ovarian failure* (Rebar and Connolly, 1990). Numerous reports have declared that pregnancy can occur in POF patients either spontaneously or after treatment.

Menopause is defined as “permanent cessation of menses; termination of the menstrual life” (1). It normally occurs at an average age of 50 years. Formerly known as premature menopause, the disorder “POF” now generally describes a syndrome consisting of amenorrhea, elevated menopausal level gonadotropins, and sex steroid (i.e., estrogen [E]) deficiency in women less than 40 years old. At one time it was believed that an FSH level in the menopausal range was *prima facie* evidence of ovarian follicle depletion, equivalent to irreversible and permanent cessation of ovarian function (3), resulting in use of the term premature menopause.

We now know that ovarian “failure” does not mean permanent cessation of ovarian function. Rather, approximately 50% of young women with this condition experience intermittent and unpredictable ovarian function that can continue for many years.

Thus, the term POF is medically inaccurate, misleading to patients, and for many patients both offensive and psychologically hurtful. The term hypergonadotropic amenorrhea is more accurate.

Functional Classification of Premature Ovarian Failure

A. Ovarian follicle depletion

- a) Decreased reserve
 - Pure gonadal dysgenesis
 - Thymic hypo/aplasia
 - Idiopathic
- b) Accelerated atresia
 - X-related (Turner synd)
 - FMR-1 gene mutation
 - Galactosemia
 - Toxins
 - Iatrogenic
 - Viral oophoritis
 - Ataxia telangiectasia
 - Idiopathic

B. Ovarian follicle dysfunction

- a) Steroidogenic enzyme defects
 - 17 α hydroxylase deficiency
 - 17-20 desmolase deficiency
 - Aromatase deficiency
- b) Autoimmunity
 - Lymphocytic oophoritis
 - Gonadotropin receptor antibodies?
- c) Signal defects
 - Abnormal gonadotropin receptor
 - Abnormal G protein signaling
- d) Specific genetic defects
 - Blepharophimosis-epicanthus-ptosis syndrome
- e) Idiopathic
 - Resistant ovary syndrome

Autoimmunity was first postulated as a cause of primary hypogonadism when it was noted that some women with adrenal insufficiency also had ovarian insufficiency. These women include many with the type I and type II syndromes of polyglandular autoimmune failure, which are associated with autoantibodies to multiple endocrine and other organs. There is strong histologic evidence that premature ovarian failure, when it occurs in association with adrenal autoimmunity, is a specific entity mediated by an intense lymphocytic infiltration of thecal cells. In this disorder, primordial follicles are spared, so theoretically ovarian function might be restored if a safe and effective immunosuppressive regimen could be developed. The frequency of autoimmune POF among women with primary hypogonadism who do not have coexisting adrenal failure is not known.

Recently, there has been evidence to suggest that POF might be an autoimmune disease. Many authors have reported the presence of autoantibodies to ovarian tissues as well as other organ tissues. *POF was found* to coincide with some endocrinopathies of known autoimmune origin. *These* observations, together with some anecdotal reports, suggested that corticosteroids could play a role in restoring ovarian function in some patients with POF.

Chemotherapy and radiotherapy are not only used for the treatment of malignant diseases. In various collagen vascular diseases such as Lupus nephritis and glomerulonephritis high dose cyclophosphamide is being used. For hematologic disease such as sickle cell anemia, stem cell transplantation is used sometimes, and patient receive high dose cyclophosphamide for pre-conditioning. Also, thousands of women are sterilized due radical surgery for benign ovarian diseases or because of prophylactic oophorectomy.

The most common cancer in reproductive age women is breast cancer. At an average age of 40, administration of CMF (Cyclophosphamide+Methotrexate+5-FU) and AC (Adriamycin + Cyclophosphamide) result in amenorrhea in 77% and 38% of patients followed up 1 year after chemo. These number only indicate the tip of the iceberg since many more will suffer from premature menopause in longer follow up, and many of those who regain menstruation will have low ovarian reserve.

Laboratory Evaluation

It has been recommend karyotype in al POF. Parity or age does not rule out karyotype abnormalities even though the incidence is low in 2ndary amenorrhea. May be helpful to look for associated abnormalities (Turner) or Y bearing chromosome.

TFT, thyroid & adrenal antibodies are recommended too. Ovarian antibodies have no proven benefit. Fragile X testing if family history of POF, MMR, Ataxia, Tremor etc.

Treatment of POF

Different protocols of therapy were proposed, including clomiphene citrate, *oestrogens*, oral contraceptives, *danazol*, *gonadotrophins*, gonadotrophin-releasing hormone analogues, corticosteroids or even *hypophysectomy*. Overall, 6.3% of women in these reports became pregnant, with a favourable outcome in most cases.

The aim of a study was to evaluate the hypothesis that in women affected by POF, pretreatment with Es, inducing a decrease in gonadotropin levels, may improve the results of ovarian stimulation.

The ovulation rate in group 1 (8/25; 32%) was significantly higher than in group 2 (0/25; 0%) (*P.005*). Obviously, the pregnancy rate (PR) in group 1 was also higher than in group 2. This study demonstrated that in women affected by POF, pretreatment with Es improved both ovulation rate and PR after ovulation induction.

The rationale for this study was based on the hypothesis that chronically high gonadotropin levels in patients with POF down-regulate granulosa-cell FSH receptors, so that the remaining follicles become refractory to exogenous stimulation.

According to their hypothesis, the administration of Es suppresses FSH serum levels and allows the restoration of FSH receptors in remnant follicles. This, in turn, may restore ovarian responsiveness to exogenous FSH administration. An additional mechanism for explaining the positive effect of Es on ovulation induction results is that exogenous Es may enhance the stimulatory effect of FSH on granulosa-cell FSH receptors. Moreover, some experimental data suggest that EE treatment, as well as regenerating ovarian FSH receptors, may enhance the binding of FSH to its receptors.

Many reports have suggested the role of autoimmunity in POF. The assumption that POF may be an autoimmune disease is based on many observations. Firstly, it is associated with other endocrinopathies with known autoimmune causes, such as Addison's disease, thyroiditis and myasthenia gravis. *Secondly, the* high prevalence of autoantibodies in POF patients. *Thirdly, changes have been reported* in peripheral lymphocyte subsets in POF. Finally, the presence of lymphocytes and plasma cells has been reported around developing follicles in ovarian biopsies.

This study was concerned with the possible effect of corticosteroid therapy in managing idiopathic POF. The possible role of corticosteroids might be through a direct antiinflammatory effect on macrophages involved in destruction of developing follicles or inhibitory effect on cell-mediated or humoral response. This might restore the ovarian reserve of follicles, which is then reflected in the success of ovulation induction.

The combination of corticosteroids with pituitary suppression followed by ovarian stimulation with gonadotrophin seemed beneficial in restoring ovarian function in patients with idiopathic POF and normal karyotype.

Van Kasteren *et al.* (1999) found corticosteroids ineffective. They concluded that the results of this study do not support the hypothesis that corticosteroids can improve ovarian responsiveness to exogenous gonadotropins in patients with idiopathic POF.

Three women aged 34–38 years, who were using HRT for secondary amenorrhea and POF, were studied.

Treatment consisted of at least 9 months of 800 mg of PTX combined with 1,000 IU of Vit.E daily.

No side effects were observed. The endometrial thickness in all three patients improved significantly as did echogenicity and vascularization. Embryo implantation occurred, and two of them became pregnant. One of the two women gave birth to a normal baby, and the other had a miscarriage at 7 weeks of amenorrhea because of untimely HRT cessation.

The use of combined PTX-Vit.E might be a new physiologic approach to the treatment of women with POF and uterine resistance to HRT. We postulate that this antioxidant treatment reduces subepithelial fibrosis, increases endometrial thickness, and therefore circumvents uterine hormonal resistance. However, further clinical and experimental studies are necessary to clarify the precise mechanism of action of combined PTX-Vit.E in this pathology.

In conclusion, etiologic treatment such as combined PTX-Vit.E is a solution for endometrial resistance to HRT with physiologic serum E2 levels in women with POF who request oocyte donation.

In Conclusion

Young women who develop spontaneous POF have unique needs that require special care. The condition differs from normal menopause in several important ways. These patients benefit greatly from an integrated approach involving a solid and ongoing relationship with sensitive and well-informed clinicians.

Women with POF are relieved to learn that their chance of subsequent spontaneous conception is about 5%–10%, not zero (60). It is frustrating, however, that there are no proven therapies to improve ovarian function and increase this rate. The occult ovarian function that occurs is intermittent and unpredictable; therefore it is useless to attempt to time intercourse to improve conception rates. Those interested in conception should attempt to have coitus two or three times a week so sperm will be present should one of these unpredictable ovulations occur.

Hormone replacement therapy or use of OC as described will not prevent conception. To avoid prolonged fetal exposure to exogenous sex steroids, patients should keep a menstrual calendar and get a pregnancy test as soon as a menstrual period is late. Once endocrine and emotional health issues relating to POF are satisfactorily addressed, couples are ready to move forward to make decisions about reproduction. Sufficient time needs to be given for grieving and emotional healing after couples receive the diagnosis of POF before making a decision about alternative family building options, such as donor egg IVF. Other options include childfree living for a while in the hopes of achieving a spontaneous pregnancy, choosing a life without children for the long term, adoption, or embryo donation. Unproven treatments should be avoided because they set patients up for failure. They also carry a real risk of interfering with a spontaneous conception that would have occurred had the system not been perturbed by the unproven intervention.

References

1. A Badawy, H Goda, A Ragab. Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double-blind trial. *RBM Online* 2007;15(2):215-219
2. van Kasteren YM. Corticosteroids do not influence ovarian responsiveness to gonadotropins in patients with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 1999;71 (1):90-95
3. Konirsch LH. Successful pregnancies after combined pentoxifylline-tocopherol treatment in women with premature ovarian failure who are resistant to hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2003;79 (2):439-441
4. Nelson, LM, Covington, SN, Rebar, RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril* 2005;83:1327–32.
5. Tartagni, M, Cicinelli, E, De Pergola, G. Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2007;87:858 – 61.
6. Ferrari S, Di Puppo F, Persico P, Ferrari A. Premature ovarian failure in suspected Whipple's Disease. *Fertil Steril* 2007;88:1676.e13–4.

IVM-patient selection and results

Prof. Dr. Timur GÜRGAN

Hacettepe University, Faculty of Medicine, Dept of Ob&Gyn, Reproductive Endocrinology and IVF Unit, Ankara

There are many disadvantages of assisted reproductive technology treatment. First of them is the high cost. The second one is that current ovarian stimulation protocols, though they last fewer days after the introduction of gonadotropin-releasing hormone antagonists, are still not patient-friendly. The other one is that the patients receive injections and undergo several blood samples and transvaginal ultrasound scans. Besides these, especially in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS) the development of several follicles is associated with a high risk of ovarian hyperstimulation syndrome. In addition, gonadotropin therapy in IVF may have long term effects on children born and women health (such as cancer) The high steroid hormone levels during ovarian stimulation may cause low implantation rate. In order to deal with these disadvantages, immature oocyte retrieval from unstimulated ovaries in combination with in vitro maturation (IVM) and fertilization is a feasible alternative for the management of infertile couples especially for PCOS patients. Benefits of IVM include simple and less time consuming protocols, no or minimal use of fertility drugs, and reduced cost of treatment. On the other hand, ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) risk is entirely avoided. The first IVM of human oocytes was reported in 1965, while the first fertilization of in vitro matured oocytes was reported in 1966 by the same authors (1). Thereafter the first birth was achieved in 1983 (2). Since then, infertile women with polycystic ovaries or PCOS form the main category of patients in whom IVM applied for clinical purposes (3). In vitro maturation also has been used in women with regular menstrual cycles and normal appearing ovaries. It also appears reasonable to avoid gonadotropin therapy in women whose infertility is based solely on a male factor or in previously fertile women who had a tubal ligation and desire to conceive again. In vitro maturation has been applied, although on a smaller scale, to other specialized groups of patients. One small case series described the successful use of IVM in COH-IVF

poor responders. They achieved clinical pregnancy and implantation rates of 37.5% and 20%, respectively (4). IVM has also been used in high responders undergoing IVF who were at risk for OHSS (5). Collecting immature oocytes from unstimulated ovaries for the purpose of oocyte donation is another indication for IVM. With appropriate selection of women with ultrasound-only polycystic ovaries or women with the polycystic ovary syndrome, the pregnancy rates of the recipients are comparable (6). Although recent studies have shown increased pregnancy and implantation rates, the pregnancy rate after IVM of oocytes is low. The implantation and clinical pregnancy rates in patients with PCO or PCOS were reported in between 6.9-27.2%, and 20.0-53.8%, respectively (7). The abortion rate, gestational age and birth weight at delivery, and obstetric complications of pregnancies conceived by IVM-ET in women with PCOS were comparable with those of other women with PCOS being treated by conventional IVF-ET (8). In vitro maturation of oocytes for assisted reproduction in human beings still is undergoing refinement but currently is providing efficacy and safety outcome comparable to that of traditional IVF in recent selected studies.

References

1. Jurema MW, Nogueira D: In vitro maturation of human oocytes for assisted reproduction. *Fertil Steril* 2006;86:1277-1291.
2. Veeck LL, Wortham JW, Jr., Witmyer J, Sandow BA, Acosta AA, Garcia JE, Jones GS, Jones HW, Jr.: Maturation and fertilization of morphologically immature human oocytes in a program of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1983;39:594-602.
3. Papanikolaou EG, Platteau P, Albano C, Nogueira D, Cortvrindt R, Devroey P, Smits J: Immature oocyte in-vitro maturation: clinical aspects. *Reprod Biomed Online* 2005;10:587-592.
4. Liu J, Lu G, Qian Y, Mao Y, Ding W: Pregnancies and births achieved from in vitro matured oocytes retrieved from poor responders undergoing stimulation in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2003;80:447-449.

5. Coskun S, Jaroudi KA, Hollanders JM, Atared AM, Roca GL: Recovery and maturation of immature oocytes in patients at risk for ovarian hyperstimulation syndrome. J Assist Reprod Genet 1998;15:372-377.
6. Holzer H, Scharf E, Chian RC, Demirtas E, Buckett W, Tan SL: In vitro maturation of oocytes collected from unstimulated ovaries for oocyte donation. Fertil Steril 2007;(Article in press)
7. Chian RC, Buckett WM, Tan SL: In-vitro maturation of human oocytes. Reprod Biomed Online 2004;8:148-166.
8. Son WY, Lee SY, Yoon SH, Lim JH: Pregnancies and deliveries after transfer of human blastocysts derived from in vitro matured oocytes in in vitro maturation cycles. Fertil Steril 2007; (Article in press).

Yardımcı üreme teknikleri için genetik danışma gerekli midir?

Prof. Dr. Ferda ÖZKINAY

EÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genetik Bilim Dalı, EÜTF Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) son yıllarda birçok infertil çiftin çocuk sahibi olmalarını sağlamıştır. Yardımcı üreme teknikleri kullanılarak 1978 yılında dünyaya gelen ilk bebekten bu yana, bu teknikler yardımı ile bir milyon bebeğin doğduğu tahmin edilmektedir. İnfertilite ve üreme ile ilgili genetik riskler toplumlarda giderek artmaktadır. Günümüzde toplumların birçoğunda infertilite halk sağlığı problemi olarak kabul edilmekte ve her 6 çiftten birinin infertilite problemi olduğu görülmektedir.

İnfertilite konusunda çalışan sağlık kuruluşlarının amacı büyük çoğunluğu genetik kökenli olan üreme problemi olan çiftlerin sorunlarına çözüm bulmaya yardım etmektir. Bu çiftlerin önemli bir kısmında yardımcı üreme teknikleri kullanılır. Ancak son yıllarda yardımcı üreme teknikleri normal üreme yeteneğine sahip olup da genetik hastalıklı çocuk doğurma riski içinde olan çiftlerde, hatta ilk çocuğunu hastalıktan kurtarmak için uygun genetik yapıya sahip çocuk olmasını sağlama da yaygın olarak kullanılmaktadır.

UNESCO'nun PGT üzerine raporunda YÜT çocuk sahibi olmayı, PGD sağlıklı çocuk sahibi olmayı, PGD/HLA tipleme sağlığı ve faydalı çocuk sahibi olmayı hedefler denilmekte ise de HLA uygun çocuk için PGT etik açıdan tartışılmaktadır.

Genetik faktörlerin infertilite etiyolojisinde önemli bir yeri olduğu için, uygulamaların bir kısmı genetik hastalıkları önlemek için olduğundan ve YÜT işleminin uygulamasında genetik riskler olabileceğinden genetik danışma işlemin ayrılmaz bir parçasıdır.

YÜT uygulamalarında genetik danışmanlık verecek kişinin üreme endokrinolojisi ve genetiği konusunda bilgi ve deneyimi olan, hem aileyi hem de YÜT uygulamasını yapacak olan ekibi bilgilendirebilecek, çiftlerde ortaya çıkabilecek psiko-sosyal konuları da dikkate alan bir genetik uzmanı olması gerekir. YÜT uygulaması yapılacak olan çiftlerin bazıları genetik hastalıklar açısından en yüksek risk grubuna girmektedir. Özellikle bu grupların genetik danışma ihtiyacı daha belirgindir.

YÜT tekniklerinin uygulanmasında genetik danışma, gelişen genetik teknolojiye paralel olarak giderek önem kazanmaktadır. Bu durumu dikkate alan Avrupa İnsan Genetiği (European Societes of Human Genetics) ve Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji (European Societes of Human Reproduction and Embriyoloji) YÜT ve genetik danışma ile ilgili rehberler yayınlamıştır. Bu rehberlerde infertil çiftlerde genetik etiyolojik faktörler için hangi durumlarda neler yapılması gerektiği, YÜT teknikleri uygulamalarında ve preimplantasyon genetik tanıda (PGT) genetik danışmada dikkate alınacak noktalar ayrıntılı olarak anlatılmaktadır.

YÜT uygulamalarında çiftlerin karşılaşabilecekleri genetik danışma gerektiren genetik problemler erkek inferilitesi, kadın inferilitesi, tekrarlayan düşükler, İntrsitoplazmik sperm injeksiyon (ICSI) işlemi ile ilgili riskler, PGD endikasyonu olan genetik riskler olabilir. Donör kullanımının olduğu ülkelerde bu uygulama ile ilgili genetik risklerde dikkate alınır.

Erkek infertilitesi, YÜT ve genetik danışma

İlk YÜT uygulamalarında daha çok çalışmalar kadın infertilitesi ile ilgili iken özellikle ICSI işleminin uygulanmaya başlamasından sonra dikkatler erkek infertilitesi üzerine yoğunlaşmıştır. Batı toplumlarında erkeklerin %15-20 sinin infertil olduğu görülmektedir. İnfertil erkeklerin bir kısmında etiyoloji tüm çabalara karşın anlaşılamayabilir. Bu grup idiyopatik infertil olarak adlandırılır. Erkek infertilitesinde önemli genetik risk taşıyan, nisbeten sık nedenler, nonobstrüktif azospermi (NOA), obsrükatif azospermi ve dengeli kromozomal translokasyon taşıyıcılığıdır.

NOA olanlarda ensık neden kromozomal bozukluklar ve Y mikrodelsyonudur. Kromozomal bozuklukların başında Klinefelter sendromu 47,XXY gelmektedir. NOA olgularının %15 inde kromozomal bozukluk % 15 inde de Y mikrodelsyonu olduğu belirtilmektedir. 47,XXY. ICSI işlemi sırasında Y mikrodelsyonu aynen çocuğa geçmektedir. Azospermik olgulara YÜT uygulaması öncesi mutlaka

karyotip çalışması önerilmelidir. YÜT öncesi infertilite olan çiftlerde normozoospermik olanlara bile kromozm çalışmasının önerilmesi gerektiğini bunlarda da 47,XXY bulma olasılığı olduğunu ileri sürenler de vardır. Dengeli translokasyon taşıyıcılığı durumunda PGT önerilmektedir.

Obstrüktif azospermilerde baksedilen kromozom bozukluğu ve Y kromozomu mikrolelesyonu yoktur. Bu gruba giren konjenital bilateral vas deferens yokluğu (CAVD) olanların %80 olasılıkla kistik fibrozis mutasyonlarını taşıma olasılığı vardır. Tek taraflı CAVD olgularında kistik fibrozis mutasyonu bulunma olasılığı %43 dür. Eğer kistik fibrozis mutasyonu saptanmış ise eşinde kistik fibrozis mutasyonu aranmalıdır. Eşinde de kistik fibrozis mutasyonu taşıyıcılığı bulunması durumunda bebek %25 oranında bu hastalığın riskini taşıyacaktır.

Oligospermilerde kromozom bozukluğu riski %2, Y kromozomu mikrolelesyonu sıklığı ise 1/5-6 olarak verilmektedir. Bunların dışın Noonan sendromu, miyotonik distrofi Kalman sendromu, parsiyel androjen duyarsızlığı sendromu, , adult polikistik böbrek hastalığı, İmmotil silia sendromları da erkekte infertilite nedenidir.

Kadın infertilitesi, YÜT ve genetik danışma

Erkek infertilitesine göre genetik nedenler daha az sıklıktadır. Genetik etiyolojide tek gen hastalıkları veya polikistik over gibi multigenik hastalıklar rol oynayabilir. Prematur ovarian yetmezlik olan hastalıklarda kromozom analizi, fragil-X mutasyonu taşıyıcılığı istenmesi gereken tetkiklerdir. Kistik fibrozis mutasyonları LH ve FSH reseptöründe defektler daha nadir olarak görülür.

Tekrarlayan düşükler nedeniyle YÜT uygulamasında genetik danışma

İki ve daha fazla düşüğü olanlarda ilk araştırılması gereken dengeli kromozomal translokasyon taşıyıcılığıdır. Bu grup çiftlerde dengeli taşıyıcılık olma olasılığı %5-6 gibi topluma göre belirgin yüksektir. Cinsiyet kromozomları bozukluğu açısından bazı mozaiklik durumları da tekrarlayan düşüklerle ve IVF başarısızlıklarına neden olabilir. Translokasyon taşıyıcısı olan çiftlerde PGT başarıyı arttırmaktadır.

Preimplantasyon genetik tanı ve genetik danışma

Preimplantasyon genetik tanı kromozomal anormal riski olanlar ve tek gen hastalığı riski olanlar için olmak üzere başlıca iki risk grubu için uygulanır. Bunun dışında YÜT tekhiği uygulanacak

çiftlerde preimplantasyon genetik tarama yapılabilmekte ise de yararları ile ilgili tartışmalar halen sürmektedir.

Dengeli kromozomal translokasyon taşıyıcıları için PGT öncesi özel kromozom bölgeleri için prob düzenlenmesi ve ön çalışma gerekebilir ve bu zaman alabilir. Tek gen hastalıklarından X'e bağlı kalıtılanların bazılarında cinsiyet tayini için PGT uygulaması gerekebilmektedir. PGT genetik danışmasında işlemlerdeki hata payı (özellikle tek gen hastalıklarında allel drop out) anlatılmalı, prenatal tanı önerilmeli, prenatal tanının da riskleri anlatılmalıdır.

YÜT teknikleri uygulaması sonrası ortaya çıkma olasılığı olan doğumsal defektler için genetik danışma.

Son zamanlarda yapılan bazı yayınlar ICSI uygulamalarda bebeklerde bazı risklerin arttığını göstermektedir. Normal popülasyonda %0.25 -0.5 cinsiyet kromozomu anomalisi riski, ICSI bebeklerinde %1 oranına çıkmaktadır. Bazı yayınlarda kardiyovasküler, ürogenital malformasyonların ve kromozom bozukluklarının popülasyon riskinin iki katına çıktığı bildirilmektedir. ICSI bebeklerinde ürogenital anomlilerden özellikle hipospadias görülme sıklığının artması dikkat çekicidir. Birçok merkez YÜT uygulamaları sonucu doğan bebeklerin uzun süreli sağlık izlemine yapmaktadır. Bu çalışmalar sonucu gelecekte uygulama sonuçlarının daha doğru ve açık bir şekilde anlaşılması mümkün olacaktır.

ART & adverse pregnancy outcomes

Catherine RACOWSKY, PhD, HCLD

Department of Obstetrics & Gynecology, Brigham & Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

The success of an ART procedure is typically measured by the baby take-home rate, whether this is defined as the number of deliveries according to the number of cycles initiated, the number of egg retrievals, or the number of embryo transfers. However, mounting evidence indicates that critical attention should be paid not only to this outcome measure, but also to the health of the children born (reviewed by [1]). While most ART neonates appear normal, several recent studies emphasize an increased risk for adverse pregnancy outcomes compared with those of non-ART conceived pregnancies (reviewed by [2]). Particular attention has focused on the increased rates of perinatal complications of singleton pregnancies, including small for gestational age infants, preterm delivery and perinatal mortality, in addition to maternal complications [3-5]. Evidence is also accumulating that there are increased risks of syndromes involving epigenetic alterations in children born from ART [6, 7].

The etiologies underlying the increased risks to ART pregnancies are unknown. In this lecture, we will consider the critical question of whether we are doing harm when treating infertility patients with ART, versus whether the ART treatments *per se* cause the adverse outcomes. To address this question, we will consider 1) possible causes underlying these adverse outcomes; 2) the challenges relevant to risk assessments; 3) current knowledge regarding the absolute risks involved; 4) recommendations for counseling patients undergoing ART; and 5) the current gaps in our knowledge as to whether ART-associated adverse outcomes are being caused by the technologies themselves.

Possible Causes of Adverse Outcomes from ART

There are numerous possible causes of adverse events associated with ART, including ovarian stimulation-related effects, culture-induced phenomena and unidentified contributions from the parents of gamete origin. Controlled ovarian

stimulation rescues oocytes that would otherwise undergo atresia, raising questions regarding the developmental competency of these oocytes compared with those ovulated from the dominant follicle during the natural cycle. Of note, pregnancies resulting from gonadotropin-stimulation in CD1 mice have embryos and implantation sites of reduced size, delayed implantation and prolonged gestations (8). Consistent with gonadotropin-induced perturbations to placental development, deliveries following transfer of thawed human embryos were less likely to be pre-term than those arising from fresh transfers (9). Possible culture-induced effects encompass a wide variety of variables, including the culture system itself (e.g. dishes, gas phase, embryo density and co-culture with granulosa cells), and the type of culture medium used. In support of the latter, there was a significant association between the hCG level on day 15 of pregnancy and the medium type used (10).

Challenges to Identifying Underlying Causes of Adverse Outcomes

A wide range of challenges exist when trying to identify whether adverse outcomes are associated with ART and what the underlying causes may be. These challenges relate to study design issues involving the type of study (prospective, retrospective, multi-center or meta-analyses), the unit of analysis (e.g. the woman, the man, the couple etc., and whether singletons, twins or triplets were assessed), and the effect of the analytical unit on outcome (e.g. a woman with one adverse outcome is twice as likely to repeat such an outcome than a woman with a healthy outcome). In addition, separating possible influence of underlying reproductive pathologies inherent to the infertile couple, from effects associated with the pharmaceutical agents used for ovarian stimulation and/or the *in vitro* technologies *per se* is critically important.

Current Knowledge Regarding Risks

Despite the challenges discussed above, the balance of published data (11-21) indicates the following:

- 1) Known inheritable genetic abnormalities (e.g. aneuploid oocytes or sperm, translocations and cystic fibrosis mutations etc) clearly impact ART outcomes.
- 2) Multiple gestations are responsible for most of the adverse outcomes associated with ART, including perinatal risks (perinatal mortality, preterm delivery, low birth and very low birth weights for gestational age) and maternal risks (including gestational diabetes, placenta previa, preeclampsia). However, when controlling for the number of fetuses, interestingly, the risks of most of these adverse outcomes generally disappear. Infact, ART twins fare no worse than twins conceived either from gonadotropin-IUI or naturally.
- 3) Singletons conceived from ART are at increased risk for a variety of adverse conditions (e.g. premature delivery, low birth weights etc.) compared with those conceived from non-IVF fertility treatment or following natural conception. Whether these associations relate to adverse effects of the ART technologies is unknown. However, surviving singletons in the setting of vanishing twins are at increased risk for small-for-gestational age, and this risk increases with increasing gestational age at the time of vanishing. Since a proportion of ART singleton deliveries undoubtedly arise from vanishing twin pregnancies, it is likely, therefore, that at least some of the the increased perinatal risk to singletons are due to the vanishing twin phenomenon.
- 4) Although ICSI has been associated with a modest increased risk of malformation, which remained in subgroup analyses of singleton births and major malformations, it appears that these associations are unrelated to the ICSI-procedure itself. Likewise, the increased risks of chromosomal abnormalities in children conceived from ICSI are likely due to paternal genetic abnormalities.
- 5) There is mounting evidence that ART may be associated with an increased risk of imprinting defects. Such defects involve differential DNA methylation or histone deacetylation which, in turn, causes expression of only 1 of the 2 inherited alleles for a particular gene. Such defects in imprinting may cause either over- or under-

expression of certain genes, leading to specific syndromes such as Beckwith-Weidemann syndrome and Angelman syndrome and to cancers such as retinoblastoma. The incidence of each of these imprinting disorders in children born from ART appears to be higher than background, although it is important to stress that the relative risks are inferred from small case studies and the absolute risk of such conditions remain very low. To date, there is no direct evidence in the human that any laboratory intervention, including the day of embryo transfer, is responsible for the apparent increased incidence of the imprinting disorders associated with ART. Indeed, in a recent review of the national Beckwith-Weidemann registry, Chang et al (2005) concluded that the only common variable among the index cases was the use of ovarian stimulation [32]. However, studies with mouse indicate that gene expression can be perturbed by the culture conditions [33], and that genes regulating protein synthesis and cell proliferation are differentially expressed depending upon the medium used for culture.

- 6) The incidence of neurological problems in ART children (e.g. cerebral palsy) appears to be related to the relatively high incidence of prematurity in this population, rather than to the technologies per se. However, in-vitro derived mice exhibit specific behavioral alterations in anxiety/locomotor activity and spatial memory, compared with those derived from in vivo fertilization. Such observations indicate that continued follow-up studies of ART child development are warranted.

Patient Counseling

It is recommended that patients are counseled regarding the potential risks to having an adverse outcome from ART, and the possible etiologies underlying these risks and our current knowledge considered. The congenital and chromosomal risks should be enumerated against the likelihood of occurrence and frequency versus spontaneously conceived children, with a review given of the possible etiologies, with a clear statement made that distinctions drawn among parents of origin, ovarian stimulation and the ART technology per se remain to be resolved. The discussion should also include: a) a possible need for closer gestational surveillance; b) the small increased risk to antenatal and neonatal problems; and c) that very rare disorders appear to occur at an increased frequency in ART children, but that the absolute risk is still very small.

Gaps in Our Knowledge

The etiologies of many of the adverse outcomes in ART remain to be resolved. It is critical to tease out the relative contributions of infertility versus treatment-related issues (e.g. ART for tubal ligation versus for disease-related reasons). Furthermore, it is critical to link lab technology data with perinatal and birth, infant and child health outcome data. Indeed, it is relevant to extrapolate the Barker Hypothesis back to the moment of fertilization and then through preimplantation development in vitro in order to decipher what role, if any, the ART technologies may play in any adverse outcomes associated with ART.

References

- Reddy U, Wapner R, Rebar R, Tasca R. Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstetrics and Gynecology* 2007;109(4):967-77.
- Wright V, Chang J, Jeng G, Chen M, Macaluso M. Assisted reproductive technology surveillance-United States, 2004. *CDC MMR Surveillance Summaries* 2007;56(SS06):1-22.
- Helmerhorst F, Perquin D, Donker D, Keirse M. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004;328:261-65.
- Jackson R, Gibson K, Wu Y, Croughan M. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology* 2004;103:552-63.
- Van Montfoort A, Fiddelers A, Janssen J, et al. In unselected patients, elective single embryo transfer prevents all multiples, but results in significantly lower pregnancy rates compared with double embryo transfer: a randomized controlled trial. *Human Reproduction* 2006;21:338-43.
- Niemitz E, Feinberg A. Epigenetics and assisted reproductive technologies: A call for investigation. *American Journal of Human Genetics* 2004;74:599-609.
- Jacob S, Moley K. Gametes and embryo epigenetic reprogramming affect developmental outcome: Implication for assisted reproductive technologies. *Pediatric Research* 2005;58:437-46.
- Sibug RM, de Koning J, Tijssen AM, de Ruiter MC, de Kloet ER, Helmerhorst FM. Urinary gonadotropins but not recombinant gonadotropins reduce expression of VEGF120 and its receptors flt-1 and flk-1 in the mouse uterus during the peri-implantation period. *Hum Reprod* 2005;20(3):649-56.
- Wennerholm UB, Hamberger L, Nilsson L, Wennergren M, Wikland M, Bergh C. Obstetric and perinatal outcome of children conceived from cryopreserved embryos. *Hum Reprod* 1997;12(8):1819-25.
- Orasanu B, Jackson KV, Racowsky C. Effects of culture medium on hCG concentrations and their value in predicting IVF outcome. *Reprod Biomed Online* 2006;12:590-98.
- Van Voorhis BJ. Outcomes from Assisted Reproductive Technology. *Obstet Gynecol* 2006;107:183-200.
- Sutcliffe AG, Bonduelle M, Taylor BW. To the editor. *N Engl J Med* 2002;347:1450.
- Hansen M, Bower C, Milne E, et al. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects – a systematic review. *Hum Reprod* 2004;20:328-38.
- Zhu JL, Basso O, Obel C, et al. Infertility, infertility treatment and congenital malformations: Danish national birth cohort. *BMJ* 2006;333:679.
- Olson CK, Keppler-Noreuil KM, Romitti PA, et al. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. *Fertil Steril* 2005;84:1308-15.
- Maher ER. Imprinting and assisted reproductive technology. *Hum Mol Genet* 2005;14:R133-R138.
- DeBaun MR, Niemitz EL, Feinberg AP. Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann Syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *Am J Hum Genet* 2003;72:156-60.
- Niemitz EL, Feinberg AP. Epigenetics and assisted reproductive technology: a call for investigation. *Am J Hum Genet* 2004;74:599-603.
- Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JR, et al. Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilization. *Lancet* 2003;361:273-4.
- Bradbury BD, Jick H. In vitro fertilization and childhood retinoblastoma. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:209-11.
- McGovern PG, Llorens AJ, Skurnick JH, et al. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis. *Fertil Steril* 82:1514-20, 2004.
- Ombelet W, Martens G, De Sutter P, et al. Perinatal outcome of 12021 singleton and 3108 twin births after non-IVF assisted reproduction: a cohort study. *Hum Reprod* 2006;21:1025-32.
- Pinborg A, Lidegaard O, Freiesleben NLC, et al. Vanishing twins: a predictor for small-for-gestational age in IVF singletons. *Hum Reprod* 2007;22:2707-14.
- Stromberg B, Dahlquist G, Ericson A, et al. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilization: a population based study. *Lancet* 2002;359:461-5.
- Hvidtjorn D, Grove J, Schendel DE, et al. Cerebral palsy among children born after in vitro fertilization: the role of preterm delivery – a population-based cohort study. *Pediatrics* 2006;118:475-82.
- Leunens L, Celestin-Westreich S, Bonduelle M, et al. Cognitive and motor development of 8-year-old children born after ICSI compared to spontaneously conceived children. *Hum Reprod* 2006;21:2922-9.
- Belva F, Henriët S, Liebaers I, et al. Medical outcome of 8-year-old singleton ICSI children (born $\geq$ 32 weeks of gestation) and a spontaneously conceived control group. *Hum Reprod* 2006;22:506-15.

28. Leslie GL, Gibson FL, McMahon C, et al. Children conceived using ICSI do not have an increased risk of delayed mental development at 5 years of age. *Hum Reprod* 2003;18:2067-72.
29. Ponjaert-Kristoffersen I, Tjus T, Nekkebroeck J, et al. Psychological follow-up study of 5 year old ICSI children. *Hum Reprod* 2004;12:2791-7.
30. Koivurova S, Hartikainen AL, Sovio U, et al. Growth, psycho motor development and morbidity up to 3 years of age in children born after IVF. *Hum Reprod* 2003;18:2328-36.
31. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, et al. Post-neonatal hospitalization and health care costs among IVF children: a 7 year follow-up study. *Hum Reprod* 2007;22:2136-41.
32. Chang A, Moley K, Wangler M, Feinberg A, DeBaun M. The association between Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproductive technology: a case series of 19 patients. *Fertil Steril* 2005;83:349-54.
33. Rinaudo P, Schultz R. Effects of embryo culture on global pattern of gene expression in preimplantation mouse embryos. *Reproduction* 2004;128:301-11.

Day 2 or Day 3 embryo transfer: Which to choose in assisted reproduction

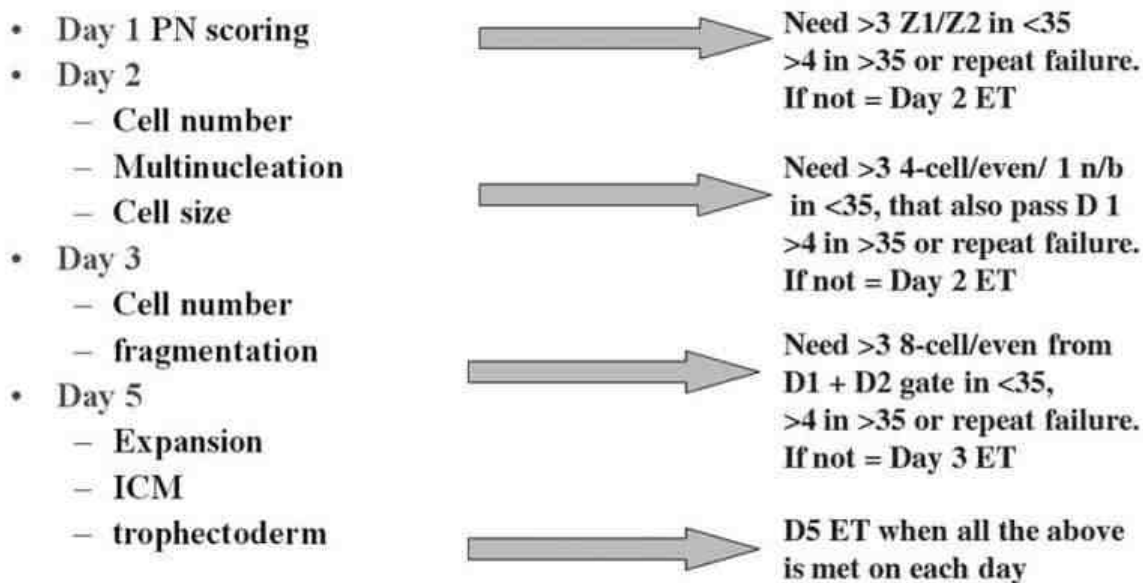
Lynette SCOTT

Fertility Centers of New England, Reading, MA, USA

The day of embryo transfer has varied over the years of ART, with day 2 transfers being the normal course in the early years. As techniques, media and understanding of human embryos improved, Day 3 and then Day 5 transfers were performed. The increased length of culture allowed better embryo selection, primarily through attrition, and a resulting increase of successful outcome. However, as the population for whom ART is being used has widened, a more logical approach to culture and transfer may be needed. Further, as we understand more and more of the key embryological features that correlate with successful outcome, it has allowed us to be stricter in embryo selection, use fewer embryos and perhaps

alter the day of transfer based on the embryo rather than published cohort studies. The Cochrane reviews also indicate that Day 3 transfers are no more efficacious than Day 2 and that Day 5 is mainly beneficial to high prognosis patients. Using embryo and transfer data, where all embryos can be tracked, and a prospective randomized study, we have shown that the day of transfer should be dictated by the embryos and past patient performance. During the course of the lecture, data will be presented to show how this conclusion has been made and how the day of transfer can be selected, using easy and key embryo morphological criteria. A flow system for implementing selective Transfer Day will be presented.

Embryos Scored and Selected Sequentially



Elective S.E.T can be performed on any day with
an embryo passing all gates

Scott et al. 2007

ICSI'de matür sperm seçiminde yeni bir yöntem (PICSİ – dish)

Prof. Dr. G. Serdar GÜNALP

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Endokrinolojisi İnfertilite ve Androloji Ünitesi

Günümüzde sperm maturite ve fonksiyonu ile ilişkili pek çok parametre tanımlanmıştır. Ancak bunların hiçi biri sperm fonksiyonlarını optimal olarak gösterememektedir.

Subfertil olgularda spermde B-tip kreatin kinaz(CK) konsantrasyonu daha yüksektir. Bu durum sperm artık stoplazmasının atılamaması sonucu CK konsantrasyonunun artışı olarak saptanır. Bunun da temel nedeni terminal spermiogenezisdeki gelişimsel hatadır. İmmatür spermdeki CK aktivitesi, spermatogenez sırasında tamamlanamamış stoplazmik atılımın sonucu kalan stoplazmanın bir göstergesidir. Sperm maturasyonunun biyokimyasal değerlendirilmesinde kullanılan ilk parametre olması nedeniyle de önemlidir.

Spermatogenik Maturasyon ve Sperm Fertilizasyon Fonksiyonu

Erkek gamet maturasyonu için; hsp70 gen ailesi proteini (HspA2) sentezi önemlidir. Bu proteinler: sinaptonemal kompleksin sürdürülmesi, spermatosit gelişimi için gerekli mayotik fonksiyonda önemlidir. Hayvan modelinde Hsp 70-2 gen hasarı ile spermatogenezis arresti ve azospermi gelişmiştir. HspA2 ekspresyonu iki aşamada olur: birincisi; sinaptonemal kompleks içindeki mayotik bölünmede; ikincisi terminal spermiogenezisdeki elonge spermatid aşamasında olmak üzeredir. Sonuç olarak HspA2 ekspresyon düzeyi sperm hücrel maturitesi ve fertilizasyon potansiyeli ile ilişkilidir. Stoplazmik retansiyonu olan ve HspA2 konsantrasyonu düşük olan immatür spermilerin zona bağlanması düşüktür. Normal spermiogenezis ve zona bağlanması sırasındaki plazma membranının yeniden yapılanmasında membranda oluşan hyaluronik asit bağlama reseptörü ICSI'de sperm seçim yöntemi olarak kullanılabilir.

IVF sikluslarında sperm HspA2 (>%10) konsantrasyonu yüksek ise gebelik oranları da yüksek oluyor. <%10 sınır alındığında başarısız gebelik sonucu için prediktivite %100.

Sperm Maturasyonu: Nüklear ve Stoplazmik Biyokimyasal Belirleyiciler

Spermatogenezisin spermatid aşaması normal gelişim veya düşük matüriteli sperm gelişimi için temel aşamadır. Elonge spermatidde aşamalı HspA2 regülasyonu ile normal sperm maturasyonu oluşur. Bu aşamalar ile rezidü stoplazmik cisimlerin atılması ve plazma membran remodelizasyonu oluşur. Sonuçta normal baş morfolojisi, normal zona-pellucida ve hyaluronik asit bağlama alanı oluşur. HspA2 ekspresyonu düşük olan spermde anöploidi oranı yüksektir. Nedenleri: sinaptonemal kompleks defekti, azalmış HspA2 chaperone aktivitesi sonucu olan yetersiz DNA tamir enzimleri ve sonuçta oluşan DNA kırıkları olmak üzeredir. Sonuçta; anormal sperm morfolojisi, ROS artışı, DNA fragmentasyon artışı, spermatogenik defekt, yetersiz HBA bağlama alanı ve zona pellusida bağlanmasının bozulması gözlenir.

Sperm Matürite Defekti ve Kromozomal Anöploidi İlişkisi

HspA2 defekti sinaptonemal kompleksde defektlere ve immatür spermatozoa oluşumuna neden olabilmektedir. Normal semende stoplazmik retansiyon içeren immatür sperm oranı %45.4, Percoll sonrası kalan spermde ise %26.6'dır. Dizomiler ile immatür sperm arasında yakın korelasyon vardır. Diploidiler ile ilişki yoktur.

1286 spermatozoanın (15 erkek) değerlendirildiği çalışma sonucuna göre; küçük başlı spermatozoada dizomik spermatozoa oranı %27, ortalama diploidi oranı %3 ; aynı oranlar büyük başlı sperm için sıra ile %50 ve %89 olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada sperm şeklinin irregüler veya amorföz olmasında simetrik – asimetrik olmasına göre dizomik veya diploid spermatozoa oranı ve anormal morfolojideki sperm oranı daha yüksek bulunmuştur. Sperm dizomi, diploidi durumunda da haploid duruma göre Kruger morfolojisinde de bozulma olmaktadır.

Sperm Matüritesi İçin Hyaluronik Asit (HA) Bağlanma Testi

Oositi çevreleyen kumulus ooforusun temel yapısını oluşturan hyaluronon fonksiyonel spermin seçilmesinde önemli bir rol oynar. Hyaluranona bağlanan spermde stoplazmik inklüzyon ve rezidüel histon miktarında azalma ve kromozomal anöploidi insidansında azalma gözlenir. HBA Matür ve fonksiyonel spermi belirlemede önemli bir biyomarkerdir. Günümüzde ticari kitler olarak pazarlanmaktadır. HA içeren medyum; taze veya dondurulmuş/çözülmüş spermde, motilite ve viabiliteyi arttırır. HA etkisi reseptör aracılıdır; ilk etkide sperm kuyruk hareket frekansını arttırır. Maturite arresti olan spermelerde bu etki oluşmaz. HA reseptör oluşumu sperm zona bağlanmasına benzerdir ve spermiogenezis sırasındaki plazma membranı yeniden düzenlenmesi ile regüle olur. Matür spermatozoa selektif olarak solid durumdaki HA'ya bağlanır. Bağlanma başın akrozom bölgesinden olur. Sperm membranı kapasitasyon veya akrozom reaksiyonu ile bozulur ise HA bağlanması oluşmaz.

HA seçilmiş spermatozoalar canlı olup cansız olanlar HA bağlamaz. HA bağlı spermatozoa'da stoplazmik retansiyon, persistan histon, DNA fragmentasyonu, Kaspaz-3 apoptozis marker'ı OLMAZ. Spermatozoada HA bağlanma ve zona bağlanma alanları aynı plazma membran remodelizasyonu yolu ile düzenlenir. Hemizona ve HA bağlanma skorları yakın korelasyon gösterir. Matür spermatozoa'nın solid fazdaki HA'ya bağlanması sebebi ile sperm HA bağlanma testi geliştirildi. Sperm bağlanması 8-10 dk'da olur. HA bağlanması testinde; bağlı kısmın, bağlanmamış kısma oranı verilir. Sperm CK aktivitesi ile HA bağlanması arasında yakın bir negatif korelasyon vardır.

IUI, IVF klinik çalışma sonuçlarına göre; HA bağlanma skoru klinik tedavi planlamada kullanılabilir. Ancak ileri araştırmalara gereksinim vardır. HA bağlanma skoru ≥ 80 , CK aktivitesi 0.18 ± 0.02 (Normal) olan olgularda erkek faktör infertilitesi yoktur, tedavi gerekmez. HA bağlanma skoru $\%60-80$, CK aktivitesi 0.50 ± 0.06 (Artmış) olan olgularda IUI önerilir iken; HA bağlanma skoru $< \%60$, CK aktivitesi 2.8 ± 0.1 (Çok yüksek) olan olgularda IVF / ICSI önerilir.

ICSI'de sperm seçimi-mıknatıs

Fertil / infertil olgular arasında sperm parametreleri arasında farklılık vardır. Ancak tek başına bir parametrenin önemi sınırlıdır. Aynı oosit ile ICSI ve IVF fertilizasyon oranları da farklılık göstermektedir. Hiç bir sperm parametresi IVF

ve ICSI tercihinde yararlı değildir. HBA testi yararlı olabilir ?? ICSI'de en önemli problem; artmış kromozom aberasyonu ve immatür spermatozoa kullanmanın potansiyel sonuçları olmak üzeredir. HA reseptör içeren sperm matür olup; kromozomal aberasyon oranı düşüktür. Matür spermelerde HA reseptörü çok olup direkt HA'ya bağlanır. İmmatür spermeler ise serbest dolaşır. HA ile sperm seçimi PICSİ dish ile yapılabilir. Bağlı olmayan spermelerin uzaklaştırılması ile HA bağlı spermeler ICSI için kolaylıkla toplanabilir. HA bağlı olmayan spermelerde kromozomal aberasyon daha yüksek orandadır. HA bağımlı sperm seçimi ile; Seks kromozom dizomilerinde 4.3 kat, Diploidilerde 5.8 kat AZALMA kaydedilir. Ancak her araştırmada bu bulgu gösterilememiştir. HA'da sperm seçimi seminal sperm konsantrasyonundan bağımsız gibi görünmektedir. HA ile sperm seçimi sonucunda oluşan fertilizasyon ve embriyo gelişiminde herhangi bir kötü sonuç bildirilmemiştir.

HA aracılı sperm seçimi güvenli midir?

HA normalde kadın üreme kanalında ve kumulus ooforusda olur. HA; in-vivo konsepsiyonda bile spermatozoa yolu ile oosite iletilir. HA testi sonrası sperm oradan alınırken bir kısım HA-reseptörleri zarar görebilir ve sperm membranında sağlam HA içeren alan azalır. Bu da fertilizasyon da zararlı olabilir ??

HA ile sperm seçimi ile Konvansiyonel ICSI ile gözlenen denovo sayısal - yapısal kromozom anomalileri azaltılabilir. Bu nedenle Erkek aracılı nedenlerde HA faydalı olabilir. Konvansiyonel ICSI ile olan düşük ($\%18$) oranlarını azaltabilir. ICSI ile artan doğum defektleri (2.77 kat) oranında azaltılabilir. HA bağımlı sperm seçimi ile olası sperm bağımlı anöploidi riskini azaltması açısından ICSI başarısında artış sağlar. Kromozomal anomalili babadan sağlam bebek doğması için sperm seçiminde yararlı olabilir.

Sonuç

HA testi matür spermi seçme açısından androloji ve ICSI'de yeni bir dönem açabilir. 15 dakikalık bir test ile matürite oranı belirlenebilir. HA aracılı sperm seçimi ile kromozomal aberasyonlar normal sınırlara, konvansiyonel IVF oranlarına çekilir. HA seçimli matür spermatozoa , DNA fragmentasyonu göstermez ve ICSI başarısını erken gebelik kayıplarını azaltarak arttırabilir.

Kaynaklar

1. Cayli S, Jakab A, Ovari L, Delpiano E, Celik-Ozenci C, Sakkas D, Ward D, Huszar G. Biochemical markers of sperm function: male fertility and sperm selection for ICSI. *Reprod Biomed Online*. 2003 Oct-Nov;7(4):462-8.
2. Huszar G, Ozkavukcu S, Jakab A, Celik-Ozenci C, Sati GL, Cayli S. Hyaluronic acid binding ability of human sperm reflects cellular maturity and fertilizing potential: selection of sperm for intracytoplasmic sperm injection. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006 Jun;18(3):260-7.
3. Huszar G, Jakab A, Sakkas D, Ozenci CC, Cayli S, Delpiano E, Ozkavukcu S. Fertility testing and ICSI sperm selection by hyaluronic acid binding: clinical and genetic aspects. *Reprod Biomed Online*. 2007 May;14(5):650-63.
4. Huszar G, Ozenci CC, Cayli S, Zavaczki Z, Hansch E, Vigue L. Hyaluronic acid binding by human sperm indicates cellular maturity, viability, and unreacted acrosomal status. *Fertil Steril*. 2003 Jun;79 Suppl 3:1616-24.
5. Ergur AR, Dokras A, Giraldo JL, Habana A, Kovanci E, Huszar G. Sperm maturity and treatment choice of in vitro fertilization (IVF) or intracytoplasmic sperm injection: diminished sperm HspA2 chaperone levels predict IVF failure. *Fertil Steril*. 2002 May;77(5):910-8.

PCOS'ta OHSS'yi önlemeye yönelik ovulasyon indüksiyonu stratejileri

Prof. Dr. Murat CELİLOĞLU

Dokuz Eylül Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Polikistik over sendromu (PCOS), günümüzde kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluk olarak kabul edilmektedir ve anovulatuvar infertilitenin yaklaşık olarak %80'inden sorumludur. İlk adım tedavi, obes vakalarda kilo verme, yaşam tarzının düzenlenmesi ve bunu takiben clomiphene ile ovulasyon indüksiyonudur. Kadınların %80'inde bu tedaviye cevap alınır ve altı aylık tedavi sonrası kümülatif gebelik oranları %40 ile 50 arasındadır. Clomiphen'e yanıt alınamayan veya başarı sağlanamayan olgularda gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu tedavisine geçilir.

Bu grup kadınlarda tedaviye yanıt over fonksiyonları normal olan kadınlardan farklılıklar gösterir. IVF sikluslarında daha fazla oosit toplanmaktadır ancak fertilizasyon oranları daha düşüktür. Sikluslarda kullanılan total FSH dozu daha düşüktür. Buna karşın orta- şiddetli ovarian hiperstimülasyon sendromu (OHSS) ile karşılaşma oranları önemli ölçüde yüksektir. Ayrıca fertilizasyon başarısızlığına bağlı veya OHSS riski nedeni ile embryo transferi iptal oranları daha yüksektir.

PCOS'li vakalarda uygulanan tedavi protokollerini bir yandan ovulasyon idüksiyonunda ve gebelik oranlarında başarıyı artırmayı amaçlarken diğer yandan OHSS'gibi yaşamı tehdit eden ciddi bir komplikasyon riskini en alt düzeyde tutmayı amaçlamaktadır.

PCO bulunan ve bulunmayan kadınlarda farklı ovulasyon indüksiyonu tedavi rejimini karşılaştıran birkaç çalışma bulunmaktadır. Yükselmiş LH ve androjenlerin baskılanarak oositin geliştiği hormonal ortamın düzeltilmesi ve ovaryan hiperstimulasyondan kaçınılması bu kadınlara verilecek tedavide dikkat edilmesi gereken iki önemli husustur. Uzun süreli pituitar duyarsızlaştırma, kısa süreli protokolde görülen başlangıç gonadotropin yükselişini önler. Uzun süreli protokolde teorik olarak kontrollü stimülasyon sağlansa da, polikistik overli hastalarda normal overleri olanlara göre hiperstimülasyon riski daha fazladır. Polikistik overli hastalarda hem kısa hem de uzun protokolde anlamlı sayıda fazla yumurta toplanabilir ve top-

lam egzojen gonadotropin dozu her iki rejim için de aynıdır. Uzun süreli desensitizasyon (15 yerine 30 gün) sağlanması, gebelik oranlarını etkilememekte ancak hiperstimülasyon insidansını azaltmaktadır. Genel olarak, GnRH agonistleri kullanıldığında, uzun protokol daha avantajlıdır. Bu hem PCOS'li hem de normal overlere sahip hastalar için geçerlidir. Buna karşın özellikle PCOS'li olgularda farklı protokolleri karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar henüz yapılamamıştır.

Ovaryan stimülasyonda karşılaşılan diğer bir sorun da tek başına FSH kullanımının hMG'e göre üstünlüğünün olup olmadığıdır. Saflaştırılmış idrar FSH preparatları genellikle %1'in altında LH aktivitesi içerir, bu nedenle egzojen LH kullanılmaksızın ovulasyon indüksiyonu uygulanabilir. Hipogonadotropik durumlarda, bir miktar LH'nin varlığı normal foliküler gelişimde yarar sağlar. PCO olgularında ise sorun yüksek LH seviyeleri ve bunun sonucunda foliküler düzeyde androjen seviyelerinin yüksek olmasıdır. Ovulasyon indüksiyonu sırasında verilecek ek LH'nin oosit gelişimini olumsuz etkileyebileceği teorik olarak ileri sürülmüştür. Ancak birkaç küçük çalışma, anovulatuvar infertilitede tek başına FSH kullanımının ovulasyon indüksiyonunda avantajını gösterememiştir. IVF ve ovulasyon induksiyonunda son yıllarda recombinant human follicle stimulating hormon(r-hFSH) kullanımı giderek artmıştır. Her ne kadar IVF tedavisi sırasında GnRH agonistleri tarafından pituitar baskılanma sağlansa da, düşük miktardaki endojen LH seviyesi matür foliküldeki steroidogenezini sağlamak için yeterlidir. İdrar FSH'sına göre daha yüksek biyoaktiviteye sahiptir, IVF tedavisi sonrası daha fazla oosit elde edilir ve klomifen dirençli anovulatuvar hastalarda tedavi süresini kısaltır. Düşük doz r-hFSH protokolünün ovaryan hiperstimülasyon riski bulunan polikistik overli IVF hastalarında yüksek gebelik sağladığı bildirilmiştir (Marci;2001). Bu protokol potansiyel olarak OHSS riskini de azaltabilir.

Uzun protokol GnRH agonistlerinin kullanıldığı IVF sikluslarının etkinliğini ve sonuçlarını karşı-

laştıran randomize 18 çalışmayı içeren meta-analizde (Daya;2003) r-hFSH ve idrar kaynaklı FSH kullanımının sonuçları karşılaştırılmış ve her iki grup için OHSS oranlarında anlamlı bir fark saptanmadığı bildirilmiştir.

GnRH antagonistleri ile gonadotropin stimülasyon tedavisinin birlikte kullanımı, PCO ve PCOS'li hastalarda ümit vaat etmektedir. GnRH antagonistlerinin kullanıldığı IVF protokolleri, uzun süreli GnRH protokolüne göre daha kısa ve basit bir tedavi sağlar. Bu tedavi grubunda OHSS riski azalma eğilimi göstermektedir (Al-Inany; Cochrane Library;2002) .

GnRH antagonistlerinin kullanıldığı IVF sikluslarında, LH surge'ü ile oosit maturasyonu ve ovulasyonu sağlama amacı ile GnRH agonistleri kullanılabilir. GnRH agonisti kullanılarak ovulasyonun sağlanması potansiyel olarak daha fizyolojiktir ve OHSS riskini azaltabilir. Egzojen hCG'nin OHSS ile ilişkili olduğu bilinmektedir ve uygulama sonrası 8. günde hala etkisi saptanabilir. Özellikle iyi yanıt veren PCO ve PCOS'li hastalarda, bu potansiyel

avantajın değerlendirilmesi için, ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Bir metaanalizde (Tang;2006), IVF/ICSI uygulanan PCOS'li vakalarda kısa süreli metforminin uygulamaya dahil edilmesinin stimülasyona yanıtı iyileştirmezken gebelik sonuçlarını iyileştirdiği ve OHSS riskini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir.

Özetle, günümüzde PCO saptanan kadınlarda uzun protokol pituiter desensitizasyonun önerilmesi uygundur. İdrar kaynaklı gonadotropin preparatları kullanılıyorsa, 35 yaşın altında 75-150U ve daha yaşlı kadınlarda 150U kullanılması iyi bir tercihtir. Bu, 35 yaş altında başlangıç dozu olarak kullanılan 225U'den daha düşük bir dozdur. Recombinant gonadotropin preparatlarının kullanılması durumunda dozun en az %25-30 azaltılması önerilmektedir. Hastanın önceki sikluslarındaki iyi veya kötü yanıtına göre doz ayarlanması yapılmalıdır. Stimülasyonun 8. gününden itibaren günlük ultrason takibi ile foliküler gelişim monitörize edilmeli ve OHSS açısından riskli olgularda ek olarak serum estradiol ölçümü yapılmalıdır.

TESE başarısını etkileyen yeni yöntemler: konvansiyonel yöntemler

Doç. Dr. Barış ALTAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Toplumda istenilen fertilité düzeyi doğal konsepsiyon olmakla birlikte infertil çiftlerde IUI ve IVF/ICSI ile başlayan ve donör sperm inseminasyonuna kadar bir dizi yardımcı teknik kullanılabilmektedir. Erkek infertilitesinin biline en sık nedeni varikoseldir ve obstrüksiyon, testiküler yetmezlik gibi nedenler bunu izlemektedir.

Azospermik bireylerde en sık neden testiküler yetmezliktir. Obstrüksiyona bağlı azospermi testiküler yetmezliği izlemekte, endokrin ve genetik nedenler daha düşük oranlarda görülmektedir. Azospermik erkeğin değerlendirilmesinde ilk basamakta öykü ve fizik muayene, en az iki kez yapılmış semen analizi, gerekli hallerde ise radyolojik değerlendirme, hormonal ve genetik inceleme gündeme gelmektedir. İkinci planda ise biopsi düşünülmekte, tüm bu değerlendirmelerden elde edilen sonuçlara göre tedavi planlanmaktadır.

Obstrüktif azosperminin klinik karakteristikleri değerlendirildiğinde rölatif bulgular olarak normal FSH düzeyi, azalmış ejakülat volümü, normal kıvam ve boyutta (>16 cc) testislerin varlığı, dilate epididim kaputu ve vaz deferenslerin yokuğu izlenebilmektedir. Kesin tanı testiküler biopsi/sitolojide normal spermatogenez saptanması ile konabilmektedir. Obstrüktif azospermi nedenleri lokalizasyona göre şu şekilde sınıflanabilmektedir:

- Proksimal
 - İntratestiküler (15%)
 - Konjenital
 - Kazanılmış (Post-inflamatuvar, post-travmatik)
 - Epididimal (60-75%)
 - Konjenital (CBAVD, Young sendromu)
 - Kazanılmış (enefeksiyon, epididimit)
 - Vazal
 - Konjenital (Vaz deferens agenezisi)
 - Kazanılmış (Vazektomi, herni onarımı, orşiopeksi)
- Distal (5-10%)
 - Ejakulator ductus obstrüksiyonu

Obstrüktif azospermi tedavisinde, proksimal obstrüksiyonda vazovazostomi yada vazoepididimostomi ile cerrahi rekonstrüksiyon yada yardımcı üreme teknikleri (YÜT) gündeme gelebilmektedir. Yayınlar cerrahi rekonstrüksiyonun maliyet etkinlik analizi açısından daha başarılı olduğunu göstermektedir. Ayrıca rekonstrüksiyon sırasında alınacak sperm örneklerinin kriyoprezervasyonu ile daha sonra YÜT'de kullanılabilmektedir. Distal obstrüksiyonlarda ise TUR-ED ile endoskopik tedavi yada TRUS eşliğinde seminal sıvının aspirasyonu ve elde edilen spermelerin YÜT'de kullanımı söz konusudur. Epididimal sperm aspirasyonu için endikasyonlar CBAVD, başarısız vazektomi geri dönüşüm operasyonu, düzeltilmeyen epididimal obstrüksiyon varlığı ve başarısız vazal sperm aspirasyonudur. MESA (mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu), >%90 başarı oranı, ortalama 40×10^6 sperm dansitesi ve %13-29 motilité oranı ile obstrüktif azospermide ideal metod gibi görünmektedir. Ayrıca genital traktta distale doğru ilerledikçe sperm motilitesi artmaktadır. Sperm motilitesi ise ICSI sonrasında fertilizasyon ve gebelik oranlarına anlamlı şekilde etki etmektedir. Multipl örnekleme, daha fazla motil sperm elde etme ve kriyoprezervasyon gibi avantajları vardır, ancak invaziv oluşu, maliyeti ve deneyim gerektirmesi dezavantajları olarak sayılabilir. MESA ile ortalama siklus başına %60-90 fertilizasyon, %14-66 gebelik ve %25-36 eve bebek götürme oranı elde edilebilmektedir.

Non-obstrüktif azosperminin (NOA) klinik karakteristikleri ise normal ejakülat volümü, küçük (<15 ml) ve yumuşak testisler, artmış FSH düzeyi, tetsoteron/östradiol oranında azalma (<10, N:14-16) ve serum inhibin-B düzeyinde azalmadır. Kesin tanı testiküler biyopsi/sitoloji ile konulmaktadır. NOA'da testiküler sperm elde etmede prediktif faktörler şunlardır:

- Konvansiyonel teknikler: testiküler sperm elde etme teknikleri, histopatolojik inceleme, serum hormon düzeyleri (FSH, inhibin-B), yaş ve testiküler volüm.
- Genetik göstergeler
- Radyolojik yöntemler

Testiküler sperm elde etme teknikleri TESA (testiküler sperm aspirasyonu) ve TESE (testiküler sperm ekstraksiyonu; makroskopik/mikroskopik) olarak sınıflanmaktadır. Konvansiyonel TESE ile mikro-TESE'nin karşılaştırıldığı pek çok çalışmada mikro-TESE ile daha yüksek oranda sperm elde etme oranlarına ulaşılmıştır. Schlegel ve ark. tarafından yapılan bir çalışma sonucunda hipospermatogenez, maturasyon arresti ve 'sertoli-cell only sendromu' (SCOS) tanısı almış hastalarda mikro-TESE ile konvansiyonel TESE'ye göre anlamlı düzeyde yüksek sperm elde oranları izlenmiştir. Mikro-TESE'de sperm dolu tübüller dilate, opak/beyaz olarak görülmekte, daha küçük büyütme ile bu tübüllerin ayrımı mümkün olmamaktadır. Yine Schlegel ve ark. tarafından 2007 AUA kongresinde sunulan verilere göre 684 hastalık bir seride mikro-TESE ile sperm elde etme oranı %61, oosit başına fertilizasyon oranı %55, klinik gebelik oranı %47 olarak bildirilmiştir. Okada ve ark ise daha önce başarısız konvansiyonel/mikro- TESE öyküsü olan hastalarda tekrarlanan mikro-TESE ile sperm bulunabileceğini göstermişlerdir.

Histopatolojik veriler değerlendirildiğinde: obstrüktif azospermide normal spermatogenez (>15 spermatid-sperm/tübül) görülmektedir. NOA'da ise komplet skleroz, komplet germ hücre aplazisi (SCOS), fokal spermatogenez/germ hücre aplazisi (yetişkin tip SCO), maturasyon arresti ve hipospermatogenez gibi histolojik bulgular izlenmektedir.

Testis volümü ile testiküler sperm elde etme oranları doğru orantılıdır. Bununla birlikte <15 ml testislerden de başarılı bir şekilde sperm elde edilebilir. Testis volümü, serum FSH düzeyi, yaş, testosteron düzeyi ve serum inhibin-B düzeyinin testiküler sperm elde etmede prediktif değeri yoktur. NOA'da sadece testiküler histopatoloji sperm elde etmede prediktif değere sahiptir. Tanısal testis biyopsileri ICSI için sperm varlığını saptamada kullanılmıştır. Ancak tanısal biyopsiler mikro-TESE'ye göre oldukça düşük prediktif değere sahiptir.

Özet olarak, testiküler volüm, yaş ve serum hormon düzeylerinin prediktif değeri yoktur. Sadece testiküler histopatoloji, testiküler biyopsi ile sperm elde etmede değerli bir prediktif faktördür. Konvansiyonel tekniklere dayanarak TESE ile testiküler sperm elde etmede bireysel olarak başarıyı öngörecektir standart preoperatif bir değer yoktur. Bu yüzden yeni ilave tekniklere ve belirteçlere gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Seo JT, Koo WJ. Predictive factors of successful testicular sperm recovery in non-obstructive azoospermia patients. *Int J Androl*. 2001 Oct;24(5):306-10.
2. Ramasamy R, Yagan N, Schlegel P. Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. *Urology*. 2005 Jun;65(6):1190-4.
3. Schiff JD, Luna M, Barritt J, et al. The morphology of extracted testicular sperm correlates with fertilization but not pregnancy rates. *BJU Int*. 2007 Dec;100(6):1326-9.
4. Koga M, Tsujimura A, Takeyama M, et al. Clinical comparison of successful and failed microdissection testicular sperm extraction in patients with nonmosaic Klinefelter syndrome. *Urology* 2007 Aug;70(2):341-5.
5. Ramasamy R, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction: effect of prior biopsy on success of sperm retrieval. *J Urol*. 2007 Apr;177(4):1447-9.
6. Verheyen G, Vernaev V, VAN Landuyt L, et al. Should diagnostic testicular sperm retrieval followed by cryopreservation for later ICSI be the procedure of choice for all patients with non-obstructive azoospermia? *Hum Reprod*. 2004 Dec;19(12):2822-30.
7. Herwig R, Tosun K, Schuster A, et al. Tissue perfusion-controlled guided biopsies are essential for the outcome of testicular sperm extraction. *Fertil Steril*. 2007 May;87(5):1071-6.
8. Vernaev V, Verheyen G, Goossens A, et al. How successful is repeat testicular sperm extraction in patients with azoospermia? *Hum Reprod*. 2006 Jun;21(6):1551-4.
9. Donoso P, Tournaye H, Devroey P. Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. *Hum Reprod Update*. 2007 Nov-Dec;13(6):539-49.
10. Tsujimura A. Microdissection testicular sperm extraction: prediction, outcome, and complications. *Int J Urol*. 2007 Oct;14(10):883-9.
11. McLachlan RI, Rajpert-De Meyts E, et al. Histological evaluation of the human testis--approaches to optimizing the clinical value of the assessment: mini review. *Hum Reprod*. 2007 Jan;22(1):2-16.

TESE başarısını etkileyen yeni yöntemler: radyolojik yöntemler

Prof. Dr. Kaan AYDOS

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üreme Sağlığı Araştırma ve Tedavi Merkezi

İnfertilite araştırmasında ilk tetkik sperm analizidir. Sperm analizinde azospermi görülmesi durumunda seminal kanalların bütünlüğünü ortaya koymak amacıyla vazovezikülografi ve transrektal ultrasonografi yapılabilir.

Transrektal ultrasonografi (TRUS)

Vaz deferensleri palpe edilen ve ejakulat volümü azalmış azospermik erkeklerde ejakulatör kanal tıkanıklığını araştırmak amacıyla TRUS yapılır. Normalde seminal veziküllerin ön-arka çapı <1.5 cm'dir. TRUS sırasında seminal veziküllerde, ejakulatör kanallarda dilatasyon ve/veya prostat içinde orta hat kisti saptanması parsiyal ya da komplet ejakulatör kanal tıkanıklığı için kesin olmasa da olası bir tanı koydurur. Düşük ejakulat volümlü, vaz deferensleri palpe edilebilen ve normal testis volümü bulunan oligozoospermik erkeklerde de parsiyal ejakulatör kanal darlığı düşünülerek TRUS istenilebilir.

Skrotal ultrasonografi/Doppler

Varikosel, spermatosel, vaz yokluğu, epididimlerde sertlik ve testiküler kitleler gibi skrotal patolojilerin çoğu fizik muayene sırasında anlaşılabilir. Testislerin yukarı pozisyonunda lokalize olduğu ya da küçük skrotumu bulunan ve fizik muayene bulgularının şüphede bıraktığı durumlar ile, skrotum ve spermatik kordonun muayenesini engelleyen hidrosel, aşırı kilo ya da diğer anatomik anormallik durumlarında da skrotal ultrasonografi yapılması gerekir. Skrotal ultrasonografi testislerde kitle bulunan olgularda da endikedir.

Bunların dışında, artık fazla kullanım alanı kalmayan **vazovezikülografi** ile yeni bir uygulama olan **testis perfüzyonunun ölçülmesi** teknikleri de yer almaktadır. Testis içerisinde perfüzyon dağılımına ait haritaya göre TESE yapılmasının, sperm bulma başarısı üzerine önemli yol gösterici olduğu hakkında yayınlar bildirilmiştir. Bu konuda kesin bir kanıya varmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

TESE başarısını etkileyen yeni yöntemler: genetik testler

Prof. Dr. Bülent ALICI

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Günümüzde yardımla üreme yöntemlerinin (YÜY) gelişmesi ve özellikle erkek faktörü olan infertil çiftlerde bu yöntemlerin uygulanıyor olması bu kişilerde genetik değerlendirmeyi zorunlu kılmaktadır. Yardımla üreme yöntemi gereken erkeklerde genellikle ağır oligozoospermik veya azoospermik mevcuttur. Non-obstrüktif azoospermik ve ağır oligozoospermik erkeklerin % 10-15'inde genetik patoloji bulunabilmektedir.¹

Kimlere Test Yapılmalıdır?

1. Non-obstrüktif azoospermik veya ağır oligospermik (< 10x10⁶ sperm/cc) olan erkekler
2. Obstrüktif azoospermik olan erkek ve eşine test yapılmalıdır.

Erkek infertilitesi ile ilişkili olarak en sık görülen 3 genetik faktör şunlardır:

- a. Konjenital vas deferens yokluğu ile ilgili kistik fibrozis gen mutasyonları
- b. Kromozomal bozukluklar
- c. Y kromozom mikrodelsiyonları

Obstrüktif Azoospermik Erkek

Vas deferensin gelişimi normal mezonefrik gelişime bağlıdır. Mezonefrik gelişimdeki anormallik genellikle bilateral konjenital vas deferens yokluğu (CBAVD) ile sonlanır. Ancak bazen konjenital ejakulatuar kanal obstrüksiyonu veya idiyopatik epididimal obstrüksiyon ile de sonuçlanabilir. Mezonefrik (Wolf) kanal anomalileri sıklıkla kistik fibrozis transmembran ileri regülatör (CFTR) gen mutasyonlarına bağlıdır.^{2,3} Kistik fibrozis en sık görülen ölümcül otozomal resesif bir hastalıktır ve 2500 doğumdan birinde beyaz ırkta görülmektedir. CFTR geninde 550'den fazla mutasyon tanımlanmıştır, ancak bunlardan 32 tanesi test amacı ile kullanılmaktadır.⁴ Bu test ile kistik fibrozis hastalarının % 70-90'ı ayırtedilebilmektedir.

Jarvi ve arkadaşları idiyopatik epididimal obstrüksiyonu olan erkeklerin %47'sinde CFTR mutasyonu olduğunu belirtmişlerdir.⁵ Tüm bu bilgiler ışığında **erkeklerde wolf kanal anomalisi (CBAVD,**

unilateral konjenital vas deferens yokluğu veya idiyopatik epididimal obstrüksiyon) varsa yardımlı üreme teknikleri uygulanmadan önce eşinin CFTR mutasyonları için araştırılması önerilmektedir.

Spermatojenik Yetersizlikle İlişkili Genetik Anomaliler

Non-obstrüktif azoospermisi olan veya ağır oligospermisi olan (< 10x10⁶ sperm/cc) erkeklerde en sık görülen genetik bozukluklar kromozomal anomaliler ve AZF defekti de denilen Y kromozom mikrodelsiyonlarıdır. Kromozomal anomaliler azoospermik hastaların %10-15'inde ve oligospermik hastaların % 5'inde bulunurken normal popülasyonun % 1'inden azında mevcuttur.⁶ Y kromozom mikrodelsiyonu azoospermik veya ağır oligospermiklerin % 3-18'inde bulunmaktadır.¹

Karyotip Değerlendirmesi

Azoospermik erkeklerin % 7-13'ünü etkileyen en sık rastlanan karyotipik anomali Klinefelter sendromudur. Klinefelter'in klasik saf formunda (46, XXY) tüm erkekler azoospermiktir. Mozaik yapıda olanlarda az miktarda sperm üretimi olabilir. Fiziksel özellik olarak uzun boy, jinekomasti ve küçük sert testislerin mevcudiyeti Klinefelter için tipik olmasına rağmen çoğu kez sadece küçük, sert testisler bulunmaktadır. Klinefelter olan erkeklerin çoğundan TESE ile sperm elde etmek mümkündür.

Kromozomal inversiyon ve Robertson translokasyonları da infertil erkeklerde normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Belirgin kromozomal anomali olan erkeklerin kromozomal defektli çocuk sahibi olmaları açısından risk mevcuttur.

Y Kromozom (AZF) Mikrodelsiyonları

Y kromozom mikrodelsiyonları karyotip ile saptanamaz. Azoospermik faktörü (AZF) Y kromozomunun uzun kolu ucunda bulunur. AZF kodlayan gende delesyon mevcutsa, bu durum non-obstrüktif azoospermik ile sonuçlanabilir. Vogt ve arkadaşları Y kromozomunun uzun kolu üzerinde AZFa, AZFb

ve AZFc bölgelerindeki delesyonların ağır infertiliteye yol açtığını ve Y kromozomu üzerindeki delesyonun lokalizasyonunun testiküler sperm üretimi ile ilişkili olduğunu belirtmiştir.⁷ Günümüzde yeni AZF bölgelerindeki delesyonların da infertilite ile ilişkisi araştırılmaktadır. Bunlardan AZFd bölgesindeki delesyonun infertilite ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.⁸ **Delesyonun yeri prognostik önem taşıyabilmektedir.** AZFc delesyonlarında ejakülatta az sayıda sperm bulunabildiği gibi TESE ile sperm eldesi genellikle mümkündür. AZFb delesyonlarında daha kötü prognoz göze çarpmaktadır. AZFa alanını içeren delesyonlarda sperm eldesi kötü sonuç vermektedir.^{9,10}

Y kromozom mikrolelesyonları periferik kandan lokosit DNA'sı izole edilip PCR yardımı ile test edilmektedir. Bilgilerimiz ışığında Y kromozomunda AZFa ve AZFb'nin delesyonlarında TESE ile sperm elde etme şansının çok az olduğu, bu kişilere yardımcı üreme yönteminin önerilmemesi gerektiği düşünülmelidir. AZFc delesyonunda ise spermin bulunabileceği ancak genetik olarak çocuğunda da infertilite olabileceğinin vurgulanması gereklidir.¹¹

Yardımla Üreme Teknikleri Öncesi ve Sırasında Genetik Değerlendirmenin Rolü Nedir?

İCSİ öncesi genetik değerlendirmenin birkaç avantajı vardır:

1. Embryolarda pre-implantasyon genetik defekt tanısını koydurabilir.
2. Tedavi öncesi prognostik bilgi sağlamada önemi vardır.
3. Erkeğin infertilite sebebini izah etmekte yararı vardır. (Kazanılmış bir patoloji olmadığını kanıtlayabilir.)
4. Genetik anomalisi olduğunu bilen erkek başka yöntemleri (evlat edinme) benimseyebilir.

Genetik olarak testlerde normal olan bir erkeğin genetik anomalisi yine de olabilir. **Karyotip analizi, Y mikrolelesyon testleri, genetik danışmanlık** non-obstrüktif azoospermisi veya ağır oligospermisi olan erkeklere İCSİ öncesi önerilmelidir. Yine obstrüktif azoospermisi olan erkeklerde kistik fibroz mutasyonu sık görüldüğünden bu kişilerin eşlerine **kistik fibroz mutasyonu için test yapılması önerilmelidir.**

Kaynaklar

1. Pryor JL, Kent-First M, Muallem A et al: Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. N Engl J Med 336:534, 1997.
2. Anguiano A, Oates RD, Amos JA et al: Congenital bilateral absence of the vas deference. A primarily genital form of cystic fibrosis. JAMA 267:1794, 1992.
3. Chillon M, Casals T, Mercier B. Et al.: Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. N Engl J Med 332: 1475, 1995.
4. Oates RD, Amos JA: the genetic basis of congenital absence of the vas deferens and cystic fibrosis. J Androl 15:1, 1994.
5. Jarvi K, Zielinski J, Wilschanski M et al: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and obstructive azoospermia. Lancet 345:1578, 1995.
6. De Braekeeler M, Dao TN.: Cytogenetic studies in male infertility: a review. Hum Reprod 6:245,1991.
7. Vogt PH, Edelman A, Kirsch S et al: Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. Hum Mol Genet 5:933-943, 1996.
8. Müslümanoğlu MH, Turgut M, Çilingir O et. al.: Role of AZFd locus in spermatogenesis. Fertil Steril. 2005 Aug;84(2):519-22
9. Krautisz C, Quintana-Murci L, McElreavey K: Prognostic value of Y deletion analysis. What is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? Hum Reprod 15: 1431, 2000.
10. Brandell RA, Mielnik A, Liotta D et al.: AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. Hum Reprod 13: 2812,1998.
11. Kent-First MG, Kol S, Muallem A et al.: The incidence and possible relevance of Y-linked microdeletions in babies born after intracytoplasmic sperm injection and their infertile fathers. Mol Hum Reprod 2:943, 1996.

Adolesan ve endometriozis

Prof. Dr. Sevim DİNÇER CENGİZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dismenore ve pelvik ağrı, adolesanlarda sık görülen şikayetlerdir; bu yaş grubundaki kızların %40–90'ında görülmektedir. Etiyolojisinde retrograd menstruasyon, embriyonik kalıntı teorisi, genetik faktörler gibi pek çok varsayım ileri sürülmüş, ancak teki üzerinde fikir birliği sağlanamamıştır. Lenfatik ve hematojen metastaz teorisi ise bu yaş grubunda geçerli değildir. DİSMENORE VE PELVİK AĞRI şikayetleri olan adolesanlarda birincil neden olarak endometriozis düşünülmelidir. Tanıda hikayesi, muayene bulguları, ultrasonografi bulguları, CA 125 değerleri önemli olmakla birlikte, tanı konulamayan vakalarda diagnostik laparoskopi önerilmektedir. Dismenore ve pelvik ağrılı vakalarda tedavide ilk basamakta nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ) ve oral kontraseptifler kullanılmaktadır. Medikal tedaviye yanıt vermeyen adolesanların yaklaşık %70'inde endometriozis saptandığı için, ayırıcı tanıda endometriozis de

düşünülmelidir. Endometriozis, yaşam kalitesini ve fertilitate potansiyelini olumsuz olarak etkileyen progresif bir hastalıktır. Bu nedenle, erken tanısı, progresyonun geciktirilmesi ve, infertilite ve ciddi ağrı gibi uzun dönem sekellerinin azaltılması önem taşımaktadır. Endometrioziste cerrahi, çoğunlukla laparoskopik olarak, kesin tanının konması ve endometriotik odakların çıkarılması veya eksizyonu için uygulanmaktadır. Primer tedavi yaklaşımı medikaldir ve oral kontraseptifler, gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri gibi ilaçlarla yapılan hormonal supresyona dayanmaktadır. Cerrahi tedavi gerektiğinde de takiben medikal supresyon tedavisinin gerektiği unutulmamalıdır. Cerrahi tedavi vakanın durumuna ve hekimin bu konudaki deneyimine bağlı olarak açık yada laparoskopik olarak uygulanabilmektedir. Ancak 16 yaşından küçüklerde GNRH agonistleri kemik üzerine olumsuz etkileri nedeniyle önerilmemektedir.

Adolesanlarda disfonksiyonel uterin kanamalar

Prof. Dr. Fulya DÖKMECİ

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı

Organik nedenlere bağlı olmayan anormal uterin kanamalar; “Disfonksiyonel Uterin Kanama” olarak tanımlanır.

Normal Menstrüel Siklus Döngüsünde Etkili Faktörler

- İntakt, matür H-P-O sistem
- Normal folliküler komponentleri olan over
- Over steroidlerine yanıt verebilen endometrium
- Normal fonksiyon gören bir endokrin sistem
- Stres, kilo değişikliği, ağır egzersiz, ilaç/hormon kullanımı gibi dış etkenlerin olmaması

Anormal Uterin Kanama Nedenleri

- Gebelik Komplikasyonları
- Koagulasyon bozuklukları
- Genital traktüs bozuklukları (travmatik, enfeksiyöz, neoplazik)
- Endometriozis
- Sistemik Hastalıklar
- Endokrin bozukluklar
- İyatrojenik nedenler

Disfonksiyonel Uterin Kanamaların Fizyopatolojisi

Menarş sonrası 1-3 yıllık dönem özellikleri

- İmmatür hipotalamo-hipofizer sistem
- E2 (+) geribeslemesine, LH yanıt yokluğu

Geç adolesan dönem özellikleri

- Değişken Hipotalamo-hipofizer sistem
- PG F2 alfa / PG E2 oranında azalma
- PGE2 reseptör yoğunluğunda artış

Menstrüel Siklus Bozuklukları

Oligomenore: İntermenstrüel dönem > 35gün

Polimenore: İntermenstrüel dönem <21 gün

Hipermenore: >7 gün süren düzenli menstrüel siklus

Menoraji: Menstrüel kan kaybı >80 ml

Metroraji: >7 gün süren düzensiz menstrüel sikluslar

Anormal Uterin Kanamada Ayırıcı Tanı

Adolesanlarda jinekolog başvurularının %50' deni “Anormal uterin kanamalarıdır” %90-95 sebebe disfonksiyonel uterin kanamalarıdır. %4-5 hematolojik nedenlere, %1-5 ise diğer organik nedenlere bağlı olarak görülür.

Anormal Uterin Kanamaya Yaklaşımda

- ANAMNEZ
- FM
- JİNEKOLOJİK MUAYENE
- LAB. TESTLERİ

Beta HCG

Tam kan sayımı

PZ, PTZ, KZ

TSH / PRL

- USG önemli rol oynar.

Anamnezle Ayırıcı Tanıda

- Menarş yaşı
- Mensler arası süre
- Menstrüel kanama süresi
- Kanama miktarı (günlük ped/tampon sayısı)
- Kramp tarzı ağrılar
- Seksüel aktivite
- Masturbasyon (Sert cisim kullanımı)
- Sekonder seks gelişiminin zamanlaması
- Karın ağrısı, baş ağrısı, görme bozukluğu
- Meme başı akıntısı, hirsutismus, ani kilo değişikliği
- Çarpıntı, sıcak veya soğuk intoleransı
- Dişeti kanamaları, morluklar, ailede kanama bozukluğu öyküsü
- Ailede diyabet, guatr öyküsü sorgulanır.

Anamnez, klinik muayene ve testler ile organik nedenlerin ekarte edilmesi “Disfonksiyonel Uterin Kanama” tanısı koydurur.

Disfonksiyonel Uterin Kanama Tipleri ve Özellikleri

1- Ovulatuvar DUK Tedavisi

- Endometrial hemostaz bozuklukları
- PG sentez ve salınım değişiklikleri
- PG F2 alfa / PG E2 oranında azalma
- Total PG lerde artma
- Endometriumun vazodilatör PG duyarlılığında artma
- Uzunlaşmış vazodilatasyona bağlı trombosit agregasyonunda ve pıhtı formasyonunda azalma ovulatuvar tip uterin kanamalara neden olur.

NON STERÖİD ANTİİNFLAMATUVARLAR: Tedavide öncelikli ilaç nonsteroid antiinflamatuvarlardır. En çok denenmiş ve randomize çalışmalarla test edilmiş olan NSAİİ; Mefenamik asitdir.

PROGESTİNLER; Endometriumda arakidonik asit oluşumunu artırır, **PGF2** alfa / **PGE2** oranını artırır. Ovulatuvar menoraji tedavisinde 21 gün süreli (5-25.günlerde Norethisteron asetat etkindir. Pratikte yaygın kullanılıyor olmasına karşın yapılan karşılaştırmalı randomize çalışmalarda üstünlüğü gösterilememiştir.

Luteal faz Norethisteron' un X Mefenamikasit X Danazol X Tranexamikasit karşılaştırmasında üstünlüğü gösterilememiştir. 6 Randomize kontrollü çalışmayı içeren bir metaanalizde(n= 252) ise siklik progestin tedavisi daha az etkili olarak gösterilmiştir. (Lethaby A, Cochrane Database Systematic Reviews. Issue 4, 1998)

KOMBİNE ORAL KONTRASEPTİFLER; Etkisi öncelikle endometriumda atrofi oluşturmaları ile gerçekleşir. Tüm DUK larda; Plasebo X KOK, karşılaştırıldığında Menstrüel kan kaybı %20 X %50 (n= 201) bulunmuştur. **Ovulatuvar menoraji olgularında;** KOK X Mefenamikasit, KOK X Danazol, KOK X Naproxen, karşılaştırıldığında menstrüel kan kaybında fark saptanmamıştır (n= 45). (Singh R H, Clin Obs and Gyn. 48:2, 337-352,2005)

2-Anovulatuvar DUK Tedavisi

PROGESTİNLER; Az sayıda çalışma etkili olabilecekleri yönündedir. Hangi progestini, ne dozda vermeliyiz yeterli veriye sahip değiliz. KOK;

Etkisi: Endometrial atrofi

Etkinliği: Yeterli sayıda çalışma ile destekli değil

İkincil yararları: Dismenore'yi azaltması ve kontrasepsiyon arzusunda etkin yöntem seçeneği olmasıdır.

DUK Tedavisinde Kanama Miktarının Önemi

Hafif Olgular

Uzunlaşmış mensler (>8gün), kısa sikluslar (<21gün)

Normal Hb (>12gr/dl)

Başvuruda aktif kanama yok

TEDAVİ: Bilgilendirme, rahatlatma, menstrüel takvim tutmayı önerme ve Fe profilaksisi olmalıdır. Hormonal tedavi önerilmez.

Orta Şiddette Olgular

>8gün ve /veya <21gün sikluslar

Hb :10-12 gr/dl, başvuru sırasında kanama az veya yok.

TEDAVİ: Düşük doz KOK(EE 30-35mg/ Norgestrel) ve Fe replasmanı şeklinde olmalıdır.

Başvuru sırasında kanama aktif ise;

- Kanama durana kadar (24-48 saat) 4x1 KOK
- Kolay yöntem 4x1/ 4gün, 3x1/ 3gün, 2x1/2gün
21gün tamamlanana kadar 1x1, 1hafta aralıklı 6ay
- Antiemetik
- Fe replasmanı

Östrojen verilemeyenlerde siklik oral MPA(medroksiprogesteron asetat) önerilmelidir.

Şiddetli Olgular

Şiddetli ve uzun süren kanama sözkonusu ise Hb<10gr/dl ise

Yüksek doz östrojen tedavisi önerilebilir.

Yüksek doz östrojen; trombosit agregasyonunu, fibrinojen düzeyini ve pıhtılaşma faktörleri 5 ve 9 u artırır ayrıca aşırı incelmış endometriumu progesteronu hazırlar.

- 25mg (CEE) IV; 4 saatte bir
- 10mg (CEE) Oral; 6 saatte bir uygulanmalıdır.

Ek tedavi olarak NSAİİ önerilebilir.

Diğer seçenekler: Danazol; Androjenik steroid, GnRH analogları, antifibrinolitik ilaçlar (Tranexamik asit, Aminokaproik asit) **ADOLESANLARDA TERCİH EDİLMEZ!**

Sonuç

AUK ile başvuran adolesanın;

Detaylı anamnez, fizik muayene ve basit laboratuvar testleri ile incelenerek ayırıcı tanısının yapılması DUK tanısında altın kuraldır.

Tedavi seçiminde;

- Son kanıtlar gözetilmeli,
- Adolesan ve ailesi bilgilendirilmeli,
- Güven sağlanmalı
- Adolesan, karar sürecine aktif dahil edilmeli
- Menstrüel sikluslarını etkin takibi önerilmelidir

Tedavi uyumunun sağlanması tedavi etkinliğinin, temel güvencesi olacaktır

- Değişken Hipotalamo-hipofizer sistem
- PG F2 alfa / PG E2 oranında azalma
- PGE2 reseptör yoğunluğunda artış

(Deligeoroglou E, "Dysfunctional Uterine Bleeding" in Annals of New York Academy of Sciences, vol: 816, 1997)

Menstrüel Siklus Bozuklukları

Oligomenore: İntermenstrüel dönem > 35gün

Polimenore: İntermenstrüel dönem <21 gün

Hipermenore: >7 gün süren düzenli menstrüel siklus

Menoraji: Menstrüel kan kaybı >80 ml

Metroraji: >7 gün süren düzensiz menstrüel sikluslar

Anormal Uterin Kanamada Ayırıcı Tanı

ADOLESANLARDA JİNEKOLOG BAŞVURULARININ %50 NEDENİ "ANORMAL UTERİN KANAMALARDIR"

Anormal Uterin Kanama

Anormal Uterin Kanamaya Yaklaşım

- ANAMNEZ
- FM
- JİNEKOLOJİK MUAYENE
- LAB. TESTLERİ
 - Beta HCG
 - Tam kan sayımı
 - PZ, PTZ,KZ
 - TSH / PRL
- USG

Anamnezle Ayırıcı Tanı

- Menarş yaşı
- Mensler arası süre
- Menstrüel kanama süresi
- Kanama miktarı (günlük ped/tampon sayısı)
- Kramp tarzı ağrılar
- Seksüel aktivite
- Masturbasyon (Sert cisim kullanımı)
- Sekonder seks gelişiminin zamanlaması
- Karın ağrısı, baş ağrısı, görme bozukluğu
- Meme başı akıntısı, hirsutismus, ani kilo değişikliği
- Çarpıntı,sıcak veya soğuk intoleransı
- Dişeti kanamaları, morluklar, ailede kanama bozukluğu öyküsü
- Ailede diabet, guatr öyküsü

Anormal Uterin Kanama Tipleri ve Özellikleri

Ovulatuvar DUK

- Endometrial Hemostaz Bozuklukları
- PG sentez ve salınım Değişiklikleri
- PG F2 alfa / PG E2 oranında azalma
- Total PG larde artma
- Endometriumun vazodilatör PG duyarlılığında artma
- Uzamış vazodilatasyona bağlı trombosit agregasyonunda ve pıhtı formasyonunda azalma

(Ferency A, Maturitas, 45:1-14,2003)

Ovulatuvar DUK Tedavisi (1)

- MEFENAMİK ASİT öncelikli NSAI ilaçlar

Ovulatuvar DUK Tedavisi (2)

- PROGESTİNLER

Endometriumda arakidonik asit oluşumunu artırır

PGF2 alfa / PGE2 oranını artırır

Ovulatuvar menoraji tedavisinde 21 gün süreli (5-25.günlerde Norethisteron asetat etkindir.

ANCAK YAYGIN KULLANIMINA KARŞIN;

Luteal faz Norethisteron' un X Mefenamikasit X Danazol X Tranexamikasit karşılaştırılmasında üstünlüğü gösterilememiştir.

6 Randomize kontrollü çalışmayı içeren bir metaanalizde

(n= 252) ise siklik progestin tedavisi daha az etkili olarak gösterilmiştir.

(Lethaby A, Cochrane Database Systematic Reviews. Issue 4, 1998)

Ovulatuvar DUK Tedavi (3)

- KOMBİNE ORAL KONTRASEPTİFLER

Etkisi: Endometriumda atrofi

Tüm DUK larda;

Plasebo X KOK, Menstrüel kan kaybı %20 X %50 (n= 201)

Ovulatuvar menoraji olgularında;

KOK X Mefenamikasit, KOK X Danazol,
KOK X Naproxen,
Menstrüel kan kaybında fark yok (n= 45)

(Singh R H, Clin Obs and Gyn. 48:2, 337-352,2005)

Anovulatuvar DUK Tedavisi

- PROGESTİNLER;

Az sayıda çalışma etkili olabilecekleri yönündedir!

Hangi PROGESTİN ?

Ne DOZDA ? Yeterli veri YOK!

- KOK;

Etkisi: Endometrial atrofi

Etkinliği: Yeterli sayıda çalışma ile destekli değil

İkincil yararları: Dismenore, kontrasepsiyon!

DUK Tedavisinde Kanama Miktarının Önemi

- HAFİF OLGULAR

Uzamış mensler (>8gün), kısa sikluslar (<21gün)

Normal Hb (>12gr/dl)

Başvuruda aktif kanama yok

- TEDAVİ

Bilgilendirme ve Rahatlatma

Menstrüel takvim tutmayı önerme

Fe profilaksisi

Hormonal tedavi ÖNERİLMEZ !

Orta Şiddette DUK Tedavisi

- >8gün ve /veya <21gün sikluslar
- Hb :10-12 gr/dl

Başvuru sırasında kanama az veya yok

- Düşük doz KOK(EE 30-35mg/ Norgestrel)
- Fe replasmanı

Başvuru sırasında kanama aktif

- Kanama durana kadar (24-48 saat) 4x1 KOK
- Kolay yöntem 4x1/ 4gün, 3x1/ 3gün, 2x1 /2gün 21gün tamamlanana kadar 1x1, 1hafta aralıklı 6ay
- Antiemetik
- Fe replasmanı
- Östrojen verilemeyenlerde siklik oral MPA

Şiddetli DUK Tedavisi

- Şiddetli ve uzun süren kanama
- Hb<10gr/dl

Yüksek doz östrojen tedavisi

- 25mg (CEE) IV; 4 saatte bir
- 10mg (CEE) Oral; 6 saatte bir

Ek tedavi

- NSAİİ

Diğer seçenekler

ADOLESANLARDA TERCİH EDİLMEZ!

- Danazol; Androjenik steroid
- GnRH analogları
- Antifibrinolitik ilaçlar (Tranexamik asit, Amino-kaproik asit)

Yüksek Doz Östrojen Tedavisi Etki Mekanizmaları

- Trombosit agregasyonu artar
- Fibrinojen düzeyleri artar
- Pıhtılaşma faktörleri 5, 9 artar
- Aşırı incelmış endometriumu, progesteron etkisine hazırlar

Sonuç

AUK ile başvuran adolesanın;

Detaylı anamnez, fizik muayene ve basit laboratuvar testleri ile incelenerek ayırıcı tanısının yapılması DUK tanısında altın kuraldır.

Tedavi seçiminde;

- Son kanıtlar gözetilmeli,
- Adolesan ve ailesi bilgilendirilmeli,
- Güven sağlanmalı
- Adolesan, karar sürecine aktif dahil edilmeli
- Menstrüel sikluslarını etkin takibi önerilmelidir

Tedavi uyumunun sağlanması tedavi etkinliğinin temel güvencesi olacaktır.

HPV aşısı

Kime - Ne zaman - Nasıl

Prof. Dr. İlkan DÜNDER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Serviks kanseri dünyada kadınlar arasında ikinci sıklıkta görülen kanserdir. Dünyada her yıl yaklaşık olarak 500.000 yeni serviks kanseri tanısı konulmakta ve bu hastalık her yıl yaklaşık 250.000 kadının ölümüne sebep olmaktadır. Ülkemizde ise serviks kanseri kadın kanserleri arasında daha alt sıralarda yer almasına rağmen, günümüzde ve gelecekte HPV'nin yaygınlaşmasıyla serviks kanserinin de yaygınlaşacağı önlem alınmazsa kaçınılmaz bir gerçek olacaktır.

Prekanseroz servikal lezyonların ve serviks kanserinin yaklaşık olarak %100'ünden Human Papilloma Virus (HPV) sorumludur. Erkek veya kadının birden fazla seksüel partnere sahip olması, sigara kullanımı, immünsupressif tedavi altında olma ve düşük sosyoekonomik seviye serviks kanseri ve prekanseroz lezyonların oluşumunu kolaylaştıran etyolojik faktörlerdir. HPV'nin bulaşma şekli çoğunlukla cinsel yolla olmakla beraber, ciltten cilde veya ciltten mukozal bölgelere temas ile de olabilmektedir. Günümüzde cansız objelerden HPV'nin insana geçişi kanıtlanamamıştır.

Serviks kanserinden korunmanın en iyi yöntemi yıllık düzenli jinekolojik muayene ve pap test yapılmasıdır. Ayrıca düzenli cinsel yaşam, tek cinsel

partner, kondom kullanımı, sigara kullanılmaması serviks kanseri riskini azaltan faktörlerdir. Günümüzde en önemli korunma yöntemlerinden biri de HPV aşısıdır. Amerikan yiyecek ve ilaç komisyonu (FDA) tarafından onaylanan iki tip HPV aşısı mevcuttur ve ülkemizde de uygulanmaya başlamıştır.

Bu aşının özellikle cinsel ilişkiye girmemiş bayanlara uygulanımı ile serviks kanseri riski %70-80 oranında azaltılmaktadır. ACOG (American college of obstetricians and gynecologist) tarafından aşının rutin olarak uygulanması önerilmiştir. HPV aşısı uygulaması, diğer aşılar gibi koldan kas içine uygulanmakta olup lokal kızarıklık ve ağrı dışında önemli bir yan etkisi yoktur. HPV aşılarının 6 yıllık çalışma sonuçlarında aşıya bağlı ciddi komplikasyon görülmemiş ve çok yüksek oranda başarı saptanmıştır. Altı ay içinde yapılan üç doz aşı ile ömür boyu korunma sağlanabileceği tahmin edilmektedir. Ancak aşı uygulansa bile yıllık pap testler düzenli bir şekilde yaptırılmalıdır. Ülkemizde HPV yayılımı Amerika ve Avrupa'ya oranla daha düşük seviyelerde olsa da hızla yayılımı artmakta ve gerekli önlemler alınmazsa ilerleyen yıllarda serviks kanseri görülme oranları ve buna bağlı olarak ölüm oranlarında artma olacağı şüphesizdir.

Kardiyovasküler hastalık önlem stratejileri

Prof. Dr. Fatih DURMUŞOĞLU

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Menapozal kadın sağlığı çerçevesinde 10 yıl öncesi verilere dayanarak, östrojen hormonunun koruyucu etkisi söz konusuydu. Östrojen hormonu 3 temel kanıt üzerinden önerilmekteydi. Bunlar kardiyak koruma, osteoporoz korunması ve başta sıcak basmaları olmak üzere subjektif yakınmaların engellenmesiydi. Geçen yıllar sürecinde WHI çalışmasına kadar bu yararlar göz önünde tutularak hormon replasman tedavisi başarılı bir şekilde uygulandı.

Menapoz sonrası beklenen yaşamın uzaması ile ortaya çıkan sağlık problemlerinin artması, kadının uzayan yaşam içerisinde yaşam kalitesine daha fazla önem vermesi ile hormon replasman tedavisi 10 sene gibi sürelerin üzerinde uygulanmaya başlamasına neden olmuştur.

WHI gibi kontrollü randomize çalışmaların 2000 li yıllardan sonra artması ve geçmişte bir çok klinik uygulamamıza ışık tutan çalışmaların, kanıta dayalı tıp bakış açısından uygun bilimsel niteliklerinin olmadığı tartışmaları, HRT uygulamasında ciddi değişikliklere neden olmuştur. En önemlisi KVS üzerinde olmuş, HRT uygulamasının değil koruma etkisi, aksine KVS hastalıklarında ve inmede ciddi artış ve ölümlere neden olduğu bazı istatistiksel verilerle ispatlanmaya çalışılmıştır. WHI verilerine istatistiksel açıdan bakıldığında ortaya çıkan kanıtlar gerçekten şok tesiri yapmıştır.

Kadında peri ve postmenapozal dönemde KVS hastalıklarından koruyucu sağlık hizmetinde verilmesinde tek başına HRT den yarar beklemek uygun değildir. Menapoza yaklaşan bir kadının başta genetik faktörleri olmak üzere yaşam şekli, beslenme alışkanlıkları, sigara alkol kullanımı, vücut ağırlığı ve fiziksel aktivitesi gibi faktörlerin KVS sağlık açısından büyük önemi vardır.

Östrojen hormonu ile ilgili ortaya konan bir çok A kalite çalışmanın değiştiremediği gerçek bu hormonun halen geçerli olan temel fizyolojik etkileridir. Östrojen hala antioksidan olarak damar

endotelini koruyucu etkisi, vazodilatasyon etkisi ve lipid profil üzerindeki pozitif etkileri geçerli olarak devam etmektedir. HRT çalışmalarında sonradan ortaya çıkan en önemli nokta bu hormonun semptomatik ve menapoza yeni giren ve ilk 10 sene içerisinde kullanan kişilerdeki etkisinin analizindeki ayrıntının gözden kaçmış olmasıdır.

Mendellson gibi otörlerin hayvan deneyleri ile de ortaya koyduğu gibi erken evre menapozda başlanan östrojen, damar endotelinde atherom plaklarının oluşmasını geciktirmekte ve trombüs oluşumunu yavaşlatmaktadır. Bunun yanında geç ve 60 yaş sonrası başlanan HRT ise oluşmuş olan atherom plaklarının mobilize olarak endotelden ayrılarak tromboemboli riskinin arttığı görülmektedir. WHI ve benzeri çalışmalardan elde edilen önemli kanıtlardan diğeri östrojen yanına ilave edilen progesteron ve cinsidir. WHI çalışmasında medroksi progesteron asetat kullanılmıştır. Gerek bu cins progesteron kullanımı yerine doğal progesteronların seçilmesi ve ağız yolu dışındaki yolların seçiminde, risklerin azaltılması açısından fayda görülmüştür.

Sonuç olarak, menapoza kardiyovasküler sağlık açısından kişinin nasıl girdiği risk belirlenmesinde son derece önemlidir. Hipertansif, diyabetik, mobilizasyonu bozuk ve obez bir menopozal kadının yakın ve uzun dönem hormon replasman tedavisinden yararı tartışmalı olacaktır. Genel sağlık şartlarını menapoza kadar korumuş olan ve menopoz sonrası sağlıklı yaşam prensiplerine uyarak hayat kalitesini devam ettirmek isteyen; menopozun ilk 10 yılı içerisinde olan veya yeni menapoza girmiş semptomatik kişilerde hormon replasman tedavisinin KVS sağlık açısından yararı vardır. Östrojen mümkün olan en düşük dozda ve doğal progesteronla beraber veya uygun olgularda tek başına, 10 seneden az ve 60 yaş üzerinde verilmemek şeklinde önerilmesi uygun olacaktır.

Postmenopozal ürogenital atrofi

Prof. Dr. Sezai ŞAHMAY

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Reprodüktif Endokrinoloji Bilim Dalı

Postmenopozal dönemde kaçınılmaz sorunların başında ürogenital atrofi gelir. Ürogenital atrofi yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Tüm kadınları farklı boyutlarda etkileyen ürogenital atrofi, klinikte kendini üriner ve cinsel disfonksiyon olarak gösterir. Bu konuya önem kazandıran bir diğer özellik de, hastaların çoğunda bu tür şikayetler olmasına karşılık, hastalar tarafından bu durumun menopoza ile ilgili olabileceğinin bilinmemesidir. Bu nedenle de genellikle hekime ifade edilmeyen bu durum, hastaya sorulduğunda rahatlıkla dile getirilir.

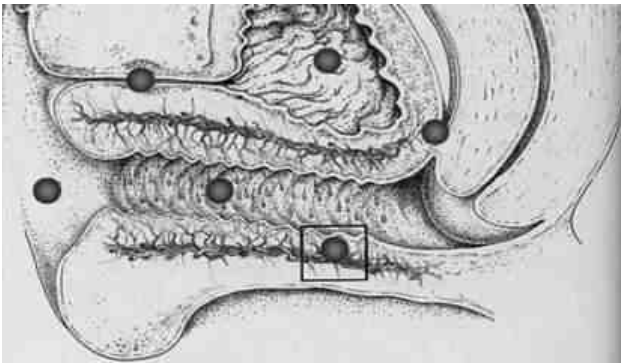
Postmenopozal ürogenital değişiklikler

Kadın genital sisteminin alt kısmı ve ürogenital sistem aynı embriyolojik bölgeden, ürogenital sinustan gelişir. Östrojen reseptörlerinin bulunduğu bu bölge, seks steroidlerinin etkisi altındadır. (1,2,3,4,5) (Şekil 1)

Postmenopozal dönemde östrojen azalması sonucu olarak, gerek vulva ve gerekse vaginada atrofik değişiklikler başlar.

Kollajen lifler, elastin ve düz kas gibi konnektif doku komponentlerinde azalma ve dejenerasyon sonucunda ise elastikiyet ortadan kalkarak daha frajil bir doku haline dönüşür. Bu değişiklikler vaginal kıvrımların azalmasına ve vaginal fornikslerin silinmesine neden olur. Sonuçta vaginal çapta daralma ve vaginal uzunlukta kısalma görülür. (3,4)

Vaginal değişikliklerin en sık neden olduğu şikayet ise vaginal kuruluştur. Vaskülarizasyonda azalmanın sonucu olarak vaginal kan akımında azalma görülür.



Şekil 1. Ürogenital bölgede östrojen reseptörlerinin varlığı.

Vaginal kan akımındaki azalma sonucu olarak da transüstasyon azalarak vaginal kuruluğa yol açar. (4,6)

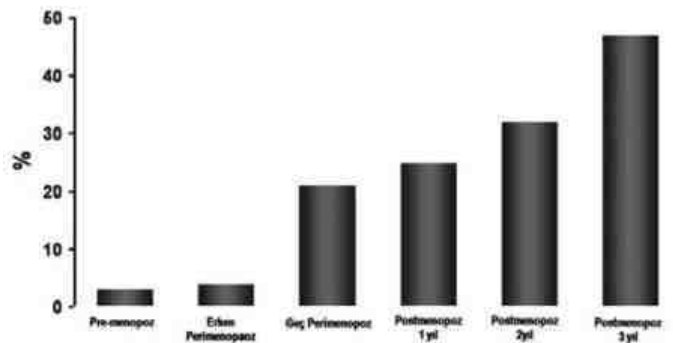
Vaginal epitel hücrelerinde azalma ve inceltme sonucunda laktobasiller azalır ve sonuçta vaginal pH artar. Vaginal smearde Parabasal hücreler artmış olarak görülür. Bu değişiklikler klinikte atrofik vaginitis olarak görülür. Vaginal atrofi gelişiminde, cinsel yaşamın aktif olup, olmaması da bir etkidir. Cinsel aktivite, atrofik vaginitise karşı profilaktik rol oynar. (7)

Vaginadaki bu değişikliklere vulvadaki atrofi de eşlik eder. Labium majorada atrofi oluşurken, labium minora tamamen kaybolur. Vaginal introitus daralır. Bir yandan introitusdaki bu daralma, bir yandan da vaginal kuruluk disparonin temel nedenleridir. (1,3)

Serum östradiol değerinin bu ürogenital atrofi gelişiminde temel etken olduğu farklı çalışmalarla gösterilmiştir. (8) (Şekil-4). Postmenopozal dönemde hipöstrojenizm sonucu ortaya çıkan bu değişimler ürogenital atrofiye neden olarak, klinik olarak 2 ana sistem disfonksiyonuna yol açar;

1. Üriner disfonksiyon
2. Seksüel disfonksiyon

Ürogenital atrofinin en önemli özelliği de, postmenopozal dönemdeki her kadının farklı oranda etkilenmesidir. Bir diğer önemli olgu ise şikayetlerin yıllar geçtikçe giderek artış göstermesidir. (3,9,10). Erken perimenopozal dönemlerde pek belirgin olmayan ve her kadını etkilemeyen ürogenital atrofi değişiklikleri, özellikle postmenopozal dönemde, hem şikayetler daha belirgin olur, hem de etkilenen kadın sayısı artar. (Şekil 2).



Şekil 2. Ürogenital atrofi yaşla orantılı olarak artış gösterir. (10)

Ürogenital atrofide görülen semptomlar ve tanı

Ürogenital atrofinin semptomlarını ürolojik ve vaginal olmak üzere iki ana grupta değerlendirmek uygundur. (2,5,6,7,8,10)

Tablo 1. Ürogenital atrofi semptomları	
Ürolojik semptomlar	Vaginal semptomlar
Sık idrara çıkma	Vaginal azalması
Tekrarlayan sistit	Disparoni kuruluk
Üretrit	Lubrikasyon
Disüri	Vaginitis
Urge inkontinans	Vaginal akıntı
Stress inkontinans	Vulvar yanma ve kaşıntı
Mikst inkontinans	Vaginal peteşial kanama

Sıklıkla görülen bazı şikayetler aşağıdadır;

Kuruluk: perinede veya pette ıslaklık olmaması; koitusta lubrikasyon olmaması

Hassasiyet: vaginada zonklama, basınç, dolgunluk hassasiyet.

İrritasyon: zımpara kağıdı hissi, çamaşır kullanımında rahatsızlık

Vaginal akıntı: Çamaşır veya pette kokulu yeşilimsi-sarı akıntı veya leke.

Disparoni: Koitusta veya sonrasında ağrı. Vaginada ağrı hissi.

Postmenopozal dönemdeki kadınların çoğu ürogenital atrofiye bağlı mevcut şikayetlerinin, postmenopozal dönem ile olan ilişkisini bilmediğinden hekime ifade etmezler. Bu kadınlara ancak anamnezle yaklaşmak tanıda en önemli faktördür. Olası semptomların var olup olmadığını sormak ve jinekolojik muayenedeki bulgular tanı için yeterlidir. Ürogenital atrofinin tanısında;

- ✓ Hastanın şikayetleri
- ✓ Anamnez
- ✓ Klinik muayene

Yeterli olmakla birlikte, vaginal pH ölçümü ve vaginal sitoloji bulguları da tanıya yardımcı olabilir. Genital inspeksiyonda, labium majus ve minusların atrofisi, spekulum muayenesinde, kadının ağrı hissetmesi, Rugae vaginalislerin kaybolması, forniks derinliklerinin azalması gibi bulgular genellikle tanı için yeterlidir. (2,6,10).

Ürogenital atrofide tedavi

Tedavide, sistemik ve lokal olmak üzere başlıca iki seçenek vardır. (2,5,11,12)

- ✓ Sistemik tedavi
- ✓ Lokal tedavi (Vaginal tabletler, vaginal krem, vaginal ring ve kayganlaştırıcılar)

Kayganlaştırıcılar hariç, diğerlerinde temel etken östrojenlerdir. Kayganlaştırıcılar, tedavi değil, semptomatik bir çözümdür. Sistemik tedavi gören, bir diğer ifade ile hormon tedavisi altındaki bir kadında genellikle lokal tedaviye gerek yoktur. Ancak son yıllarda, hormon tedavisindeki giderek dozların azaltılması eğilimi, bazı hastalarda ürogenital şikayetlerin görülmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle bu hastalarda ek olarak lokal tedaviler gerekli olabilmektedir.

Sadece östrojen tedavisi stress inkontinansda etkin değildir. Ancak ek tedavi olarak tedaviye katkıda bulunabilir. Buna karşılık, östrojen tedavisi postmenopozal kadınlarda tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarının profilaksisinde ve aktif mesanede etkindir. Bu amaçla, özellikle ileri yaştaki postmenopozal kadınlarda düşük doz vaginal östrojenler kullanılabilir. (1,3,8,13,14)

Özellikle genital atrofiye bağlı olarak oluşan disparoni, cinsel disfonksiyonun esas nedenidir. Disparoni ile başlayan patoloji, cinsel istekte azalmanın da önemli etkenlerindendir. Bu nedenle, genital atrofinin tedavisi, cinsel fonksiyona da olumlu yönde etkili olacaktır. (6,8,12,13).

Lokal uygulanan tedavilerde, östrojenin sisteme ne oranda geçtiği ve riskleri pek çok araştırmaya konu olmuştur. Bunlardan biri de son yıllarda Simunic ve ark. tarafından yapılmış olup, lokal uygulanan 25 mg. mikronize 17 β -estradiol vaginal tabletlerle plasebo bir yıllık bir periyotta karşılaştırılmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre, lokal uygulanan östrojenlerin sisteme geçmediği ve serum östrojen düzeyini artırmadığı gösterilmiştir. (13). Yine son yıllardaki geniş kapsamlı bir çalışmada, lokal kullanılan östrojenlerin meme karsinomu riskini artırmadığı gösterilmiştir. (15). Buna benzer araştırmaların göstergelerine göre, lokal tedavilerin, meme karsinomu tedavisi altındaki semptomatik kadınlarda da kullanılabileceği sonucu çıkmaktadır. (11,13,14). Ancak bu konuda tam bir fikir birliği olmadığını ve daha detaylı çalışmalara gerek olduğunu da belirtmek gerekir. (5) Bundan başka sistemik hormon tedavisi istemeyen kadınlarda da vaginal östrojenlerin kullanılması, güvenli bir tedavi yöntemi olup, semptomların giderilmesinde önemli rol oynamaktadırlar. (2,4,12,13,14).

Özet

- Postmenopozal vaginal atrofi kaçınılmaz bir sorundur.
- Çoğunlukla hasta tarafından ifade edilmez.
- Tanıda hekimin bulguları yeterlidir.

- *Atrofik vaginit* tedavisinde östrojen tedavisi etkindir.
- *Tekrarlayan üriner sistem infeksiyonlarının önlenmesinde* östrojen tedavisi etkindir.
- Postmenopozal cinsel disfonksiyonda östrojen eksikliği önemli rol oynar.
- Sistemik HT almayan/alamayan kadınlarda tüm *vaginal preperatlar* etkindir.
- Sistemik tedavi ile birlikte lokal östrojenler kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Robinson D, Cardozo L.: Urogenital effects of hormone therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 17:91, 2003.
2. The detection and management of vaginal atrophy. SOGC clinical practice guidelines. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 88:222, 2005.
3. Robinson D, Cardozo L.: The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology*. 62(suppl 1):45, 2003.
4. Nothnagle M, Taylor JS: Vaginal Estrogen Preparations for Relief of Atrophic Vaginitis. *American Family Physician*. 69:2111, 2004.
5. Crandall C.: Vaginal Estrogen Preparations: A Review of Safety and Efficacy for Vaginal Atrophy. *J Women's Health*, 11:857, 2002.
6. Traish AM et al.: *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 1:91,1 2004
7. Semmens JP, Wagner G. Effects of estrogen therapy on vaginal physiology during menopause. *Obstet Gynecol*.66:15, 1985.
8. Sarrel PM. Sexuality and menopause. *Obstet Gynecol* 1990;75(suppl):26S-35S.
9. Davila GW, Singh A, Karapanagiotou I, Woodhouse S, Huber K, Zimberg S, Seiler J, Kopka SL.: Are women with urogenital atrophy symptomatic? *Am J Obstet Gynecol* 188:382, 2003.
10. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A.: Prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*.;96:351, 2000
11. Notelovitz M, Funk, S, Nanavati N, Mazzeo M.: Estradiol Absorption From Vaginal Tablets in Postmenopausal Women. *Obstet Gynecol*. 99:556, 2002
12. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R.: Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women (Review). *The Cochrane Library* 2005, Issue 2.
13. Simunic V, Banovic I, Ciglar S, Jeren L., Baldani DP, M.Sprem M.: Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms.:*Int J Obs Gyn*.82:187, 2003.
14. Palacios S, Castelo-Branco C, Canelo MJ, Vázquez F.: Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women.:*Maturitas*. 14;50(2):98, 2005
15. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*;362:419, 2003.

İnfertil erkekte cerrahi tedavi

Doç. Dr. Selahittin ÇAYAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Subfertilite nedeniyle başvuran çiftlerin % 30-40'ında neden olarak erkek faktörü rol oynar. Erkek faktörü etkenlerinin çoğunluğu tedavi edilebilmektedir. Bu sunumda erkek infertilitesinde uygulanan cerrahi tedavi yöntemleri irdelenmektedir.

Varikosel tedavisi

Varikosel yaşla birlikte ilerleyici testis hasarı ile seyreden, erkek infertilitesinin en sık nedeni olan ve cerrahi ile düzeltilebilen bir hastalıktır. Varikosel, testis gelişiminde gerileme ve atrofi, testis ağrısı ve sperm değerlerini bozarak infertilite nedeni olabilir. Varikoselin fertilite üzerine etkileri semen anomalileri (sperm sayısı, motilite ve morfolojide bozulma), testiküler volümde azalma ve Leydig hücre fonksiyonunda azalmayla ilişkilidir. Güncel meta-analizlerde varikosel tedavisi gören gruplarda (% 33) tedavi edilmeyen kontrol grubuna (% 15.5) oranla anlamlı derecede yüksek spontan gebelik oranlarının saptanması varikosel varlığının fertilite üzerine olumsuz etkisini kesin olarak ortaya koymaktadır.

Varikoselli infertil erkeklerde başarı olgudan olguya değişmekle birlikte aşağıdaki bulgulara sahip olgular varikosel tedavisinden daha çok yararlanmaktadır:

- İleri derecede klinik varikosel varlığı
- Normal/normale yakın testis volümleri
- Normal FSH/testosteron, düşük inhibin B düzeyleri
- Toplam motil sperm sayısı > 5 milyon
- Normal genetik testler
- Kısa infertilite süresi
- Moleküler bozukluk saptanmaması.

İnfertil erkeklerde varikosel tedavisinin üreme-ye yardımcı tedavi yöntemlerine (ÜYTY) olumlu etkisi 3 şekilde olmaktadır:

1. Varikosel tedavisiyle ÜYTY'ne gereksinimi azaltmak,
2. Varikosel tedavisiyle spontan gebelik sağlanamayan olgularda, sperm parametrelerinde tedavi öncesi değerlere göre iyileşme ile IVF/ICSI ye-

rine IUI gibi daha kolay uygulanabilen ve daha düşük maliyetli ÜYTY'ne geçişi sağlamak,

3. Spontan gebelik sağlanamayan olgularda sperm sayısı, motilite veya sperm morfolojisindeki iyileşme ile ÜYTY'nin başarısını artırmaktır.

Obstrüktif azoospermi

Epididim obstrüksiyonları obstrüktif azoospermilerin % 20-30'unu oluşturmaktadır. Obstrüktif azoospermik olgularda tedavi etkene göre değişmektedir. Proksimal obstrüksiyonda obstrüksiyonun yerine göre vazovazostomi veya epididimovazostomi, distal obstrüksiyona yol açan ejakülatör kanal patolojilerinde transüretal yolla ejakülatör kanalın rezeksiyonu seçkin tedavi seçeneklerini oluşturur. Proksimal obstrüktif azoospermiden süphelenilen olgularda skrotal eksplorasyon yapılmalıdır. Testisten hem histolojik inceleme için, hem de daha sonra ÜYTY'nde kullanılmak üzere testis doku örnekleri alınır. Tüm uygulamalar sonrası başarı oranları patenside yaklaşık % 40-90 ve gebelik oranları ise yaklaşık % 30 civarındadır.

Obstrüksiyonun lokalizasyonu nedeniyle tedavinin mümkün olmadığı veya başarısız olgularda veya kadın partnerin ileri yaş varlığında ÜYTY için sperm, vaz deferens, epididim, testis ve veziküla seminalisten elde edilebilir. Bu yollarla elde edilen sperm; spermin kalitesine ve total motil sperm sayısına bağlı olarak intraservikal veya intrauterin inseminasyon, IVF ve ICSI tekniklerinde teorik olarak kullanılabilir. Bu yollarla elde edilen sperm; spermin kalitesine ve total motil sperm sayısına bağlı olarak intraservikal veya intrauterin inseminasyon, IVF ve ICSI tekniklerinde teorik olarak kullanılabilir. Bu yollarla elde edilen sperm; spermin kalitesine ve total motil sperm sayısına bağlı olarak intraservikal veya intrauterin inseminasyon, IVF ve ICSI tekniklerinde teorik olarak kullanılabilir. Bu yollarla elde edilen sperm; spermin kalitesine ve total motil sperm sayısına bağlı olarak intraservikal veya intrauterin inseminasyon, IVF ve ICSI tekniklerinde teorik olarak kullanılabilir.

Distal ejakülatör kanal obstrüksiyonlarının tedavisinde transüretal ejakülatör kanal rezeksiyonu (TUR-ED) altın standart tedavi yöntemidir. Çeşitli serilerde ejakülatör kanalların obstrüktif patolojilerinin TUR-ED ile tedavisinde sperm parametrelerinde % 60-70 oranında düzelme ve % 20 -30 oranında gebelik bildirilmiştir. Ayrıca TUR-ED sonrası spontan gebelik sağlanamayan olgularda postoperatif

artmış sperm parametreleri, üremeye yardımcı tedavi yöntemlerinden IVF/ICSI yerine daha basit uygulanabilen IUI ile gebelik olasılığı sağlar.

Kaynaklar

1. Kadioğlu A, Çayan S, Aydos K, Aşçı R, Alıcı B: Türk Androloji Derneği Varikosel kılavuzu. Türk Androloji Derneği yayını, İstanbul, sayfa 1-15, 2004.
2. Nagler HM, Luntz RK, Martinis FG: Varicocele. In: Infertility in the male (Lipshultz LI, Howards SS). St. Louis: Mosby Year Book, p. 336-359, 1997.
3. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, et al: AUA Best practice policy: Report on Varicocele and infertility. American Urological Association Inc, Baltimore, MD, USA. 2001.
4. Çayan S, Lee D, Black LD, et al: Response to varicocelectomy in oligospermic men with and without defined genetic infertility. *Urology* 57:530-535, 2001.
5. Kuyumcuoğlu U, Eryıldırım B: Varikoselde tedavi endikasyonları. "Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi" (Editörler: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B ve ark). Türk Androloji Derneği yayını, İstanbul, sayfa 458-462, 2004.
6. Oktar T, Ahmedov İ, Kadioğlu A: Varikosel tedavisi. "Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi" (Editörler: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B ve ark). Türk Androloji Derneği yayını, İstanbul, sayfa 463-472, 2004.
7. Tefekli A, Çayan S, Uluocak N, et al: Is internal spermatic venography necessary in determining recurrence varicocele after varicocele surgery. *Eur Urol* 40: 404-408, 2001.
8. Çayan S, Kadioğlu TC, Tefekli A, Kadioğlu A, Tellaloğlu S: Comparison of results and complications of high ligation surgery and microsurgical high inguinal varicocelectomy in the treatment of varicocele. *Urology* 55(5):750-754, 2000.
9. Çayan S, Erdemir F, Özbey İ, et al: Can varicocelectomy significantly change the way couples use assisted reproductive technologies? *J Urol* 167(4): 1749-1752, 2002.
10. Albayrak S: Varikoselektomide postoperatif izlem ve cerrahi sonrası yaklaşım. "Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi" (Editörler: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B ve ark). Türk Androloji Derneği yayını, İstanbul, sayfa 473-479, 2004.
11. Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, et al: Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of testis : An artery and lymphatic sparing technique. *J Urol* 148: 1808-1811, 1992.
12. Kadioğlu A, Tefekli A, Çayan S, et al: Microsurgical inguinal varicocele repair in azoospermic men. *Urology* 57: 328-333, 2001.
13. Fretz PC, Sandlow JI: Varicocele: current concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Urol Clin North Am* 29(4):921-937, 2002.
14. Çayan S, Kadioğlu A, Orhan İ, et al: The effect of microsurgical varicocelectomy on serum follicle stimulating hormone, testosterone and free testosterone levels in infertile men with varicocele. *BJU Int* 84(9): 1046-1049, 1999.
15. Zorba Ü, Akman T, Erdemir F, et al: Pregnancy rate is significantly negatively correlated with the duration of infertility after varicocelectomy. *J Urol* 171 (4): 513, 2004.
16. Kibar Y, Seçkin B, Erduran D: The effects of subinguinal varicocelectomy on Kruger morphology and semen parameters. *J Urol* 168: 1071-1074, 2002.
17. Çayan S, Akbay E, Bozlu M, et al: Diagnosis of pediatric varicoceles by physical examination and ultrasonography and measurement of the testicular volume using the prader orchidometer versus ultrasonography. *Urol Int* 69: 293-296, 2002.
18. Çayan S, Akbay E: Adolesan varikosel. "Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi" (Editörler: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B ve ark). Türk Androloji Derneği yayını, İstanbul, sayfa 480-487, 2004.
19. Çayan S, Akbay E, Bozlu M, et al: The effect of varicocele repair on testicular volume in children and adolescents with varicocele. *J Urol* 168: 731-734, 2002.
20. Çayan S, Acar D, Ülger S, Akbay E: Adolescent varicocele repair: long-term results and comparison of surgical techniques according to optical magnification use in 100 cases at a single university hospital. *J Urol* 174: 2003-6, 2005.
21. Tek M, Çayan S: Azoospermik olgunun değerlendirilmesi. "Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi" (Editörler: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B ve ark). Türk Androloji Derneği yayını, Acar Matbaacılık, İstanbul, sayfa 232-237, 2004.
22. Özkara H: Erkek infertilitesinde proksimal obstrüksiyonların değerlendirilmesi ve tedavisi. "Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi" (Editörler: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B ve ark). Türk Androloji Derneği yayını, Acar Matbaacılık, İstanbul, sayfa 381-387, 2004.
23. Çayan S, Conaghan J, Schriock ED et al. Birth with intracytoplasmic sperm injection and testicular sperm from men with Kartagener/ immotile cilia syndrome. *Fertil Steril* 2001; 76: 612-4.
24. Turek PJ, Givens C, Schriock ED et al. Testis sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection guided by prior fine needle aspiration mapping in nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 1999; 71: 552-5.
25. Çayan S, Lee D, Conaghan J et al. A comparison of ICSI outcomes with fresh and cryopreserved epididymal spermatozoa from the same couples. *Hum Reprod* 2001; 16: 495-9.
26. Schlegel PN, Goldstein M. Vasectomy; in Goldstein M (ed): Surgery of male infertility. Philadelphia, Saunders, 1995; pp 35-45.
27. Goldstein M, Tanrikut Ç: Microsurgical management of male infertility. *Nat Clin Pract Urol* 3: 381-91, 2006.
28. Orhan İ, Onur R: Distal ejakülatör kanal obstrüksiyonlarının değerlendirilmesi ve tedavisi. "Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi" (Editörler: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B ve ark). Türk Androloji Derneği yayını, Acar Matbaacılık, İstanbul, sayfa 388-395, 2004.
29. Orhan İ, Onur R, Çayan S, Koksall IT, Kadioğlu A. Seminal vesicle sperm aspiration in the diagnosis of ejaculatory duct obstruction. *BJU Int* 1999; 84: 1050-3.
30. Kadioğlu A, Çayan S, Tefekli A et al. Does response to treatment of ejaculatory duct obstruction in infertile men vary with pathology? *Fertil Steril* 76: 138-142, 2001.

Embriyoloji laboratuvarında kalite kontrol

Doç. Dr. Lale DELİLBAŞI
Ankara Güven Hastanesi

Embriyoloji laboratuvarlarının IVF merkezlerinin vazgeçilmez bir bölümü olarak hem diagnostik ve hem de tedaviye yönelik işlevleri vardır. IVF laboratuvarının önemi dikkate alınarak kurulması aşamasındaki önemini vurgulayan çalışmalara, IVF'in yaygınlaşmaya başladığı ilk dönemlerden itibaren rastlanabilir¹. Bu yayında, insan gametlerinin tedavi amacıyla kullanılması nedeniyle laboratuvar personelinin memeli gametleri ve embriyolarının manipülasyonu, kültüre edilmesi konusunda deneyimli olması ve yüksek kalitede hizmetin sürekliliğini sağlamak için kültür ortamlarının kontrol edilmesi ve olası kötü gelişmelere karşı laboratuvarında her an kullanılabilecek bir backup sisteminin gerektiği vurgulanmıştır. İlerleyen dönemlerde, IVF laboratuvarlarının sonuçlarının güvenilirliğini sorgulamak ve kanıtlamak için kültür ortamlarında kullanılan suyun kalitesi², dispoziibl malzemeler³ ve kültür ortamları^{4,5} incelenmiş ve IVF laboratuvarlarında kalite kontrol amaçlı fare bioassay yöntemlerinin kullanılmasının avantajları vurgulanmıştır^{6,7}.

Dünyada ve ülkemizde kalite sistemlerinin çok konuşulduğu ve hemen her iş kolunda uygulandığı bir dönemde çoğu kez kalite yönetimi, kalite kontrolü, kalite iyileştirilmesi ve kalite güvencesi konusunda kavram kargaşası yaşanmakta ve zaman zaman bu terimler farklı amaçlarla ya da yanlış kullanılmaktadır.

Total Kalite Yönetimi (Total Quality Management, TQM) son kullanıcıya hizmet veren veya ürün sunan organizasyonlarda, sunulan ürün veya hizmetin, müşteri ihtiyaçları ve beğenileri doğrultusunda optimize edilerek bu sonucun sürekliliğinin sağlanmasıdır.

Kalite Güvencesi (Quality Assurance, QA) herhangi bir sunum veya hizmetin önceden belirlenmiş olan kalite standartlarında olmasını sağlayan tüm aktivitelerin toplamıdır.

Kalite Kontrol (Quality Control, QC) ise üretime katılan her birimin en doğru ve amaca yönelik olarak çalışmasını ve kullanılmasını sağlayan bir uygulama biçimidir⁶.

Üreme teknolojilerinde tedavi multidisipliner bir çalışmayla gerçekleştirilir. klinisyenler, embriyologlar, teknisyenler ve hemşirelerin birlikte çalışmasını gerektirir ve sonuçlar, her personelin deneyimi ve başarısı ile yakından ilişkilidir. IVF/ET uygulamalarında yakalanan başarının sürekli olması, sunulan hizmetin yüksek kalitede olabilmesi için klinik ve laboratuvar işbirliğinin önemi yadsınamaz. IVF laboratuvarlarının başarıdaki rolü dolayısıyla laboratuvar uygulamalarının standardize edilmesi gündeme gelmiş ve çalışmalar son 10 yıllık dönem içinde bu konuda yoğunlaşmıştır. Laboratuvar akreditasyonu için geliştirilen ISO 17025 ve ISO 15189 gibi sistemler geliştirilmiş olmakla birlikte; bu sistemlerin laboratuvarlarda kullanılması büyük maddi yükümlülükler getirdiği için; IVF laboratuvarlarında genellikle yönetici pozisyonundaki embriyologların geliştirdiği kalite kontrol sistemleri kullanılmaktadır ve bu sistemler hemen her laboratuvarında kullanıldığı için standardize edilmiştir.

IVF laboratuvarlarında kalite kontrol, merkezin kurulma aşamasından itibaren gündeme getirilmeli ve merkezin kurulacağı alanda hava kirliliği ölçümleri belirli aralıklarla yapılarak uygunluğu tespit edilmelidir⁸. Laboratuvarın mimari aşaması sırasında alet ve malzemelerin siparişi ve yerleştirilmesi laboratuvar sorumlusunun kontrolünde gerçekleştirilmeli ve laboratuvar, personelin rahat bir şekilde çalışmasına olanak verecek şekilde yerleştirilmelidir.

Laboratuvarında çalışacak personel sayısı konusunda İngiltere'de Klinik Embriyologlar Derneğinin (ACE) standartları⁹ dikkate alınmalı ve personelin sayısı ve eğitimi konusunda sorumlu embriyolog kriterler oluşturarak gereğinde bu kişilerin eğitimi ve sertifikasyonu konusunda yönlendirici olmalıdır.

IVF laboratuvarları çalışanlarının bilgi, beceri ve deneyimlerini yansıtır. Bu nedenle kalite kontrol sistemi gereği olarak laboratuvar sorumlusu laboratuvar işlemleri, temizlik, aletlerin bakım ve kontrolleriyle her bireyin yapacağı işleri belirleyen bir manuel hazırlayarak tüm personelin okuyup uygulamasını sağlamalıdır. Laboratuvar personelinin

yaptığı her uygulamayı kaydetmesi, zaman içinde alınan sonuçların değerlendirilmesi sırasında kişisel farklılıkları ortaya çıkarır ve bu da ve gereğinde kişisel eğitim ihtiyaçlarının belirlenmesinde yol göstericidir. Ayrıca, laboratuvarında kullanılan tüm ekipmanın (inkübatörler, ısıtıcı yüzeyler, etüv gibi) ölçülebilen değerleri günlük olarak not edilmeli ve set edilen standart değerlerin dışına çıktığında önlem alınmalıdır¹⁰. Amaç, IVF uygulamalarında yüksek standartlarda hizmet vermek ise; bu önlemler sadece verilen hizmetin standartlarının devamını sağlamakla kalmayıp aynı zamanda sorunların çözülmesini ve daha da önemlisi, yeni gelişmelerin laboratuvarında uygulanmasını da sağlamalıdır.

Literatürde IVF laboratuvarlarında kalite kontrol sisteminin uygulanmasıyla IVF merkezlerinin sonuçlarının olumlu yönde değiştiğini belgeleyen pek çok yayın vardır¹¹⁻¹². Bu olumlu gelişmeleri gözleyen birçok IVF merkezi de lokal kuruluşların standartlarını¹³ uygulayarak veya ESHRE tarafından yayınlanan guideline¹⁴ rehberliğinde kalite kontrol programlarını oluşturmaktadır.

Kaynaklar

1. Dandekar PV, and Quigley MM. (1984). Laboratory setup for human in vitro fertilization. *Fertil Steril*, Jul, 42(1):1-12.
2. Fukuda A, Noda Y, Tsukui S, et al. (1987). Influence of water quality on in vitro fertilization and embryo development for the Mouse. *J in Vitro Fert Embryo Trans*, Feb, 4(1): 4-45.
3. Van den Bergh M, Emiliani S, Biramane J, et al. (1999). Randomized autocontrolled comparasion of the embryo culture performance of Nunc and Falcon petri dishes. *J Assist REprod Genet*, Jul, 16(6): 306-309.
4. Naaktgeboren N. (1987). Quality control of culture media for in vitro fertilisation. *Ann Biol Clin (Paris)*, 45 (3): 368-372.
5. Quinn P, Warnes GM, kerin JF, Kirby C. (1984). Culture factors in relation to the success of human in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*, 41;202-205.
6. Van den Bergh M, Baszo I, Biramane E, et al. (1996). Quality control in IVF with Mouse bioassays: a four year experience. *J Assist Reprod Genet*, Oct, 13 (9): 733-738.
7. Textbook of In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction. Brinsden PR, Taylor&Francis, London and New York, 2005.
8. Cohen J, Gilligan A, Esposito W, et al. (1997). Ambient air and its potential effects on conception in vitro. *Hum REprod*, 12:1742-1746.
9. Association of Clinical Embryologists. Accreditation standarts and guidelines for IVF laboratories. London: ACE, March 1998.
10. Handbook of Assisted Reproduction Laboratory. Keel BA, May JV, and De Jonge CD, EDs.; CRC Press, Boca Raton, LONDON, New York, Washington DC, 2000.
11. Frydman N, Fanchin R, Le Du A, et al. (2004). Improvement of IVF results and optimisation of quality control by using intermittent activity. *RBM Online*, 9 (5): 501-508.
12. Alper MM, Brinsden PR, Fiscer R, Wikland M. (2002). Is your IVF programme good? *Hum Reprod*, Jul, 17(1): 8-10.
13. Wikland M, Sjöblom C. (2000). The application of quality systems in ART programs. *Mol Cell Endocrinol*, Aug, 166(1):3-7.
14. Gianaroli L, Plachot M, van Kooji R, et al. (2000). ESHRE guidelines for good practice in IVF laboratories. Committee of the special Interest Group on Embryology of the European Society of Human Reproduction and Embryology. *Hum Reprod*, Oct, 15(1): 2241-2246.

Metafaz I Arrest olgularının histolojik ve klinik değerlendirmesi

¹Doç. Dr. Ertan KERVANCIOĞLU, ²Seyhun SOLAKOĞLU

¹Pakize Tarzi Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi, Nişantaşı, İstanbul

²İstanbul Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Çapa İstanbul

İnfertil çiftlerin yaklaşık % 10 u, yapılan tüm testlerin normal olmasına rağmen çocuk sahibi olamamaktadır. Bunların içinde küçük bir grubun infertilite nedeni tüp bebek uygulamaları ile açıklanabilmiştir. Bu gruptaki kadınlarda oosit toplanmasında sonra oositlerinde yapılan incelemelerde oositlerin germinal vezikül safhasını geçmesine rağmen M2 safhasına geçemediği gözlenmektedir. Bu hastalara kısaca M1 arrest denilmektedir. Ancak M1 arrestin nedenleri hala tam olarak anlaşılamamış olup üzerinde incelemeler devam etmektedir.

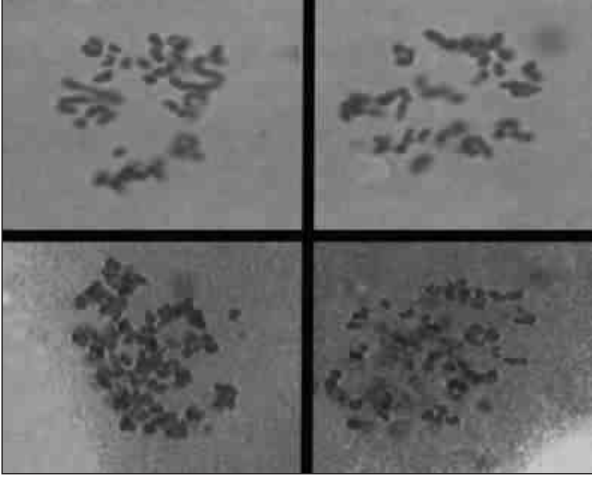
Mayoz bölünme, kromozom sayısının yarıya düşürülmesini sağlayan ve üremeyi gerçekleştirmek üzere haploid gametleri oluşturan gelişim yoludur. Mayoz, hücre bölünmesinin özel bir biçimi olup, diploid bir hücreden genetik olarak ayrı haploid gametler oluşturur. Memelilerde, mayozun başlaması ve düzenlenmesi cinsiyetler arasında farklılık gösterir. Erkeklerde spermatogonyumu oluşturacak olan kök hücreler mayoz bölünmeye ergenlikte başlarlar ve hücre döngüsünde tutulma olmaksızın gametogenez süresince bölünmeye devam ederler. Dişilerde ise mayoz embriyo gelişimi sırasında başlar ve doğumdan kısa bir süre sonra profaz I aşamasında tutulur. Normal gelişim sürecinde memeli oositleri olgunlaşma sırasında iki dönemde tutulma geçirir. Birinci tutulma noktası oositlerin gonadotropin sinyalini ya da inhibe edici folikül ortamından kurtulmayı bekledikleri GV evresidir. İkinci tutulma noktası ise, oositlerin döllenmeyi bekledikleri metafaz II evresidir. Şu ana dek mayoz döngüsünün düzenlenmesinde etkili 53 gen ortaya konmuştur. Bu genleri genel olarak etkiledikleri hücre döngüsü sürecine göre 1) mayozun başlatılması ve sürdürülmesi; 2) transkripsiyon ve translasyon faktörleri; 3) hücre haberleşmesi; 4) sitoplazmik ve apoptotik faktörler ve 5) I. profazın düzenlenmesi beş kategoride incelemek olasıdır.

Mayozun başlatılması ve sürdürülmesi için gereken hücre döngüsünü düzenleyici genler: germ hücrelerinin gelişmesi sırasında, spermatogonyum-

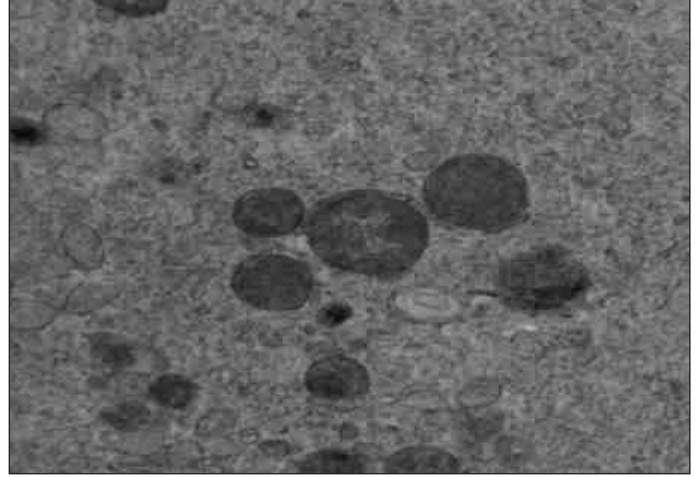
lar ya da oogonyumlar bir dizi mitoz bölünme geçirerek gametositleri oluşturur. Bu gametositler son bölünmenin interfazından geçerek I. mayoz bölünmenin profazına girer. Mayoza girişi tetikleyen etmen bilinmemekle birlikte, mitoz bölünmedeki gibi (G1'den S'e, S'de ilerleme ve G2'den M'e) geçişler en \ azından kısmen, sikline bağımlı kinaz (Cdk) kompleksleri tarafından katalize edilen fosforillenme olaylarıyla kontrol edilir.

Mayoz bölünmenin G2/M geçişi, Cdk1 ve tip-B siklin kompleksinden oluşan Cdc2 kinaz tarafından yönetilir. Bu komplekse M-fazı uyarıcı faktör (MPF) adı verilir. Olgunlaşmamış oositlerde MPF inaktif fosforillenmiş şekilde bulunur. MPF'nin defosforillenme işlemi Cdc25 fosfataz tarafından gerçekleştirilir. Siklin B oluşumu ve parçalanması MPF aktivitesinin döngüyü başlatan ve bitiren etkinliğini gösteren köşe taşlarıdır. Oositlerdeki MPF aktivitesi ilk olarak mayozun başlangıcında MI aşamasında doruk yapar ve anafaz-telofaz geçişinde düşer. İkinci yükselme metafazdaki tutulma sırasında gerçekleşir ve oositler bu aşamada sitostatik faktör adı verilen bir etmenin etkisiyle beklemeye geçer. MPF, aynı zamanda hücre bölünmesinin çekirdek ayrışması, kromozom yoğunlaşması hücre iskeletinin düzenlenmesi ve transkripsiyonel aktivite gibi belli süreçlerinde de rol oynar. Oositler döllenğinde ya da partenogenezle aktive olduklarında MPF tamamen parçalanır. Evrimleşmenin üst basamaklarında yer alan ökaryotlardan en az 11 farklı Cdk (Cdk1-11) ve 11 siklin bulunmaktadır. Cdk komplekslerinin fosforillenmesi düzenleyici olaylar açısından önemlidir.

Mayoz sürecindeki genel düzenleyici moleküllerle ilişkin bilgilerin ışığında metafaz I tutulması ile ilgili olarak oositlerde normal koşullarda pakiten evresinde gerçekleşen mayoz rekombinasyonunun bulunmamasının etken olabileceği öne sürülmüştür. Farelerde DNA onarım genleri olan *Mlh1* ya da *Mlh3* genlerindeki hasara bağlı olarak MLH1 proteini eksikliğinin mayoz rekombinasyonunu hızlı bir biçimde azalttığı ve olgunlaşmakta olan oositlerde MI evresine benzer bir dönemde tutul-



Resim 1



Resim 2

manın gerçekleştiği gösterilmiştir. Yine, Spo 11p eksikliğinde de benzer bir durum ortaya çıkmakta ve farede *mei1* mayoz mutasyonunun kromozom sinapsını engellemesi durumunda oositlerin M1'de tutulu kaldıkları görülmektedir.

Bu evredeki tutulmanın olası başka bir açıklaması da, oositlerin önemli hücre döngüsü düzenleyici faktörleri üretememesidir. Cks 2 yoksun olan farelerde oositlerin birinci mayoz metafazını aşamadıkları gösterilmiştir. Yine p34^{cdc2} ve siklin B'nin doğal şekilde parçalanmasının gerçekleşmediği farelere ait oositlerin M1 evresini geçemediği ortaya konmuştur. Bu noktada protein kinaz C (PKC) önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

Mekik oluşumunu sağlayan faktörlerin de M1'den kurtulmada önemli rol üstlendiği görülmüştür. Oluşan iğn oositin periferine göçünü etkileyen mikrofilamanlar da M1 tutulmasında etkili faktörlerden birini oluşturmaktadır. Bunların sitosolazın D gibi maddeler eklenerek ya da Formin-2 geni bozularak inhibe edilmesi durumunda M1'de tutulma görülmektedir. Söz konusu oositler döllenebilmelerine karşın embriyolar poliploid olmaktadır. Ayrıca oositlerin in vitro maturasyonunda kullanılan FSH dozajına bağlı oluşan mayotik anomalilerle kromozomal aneuploidinin oluşması, mayozu yöneten hücre bölünme kontrol noktalarını ve kromozomların düzgün bir biçimde ayrışması sağlayan süreçleri anlamayı gerekli kılmaktadır.

Son 18 yıl içine IVF programına katılan 10 bine yakın hasta içinde 7 hastada tesbit ettiğimiz M1 arrest vakalarına toplam 13 siklus yumurta toplanmıştır. Elde edilen oositlerin morfolojik incelemesinde metafaz ile anafaz evreleri arasında

tutuk kaldığı (Resim 1), elektronmikroskop incelemesinde ise mikrotübüllerin mevcut olduğu (Resim 2) saptandı.

Sonuç olarak insan oositlerinde M1 arresti de içeren atipik durumlar, infertilitenin mayoz evreleriyle ilgili bölümünün aydınlatılmasına yönelik çalışmalara yönelmeyi zorunlu kılmaktadır.

Kaynaklar

1. Temporal regulation of embryonic M-phases, Kubiak JZ., Bazile F, Pascal A, Parpaillon LR, Polanski Z, Ciemerych MA., Franck Chesnel Folia Histochemica Et Cytobiologica Vol. 46, No. 1, pp. 5-9 2008
2. Cell-cycle control during meiotic maturation Kishimoto T Current Opinion in Cell Biology, 15:654-663 2003
3. Stops and starts in mammalian oocytes: recent advances in understanding the regulation of meiotic arrest and oocyte maturation Mehlman Lisa M Reproduction 130 791-799 (2005)
4. Interplay between Cdc2 Kinase and the c-Mos/MAPK Pathway between Metaphase I and Metaphase II in Xenopus Oocytes Frank-Vaillant M, accard O, Ozon R, Jessus C Developmental Biology 231, 279-288 (2001)
5. Regulation of the meiotic cell cycle in oocytes Nebreda AR, Ferby I Current Opinion in Cell Biology 2000, 12:666-675
6. Cyclin B2/cyclin-dependent kinase1 dissociation precedes CDK1 Thr-161 dephosphorylation upon M-phase promoting factor inactivation in Xenopus laevis cell-free extract Chesnel F, Bazile F, Pascal A, Kubiak J Z. Int. J. Dev. Biol. 51: 297-305 (2007)
7. Cell Cycle Regulation Kaldis P (Ed.) Results and Problems in Cell Differentiation Richter D., Tiedge H. (Series Eds.) Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006

Embriyo seçimi

Doç. Dr. H. Nadir ÇIRAY
Alman Hastanesi Tüp Bebek Merkezi

VF sikluslarında başarıyı etkileyen birçok faktör bulunmakla birlikte ana faktörlerden bir tanesi embriyo kalitesi ve embriyoyu etkileyen faktörlerdir. Embriyo gelişim sürecinin ilk basamaklarından itibaren oosit +spermin maruz kaldığı intrensek ve ekstrensek faktörler başarıyı belirler. Embriyonun transfer özellikleri anahtar noktalardan biridir.

PICSI ve Oosight yöntemlerinin erken dönem embriyo değerlendirilmesindeki yerlerini karşılaştırdık

Embriyonun implantasyon kapasitesine içerdiği hasarlar olumsuz etkirken, onarım kapasitesi olumlu etkide bulunur. Embriyoları aktif metabolizmalı (crying) ve Pasif metabolizmalı (silent)

olarak gruplarsak çalışmalarda aktif metabolizmalı olanların implantasyon şansının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Laboratuarda sonucu sperm kalitesi değil embriyo kalitesi belirler. Gametlerin kaliteleri kalıtsal ve edinilmiş özelliklerin bileşimidir.Yüksek kalitede gametlerden oluşan embriyolar ilk bölünmelerini diğerlerinden önce tamamlarlar.

Erken bölünme morfolojisinin üçüncü günde ki implantasyonu etkilediği düşünüldüğü için bunun değerlendirilmesi önemlidir.

Embriyo seçimi ve transferi ve işin mutfağında geçen olaylar IVF başarısını her yönüyle etkilemektedir.

İnfertilite incelemelerinde minimalist yaklaşım yararlı mı?

Prof. Dr. C. Tamer EREL

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Endokrinolojisi ve Tüp Bebek Ünitesi

Günümüzde infertilite incelemelerinde eskiden yapılan bir çok tanı testi yapılmamaktadır. Bunların çok çeşitli nedenleri vardır. İlk olarak infertilite tanı testlerinin birçoğu kanıta dayalı veriler bakımından incelendiğinde, eskiden bilinenin aksine bize çok da değerli bilgiler vermediğini görmekteyiz. Dahası tanı testleri fertil olguların %69'unda, infertil çiftlerin ise %84'ünde anormal sonuç verebilmektedir. Örneğin günümüzde servikal mukusu değerlendirmek, yeterli sperm açısından değerlendirmek ve sperm-mukus ilişkisi hakkında fikir sahibi olmak için yapılan postkoital test artık kullanılmamaktadır. Benzer bir örnek de ovulasyonun tespiti için probe küretaj veya endometriyal biyopsi yapılmasıdır. İnfertilite olgularında, anamnezinde ve muayene bulgularında pelvik granülatöz enfeksiyonları düşündüren olayları olan kadınların tanısında probe küretajın yeri tartışılabilir.

Bazı tanısal testlerin yapılması ise hem tanısal hem de tedavideki algoritmamızı değiştirmeyeceğinden etkinlik-maliyet açısından sorgulanmaktadır. Örneğin bir kadının siklusları düzenli ise, %95 olasılıkla ovulasyon gerçekleşiyor anlamına gelir ve böyle bir kadında muayene bulgularına ilave olarak (Tv-USG ve galaktore) hormonal profil (FSH, E2, PRL, P) istenmesi gerekliliği de tartışmalıdır. Bununla birlikte, tiroid fonksiyonları da son derece önemlidir. Subklinik hipotiroidi, siklus düzenini bozmasa da gebelik şansının düşürebilmektedir. Diğer taraftan prognoz belirlenmesinin maliyet açısından önemli olan zayıf yanıt veren infertil olgularda çeşitli hormonal testlerin istenmesi veya dinamik bazı testlerin yapılması ile bu durumun saptanmasının anamnez ve bazal Tv-USG de folikül sayısına üstünlüğü de tartışmalıdır. Zayıf yanıt veren olguların tanısı için kullanılan testlerin ve kriterlerin üzerinde bir fikir birliği yokken, bu hastaların ovulasyon indüksiyonu esnasında gelişecek folikül sayısına göre hastaya anlatılacak seçenekler belli iken ve de karara hastayı dahil ettiğimize göre, bu testleri istemenin akademik çalışmaların dışında, zaman ve maliyet-etkinlik açısından sorgulanabilir olduğu görülmektedir.

İnfertilite incelemelerindeki tanısal testler konusunda kanıta dayalı veriler ve maliyet-etkinliğin yanında diğer göz önüne alınması gereken bir konu da bu testlerin invazifliğidir. Bu konuda da örnek olarak tubal geçirgenliğin ve uterus kavitesinin incelenmesini tartışabiliriz. Histerosalpingografi (HSG), tuba tıkanıklığı için risk (anamnez ve klinik muayene bulguları) taşımayan grupta tarama testi olarak uygulanmalıdır. HSG N ise diğer testler yapılır ve ancak gebelik bir süre elde edilemezse L/S yapılabilir. HSG anormal ise tuba tıkanıklığını araştırmak ve doğruyu bulmak için L/S yapılabilir. Tuba tıkanıklığı için ciddi risk taşıyan olgularda (anamnez, muayene) direkt L/S yapılabilir.

Diğer taraftan semptomatik olmayan infertilite olgularında, direkt olarak endometriyal kavitenin değerlendirilmesinde histeroskopinin ek bir getirisi olmadığı görülmektedir. Buna karşın semptomatik olgularda (kanama, polip şüphesi) ya da tekrar eden tedavi başarısızlığı söz konusu olduğunda histeroskopi (tanısal ve gerekirse devamında tedavi amaçlı) endike olmaktadır. Nitekim, Endometriyal kavitenin değerlendirilmesinde histeroskopi altın standart olarak kabul edilmesine rağmen, en sık rastlanan patolojiler olarak kavitede yer kaplayan lezyonları ve lokalizasyonların tespitinde salin infüzyon sonografisi (SIS) sonuçları açısından, histeroskopi ile karşılaştırılabilir. Ayrıca gerek invaziflik gerekse de maliyet-etkinlik ve de zaman açısından daha uygun bir tanı testidir. Ancak SIS intrauterin sineşiler açısından uygun bir tanısal test değildir.

İnfertil olguların tanısal testlerini yapmada zamanın da önemli bir faktör olduğu unutulmamalıdır. Yaşları ileri olan çiftlerde bir taraftan zaman harcamayı diğer taraftan da kanıta dayalı olmayan, maliyet-etkinliği az ve invazif olan tanısal testleri yapmadan tedavi modalitelerine geçilip geçilmeyeceği de tartışma konusudur. Ancak erkek tanısal testleri içinde önemli bir yere sahip olan spermiogramın tek seferde yapılması genellikle bize doğru sonuç vermemektedir. Zaman açısından sıkıntılı da olsa en az 3 farklı zamanda yapılmış spermiogram, tedavide maliyet-etkinlik ve invaziflik açısından hastaya yarar sağlayacağı kuşkusuzdur.

OHSS'den kaçınmak için yeni stratejiler

Doç. Dr. Ali Rüştü ERGÜR

GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Yardımcı Üreme Teknikleri'nin kullanımında, ovulasyon indüksiyonu ve kontrollü ovaryan hiperstimülasyonun en önemli ve ciddi komplikasyonu "ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS)" dur. Hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılabilen bu komplikasyon, genellikle fazla yanıt veren (high-responder) polikistik overli hastalarda görülmektedir.

Bu komplikasyonun fizyopatolojisi incelendiğinde; ekstrasvasküler alana net sıvı kaçıışı, intravasküler hacim azalması, hemokonsantrasyon ve artmış hiperkoagülabilité saptanır. Ekstrasvasküler alana sıvı kaçıışı asit, hidrotoraks ve generalize ödeme neden olur ve oluşan hipovolemi ve elektrolit dengesizliği sonucunda hemokonsantrasyon ve renal yetmezlik tablosu gelişir. OHSS gelişiminde önemli balıca faktörler ; Human koryonik gonadotropin, Vascular endothelial cell growth factor, östradiol, ovaryan renin-angiotensin sistemi, Interleukin-6, prostaglandinler, insülin, Von Willebrand faktör, sitokinler, endothelial-hücre adhezyon molekülleri, angiotensin, histaminler, Endothelin-1, ovaryan kinin-kallikrein sistemi.

Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu'ndan korunmak için ilk yapılacak tedbir, risk altındaki fazla yanıt veren hasta grubunun tesbit edilmesidir. Fazla yanıt tarifi ise; hCG günü serum östradiol seviyesinin 3000 pg/ml<, 15< oosit toplanması ve artmış hiperstimülasyon risk mevcudiyetinin olması olarak tarif edilebilir. Fazla yanıt özelliğini taşıyan risk grubu ise; geçirilmiş OHSS hikayesi olanlar, PCOS hastalar, hiperandrojenik kronik anovulasyonlu hastalar, ultrasound muayenesinde polikistik görünümündeki overler, oligo-amenoreik hastalar, artmış LH/FSH oranı olanlar, genç ve zayıf hastalar ve oosit donorü olan hastalar olarak kabul edilebilir.

Bu sendrom'un önlenmesinde ki başlıca stratejiler ise şunlardır;

- Düşük doz gonadotropin kullanımı (100-150 IU/gün)
- Oral kontraseptif ve GnRH agonistleri ile çift supresyon
- Metformin
- Ovaryan yanıtın dikkatli takibi
- Coasting (gonadotropinlerin 1-4 gün arasında kesilmesi)
- hCG dozunun azaltılması
- Antagonist sikluslarının kullanımı
- Antagonist sikluslarında hCG yerine GnRH agonisti kullanımı
- Bütün embryoların kriyoprezervasyonu
- Siklus iptali
- Tek embryo transferi
- Albumin ve kortikosteroid kullanımı
- Ovaryan koterizasyon
- Başka bir siklusta oositlerin in vitro matürasyonu (IVM)

Bütün bu tedbirler ile sonuç olarak; öncelikle risk grubu iyi belirlenmeli, flare protokollerden kaçınılmalı, çift supresyon uygulanmalı ve kesinlikle düşük doz gonadotropin kullanımı ya da minimal stimülasyon protokolleri tercih edilmelidir. Coasting etkili olarak kullanılabilir, fakat kesinlikle 4 günü geçmemelidir. Antagonist sikluslarında GnRH agonistleri ile LH pikinin sağlanması ve bunun OHSS üzerine etkisi anlamlı ve etkindir. Son çare olarak siklus iptali ve tüm embryoların kriyoprezervasyonu düşünülmelidir. Diğer önleyici stratejilerin etkinliği tartışmalı olup, elimizde yeterli kadar anlamlı sonuç yoktur.

YÜT uygulamaları öncesi kavitenin değerlendirilmesi: HSG

Doç. Dr. Mehmet ERDEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Yardımcı üreme teknikleri kullanılan sikluslarda başarı için normal bir endometrial kavite önemlidir. Endometrial polip ve kaviteye doğru yerleşen myomların varlığında, tedavinin başarısı için temel olan implantasyon ve embriyonik gelişim üzerine olumsuz etkiler ortaya çıkabilir. IVF tedavilerinin yaygın olarak kullanılmaya başladığı yıllardan günümüze kadar stimülasyon protokolleri ve fertilizasyon prosedürlerindeki gelişmelere karşın, implantasyon oranlarında fazlaca bir gelişme olmamıştır. Kromozomal olarak normal, iyi kalite embriyoların transferine rağmen implantasyon olmamışsa, implantasyonu etkileyen diğer faktörlere bağlı implantasyon başarısızlığından söz edilebilir. İmplantasyon başarısızlığının üçte birinde embryo ile ilgili faktörler rol oynarken, üçte ikisinde yetersiz endometrial reseptivite sorumludur (1). Endometrit, endokrin bozukluklar, trombofililer, immünolojik faktörler ve konjenital ya da edinilmiş uterine anomaliler implantasyon başarısızlığından sorumlu olabilir. IVF tedavisine alınan kadınlarda uterusu ait anormal bir bulgu insidansı %19-50 arasında bildirilmektedir (2,5). Bu nedenle uterin kavitenin değerlendirilmesi sadece IVF öncesi değil genel infertilite değerlendirilmesinde de rutin olarak kullanılmaktadır. Uterin kavitenin değerlendirilmesinde histerosalfingografi (HSG) ve histeroskopi gibi invaziv metodların yerine, son zamanlarda temel olarak ultrasonun kullanıldığı sonohisterografi gibi basit yöntemler daha yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır.

Uterus kavitesinin değerlendirmede altın standart olarak kullanılan yöntem histeroskopi olarak kabul edilmektedir. İnvazif bir yöntem olması, operasyon şartları ve anestezi gerektirmesi, işlem için gerekli olan servikal dilatasyon sırasında perforasyon gibi komplikasyonlar nedeniyle daha az invazif bir yöntem olan ofis histeroskopi giderek daha fazla tercih edilmeye başlamıştır. Histerosalfingografi genel infertilite değerlendirmesinde sık olarak kullanılmasına karşın, düşük sensitivite göstermesi, yalancı pozitif oranlarının yüksek olması ve anormal bulguların gerçek tanısını verememesi

nedeniyle uterus kavitesi değerlendirmesinde diğer yöntemlere göre daha az faydalı olduğu bildirilmektedir (4-7). Saline infüzyon sonohisterografi, transvajinal ultrasonografi ile birlikte kullanıldığında, IVF öncesi uterus kavitesinin değerlendirilmesinde HSG ve histeroskopiye alternatif olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (8-13). Sonohisterografi polip, myom, sineşi, septum ve uterin anomalilerin değerlendirilmesinde daha spesifik ve sensitif olduğu, ve diagnostik etkinliğinin yüksek olduğu gösterilmiştir (8-13). Saline infüzyon sonohisterografi premenapozal anormal uterin kanaması olan hastalarda uterus kavitesinin değerlendirilmesinde transvajinal ultrasona göre tanısal etkinliğinin fazla olduğu gösterilmiştir (14).

Uterus fibroidleri ile fertilité ilişkisi tartışmalı olmasına karşın, kaviteye baskı yapan intramural ve submukozal myomların fertilitéyi bozduğu, IVF sikluslarında implantasyon hızlarını düşürdüğü genel olarak kabul edilmektedir (15, 16). Sonohisterografi uterusu ait myomların büyüklüğü, kaviteyle ilişkisini en kesin olarak gösteren yöntem olduğu saptanmıştır (17,18). IVF öncesi hastaların değerlendirildiği geniş bir seride hastaların %2.8'inde submüköz myom olduğu tespit edilmiştir (19). Üç boyutlu transvajinal ultrason altında sonohisterografinin submüköz myomların lokalizasyonunu göstermede histeroskopi bulguları ile çok yakın uygunluk gösterdiği saptanmasına karşın, iki boyutlu ultrasona göre daha etkin olduğunu gösteren henüz bir veri mevcut değildir (20, 21). İnfertil popülasyonda endometrial poliplerin sıklığının submüköz myomlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (19). Poliplerle infertilite ilişkisi tam olarak bilinmemekle birlikte, sperm transportunun veya embryo implantasyonunun mekanik olarak bozulması, veya natural killer cell fonksiyonunu inhibe eden glycodekin gibi inhibitör faktörlerin salınımı ile olduğu düşünülmektedir (22). IVF öncesi poliplerin çıkarılması ile gebelik oranlarının düzeldiğini gösteren çalışmalar tartışmalı olsa da (23,24), IVF siklusu öncesi sonohisterografi polip nedeniyle siklus iptallerini azalttığı gösterilmiştir (13).

Intrauterin adezyonlar ilk IVF denemesi öncesi diagnostik histeroskopi yapılan hastaların %3-16'sında, rekürent abortus öyküsü olanların %7-21.8'inde görülmekte ve implantasyonu etkileyerek yardımcı üreme tekniklerinde başarı şansını azaltmaktadır (25,26). Intrauterin adezyonların tanısında histeroskopi altın standart olsa da, transvaginal sonografide adezyon şüphelenilen olgularda histeroskopi bulguları ile yüksek oranda korelasyon saptanması, sonohisterografinin sensitivite, spesifisite ve tanısal etkinliğinin en az HSG kadar olması, bu yöntemin intrauterin adezyon tanısında da faydalı olduğunu düşündürmektedir (11). Uterin anomali tanısında sonohisterografi, tek başına transvaginal USG ile elde edilen görüntülere göre daha fazla bilgi verebilmekte, beraberinde tubal açıklığıda gösterebilmesi nedeniyle de diğer yöntemlere göre avantaj sağlamaktadır.

Sonuç olarak; sonohisterografi YÜT öncesi uterin kavitenin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan, noninvazif, teknik donanım gerektirmeyen, ucuz ve prognostik vulgu veren bir yöntem olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Rutin kullanımının etkinliği konusunda yeterli veri olmamasına karşın, tekrarlayan implantasyon kaybı, rekürent abortus öyküsü olan alt gruplarda faydalı olduğu düşünülmektedir.

Kaynaklar

- Simon C, Moreno C, Remohi J, Pellicer A. Cytokines and embryo implantation. *J Reprod Immunol* 1998;39:117-31.
- Goldenberg M, Bider D, Ben-Rafael Z, Dor J, Levran D, Oelsner G, et al. hysteroscopy in a program of in vitro fertilization. *Journal of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer* 1991;8:336-8.
- Dicker D, Goldman JA, Ashkenazi J, Feldberg D, Dekel A. The value of hysteroscopy in elderly women prior to in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET): a comparative study. *Journal of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer* 1990;7:267-70.
- Golan A, Ron-El R, Herman A, Soffer Y, Bukovsky I, Caspi E. Diagnostic hysteroscopy: its value in an in vitro fertilization/embryo transfer unit. *Hum Reprod* 1992;7:1433-4.
- Shamma FN, Lee G, Gutmann JN, Lavy G. The role of office hysteroscopy in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992;58:1237-9.
- Keltz MD, Olive DL, Kim AH, Arici A. Sonohysterography for screening in recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 1997;67:670-4.
- Valle RF. Hysteroscopy in the evaluation of female infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:425-31.
- Alatas C, Aksoy E, Akarsu C, Yakin K, Aksoy S, Hayran M. Evaluation of intrauterine abnormalities in infertile patients by sonohysterography. *Hum Reprod* 1997;12:487-90.
- Kim AH, McKay H, Keltz MD, Nelson HP, Adamson GD. Sonohysterographic screening before in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998 May;69(5):841-4.
- Keltz MD, Olive DL, Kim AH, Arici A. Sonohysterography for screening in recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 1997 Apr;67(4):670.
- Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril* 2000 Feb;73(2):406-11.
- Gera PS, Allemand MC, Tatpati LL, Galanits TM, Morbeck D, Coddington CC. Role of saline infusion sonography in uterine evaluation before frozen embryo transfer cycle. *Fertil Steril* 2008 Mar;89(3):562-6.
- Yauger BJ, Feinberg EC, Levens ED, Gustofson RL, Larsen FW, Decherney AH. Pre-cycle saline infusion sonography minimizes assisted reproductive technologies cycle cancellation due to endometrial polyps. *Fertil Steril* 2007 Dec 20; [Epub ahead of print]
- Erdem M, Bilgin U, Bozkurt N, Erdem A. Comparison of transvaginal ultrasonography and saline infusion sonohysterography in evaluating endometrial cavity in pre- and postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Menopause* 2007; 5: 846-852.
- Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O, Crosignani PG. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod update* 2007; 13 (5): 465-476.
- Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fertil Steril* 2008; 89: 1-6.
- Cicinelli E, Romano F, Anastasio PS, Blasì N, Parisi C, Galantino P. Transabdominal sonohysterography, transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in the evaluation of submucous myomas. *Obstet Gynecol* 1995; 85:42-47.
- Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy. *Fertil Steril* 2001;76:350-7.
- Tur-Kaspa I, Gal M, Hartman M, Hartman J, Hartman A. A prospective evaluation of uterine abnormalities by saline infusion sonohysterography in 1,009 women with infertility or abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril* 2006 ; 6:1731-1735.
- Salim R, Lee C, Davies A, Jolaosa B, Ofuasia E, Jurkovic D. A comparative study of three-dimensional saline infusion sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the classification of submucous fibroids. *Hum Reprod* 2005; 1: 253-257.
- Sylvestre C, Child TJ, Tulandi T, Tan SL. A prospective study to evaluate the efficacy of two- and three-dimensional sonohysterography in women with intrauterine lesions. *Fertil Steril* 2003; 5: 1222-1225.
- Richlin S, Ramachandran S, Shanti A, Murphy AA, Parthasarathy S. Glycodelin levels in uterine flushings and in plasma of patients with leiomyomas and polyps: implications and implantation. *Hum Reprod* 2002;17:2742-7.

23. Perez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2005;20:1632–5.
24. Isikoglu M, Berkkanoglu M, Senturk Z, Coetzee K, Ozgur K. Endometrial polyps smaller than 1.5 cm do not affect ICSI outcome. *Reprod Biomed Online* 2006;12:199–204.
25. de Sa Rosa e de Silva AC, Rosa e Silva JC, dos Reis FJ, Nogueira AA, Ferriani RA. Routine office hysteroscopy in the investigation of infertile couples before assisted reproduction. *J Reprod Med* 2005; 50:501–6.
26. Hinckley MD, Milki AA. 1000 office-based hysteroscopies prior to in vitro fertilization: feasibility and findings. *JSLs* 2004;8:103–7.
27. Ventolini G, Zhang M, Gruber J. Hysteroscopy in the evaluation of patients with recurrent pregnancy loss: a cohort study in a primary care population. *Surg Endosc* 2004;18:1782–4.
28. Weiss A, Shalev E, Romano S. Hysteroscopy may be justified after two miscarriages. *Hum Reprod* 2005;20:2628–31.
29. Shalev J, Meizner I, Bar-Hava I, Dicker D, Mashiach R, Ben-Rafael Z. Predictive value of transvaginal sonography performed before routine diagnostic hysteroscopy for evaluation of infertility. *Fertil Steril* 2000;73:412–7.

Ovaryan stimölasyonun minimal monitörizasyonu güvenli midir?

Doç. Dr. Mustafa UĞUR

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

VF tedavisi gibi yardımcı üreme tekniklerinde (ART), oosit sayısını ve tedavide başarı şansını artırmak için ovaryen follikülerin stimölasyonu gereklidir. Günümüzde bu tedavi, endojen FSH ve LH sekresyonunun GnRH agonist veya antagonistleri uygulamasıyla baskılamayı ve takiben eksojen gonadotropinlerle overlerin uyarılmasını kapsar. Yeterli follikül gelişimi sağlandığında, tek doz hCG injeksiyonu uygulanır. Matür oositler ile sonuçlanan optimal bir stimölasyon için, gonadotropin stimölasyonuna ovaryen cevabın yakın monitörizasyonu ve hCG uygulamasının zamanlaması bir çok yardımcı üreme tekniği programının ayrılmaz bir parçasıdır.

Gonadotropin stimölasyonunun monitörizasyonu;

1. En uygun programı seçmeyi, olasılık dahilindeki en iyi sonucu elde etmeyi, komplikasyonlardan kaçınmayı,
2. İnsan üremesi hakkındaki bilimizi artırmayı,
3. Hastaların bazal endokrin parametrelerine bakmayı,
4. Tedaviye ovaryen cevabı monitörize etmeyi,
5. Tedavinin başarılı bir şekilde tamamlanmasını amaçlar.

Bu amaçlar monitörizasyonun hangi sıklıkta yapılması gerektiği ve güvenli bir tedavi siklusu sağlamak için hangi araçlara ihtiyacımız olduğu sorularını gündeme getirmiştir.

Bir hasta için en iyi monitörizasyon yöntemini düşünürken, öncelikle tedavi protokollerini basite indirgeyerek hastanın konforunu artırmak konusunda dikkatli olmalıyız. İkincil olarak, verilen gonadotropin dozunun optimal olup olmadığını değerlendirmeli ve sonra da hCG uygulamasını doğru zamanlamalıyız. Bunların yanında, OHSS gelişiminden kaçınmalı, çoğul gebelik oranı azaltmalı ve ekonomik giderleri göz önüne almalıyız.

Yardımcı üreme tekniği yöntemlerinde son zamanlarda muazzam ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, literatürde gonadotropin stimölasyonuna ovaryan cevabın ne şekilde monitörize edileceği ve

ve hCG uygulamasının nasıl ve ne zaman yapılacağı gibi konular halen tartışmalıdır.

Ovulasyon indüksiyonunda, amacımız öncelikle ovaryen baskılanmanın gözlenmesi, takiben eksojen gonadotropinlere overlerin ve endometriyumun cevabının yeterli olup olmadığının takip edilmesidir. Bunun için kullanılan araçlar şunlardır:

- 1- Hormonal markerlar: Östradiol, progesteron, LH
- 2- Ultrasonografi: Endometriyal kalınlık, endometriyum paterni, folikülometri (ovaryan foliküllerin sayı ve büyüklüğü)
- 3- Ultrasonografi ve hormonal markerların kombinasyonu olarak kullanılması.

IVF sikluslarında ovaryan cevabın monitörizasyonunda, yukarıdaki metodların kullanımıyla ilgili geniş literatür bilgisi mevcuttur. ART sikluslarında folliküler matürasyonun monitörizasyonu için östrojenlerin ya da ultrasonun yalnız başına kullanımının bir diğerine göre üstün olduğuna dair yeterli veri olmamasına rağmen, birçok IVF merkezi monitörizasyon metodu olarak her ikisinin birlikte kullanımını daha güvenli bulmaktadır. Genel kabul edilen görüş ultrasonun hCG zamanlaması için estrojenlerin takibinin ise komplikasyonlardan kaçınmak için daha yararlı olduğudur (1). İki monitorizasyon yönteminin hangisine güvenileceği ve gonadotropin dozunu artırmak, azaltmak veya durdurmak kararı klinisyenin tecrübesine ve/veya kliniğin rutinine bağlı görünmektedir. Ayrıca, ovaryen stimölasyon boyunca, monitörizasyonun ne sıklıkta yapılması gerektiği konusunda da fikir birliği yoktur. Monitörizasyonun hangi zamanlarda ve kaç kere yapılacağı genelde rasgele seçilmekte ve böylece değişik klinikler arasında epeyce değişiklik göstermektedir. Literatürde, IVF sikluslarının monitörizasyonunda son derece basit metodlar olduğu kadar çok komplike metodların kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır ve farklı monitorizasyon yöntemleriyle karşılaştırılabilir gebelik ve komplikasyon oranları bildirilmiştir. Böylece "ovulasyonun minimal monitörizasyonu" terimi IVF pratiğine girmiştir.

Handiman ve arkadaşları, hMG ile yapılan ovaryan stimülasyonun takibinde, idrarda ya da serumda östradiol seviyesi tespitinin ek olarak faydalı bir bilgi sağlamadığını retrospektif bir çalışmada göstermiştir (2). Diğer araştırmacılar da, yoğun monitörizasyonun hastalar için gereksiz, pahalı ve uygunsuz olduğunu iddia etmiş, minimal monitörizasyonun tedavi sonucunu etkilemeden ve OHSS insidansında artış gözlenmeden, IVF tedavisini kolaylaştırdığını ileri sürmüşlerdir (3-6). Diğer bazı araştırmacılar bir adım daha ileri gitmiş, IVF sikluslarında ovulasyon indüksiyonu monitörizasyonunda “sadece ultrasonografi” yi önermişlerdir (7-9). Golan ve arkadaşları, GnRH analogu ve hMG protokolü ile yaptıkları randomize prospektif bir çalışmada, sadece ultrason ile monitörize edilen 57 kadını biyokimyasal markerlar ve ultrason ile monitörize edilen 57 kadınla karşılaştırmış ve benzer ovaryen cevap, gebelik oranları ve OHSS oranları bulmuşlardır (10). Ayrıca Murad’ da, sadece ultrason ile daha detaylı monitörizasyonu karşılaştırarak sadece ultrason ile takibin benzer etkinlik ve güvenirlilikte olduğunu göstermiştir (11). Hurst ve arkadaşları, uygun seçilmiş hastalarda (bu terim normoresponderlar yani stimülasyona normal cevap verenler anlamındadır), sabit doz stimülasyon ile, stimülasyondan 8 veya 9 gün sonra uygulanan e ultrason ile sınırlandırılmış monitörizasyonun tatmin edici oranda gebelik ve doğumla sonuçlandığını göstermiş, ve ayrıca ART maliyetinin 800\$ azaldığını bildirmişlerdir (12).

Bununla birlikte, Loumaye ve arkadaşları, 323 ART siklusunun retrospektif analizinde, toplanan oosit sayısı ve hCG uygulama gününde overde 11 mm’den büyük olduğu gösterilmiş folikül sayısı arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Araştırmacılara göre bu veri, FSH ile multipl foliküler gelişimin stimülasyonunun, E2/oosit oranı 70-140 pg/ml/oosit olan hastalarda bu orandan daha düşük veya daha yüksek oranlara sahip hastalara göre, embriyo implantasyonunda, gebelik ve canlı doğum oranlarında daha iyi sonuçlar verdiğini kuvvetle göstermektedir (13). Bir başka konuda, GnRH analoglarıyla yapılan long-protokol IVF sikluslarında, ultrason uygulanmasıyla ya da ultrason uygulanmadan pitüiter down regülasyon tespitinin yapılıp yapılamayacağıdır. Barash ve arkadaşları, prospektif bir çalışmada, östradiol ve ultrasonografik endometriyal kalınlık ölçümlerini değerlendirmiş, ve hipoöstrojenizmin endometriyal kalınlık ölçümleri (<6mm) ile yüksek derecede doğrulukla tahmin edilebileceğini kanıtlamıştır (14). Stimülasyona cevabı tahmin edilebilir hasta-

larda IVF sikluslarının güvenli olarak monitörize edilebileceği konusunda literatürde yeterince kanıt olmasına rağmen, uygulanacak stimülasyon protokolüne ovaryen cevapta her zaman doğru kararı vermek kolay değildir. Çünkü hiper-responder (aşırı cevap veren) ve poor-responder (yetersiz cevap veren) hasta grubu vardır. OHSS riski taşıyan hastalarda, ultrason ve östradiolü kombine etmek önemli görünmektedir. Bu hastalarda; stimülasyonun durdurulması, gonadotropin dozunun azaltılması ya da coasting uygulanması konusunda sadece ultrasona güvenmek zordur. Bunun yanında, siklusun belirli bir gününde tahmin edilenden daha küçük folliküllere sahip bir kadında, serum östradiol konsantrasyonu ölçümü gonadotropin dozunun artırılıp artırılmaması konusunda doğru kararı vermede yardımcı olacaktır.

Bir başka durum da, optimal cevapla sonuçlanması için seçilen gonadotropin başlangıç dozunu kontrol etmek için erken östradiol ölçümünün değerli olabileceğidir. Eğer stimülasyonun beşinci gününde serum östradiolü tahmin edilenden daha az ise, gonadotropin dozu artırılmalı ve 2-3 gün sonra ultrason ve östradiol ölçümü yapılmalıdır. Bu, başlangıç gonadotropin dozunun yeterli olup olmadığını erken değerlendirmede basit bir yoldur.

Sonuç: Ovulasyon indüksiyonunun monitörizasyonu, IVF sikluslarında başarının anahtarıdır. Bir çok vakada, ovaryan rezervin dikkatli değerlendirilmesi ile, uygun stimülasyon protokolü ve gonadotropin dozunun seçmek mümkündür. Dikkatli seçilmiş hastalarda, başarıdan ödün vermeden ve komplikasyonları artırmadan, sınırlı sayıda ultrasonografik ölçümle ve hormonal tahlilleri yapmadan (östradiol), stimülasyonun minimal monitörizasyonu, maliyeti azaltıp hasta konforunu artırabilir. Bununla birlikte, IVF hastalarının büyük bir kısmında ovulasyon indüksiyonunun kolay bir iş olmadığı akılda tutulmalıdır. Hormonal tahlilleri dışlayarak ve sınırlı sayıda ultrason ile optimal monitörizasyon yapılamaz. Hatta günlük ultrason ve hormonal tahliller (östradiol ve progesteron) ile monitörize edilmesi gereken vakalar vardır. Dolayısıyla ben, ovulasyon indüksiyonu minimal monitörizasyonunun güvenli bir metod olmadığı ve bir IVF programının rutin olmaması gerektiği düşüncesindeyim. Bununla birlikte, ovaryan cevabı tahmin edilebilir hastalarda minimal monitörizasyon uygulanabilir.

Kaynaklar

1. Schoemaker J, Meer M, Weissenbruch M. Re-evaluation of the role of estrogens as a marker for ovulation induction. In: Lunenfeld B, ed. FSH alone in ovulation induction. The Parthenon Publishing group 1993;23-7.
2. Hardiman P, Thomas M, Osgood V, Vlassopoulou V, Ginsburg J. Are estrogen assays essential for monitoring gonadotrophin stimulant therapy? *Gynecol Endocrinol* 1990;4:261-9
3. Howard WF, Chihai HJ, Strain CA, Smith M. Programmed stimulation reduces cycle and stress with no compromise in cycle quality: use of modified programmed protocol *J In Vitro Fertil Embryo Transf* 1988;5:343-6.
4. Tan SL, Balen A, el Hussein E, Mills C, Campbell S, Yovich J, et al. A prospective randomized study of the optimum timing of human chorionic gonadotrophin administration after pituitary desensitization in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992;57:1259-64.
5. Abdalla HI, Baber A, Leonard T, Kirkland A, Mitchell A, Power M, et al. Timed oocyte collection in an assisted conception programme using GnRH analogue. *Hum Reprod* 1989;4:927-30.
6. Roest J, Verhoeff A, van Heusden AM, Zeilmaker GH. Minimal monitoring of ovarian hyperstimulation : a useful simplification of the clinical phase of in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 1995;64:552-6.
7. Nilsson L, Wikland M, Hamberger L, Hillensjo R, Chari A, Sturm G, et al. Simplification of the method of in vitro fertilization, sonographic measurements of follicular diameter as the sole index of follicular maturity. *J In Vitro Fertil Embryo Transf* 1985;2:17-22.
8. Kemeter P, Feichtinger W. Experience with new fixed-stimulation protocol without hormone determinations for programmed oocyte retrieval for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1989;4:53-8.
9. Vlaisavljevic V, Kovacic B, Gavric V. In vitro fertilization program based on programmed cycles monitored by ultrasound only *Int J Gynecol Obstet* 1992;39:227-31.
10. Golan A, Herman A, Soffer Y, Bukovsky I, Ron-El R. Ultrasonic control without determination for ovulation induction in in-vitro fertilization for ovulation induction/embryo transfer with gonadotrophin releasing hormone analogue and human menopausal gonadotrophin. *Hum Reprod* 1994;9:1631-3.
11. Murad NM. Ultrasound or ultrasound and hormonal determinations for in vitro fertilization monitoring. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;63:271-6.
12. Hurst B, Tucker KE, Schlaff DW. A minimally monitored assisted reproduction stimulation protocol reduces cost without compromising success. *Fertil Steril* 2002;77:98-100
13. Loumaye E, Engrand P, Howles CM, O'Dea L. Assessment of the role of serum luteinizing hormone and estradiol response to follicle-stimulating hormone on in vitro-fertilization treatment outcome. *Fertil Steril* 1997;67:889-99

Oral kontrasepsiyonda kar / zarar dengesi

Prof. Dr. Merih BAYRAM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Kombine oral kontraseptifler; FSH salınımını inhibisyonu ile ovulasyonu baskılayarak, LH pikini baskılayarak, servikal mukusu kalınlaştırarak, tubal motiliteyi azaltarak spermin pasajını güçleştirir ve ayrıca endometrimu incelterek implantasyonu bozar. Oral kontraseptifler bazı jinekolojik durumlarda düzeltici ya da iyileştirici etki ederken bazı olgularda ise morbiditeyi artırır.

Oral kontraseptiflerin yararlı etkileri

KANSER AZALTIMI

OKS'ler bazı jinekolojik kanserleri azaltıcı rol oynar. OKS kullananlarda over karsinomu %40 azalır, 10 yıl ve üzeri kullananlarda %80 azalma tesbit edilmiştir. BRCA1 veya BRCA2 mutasyonlu olanlarda da 4 yıllık kullanım riski azalmaktadır. Yüksek gonadotropin ile over kanseri arasında ilişki olduğu düşünülmekte ve gonadotropinlerin baskılanması ile risk azalmakta denilmektedir.

Diğer bir azalan kanser endometrial kanserdir. 1 yıl OKS kullananlarda %20'lik bir azalma söz konusudur, 10 yıllık kullanımda ise bu oran %80'lik azalma ile beraberdir.

MENSTRÜEL DÜZENSİZLİK

Menoraji, premenstrüel sendrom, dismenore gibi morbiditeleri düzenleyici etki eder. OKS'ler kandida enfeksiyonları, mastalji, mood değişikliklerini düzeltir.

BENİGN MEME HASTALIKLARI

Uzun süreli OKS kullanımında nonproliferatif benign meme hastalıklarında riskin azaldığı bildirilmiştir.

KEMİK MİNERAL DENSİTESİ

OKS osteoporozu önleyebilir, 5 yıldan fazla OKS kullanan 40 yaş ve üzeri kadınlarda kemik kitlesi artmış olarak bulunmuştur.

PELVİK İNFLAMATUAR HASTALIK

Bazı çalışmalarda PID riskinin azaldığı, akut salpinjitiste bu oranın %50-80 kadar azaldığı gösterilmiştir.

Burada servikal mukusun kalınlaşması ve tubal motilitenin azalmasının rolü olduğu düşünülmektedir.

DERMATOLOJİK MORBİDİTELER

Sirküle olan androjen miktarını azaltarak aknenin şiddetini azaltır veya tedavi edici rol oynar. OKS hipofizer gonadotropin sekresyonunu baskılar, SHBG ve sirküle testosteronu azaltır.

EKTOPIK GEBELİĞİN ÖNLENMESİ

Ovulasyonun inhibisyonu ile ektopik gebelik riski azalmaktadır.

Perimenopozal kadınlarda düşük doz OKS kullanımı menstrüel düzensizliklerin tedavisi ederken, ayrıca vazomotor semptomlar, osteoporoz, endometrial ve over tümörlerinde azalmasında rol oynar.

Oral kontraseptiflerin zararlı etkileri

Tromboembolik, kardiovasküler veya kanser sorumlu tutulan önemli etkileridir.

MEME KANSERİ

Bazı yazarlara göre; meme kanseri riski (RR=1.24, CI 1.15-1.33), 1 ila 4 yıllık kullanımdan sonra kesilmesi sonrası meme kanseri riski (RR=1.16, CI 1.08-1.23) ve kesilmesinden 5-9 yıl kullanımından sonra (RR=1.07, CI 1.02-1.13)'dir.

Bazı yazarlar ise, 10 yıl ve üzeri kullanım ve kesilmenin ardından meme kanserinde bir artışa rastlamamışlardır.

VENÖZ TROMBOEMBOLİZM

Oral kontraseptiflerdeki hem estrojen hemde progestinler venöz tromboembolizm için riski artırır. Bu etki daha çok doz bağımlıdır. Düşük doz OKS kullananlarda 12-20/100000'lük insidans yüksek doz OKS'lerde 24-50/100000'e çıkar. Desogestrel ve gestodene içeren OKS'ler venöz tromboemboli açısından yüksek riske sahiptirler. Herediter Leiden V mutasyonu olan kişilerde OKS kullanımına bağlı venöz tromboembolizm riski 6.4 ila 99 arasında değişen odds ratio bildirilmiştir.

MYOKARD İNFARKTÜSÜ (MI)

Genç kadınlarda nadirdir. Geçmişte OKS kullananlarda MI riski artmaktadır (OR=2.48, CI 1.91-3.22). MI riski özellikle sigara içenler, hipertansiyon ve hiperkolesterolemisi olanlarda kardiovasküler hastalık riski artmaktadır.

STROKE (İNME)

Estrojen dozuna bağlı olarak artış gösterir. 50 mcg ve üzeri dozlularda RR=3.95 (CI 2.4-6.5) iken 50 mcg altı dozlularda RR=2.19 (CI 1.1-4.2) kadardır. Progestin dozu etkilemez. Diabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve sigara kullanma riski artırır.

METABOLİK ETKİLER

Hem estrojen hem de progestinler karbonhidrat ve lipid metabolizmasını etkiler. Estrojen HDL kolesterolu artırırken, LDL kolesterolu azaltır. Buna karşılık, progestinler HDL kolesterolu azaltırken LDL ve total kolesterolu artırır. OKS insülinin periferel direncini artırır, doz bağımlı bu etki glukoz intoleransı yapabilir.

Kaynaklar

1. Anderson FD, Gibbons W, Portman D.: Longterm safety of an extended-cycle oral contraceptive: a 2-year multicenter open-label extension trial. Am J Obstet Gynecol. 2006;195:92-96
2. Bushnell CD.: Oestrogen and stroke in women: assessment of risk. Lancet Neurol. 2005;4:743-51
3. Mohllajee AP, Curtis KM, Martins SL, Peterson HB.: Does use of hormonal contraceptives among women with thrombogenic mutations increase their risk of venous thromboembolism? A systematic review. Contraception. 2006;73(2):166-78.
4. Vessey M.: Oral contraceptives and cancer. J Fam Plann Reprod Health Care. 2007;33(2):133.
5. Khader YS, Rice J, John L, Abueita O.: Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. Contraception. 2003;68(1):11-7.
6. Rohan TE, Miller AB.: A cohort study of oral contraceptive use and risk of benign breast disease. Int J Cancer. 1999 Jul 19;82(2):191-6.
7. Huber J, Walch K.: Treating acne with oral contraceptives: use of lower doses. Contraception. 2006 Jan;73(1):23-9.

Hormonal kontrasepsiyonda progesteronlar

Doç. Dr. Cavidan GÜLERMAN

Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Uygulama şekline bağımsız olarak bütün hormonal kontraseptif yöntemlerde esas aktif komponent progesterone olup, oestrojen sadece etkinliği artırmak ve progesteronun tek başına kullanımında ortaya çıkabilecek bazı yan etkileri azaltmak için eklenir.

Progesteronlu kontraseptifler:

- Progesteronlu injektabl kontraseptifler
- Progesteronlu implantlar
- Progesteronlu acil kontrasepsiyon
- Intrauterin sistem (Mirena)
- Progesteronlu oral kontraseptifler (Minipil)

Progestinli kontraseptifler bazı durumlarda özellikle tercih edilebilir. Estrojenin kesin veya relatif kontrendike olması, estrojen içeren hormonal kontrasepsiyonun yan etkisinin görülmesi, laktasyon, uzun süreli kullanım için geliştirilen formülasyonların uygunluğu ve rahatlığı bu durumlara örnektir. Her bir metodun farklı avantaj ve dezavantajları vardır. Burada ilk üç yöntem özetlenecektir.

Progesteronlu injektabl kontraseptifler

Injektabl yöntemler kontrasepsiyonda oral, siklik veya uterin metodları kullanmak istemeyen kadınlar için bir alternatiftir. Halen dünyada uygulamada olan iki tip progestinli injektabl ajan mevcuttur. Bunlar yavaşça salınan depo-medroksiprogesteron asetat (DMPA) içerirler ve yaklaşık 12-14 hafta süreyle etkilidirler. **Depo-Provera** (150 mg DMPA) gluteal veya deltoid kastan intramuskuler olarak enjekte edilirken ülkemizde henüz olmayan Depo subcutan Provera 104 (104 mg DMPA-SC) uyluk bölgesine veya abdomene subcutan olarak enjekte edilir. Depo-Provera akışkan solüsyon içinde eritilmiş mikrokristaller olarak formüle edilmiştir. Kontraseptif düzey, 12-14 hafta korunmaktadır. En etkili kontraseptiflerden biridir. 5 yıllık devamlı kullanımdan sonra 100 kadın başına 1 istenmeyen gebelik görülmektedir.

Etki mekanizması

Diğer progestinli kontraseptifler gibi, depo medroksiprogesteron asetatın çeşitli mekanizmalarla etki gösterdiğine inanılmaktadır:

1. İnjektabl DMPA, FSH ve LH supresyonu ve LH surge unu elimine ederek ovulasyonu inhibe eder.
2. Servikal mukusu kalınlaştırarak sperm transport ve penetrasyonunu inhibe eder.
3. Endometriumda atrofi ile blastosistlerin reseptivitesini azaltır.

Endikasyonları

Bu metodlar estrojen içeren kontraseptifleri kullanamayan kişiler için uygundur

1. En az bir yıl süreyle çocuk istemeyenler
2. Estrojen kullanımı uygun olmayanlar
3. Emziren anneler
4. Orak hücreli anemisi olanlar
5. Epilepsisi olanlar
6. Koitustan bağımsız kontraseptif yöntem isteyenler

Avantajlar

1. Kullanımı kolaydır, günlük veya koitusla ilişkili bir uygulama gerektirmez
2. Kontraseptif gereksinimi hatırlamaya gerek yok. Mental retarde, disorganize kişilerde uygundur
3. Güvenlidir, ciddi sağlık problemleri oluşturmaz
4. Sterilizasyon, intrauterine kontrasepsiyon ve implant kontraseptifler kadar etkilidir
5. Estrojenle ilişkili problemler yoktur
6. Özeldir, kullanıldığı belli olmaz
7. Laktasyon artar
8. Nonkontraseptif yararları mevcuttur

Dezavantajlar

1. Düzensiz adet kanamaları
2. Kilo alımı
3. Anksiyete, depresyon oluşabilir

4. Kemik mineral dansitesinde azalma izlenebilir
5. 3 ayda bir tekrarlanma gereksinimi vardır
6. Kontraseptif metoda istendiği anda hemen son verilemez, fertilitenin geri donusu son kullanımdan sonra 6-12 ay sürebilir. Bu nedenle ilacı kestikten hemen sonra gebe kalmak isteyen kadınlar için uygun bir kontraseptif yöntem değildir.

Depo-Proveranın en önemli yan etkisi düzensiz kanama ve amenoredir. Bir yıl sonunda hastaların %25'i düzensiz kanamalar nedeniyle ilacı bırakır. İlk bir yıl içinde hastaların %70'inde düzensiz kanama görülür. Daha sonra bu oran %10'a düşer, 1 yıl sonunda %30-40 hastada amenore gelişir. Kanaması olanlarda kısa süreli tedavi amacıyla 1-3 siklus KOK, 5 gün süreyle nonsteroid antienflamatuvar ajanlar veya 7 gün süreyle eksojen estrogenler verilebilir.

Norethindron Enantat, 2 ayda bir 200 mg dozda intramusküler olarak uygulanmaktadır. Bu progestin, Depo-Provera ile aynı mekanizmayla etkilidir ve aynı problemler görülmektedir.

Progesteronlu Implantlar

Norplant, steroid moleküllerine geçirgen olan silastik tüplerin cilt altına yerleştirilmesiyle sentetik progestinin dolaşıma sürekli salınımına yol açan bir sistemdir. Her birinde 36 mg kristalize levonorgestrel (LNG) bulunan toplam 216 mg'lık 6 kapsülden oluşmaktadır. Beş yıl boyunca yeterli aktivite göstermektedir. Etkinliği 100 kadın yılında 0,2 gebeliktir. Halen yeni uygulama için Norplant kapsülleri bulunmamaktadır. Üretici firma Temmuz 2002'den beri Norplant sisteminin dağıtımını yapmamaktadır.

Implanon, ethylene vinyl asetat membranla sarılmış, 68 mg 3-keto desogestrel (etonorgestrel, desogestrelin aktif metaboliti) içeren tek bir fleksibl kapsüldür. Üç yıl kontrasepsiyon sağlar. Kullanıldığı ilk yıl için pearl indeksi % 0.38'dir. Başlangıçta günlük yaklaşık 67 mikrogramlık salınım vardır, iki yıl sonra salınım günlük 30 mikrograma düşer. Yerleştirilmesinden sonra 8 saat içinde ovulasyonu inhibe edecek konsantrasyonlara ulaşılmaktadır.

Implanon etki mekanizması

1. Ovulasyonu LH pikini inhibe ederek suprese eder.
2. Servikal mukusun viskozitesini artırır.

Kontraseptif implantlar, uzun süreli progestinlerle kontrasepsiyon amaçlayan ve enjeksiyonları, rahim içi aracı istemeyen reproduktif yaştaki kadınların çoğu için uygun bir alternatiftir. Estrojen içeren kontraseptiflerin kontrendike olduğu kadın-

larda kullanılabilir. Etkinliği yüksektir, Implanon için Pearl indeksi 0,01 civarındadır. Sterilizasyondakine eşdeğer bir etkinlik sağlar. Implantlar, emziren kadınlar için mükemmel bir tercihtir ve hemen doğum sonrası uygulanabilir. Anne sütüne kalite ve miktar olarak hiçbir etkisi yoktur ve bebekler normal olarak gelişmektedirler. Depo-Provera enjeksiyonlarını takiben 6-18 aylık ovulasyon gecikmelerinin aksine, implantların çıkarılmaları ile fertilitenin hemen geri dönmektedir ve bu durum kullanım süresi ile alakalı değildir. Ancak implant sistemlerinin kullanımı ile ilgili bazı dezavantajlar vardır, özellikle kullanımlarının ilk yılında kanama düzeninde bozulmalara neden olur. Endojen estrogen normale yakındır ve progestin, endometrial dökülmeyi sağlayacak şekilde düzenli olarak geri çekilmemektedir. Sonuçta, endometrium öngörülemez dönemlerde dökülmektedir. Bu düzensiz kanamalar bazı kadınlar ve eşleri tarafından pek kabul edilemez bulunmaktadır. Ayrıca implantların eğitimli personel tarafından uygulanan prosedürle yerleştirilip çıkartılması da kullanıcı için bir dezavantajdır. Ancak tek kapsülden oluşan Implanonun hem yerleştirilmesi hem çıkartılması kolay ve çabuktur.

Implant için kesin kontrendikasyonlar

1. Aktif tromboflebit veya tromboembolik hastalık
2. Tanısı konmamış genital kanama
3. Akut karaciğer hastalığı
4. Benign ve malign karaciğer tümörleri
5. Bilinen veya şüphe edilen meme kanseri

Implantlarla ilişkili ciddi yan etkiler çok nadirdir ve genel popülasyonda görülen insidanstan farklı değildir. Menstruel değişikliklerin yanı sıra baş ağrısı, akne, kilo değişimi, mastalji, implant üstünde hiperpigmentasyon, hirsutizm, depresyon, mood değişiklikleri, anksiyete, sinirlilik, ovaryan kist formasyonu ve galaktore gibi yan etkiler görülebilir.

Implantın uygulanması, bir önceki ay hormonal kontraseptif kullanılmadıysa mensesin ilk 5 günü içinde yapılmalıdır. Sonuçta implantlar, güvenli, etkin ve hızlı reversibl bir kontraseptif yöntemdir. Uzun süreli kontraseptif metod uygulamak isteyen kadınların çoğu implant kullanımı için adaydır.

LNG -İki kapsüllü sistem: İki implant sistemi, Norplant-2 veya Jadelle, silastik matriks içinde erimiş levonorgestrel kullanır. 75 mg LNG içerir. Performans ve yan etkileri Implanon'a benzerdir.

Uniplant: Yeni progestinler (desogestrel, gestoden, nestoron, nomegestrol ve norgestimate) LNG den daha az androjeniktir ve implantlar içinde

kullanıldılar. Uniplant 55 mg nomegestrol asetat içeren, günlük 100 mikrogram salınım hızlı, tekli bir kontraseptif implanttır. Bir yıl için kontrasepsiyon sağlar. Nestoron içeren tekli bir silikon implant (**Nestoron**) 2 yıl süresince etkilidir, bir diğer versiyonu (**Elcometrine**) 6 ay süreyle etkilidir.

Capronor kendi kendine eriyen biodegradable tek kapsüllü bir implanttır. İçindeki LNG bir yıl süreyle etkilidir. Ayrıca kendi kendine eriyen biodegradable pirinç tanesi iriliğinde, norethindrone içeren pelletler kalça veya üst kola subdermal olarak implante edildiğinde 12-18 aya kadar kontraseptif etkinliklerini sürdürmektedirler. İstendiğinde bunların çıkartılmaları, yerleştirildikten sonra ancak ilk birkaç ay içerisinde mümkün olmaktadır.

Progesteronlu Acil Kontrasepsiyon

Nor-Levo acil kontrasepsiyon için iki adet 0.75 mg levonorgestrel içeren tabletlerden oluşur. Bir tablet, korunmasız cinsel temastan sonra mümkün olan en yakın zamanda ilk 72 saat içerisinde alınır, ikinci doz ilk dozdan 12 saat sonra alınır. Ancak 1.5 mg tek doz halinde verilen levonorgestrelin 0.75 mg lik bölünmüş iki doz halinde 12 saatlik arayla verilmesi kadar etkili olduğu saptanmıştır. Her iki rejimde de yan etkiler benzerdir. Kusma her iki rejimde %1 oranda saptanmıştır. Tedavinin etkinliğinde zamanlama çok önemlidir. Acil kontraseptif tedavide ilk dozdaki her 12 saatlik gecikme, gebelik riskini yaklaşık iki misline çıkarmaktadır.

Tedavi ne kadar erken başlarsa, o kadar etkindir. Genel gebelik oranı LNG ile %1,1'dir. LNG ile, tedavi verilmediğinde beklenebilecek gebeliklerin %85 azaldığı ortaya konmuştur. Acil kontraseptif etkisini ovulasyon inhibisyonu veya disfonksiyonu oluşturarak sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. Hatcher RA. Depo-Provera injections, implants and ptogestin-only pills. In: Hatcher RA, Trussell JA, eds. Contraceptive Technology. 18th rev ed. New York: Ardent Media; 2004
2. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004
3. Funk S, Miller MM. Implanon US Study Group. Safety and efficacy of Implanon. Contraception. 2005;71:319-326
4. Speroff L, Fritz MA. Long Acting methods of contraception. In: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2005
5. Kaunitz AM. New data and options in hormonal and intrauterine contraception. Am J Ob Gyn. 2005;192:998-1004
6. Erkkola R. Recent advances in hormonal contraception. Curr Opin Obstet Gynecol. 2007;19:547-553
7. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. Human Reproduction Update. 2006;12:169-178
8. www.reproline.jhu.edu
9. www.arhp.org
10. www.aafp.org

Üreme genetiği ve tekrarlayan ART başarısızlığında PGD

Doç. Dr. Muhterem BAHÇE

GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üreme, genetik bakış açısından, kişinin genetik özelliklerinin sonraki kuşağa aktarılması anlamına gelmektedir. Bu özellikler veya genetik kimlik, DNA molekülünün yapısı içine kodlanmış genler ile ifade bulunmaktadır. Kuşaktan kuşağa geçiş veya hücre bölünmesi sırasında ise tüm genetik yapı kromozomlar içine paketlenmekte ve bu yolla bütünlüğün korunması sağlanmaktadır. Yine yumurta ve sperm içindeki genetik bilgi kromozomal yapı içinde taşınmakta ve sonraki kuşağa iletilmektedir. Bugün için elimizdeki bilgiler gelişmekte olan embriyolarda yüksek oranda kromozomal düzensizlik olduğunu göstermektedir. Preimplantasyon Genetik Tanı (PGT) yönteminin uygulama alanına girmesi ile günümüzde transfer öncesinde embriyoların genetik yapıları hakkında bilgi sahibi olmak ve transferi yönlendirmek rutin uygulamalar arasına girmiştir. Dahası, genetik analizler kromozomal düzensizlikler yanında moleküler düzeydeki bilgilere de ulaşmamızı sağlamaktadır. Bu yolla da hem embriyonun tek gen düzeyindeki farklı mutasyonları tanımlanabilmekte hem de talassemi gibi hastalıklarda ailenin hasta çocuğu ile uyumlu HLA gruplarına sahip embriyoların belirlenerek transferi ve elde edilen kök hücreler ile hasta çocuğun tedavi olanağı da sağlanabilmektedir.

Tekrarlayan ART başarısızlığı ardışık üç veya daha fazla denemeden başarı elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır. Bu durumun uterus anomalileri, stimülasyon protokolleri, embriyo transfer işlemleri ve embriyolardaki kromozomal anoma-

lilere kadar pek çok nedene bağlı olabileceği değerlendirilmektedir. Bazı merkezlerden bildirilen verilerde kromozomal anomalilerin bu grup hastalarda anöploididen daha çok mozaizm, haploidi ve poliploidi gibi postzigotik kökenli olduğu dikkati çekerken bazı çalışmalarda ise yine anöploidinin temel sorun olduğu bildirilmektedir. Tekrarlayan ART başarısızlığı da bazı merkezlerce PGT için endikasyon olarak kabul edilirken diğerleri tarafından önerilmemektedir. Literatürde her iki savı da destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Retrospektif çalışmalar bu olgulardaki ilk pgt sonucunun sonraki denemeler için yol gösterici olabileceğini göstermiştir. İlk PGT denemesinde euploid embriyo bulunan hastaların bulunmayanlara göre sonraki sikluslar için daha şanslı olduğu ve denemelerin devam etmesi ancak ilk PGT siklusunda normal embriyo bulunmayanlarda sonraki siklus uygulama kararının dikkatle verilmesi yolunda çıkarımlar elde edilmiştir.

Bizim çalışma grubumuzda 10/2000 - 02/2008 arasında 20 farklı ART merkezinin katkıları ile 454 siklusta tekrarlayan ART başarısızlığı endikasyonu ile PGT uygulaması yapılmıştır. Bu gruptaki 141 hasta anı zamanda ileri anne yaşı endikasyonunda bulunmaktadır. Ortalama yaş 33,68 olarak saptanmıştır. Toplam 3132 embriyo analiz edilmiş bunların 1128'i (%38,53) normal olarak değerlendirilmiştir, 205 embriyoda değişik nedenler ile tanımlama yapılamamıştır. Transfer gerçekleştirilen 402 hastadan 108'inde (%26,86) gebelik oluşmuştur.

Embriyo transferinde başarıyı etkileyen faktörler

Doç. Dr. Erdal AKTAN

Özel Ege Tüp Bebek Merkezi, İzmir

Üremeye yardımcı teknolojilerdeki sayısız gelişmeye rağmen implantasyon ve gebelik oranları hala göreceli olarak düşüktür. Buna neden olarak, endometrial reseptivite ve embriyo implantasyon kapasitesindeki düşüklük ve suboptimal embriyo transfer tekniği sayılabilir. Son zamanlardaki yayınlar, görünür basitliğine rağmen, embriyo transferi (ET) tekniğinin gebelik oranının en yüksek düzeye taşınmasında son derece önemli olduğunu göstermektedir. Bu yazıda, embriyo transfer işlemi ile ilgili olarak, başarıya etki edebilecek faktörler gözden geçirilecektir.

- ET'nin hangi evrede yapılması gerektiği konusu hala tartışmalı olup, bazı çalışmalarda transferin 2. günden 3. güne geciktirilmesi ile gebelik şansının artırıldığına dair iddialar vardır. Fakat bir Cochrane Review raporunda gebelik oranının 3. gün transferinde 2. güne göre daha yüksek (OR 1.26 %95 CI 1.06-1.51; 10 RKÇ) bulunmasına rağmen, ET'ni 2. günden 3. güne geciktirmenin devam eden gebelik ve canlı doğum oranlarını da aynı şekilde arttırdığına dair henüz tatmin edici kanıt bulunmadığı bildirilmektedir (OR 1.05 %95 CI 0.83-1.32 ve OR 1.07 %95 CI 0.84-1.37; 3 RKÇ). Subgrup analizinde, klinik gebelik oranındaki söz konusu farkın ICSI alt grubundaki farktan kaynaklandığı saptanmıştır (4RKÇ). Bununla birlikte saptanan 3.Gün ET (ICSI) grubundaki daha yüksek gebelik kayıp oranı ise, klinik gebelik oranları arasındaki farka rağmen 2. ve 3. gün ET gruplarının devam eden gebelik ve canlı doğum oranları açısından benzer bulunmasını açıklamaktadır.
- Aynı şekilde ET'ni blastokist evresine dek geciktirmenin de gebelik oranını arttıracak ve çoğul gebelik riskini azaltacak düşünülmiştir. Fakat yine bir Cochrane raporunda henüz blastokist transferinin, çift başına canlı doğum (OR 1.16, 95% CI 0.74 -1.44; 7 RKÇ) ve klinik gebelik (OR 1.05, 95% CI 0.88 -1.26; 15 RKÇ) oranlarını klivaj dönemi ET'ne göre arttırdığına dair yeterli kanıt bulunmadığı gösterilmiştir. Üstelik, blastokist evresinde daha az embriyo transfer edil-

mesine rağmen çoğul gebelik riskinin de benzer (OR 0.85, 95% CI 0.63 - 1.13; 12 RKÇ) olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yapılan ek değerlendirmede, blastokist ve klivaj evresi ET gruplarında benzer sayıda embriyoların transfer edildiği 6 RKÇ içinde de, gruplar çoğul gebelik oranları açısından benzer bulunmuştur. İki grup arasında fark olarak sadece, klivaj evresi ET'nde fazla embriyoların dondurularak saklanması olasılığının, blastokist evresi ET'nde ise transfer iptali olasılığının yüksek olması tespit edilmiştir.

- Üremeye Yardımcı teknolojilerin uygulamaya geçmesinden itibaren, tıbbi, sosyal ve ekonomik açıdan önemli kayıplara neden olan çoğul gebelik riskindeki artış gündemi meşgul etmektedir. Bu yüzden halen, IVF/ICSI programlarında transfer edilen embriyo sayısı 2 ya da 3 ile sınırlanmaktadır. Bu konuda Salha ve arkadaşlarının yaptığı bir retrospektif kohort çalışmada, 2 ya da 3 embriyonun transfer edildiği sikluslar karşılaştırılmıştır. Transfer edilen embriyolarından başka "iyi" embriyoları da olan 35 yaş altı kadınlarda grupların gebelik ve total canlı doğum oranları benzer bulunmasına karşın, 3 embriyo transferi yapılan grupta ikiz ve üçüz gebelik riskinin artmış olduğu gözlenmiştir. Transfer fazlası "iyi" embriyosu bulunmayan 35 yaş altı kadınlarda ise, gebelik(39.3 vs 28.8%; p = 0.04) ve total canlı doğum (32.7 vs 19.4%; p = 0.02) oranları 3 embriyo transfer edilen grupta yüksek bulunurken, gruplardaki çoğul gebelik riski benzer bulunmuştur. 35 yaş üstü grupta ise, transfer fazlası "iyi" embriyosu bulunsun ya da bulunmasın, klinik sonuçlar 3 embriyonun transfer edildiği grupta daha yüksek iken çoğul gebelik riski ise benzer olarak saptanmıştır. Sonuç olarak, yazarlar optimal sayıda embriyo transfer politikası için, embriyo kalitesi, yaş ve ET fazlası iyi kalitede embriyo varlığı kriterlerinin dikkate alınmasını önermişlerdir. Setti ve arkadaşları ise, 36 yaş altındaki kadınlara önceleri rutin olarak 3 embriyo transfer ederken sonra bunu 2'ye düşürmüşlerdir. İki döne-

mi sonuçları açısından incelediklerinde ise, bu yaş grubunda, 3 embriyonun transfer edildiği dönemde klinik gebelik oranının daha yüksek olmasına (%55.7 vs %42.5; $p<0.01$)_karşın ikiz gebelik riskini daha sonraki dönemle benzer bulmuşlardır. Fakat, üçüz gebeliğe bu dönemde %6.8 oranında rastlanırken, sonraki dönemde hiç rastlanmaması da gözden kaçırılmamalıdır.

- Son zamanlarda, çoğul gebelik riskinin azaltılmasına yönelik gayretlere paralel olarak, tek embriyo transferi (SET) uygulamasına yönelik araştırmalar artmış ve bunlardan bazıları SET ile başarı oranının düşmediğini iddia etmişlerdir. Fakat 2004 yılında yayınlanan bir Cochrane raporunda bu konuda var olan 3 RKÇ'nın meta-analizi sonucunda, iki embriyo ile transferde (DET) elektif SET'ne (eSET) göre, kişi başına daha yüksek klinik gebelik (OR 2.08 %95 CI 1.24-3.50) ve canlı doğum oranı (OR 1.90 %95 CI 1.12-3.22) ile yine daha yüksek çoğul gebelik riski (OR 9.97 %95 CI 2.61-38.19) saptandığı bildirilmiştir. Pandian ve ark.'nın diğer bir çalışmasında da benzer sonuçlar ile birlikte, bir SET siklusu ve takibeden bir çözülmüş ET siklusunun toplam canlı doğum oranının, bir DET siklusunun canlı doğum oranına eşit olduğu rapor edilmiştir. Papanikolaou ve ark. ise bir RKÇ'ları sonucunda, genç hastalarda (<36 yaş) tek embriyo transferi politikası hayata geçirilecek ise, bunun klivaj evresi embriyo yerine blastokist evresindeki embriyo ile yapılmasının klinik sonuçlar açısından daha karlı olacağını bildirmişlerdir (26.1 vs %32; RR 1.48 %95CI 1.04-2.11).
- ET için kateter seçimi de uzun süre tartışmalara neden olmuş bir konudur. Bu konuda yapılan çalışmalarda yumuşak ve sert kateter tipleri ile olduğu gibi, farklı yumuşak ve sert kateterler ile yapılan ET'lerinin sonuçları da karşılaştırılmıştır. Farklı sonuçlar bildiren bu çalışmalar içinden prospektif randomize ve en az iki kateter tipinin sonuçlarını karşılaştıran çalışmalarla yaptığı meta-analiz sonucunda Buckett, klinik gebelik şansının yumuşak kateterler ile yapılan ET'lerinde sert kateterlere göre daha yüksek olduğunu, sert kateterler içinde en kötü sonuçların TDT (Tight Difficult Transfer) ile alındığını, yumuşak kateterlerden Wallace ile Cook'un ise benzer klinik gebelik oranları verdiğini bildirmiştir. Abou-Setta ve ark. da aynı konuda 10 RKÇ ile yaptıkları meta-analiz sonucunda yumuşak kateterler ile sert kateterlerden daha yüksek oranda klinik gebelik elde edildiğini bildirmişlerdir.

- Gerçek ET'nden önce bir transfer denemesinin yapılmasının zor transfer riskini azalttığı ve gebelik oranını arttırdığına dair sonuçlar bildiren çalışmalar yayınlanmıştır. Bu denemelerin, farklı zamanlarda yapılabileceği ve amacın ise, uygun kateteri seçmek ve uterus aksının tespiti olduğu bildirilmiştir. Monsour ve ark gerçek transferden önce yapılan transfer denemesinin zor transfer riskini azalttığını ve daha yüksek implantasyon ve gebelik oranları ile birlikte olduğunu bildirmişlerdir. Ama, transfer denemesinde saptanan uterus pozisyonunun gerçek transferde çok büyük bir farklılık gösterebileceğini ve gerçek transfer sırasında uterus aksının US kullanılarak tespitinin daha etkili bir yöntem olduğunu bildiren sonuçlar da rapor edilmiştir.
- ET öncesi endometrium özelliklerinin sonuçlara etkisinin oldukça önemli olabileceğine dair literatürde önemli büyüklükte bilgi birikmiştir. Özellikle transfer öncesi endometrium kalınlık ve paterninin en önemlileri olduğu bildirilmektedir. Gebelikle sonuçlanan sikluslar ile başarısız olan siklusları karşılaştırarak gebelerde endometrium kalınlığının daha fazla bulunduğunu belitmesine rağmen Kovacs ve ark.'nın bu çalışması diğer birçok etkili parametre açısından da grupların farklı olduğu düşünülerek eleştirilebilir. Başka bir çalışmada ise, paylaşılan oosit donasyonu sikluslarında eşleştirilmiş analiz ile gebe kalan ve kalmayan alıcıların endometrium kalınlıkları benzer bulunmuştur. Aslında burada önemli olan, gebe kalan ve kalmayan grupların endometrial kalınlıklarının farklı olup olmadığından çok, varsa gebelik oranının olumsuz olarak etkilendiği bir sınırın belirlenmesidir. Birçok çalışmanın sonucu olarak 8 veya 9 mm altında gebelik şansının çok düşük olabileceği görülmüştür. Gebelik öngörüsünde endometrial kalınlığın etkisinin olmadığını, etkili faktörün transfer edilen embriyoların kümülatif skoru olduğu da bir çalışmada iddia edilmiştir. Buna benzer şekilde, endometrial paternin gebelik oranına bir etkisi olmadığını belirten yazarlar yanında, üç çizgi görüntüsünün daha yüksek gebelik oranı ile birlikte olduğu ve bu görüntünün yumurta toplama günü hala gözlemlenebiliyor olmasının, sadece HCG verilen gündeki varlığına göre olumlu sonuç açısından daha değerli olduğunu bildiren yazarlar da vardır.
- ET işleminin başarısını etkileyen faktörlerden belki de en önemlisinin uygulayıcıya ait özellikler olabileceği düşünülmüştür. Bir çalışmada farklı uygulayıcılara ait gebelik oranlarının an-

lamalı derecede farklılık gösterdiği bildirilirken, benzer çalışmalarda başarının uygulayıcıların konu ile ilgili aldığı eğitime bağlı olduğu gösterilmiştir. Üstelik bu eğitimin “derecesinin” de klinik başarı üzerine doğrudan etkili olduğunu gösteren bir çalışmanın varlığı, öğrenme eğrisi ile ilgili soruları akla getirmiştir. Papageorgiou ve ark. bir çalışmalarında bu konu ile ilgili olarak; ET uygulama eğitimi almakta olan kişilerin 25-30 uygulama sonrasında kabul edilebilir gebelik oranına eriştiğini, 50 uygulama sonrasında ise deneyimli bir IVF kliniği personeli ile benzer gebelik oranına (%45.5 vs %47.3, $p>0.05$) sahip olduğunu bildirmişlerdir.

- ET işlemi sırasında işlemin çeşitli etaplarında karşılaşılan olumsuzluklar nedeniyle uygulayıcı tarafından “zor ET işlemi” olarak nitelenen transferler sonucunda da beklenenden düşük gebelik oranı ile karşılaşıldığı bildirilmiştir. Bu konudaki 10 kontrollü çalışmanın sonuçlarını meta-analiz ile değerlendiren Sallam, zor ET’lerinin daha düşük gebelik oranı ile birlikte olduğunu rapor etmiştir. Zor ET’nin etkisini 584 siklusta değerlendiren Alvero ve ark. zor ET düşündürülen parametreler olarak, kateterde kan (%10.3), kateterde mukus (%20.7), kateterde embriyo kalması (%5), transferden hemen önce sham uygulaması gereksinimi (%6.7), başarısız deneme-tekrarlanan- (%8.9), uygulayıcı tarafından zor ET olarak sınıflandırılması (%10) şeklindeki bulguları değerlendirmişler ve bunların içinde sadece kateterde kan bulunmasının implantasyon (%31.3 vs %19.5 $p=0.015$) ve gebelik oranlarını (%51.7 vs %31.7 $p=0.004$) olumsuz etkilediğini, kateterde embriyo kalmasının ise implantasyonu olumsuz etkilerken, gebelik oranı üzerine anlamlı bir etkisinin saptanmadığını bildirmişlerdir. Tomas ve ark. da yaptıkları bir retrospektif çalışmada, çeşitli nedenlerle uygulayıcılar tarafından kolay, orta ve zor olarak sınıflanan ET uygulamaları sonrasında, orta ve kolay olarak sınıflanan ET’nde zor ET’lerine göre daha yüksek oranda gebelik (OR 1.7 95%CI 1.3-2.2) elde edildiğini saptamışlardır. ET uygulamalarında servikal kateterin kaviteye sokulması evresinde karşılaşılan zorlukları uterus aksını daha da düzelterek gidermek amacıyla serviks tenakulum uygulamasının olumsuz etkileri olabileceği düşünülerek yapılan çalışmalarda, tenakulum kullanımının oksitosin salınımını arttırdığı ve junctional zone kontraksiyonlarını uyardığı, ET günü artmış olan uterin kontraksiyonların düşük implantasyon ve gebelik oranları ile birlikte olduğunu rapor eden

çalışmalar tenakulum kullanımının gebelik oranını düşürebileceğini düşündürmesine rağmen; Sallam ve ark. yaptıkları bir çalışmada tenakulum kullanımının implantasyon ve gebelik oranlarını etkilemediğini ($X^2=0.627$, $p=0.4285$ ve $X^2=0.007$, $p=0.9325$) rapor etmişlerdir.

- Embriyo yerleştirildikten sonra kateterin kaviteden hemen çekilmesi ile 30 sn beklemeden sonra çekilmesinin gebelik oranı açısından herhangi bir fark yaratmadığı (%60.8 vs %69.4, $p>0.05$) ve katetere embriyo yüklenmesi ile embriyoların uterusu yerleştirilmesi arasındaki sürenin 120 sn’yi geçmesi durumunda implantasyon ve gebelik oranlarının düştüğünü gösteren sonuçları ile diğer bazı çalışmalar da bu konudaki bilgiye katkıda bulunmaktadır.
- Transfer sonrası kateterde embriyo kalması ve ardından hemen tekrar transferi durumunda klinik sonuçların nasıl etkileneceğine dair sorulara yanıt bulmak amacıyla yapılmış birçok çalışmanın ortak sonucu olarak, bu durumun klinik gebelik ve canlı doğum oranları üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı bildirilmiştir. Bu konuda çoğunluğa aksi yönde görüş bildirenler arasında Visser ve ark bulunmaktadır. Bu yazarlar kateterde kalan embryonun gebelik oranını düşürdüğünü ve hemen transferinin de bu durumu düzeltmediğini bildirmişlerdir.
- Bununla bağlantılı olarak, iyi embriyolarla başarısız siklus öyküleri bulunanlarda, aynı siklusta klivaj ve blastokist evresinde ardışık embriyo transferinin, yine benzer hastalarda sadece blastokist transferine göre daha yüksek gebelik oranı ile birlikte olduğu da bildirilmiştir. Burada, her hastada endometrial maturasyonun önemli ölçüde değişkenlik gösterdiği fakat bu yol ile reseptif endometriuma rastlama olasılığının, dolayısı ile de gebelik oranının artabileceği fikri öne sürülmüştür.
- Trans-abdominal ultrasonografi rehberliğinde ET, uygulayıcıya kateter ucunun görülmesi, embriyonun bırakıldığı yerin kesin olarak gözlenmesi ve embriyo ile birlikte verilen hava kabarcığının transferden sonra yer değişiminin saptanmasına olanak sağlaması açısından kabul görmektedir. Bu yöntemin avantajları ve “clinical touch” yöntemine göre başarısını rapor eden çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Sallam ve Sadek, bu konuda yayınlanmış 4 RKÇ ile yaptıkları meta-analiz sonucunda; US rehberliğinde yapılan ET’leri sonucunda “clinical touch” yöntemine göre daha yüksek klinik gebelik (OR 1.42 %95CI 1.17-1.73) ve devam eden gebelik

oranları (OR 1.49 %95CI 1.22-1.82) ile daha düşük “zor ET” oranına (OR 0.55 %95CI 0.41-0.75) rastlandığını bildirmişlerdir. Yine aynı konuda, Buckett’ın bir kısmı RKÇ olan prospektif kontrollü çalışmalar üzerinde yaptıkları meta-analizlerde klinik gebelik ve implantasyon oranlarının US eşliğinde ET sonrasında, “clinical touch” yöntemine göre yüksek olduğu saptanmıştır. Fakat, Drakeley ve ark, bu konuda şaşırtıcı sonuçlar bildiren çalışmalarını sundular. Buna göre, her iki yöntem sonrasında klinik gebelik oranları benzer olarak bulunmuştur. Ama bu çalışmanın özelliği, RKÇ olması ile birlikte, çalışma öncesinde bir “power analizi” yapılmış ve gruplardaki sayılar buna göre oluşturulmuştur. Ayrıca, bu çalışmaya alınan denek sayısı, biraz önce bahsettiğimiz meta-analizlerdeki çalışmaların hasta sayıları toplamından fazla olduğu gibi, daha önce var olan ve US rehberliğinde transfer yönünde olumlu sonuç bildiren en büyük RKÇ’nın olgu sayısından da oldukça fazladır. Bu çalışmanın yorum kısmında yazarlar, ultrasonografi eşliğinde transferin zorunlu olarak önerilmesi için yeterli kanıt bulunmadığı şeklinde görüş belirtmişlerdir. Fakat, en azından sağladığı diğer avantajlar bile birçok uygulayıcının ultrasonografi rehberliğine ET’ni tercih etmesine neden olabilecek yeterliliktedir.

- Embriyoların uterin kavitede bırakılacağı yerin de klinik sonuçlar üzerine etkisi olabileceği düşünülerek yapılan çalışmalardan, Pope ve ark. nın yayınladıkları bir çalışmada, embriyonun fundustan uzak yerleştirildiği her bir mm için gebelik oranında %11 lik artış rapor edilmiştir. Oliveira ve ark. nın yayınladıkları bir prospektif çalışmanın sonuçlarına göre ise, kateter ucu kavitenin ortasına yakın iken yapılan transferlerde her iki uca göre daha yüksek gebelik oranının söz konusu olduğu ve önemli olanın kateter ucunun fundustan uzaklığı değil, kavitedeki rölatif pozisyonu olduğunu bildirmişlerdir. 2006 yılı ESHRE toplantısında Schats ve ark. nın sundukları bir çalışmanın sonuçları da önemli olanın embriyonun transfer edildiği yerin kavitedeki rölatif pozisyonu olduğunu bildirmesine karşın, bir önceki çalışmanın sonuçlarından farklı olarak, kavitenin üst yarısına yapılan transferlerin alt yarıya göre daha yüksek implantasyon, gebelik ve devam eden gebelik oranları ile birlikte olduğunu rapor etmişlerdir. Fakat bu iki çalışmanın sonuçları arasındaki farka bakarken ilkinin kateter ucunun kavitedeki rölatif pozisyonunu dikkate almasına karşın, ikincisinin embriyoları işaret eden hava kabarcığının kavitedeki

rölatif pozisyonunu dikkate aldığını da gözden kaçırmamak gerekir. Transferin yapıldığı yerin kavitedeki rölatif pozisyonunun ektopik gebelik riskine etkisini inceleyen iki prospektif randomize çalışmada, embriyoların fundustan uzak yerleştirilmesi halinde ektopik gebelik olasılığının azalacağı bildirilmiştir.

- Transfer sonrası uygulamaların da klinik sonuçlar üzerine etkili olabileceği yönündeki araştırmalardan ilki, Mansour’un bir RKÇ’sıdır. Yazarlar, kateteri yerleştirdikten sonra fakat embriyoları vermeden önce spekulumun kapatılarak kanatları ile serviksin portio vaginalisine uygulanan basının transferden sonra da devam ettirilmesi ile embriyoların kavite dışına atılması olasılığını azalttığı ve daha yüksek klinik gebelik (%67 vs %47.8, OR 1.39 %95 CI 1.11-1.74) ve daha yüksek implantasyon oranları (%33.3 vs %21.5, OR 1.54 %95 CI 1.26-1.89) ile birlikte olduğu bildirilmişlerdir.
- Transfer sonrası yatak istirahatının etkisi de oldukça merak edilen bir konudur ve uzun süreli yatak istirahatına karşı hiç ya da çok kısa süreli yatak istirahatının sonuçlarını inceleyen ikisi RKÇ olmak üzere 3 araştırmanın sonuçlarına göre, uzun süreli yatak istirahatının klinik sonuçlar üzerine olumlu bir etkisi yoktur.
- Peri-transfer cinsel ilişkinin asendan enfeksiyon ve kontraksiyonlara neden olarak olumsuz etkiye neden olabileceği düşünülmüş, fakat hayvanlarda embriyonun transferden önce semen ile karşılaşmasının embriyo gelişimi ve implantasyonu üzerine olumlu etkileri olduğu bilgisi de göz önüne alınarak planlanan bir çok merkezli RKÇ sonucunda klinik gebelik oranının peri-transfer ilişki olan ve olmayan gruplarda benzer olmasına (%23.6 vs %21.2, p>0.05) karşın, implantasyon oranının ilişki olan grupta yüksek olduğu (%11.01 vs %7.69, p=0.036) gözlenmiştir.
- Moon ve ark. plasebo kontrollü, çift kör bir randomize çalışmada transferden 1-2 saat önce verilen 10 mg’lık tek doz piroxicamın uterin kontraksiyonları engelleyerek <40 yaş kadınlarda hem taze hem çözülmüş ET sikluslarında implantasyon ve gebelik oranlarını anlamlı şekilde yükselttiğini (%18.7/46.8 vs %8.6/27.6 ve %9.4/25.6 vs %2.3/7.7; p<0.05) bildirmişlerdir.
- ET öncesi serviksin bakteriel kolonizasyonu ve kateter ucunun pozitif bakteriel kültür sonucunun düşük gebelik oranı ile birlikte olduğu, profilaktik antibiyotik ET sonrası incelenen kateter ucunda rastlanan bakteri sayısını azalttığı bildirilmesine karşın; Amoxicillin+CA ile

yapılan profilaksinin implantasyon oranı üzerine olumlu bir etkisi gösterilememiştir.

- Düşük doz aspirin kullanımının endometrial ve ovarian mikrosirkulasyon üzerine olumlu etkileri ile klinik sonuçları olumlu etkileyebileceği düşünülmüş, fakat RKÇ'larda çelişkili sonuçlar nedeniyle konu henüz bugün açıklığa kavuşturulamamıştır.
- IVF sikluslarında sildenafil uygulamasının etkileri Sher ve Fisch tarafından, daha çok olumsuz endometrial özellikler nedeniyle başarısız IVF denemeleri olan grup üzerinde yaptıkları bir çalışma ile incelenmiştir. Bu çalışmada araş-

tırmacılar, bu gruba KOH süresince günde 100 mg vaginal sildenafil uygulamışlar bu grubun önemli bir kısmında endometrial özelliklerin düzeldiğini ve düzelme olmayan daha küçük bir kısma göre daha yüksek implantasyon/ devam eden gebelik oranları (%29/ %45 vs %2/ %0, $p<0.01$) ile birlikte olduğunu göstermişlerdir.

- IVF sikluslarında rutin prednisolone uygulamasının klinik sonuçlar üzerine olumlu etkisini bildiren non-randomize bir çalışma yanında, birçok RKÇ herhangi bir olumlu etkinin bulunmadığını bildirmişlerdir.

İkiz gebeliklerin ultrasonografi ile değerlendirilmesi

Prof. Dr. Atıl YÜKSEL

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Obstetrik ultrasonografinin doğum hekimliğindeki önemli uygulama alanlarında biri de çoğul gebeliklerdir. Ultrasonografi döneminden önce ikizlerin yarısının tanısının doğum sırasında koyulabilmekte olduğunu hatırlamak bu teknolojinin önemini vurgulamaktadır. Ultrasonografiden yararlanılmadığında ikiz gebeliklerde hekimin temel katkısı doğum sırasında gösterebileceği becerilerle sınırlı kalmaktadır.

İkiz gebelikler gerek anne gerek fetus açısından risklerin arttığı gebeliklerdir. Tekillerde 7/1000 olan perinatal mortalite, dikoriyonik ikizlerde 16/1000 e, monokoriyonik ikizlerde ise 28/1000 e çıkmaktadır. İkizlerin 2/3 ü dizigotik, 1/3 ü monozigotiktir. Monozigotiklerin ise 2/3 ü monokoriyonik diamniyotik, 1/3 ü dikoriyonik diamniyotik, %1 kadarı ise monokoriyonik diamniyotiktir.

İkizlerde ultrasonografi ile pekçok bilgi elde edilebilmektedir. Bunlardan en önemlisi gebeliğin ikiz olduğunun saptanmasıdır. İkiz gebelik ultrasonografisinde kimi kez gözardı edilen temel hedeflerden biri de koriyonisite ve amniyonsitenin belirlenmesidir. İlk üç ay incelemesi ile koriyonisite %100 e yakın güvenilirlikle saptanabilmektedir. Bu dönemde kullanılan yöntemler koriyonların ayrı ayrı görülmesi, altıncı haftadan itibaren yolk keselerinin ve sekizinci haftadan itibaren amniyotik keselerin belirlenmesidir. İkinci üç ayda ise fetal cinsiyet tayini, plasenta lokalizasyonları, "lambda" bulgusu, zar kalınlığı ve ara zardaki membran sayısı gibi yöntemlerle koriyonisite ve amniyonsite değerlendirilmekte ise de, bu yöntemlerin güvenilirliği ilk üç aydakine oranla daha azdır. Üçüncü üç ayda ise ayırım daha da zorlaşmaktadır.

Bazen erken gebelikte ilk incelemede tek embryo görülebilmekte, takiben ikinci embryo ortaya çıkabilmektedir. %14 sıklıkla görülen bu durumda gebeliğin akıbeti daha da olumsuz değildir. Ters durum ise "kaybolan ikiz eşi" olarak adlandırılmakta olup, %20 ye varan oranlarda görülmektedir. Kaybolan ikiz eşinde, kaybın gerçekleştiği dönem ile prognoz arasında ilişki vardır. 22 hafta üzerindeki kayıplarda 32. haftadan önce preterm

doğum %21.4, 28 günden fazla yenidoğan yoğun bakımında kalma sıklığı %43.8 ve nörogelişimsel sorunlarla karşıkarşıya kalma olasılığı %9.7 dir. Sekiz haftanın altındaki kayıplarda ise, yukarıdaki riskler tekillerdeki ile karşılaştırılabilir düzeylere inmektedir.

İkiz gebeliklerde anöploidi taraması, tekillere göre daha sorunludur. Üçlü tarama testinin güvenilirliği çok düşüktür. Maternal yaş ve NT ile diskordan ve konkordan DS lu ikiz fetusların %75,2 si, maternal yaş, serbest beta-hCG ve PAPP-A ile diskordan ve konkordan DS lu ikiz fetusların %51.5 ve %55.4 ü, maternal yaş, NT, serbest beta-hCG ve PAPP-A ile diskordan ve konkordan DS lu ikiz fetusların %79.7 ve %81.3 ü yakalanmaktadır (Spencer, 2001). Wald grubu (2003) ise tüm ikizlerde Down sendromu yakalama sensitivitesini maternal yaş ve NT için %69, kombine test için %72 ve entegre test için %80 olarak vermektedir. Sonuç olarak, ikizlerde Down sendromu taraması için 11-14 hafta tarama testi ve genetik ultrasonografi gibi yöntemler daha mantıklı durmaktadır.

İkiz gebeliklerde ultrasonografi ile plasenta lokalizasyon ve yapı anomalileri, kordon damar sayısı ve insersiyon anomalileri, vasa previa gibi görülme şansı artmış durumların tanısı koyulabilmektedir. 23. haftada kollum uzunluğu ölçülerek preterm doğum riski açısından durum değerlendirmesi yapılabilmektedir.

İkiz gebeliklerde büyüme geriliği (IUBG) daha sıktır ve kabaca %20 lere varan oranlardadır. İkizlerde büyüme 30-32. haftalara kadar tekillerdeki gibidir. Fetuslar bu haftadan sonra persantil kaybedebilirler. Persantil kaybı monokoriyoniklerde daha belirgindir. IUBG liğinin tanımlanmasında seri biyometrik ölçümlerden yararlanılmalıdır. Büyüme normale dörder, gerilik varsa ikişer hafta aralarla fetal biyometrik ölçümler tekrarlanmalıdır. Monokoriyonik ikizler büyüme gerilikleri açısından daha risklidir. TTTS olasılığı da akılda tutularak 16-22. haftalardan itibaren duruma göre birer ya da ikişer hafta aralarla ultrason kontrolleri yapılmalıdır. İkizlerde fetuslar arasında diskordans olabilir. Bu

durum, tahmini ağırlıklar arasındaki farkın büyük fetusun ağırlığına oranı ile araştırılır. Diskordan fetuslarda IUBG olan için risk daha fazladır. 11-14 haftada CRL ölçümlerinde %10 un üzerinde fark varsa kromozomal ve yapısal anomalilerde 10 kat artış vardır. İkinci üç ayda IUBG varlığında da kromozom analizi önerilmelidir.

İkiz gebeliklerdeki bir diğer sorun ise konjenital anomali sıklığındaki artıştır. Bu durum özellikle monozigotik olanlarda belirgin olup, monozigotiklerin %15 kadarı anomali açısından uyum gösterirler. Bu oran dizigotiklerde beklenene göre çok daha azdır. Akardius, fetus in fetu ve yapışık ikizler monozigotik ikizliğe spesifik anomalilerse de, diğer bazıları da (anensefali, hidrosefali, kardiyak, genitoüriner sistem anomalileri, anorektal atreziler, özofagus atrezisi gibi) ikizlerde yoğunlaşırlar. Bu nedenlerle özellikle monozigotik ikizlerde detaylı fetal ultrason incelemesi ve fetal kardiyak değerlendirme yapılmalıdır.

Monokoryonik diamniyotik ikizlere has bir diğer ciddi durum ise ikizden ikize transfüzyon sendromudur. Monokoryonik diamniyotik ikizlerin %15 kadarında gelişen bu durumda perinatal sağ kalım oranı çok düşüktür. Laser ile anastomoz damarlarının koagüle edilmesi ile önemli ölçüde tedavi edilebilen bu sorunda tanı sadece ultrason incelemesi ile koyulabilmektedir. Temel tanı kriterleri MK-DA bir ikiz gebelikte 15-28. haftalar arasında bir kesede polihidramniyos, diğerinde oligohidramniyos varlığının saptanmasıdır. Büyümede diskordans kural değildir. Alıcı fetusun mesanesi büyük, verici

fetusun mesanesi küçük olabilir. Doppler analizlerinde alıcı fetusta duktus venosusda ters A dalgası, verici fetusta umbilikal arterde diyastol sonu kayıp gözlemlenebilir. Hidrops fetalis ileri evrelerde özellikle alıcı fetusta saptanabilen bir bulgudur. İkizden ikize transfüzyon sendromunda velamentoz insersiyon ve plasentada ekojenite farkı da görülebilmektedir.

Monokoriyonik ikizlerdeki nadir ve ciddi bir diğer durum ise akardiyus'dur. Sıklık, 1/35.000 dir. Burada sağlıklı görülen fetus, amorf görünümlü kalbi olmayan monster fetusun perfüzyonunu placentaya aracılığı ile üstlenmektedir. Bu ise, pompa fetusta kalp yetmezliği, hidrops ve ölüme neden olabilmektedir. Pompa fetusta anomali ve kromozom anomalisi aranmalıdır. Perinatal sağkalım %50 civarında ise de, monster fetusun kitlesi ufaldıkça bu olasılık azalacaktır. Konservatif yaklaşım, kordon oklüzyonu ve intrafetal ablasyon sunulabilecek klinik yaklaşımların alt başlıklarıdır.

Bir diğer sıkıntılı durum ise, nadir olan monokoriyonik monoamniyotik ikiz gebeliklerdir. Bunlarda perinatal mortalite oranı %50 lere varmaktadır. Tanı bazen zorsa da, ultrason kriterleri belirlenmiştir. Esas sorun tanı sonrası yaklaşım modellerinin çok bireyselleşmiş olmasıdır.

Nihayet ikizlerde doğumhane şartlarında, fetal prezentasyonların belirlenmesi, kilo tahmini, placentaya lokalizasyonunun belirlenmesi, versiyonda ayakların yakalanması aşamalarında ultrasonografiden yararlanılabilmektedir.

Bildiriler

Bilimsel sekreteryaya ulaşan tüm bildiriler kitapta yer almaktadır.

SÖZLÜ BİLDİRİLER

S01

SÜRRENAL BEZDE ENDOMETRİOZİS: LİTERATÜRDE BİLDİRİLMİŞ İLK VAKA. TANI VE LAPAROSKOPİK TEDAVİSİ

¹Gazi Yıldırım, ²Jemil Rehman, ²Sardar A. Khan, ²Bilal Chughtai, ³Farr Nezhat.

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, İstanbul, ²Suny-Stony Brook University Health Sciences Center, School of Medicine, Department of Urology, Stony Brook, NY, ³Mount Sinai School of Medicine and Medical Center, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, New York, NY.

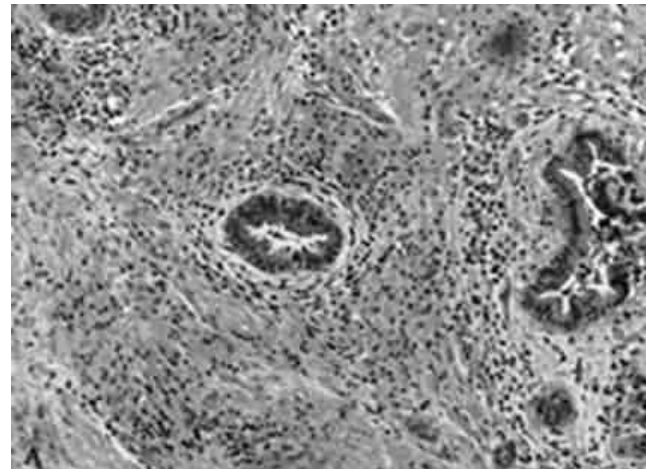
Giriş: Endometriozis endometriyal gland ve stromanın uterin kavite dışında bir yerde bulunması olarak tanımlanır ve üreme çağındaki bayanların %10 kadarını etkiler (1). Çoğunlukla pelvis kaviteye inirli kalmasına karşın vakaların %12 sinde ekstragenital organ tutulumuna da rastlanır (2). Güncel literatüre tarandığında bağırsaklarda, üriner yolda, omentumda, akciğerlerde, abdominal duvarda ve insizyon hatlarında, karaciğer, beyin, retina ve diaframda endometriotik lezyonlar bildirilmiştir. Biz literatürde karşılaşmadığımız bir bölgede, surrenal bezde endometriozisi tespit ettik. Vaka 48 yaşında sol yan ağrısı ile kliniğe müracaat eden hastaya yapılan usg ve tomografide solda diafram altında adrenal lojda yaklaşık olarak 10 cm lik heterojen kitle saptandı. Rutin testleri normal olan ve lenfadenopatisi olmayan hastaya laparoskopi planlandı. Laparoskopide kitle total olarak ekstrepe edilip frozena gönderildi. Benign gelince operasyona son verildi. Kat'i patoloji raporu surrenal bezde endometriozis olarak geldi.

Tartışma: Endometriozis hakkında yılda 500 kadar makale yayınlanmasına karşın, etyolojisi halen net olarak anlaşılamamış bir hastalıktır. Çoğu pelvis bölgede bulunurken bazen ekstrapelvik ve ekstragenital organ tutulumu da görülür. Ekstragenital endometriozis hematogen veya lenfojen yayılım teorisini net olarak açıklayabilir. Yine de neden bazı dokuların dirençli, bazılarının ise daha duyarlı olduğu bir muamma olarak kalmaktadır (3). Ekstragenital endometriozis Markham ve ark ları (4) tarafından 4 gruba ayrılmıştır. Klas I: İntestinal trakt tutulumunu, Klas U: Üriner system tutulumunu, Klas L: Akciğer ve toraks tutulumunu, Klas O: Diğer bölgelerin tutulumunu kapsar. Ekstragenital endometriozis tanısı preoperatif dönemde sadece şüphe edilirse konulabilir. Bu nedenle genellikle ekstragenital endometriozisi olan kişilerde tanı oldukça gecikir. Bizim vakamızda da geç belirti verdiği için kitle 10 cm olduğunda tanı konulabilmişti. Adrenal kitlelerde kitlenin çapı 6 cm den büyük ise adrenektomi gerekir. Laparoskopi diğer yerlerdeki kullanım avantajlarına benzer

nedenlerden dolayı burda da rahatlıkla kullanılabilir. Biz de vakamızda kitleyi surrenal bezle birlikte laparoskopik olarak başarılı bir şekilde eksizye ettik. Bu olguda surrenal bezde endometriozisi tanımladık. Tanısı ancak post operatif dönemde konulabilir. Ancak endometriozisin birçok ekstragenital dokuda yerleşebileceği akılda tutulmalı ve özellikle reproduktif çağıdaki kadınlarda vücudun herhangi bir yerindeki kitle için tanı seçenekleri arasında değerlendirilmelidir.



MRI'da sol sürrenal bölgedeki kitle



Adrenal Kitlenin Histopatolojisi endometriozisi tanımlamaktadır (x10 büyütme)

S02

ENDOMETRIOSIS ASSOCIATED WITH GLANZMANN THROMBASTHENIA IN TWO SISTERS; A CASE REPORT

Erkan Alataş, Özer Öztekin, Gülcan Kaya.

Pamukkale University Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology.

Glanzmann thrombasthenia (GT) is a genetic platelet disorder in which the platelet glycoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) complex is either deficient or present but dysfunctional. This defect leads to defective platelet aggregation and subsequent bleeding. The condition is rare and is inherited in an autosomal recessive pattern. When an injury occurs, the GP IIb/IIIa receptors play an important role in platelets' adherence to the endothelium as well as platelet aggregation. GP IIb/IIIa complex binds fibrinogen and/or von Willebrand factor. Adjacent platelets are cross-linked through GP IIb/IIIa-fibrinogen-GP IIb/IIIa complexes. When GP IIb/IIIa complex functions abnormally, platelet aggregation is impaired and bleeding occurs. GP IIb/IIIa complex is a heterodimer that requires calcium for the GP IIb and GP IIIa to associate normally. Both GP IIb and GP IIIa are required for normal platelet function. A defect in either can lead to a bleeding disorder. Platelet counts and platelet functions that do not depend on GP IIb/IIIa are normal in patients with thrombasthenia. We present two sisters with GT who were operated in our clinic and diagnosed with endometriosis. Interestingly two other sisters in the same family have neither of these two diseases. To the best of our knowledge this is the first report in the literature. We believe this observation would help us increasing our knowledge on the pathophysiology of endometriosis.

S03

KLİNEFELTER SENDROMLU HASTALARIMIZIN TESE VE ICSI SONUÇLARI

¹Erkan Özdemir, ²Ufuk Öztürk, ¹Sevtap Kılıç,

¹Ahmet Yeşilyurt, ¹Melike Doğanay,

²Abdülrahim İmamoğlu, ¹Muammer Doğan.

¹SB Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ²SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

Giriş: İnfertil erkek olgularda en sık rastlanan kromozomal anomali Klinefelter Sendromudur. Sendrom 1942 yılında Klinefelter tarafından tanımlanmıştır ve jinekomasti, hipergonadotropik hipogonadizm ve infertilite triadı ile bilinir. Klinefelter Sendromu olan hastalar geleneksel olarak komplet germ hücre aplazisi nedeni ile infertil olarak bilinirler. Ancak son zamanlarda geliştirilen testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gibi yöntemlerle bu hastalar da çocuk sahibi olabilmektedir.

Gereç ve Yöntem: Aralık 2006- Şubat 2008 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Hastanesi İnfertilite Merkezi Üroloji Polikliniğine infertilite nedeni ile başvuran hastalarda azospermi tespit edilen ve genetik değerlendirme sonucunda Klinefelter Sendromu teşhisi koyulan 17 hasta

değerlendirildi. Tüm hastalarda anamnez, fizik muayene, testis boyutları ölçümü, Testosteron (Tes), Follikül stimüle edici hormon (FSH), Luteinize edici hormon (LH) ve prolaktin ölçümü uygulandı. Spermiogram WHO kriterlerine göre en az 2 kez yapıldı ve tüm hastaların pellet testinin negatif olduğu gözlemlendi. Testiküler sperm eldesi için mikrodiseksiyon TESE (mikro TESE) yöntemi kullanıldı. Testiküler spermatozoa elde edilebilen hastalara ICSI uygulandı.

Bulgular: 16 Hasta klasik (non-mozaiik), 1 hasta mozaiik paterne sahipti. 4 hastada atrofik testisler dışında normal erkek fenotipi, diğer hastalarda ise Klinefelter Sendromu için klasik olarak kabul edilen fenotipik özellikler görülmektedir. Hastaların ortalama yaşları 31.8 (25-36) idi. Total testesteron seviyeleri 0, 86-3, 78 ng/ml arasında değişmekte olup, 4 hasta normal Testosteron seviyesine sahipti. Bu 4 hastanın 2'sinde TESE ile spermatozoa bulundu. Hastaların FSH seviyeleri 36, 2-50, 4 mIU/ml, LH seviyeleri ise 23, 2-37, 3 mIU/ml arasında değişmekte idi. Mikrodiseksiyon TESE işlemi ile 6 hastada (% 35.29) spermatozoa bulundu. Bu 6 hastaya ICSI uygulandı ve 2 hastada gebelik elde edildi. Testiküler spermatozoa bulunan ve bulunamayan grupların Tes, FSH, LH seviyeleri, testis volümleri ve yaşları arasında istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 1). Hastaların testis dokularının patolojik incelemesinde ise mozaiik hasta ve 2 nonmozaiik hastada az sayıda seminifer tübüllerde az sayıda germ hücreleri farklı matürasyon basamaklarında izlenmekte idi. Diğer hastalarda ise Leydig hücre hiperplazisi yanında Sertoli cell- only sendromu veya tübüler hyalinizasyon şeklindeydi.

Sonuç: Sonuç olarak Klinefelter Sendromlu hastalarda nobstruktif azospermik hastalara yakın oranlarda testiküler spermatozoa elde edilebileceğini, ICSI yöntemi ile gebelik de sağlanabileceğini, bu hastalarda da testiküler spermatozoa olup olmadığını kesin olarak gösteren belirteçlerin henüz elimizde olmadığını ve ciddi infertil erkek olguların değerlendirilmesinde genetik testlerin önemini bir kez daha vurgulamak istedik.

Tablo.

	Spermatozoa +	Spermatozoa -
Ortalama yaş	31.2	32.3
Ortalama FSH (mIU/ml)	39.4	42.1
Ortalama T Tes (ng/ml)	2.24	2.76
Ortalama Testis Volümü (cc)	1.8	1.7

S04

PRM1 GEN POLİMORFİZMİ VE ERKEK İNFERTİLİTESİ

¹Sena Aydos, ¹Mehmet Taşpınar,

¹Onur Şakırağaoğlu, ¹Asuman Sunguroğlu, ²Kaan Aydos.

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,

²Ankara Üniversitesi, Üreme Sağlığı, Araştırma ve Uygulama Merkezi.

Giriş: Spermatid haploid DNA'sının kondensasyonu protamin isimli proteinlerce gerçekleştirilmektedir. Protaminler küçük, arjinin ve sisteince zengin proteinlerdir ve histonlarla yer değiştirip sperm DNA'sıyla disülfid köprüleri oluşturarak DNA'nın korunmasında, paternal genomun paketlenmesinde rol oynamaktadırlar. İnsanda 2 tip protamin proteini bulu-

nur ve bunları kodlayan genler haploid genomda 16. kromozomda lokalize Protamin1 geni (PRM1) ve Protamin 2 genidir (PRM2). Protaminler spermatid farklılaşmasında, sperm DNA kromatin kondensasyonunda önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle son yıllarda protamin proteini ve genindeki defektlerin araştırılması giderek önem kazanmıştır. Protaminlerin yapılarında veya ekspresyonlarında meydana gelen anormal değişikliklerin DNA-protamin birlikteliğini etkileyerek sperm DNA hasarına, anormal kromatin yapılanmasına ve erkek infertilitesine neden olabileceği düşünülmektedir. Protamin1 geninde tanımlanan G197T polimorfizminin proteinin korunmuş arjinin kümesinde R34S protein değişikliğine yol açtığı saptanmıştır. PRM1 proteininde meydana gelen bu değişimin erkek infertilitesine yol açabileceği düşünülmekte olup, konuyla ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada Türk toplumunda fertil ve infertil erkeklerde G197T polimorfizminin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 40 idiopatik infertilite tanısı almış erkek ve kontrol olarak 30 sağlıklı fertil erkek dahil edilmiştir. Polimorfizmlerin genotiplendirilmesinde Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) metodları kullanılmıştır.

Sonuçlar: Değerlendirilen hasta ve kontrol bireylerinin tamamının PRM1 geni 197. pozisyonundaki G'nin T'ye dönüşümünü içeren tek nükleotid polimorfizmi açısından GG (homozigot, yaban tip) genotipine sahip olduğu saptanmıştır. Tartışma: Çalışmamızda araştırılan tek nükleotid polimorfizmi yeni tanımlanan bir polimorfik belirteç olarak öne sürülmüş ve etkisi tam olarak aydınlatılmamıştır, bu polimorfizm ile ilgili olarak literatürde yapılmış olan 2 çalışmada çok az sayıda infertil olguda belirtilen polimorfizm saptanmıştır. Bizim çalışmamızda şu ana kadar bu polimorfizm açısından fertil ve infertil grup arasında bir fark saptanmamış olup, çalışma her iki grupta incelenen birey sayısı artırılarak devam etmektedir. Polimorfizmlerin hastalıklarla olan birlikteliklerini saptayabilmek için değişik toplumlarda ve çok sayıda birey üzerinde yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamız PRM1 geni G197T polimorfizminin Türk toplumunda infertil ve fertil olgularda incelendiği ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir.

S05

COMPARATIVE EFFECTS OF ATORVASTATIN AND SIMVASTATIN IN OVERWEIGHT WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, PROSPECTIVE STUDY

¹Cemil Kaya, ¹Recai Pabuçcu, ²Sevim Dinçer Cengiz, ²İlkan Dunder.

¹University of Ufuk School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, ²University of Ankara School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology.

Objective: The aim of this study was to evaluate the effects of two different statin treatment on various biochemical and endocrine parameters in women with PCOS.

Design: Prospective, randomized trial. Setting: University Hospital Patient (s): Fifty women with PCOS. Intervention (s): Subjects were randomized to in the group 1 group (atorv-

astatin, 20 mg daily; n =24) or in the group 2 (simvastatin, 20 mg daily n = 26). Main outcome: Serum testosterone (T), insulin resistance (IR)

Result (s): After 12 weeks of treatment, serum total T level decreased by 33% in the group 1 and by 44% in the group 2. Serum free T level decreased by 12% in the group 1 and 63% in the group 2. In the group 1 hirsutism score decreased by 5%, whereas it decreased in the group 2 by 10%. In the HOMA-IR and fasting insulin resulted in a significant reduction in the group 1. In the HOMA-IR showed a reduction but not significant change was observed in the group 2.

Conclusion (s): While atorvastatin has more noticeable effects on insulin sensitivity, simvastatin has a dominant effect on total and free T in PCOS women.

Table.

	Baseline	3rd Month	P†	Actual Difference	
				Mean	95% CI
BMI (kg/m2)					
Group 1	29.6 ± 7.1	29.1 ± 7.1	NS	0.5	0.2 to 1.1
Group 2	28.2 ± 6.8	28.4 ± 6.4	NS	1	0.1 to 1.4
P‡	NS				
FSH (IU/L)					
Group 1	5.7 ± 1.7	7.2 ± 1.5	P<0.05	-1.4	-, 089 to 1.9
Group 2	5.4 ± 1.5	5.3 ± 1.9	NS	0.1	-0.47 to 0.74
P‡	NS				
LH (IU/L)					
Group 1	7.7 ± 2.2	4.0 ± 1.5	P<0.05	3.6	3.1 to 4.1
Group 2	7.9 ± 3.0	7.9 ± 2.5	P<0.05	2.0	1.6 to 2.3
P‡	NS				
DHEAS (µg/dl)					
Group 1	365.6 ± 84.6	361.2 ± 76.9	P<0.05	4.4	2.9 to 10.7
Group 2	326.4 ± 71.5	331.2 ± 73.9	P<0.05	-4.8	-2.8 to 8.3
P‡	NS				
17-OH pg					
Group 1	1.9 ± 0.46	0.75 ± 0.31	P<0.05	0.35	0.23 to 0.48
Group 2	1.8 ± 0.89	1.2 ± 0.97	P<0.05	0.75	0.36 to 1.1
P‡	NS				
Hirsutism score					
Group 1	10 ± 2	9.5 ± 2	P<0.05	0.42	0.39 to 0.51
Group 2	9 ± 4	8.1 ± 4	P<0.05	0.90	0.75 to 0.99
P‡	NS				
Free testosterone (pg/ml)					
Group 1	2.1 ± 0.4	1.9 ± 0.4	NS	0.2	-, 015 to 0.47
Group 2	2.0 ± 1.0	1.6 ± 0.7	P<0.05	1.0	0.74 to 1.4
P‡	NS				
Total testosterone (ng/ml)					
Group 1	0.61 ± 0.14	0.41 ± 0.22	P<0.05	0.20	0.14 to 1.1
Group 2	0.57 ± 0.56	0.32 ± 0.25	P<0.05	0.25	0.11 to 1.1
P‡	NS				
Total-C (mg/dL)					
Group 1	198 ± 39	169 ± 21.2	P<0.05	29.0	25.9 to 32.1
Group 2	202 ± 56	167 ± 19.7	P<0.05	25.0	<p style="margin: 0cm

S06

IN VITRO MATURATION (IVM) OF OOCYTES FROM UNSTIMULATED OVARIES AFTER UNSUCCESSFUL IN VITRO FERTILIZATION (IVF) ATTEMPT

¹Bülent Gülekli, ¹Fulya Aydinler, ¹Fulya Karagöz Akın, ¹Seda Özbal, ²Şule Doğan, ²Müge Kovalı.

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi, ²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı

Objective: To determine whether in vitro maturation of oocytes from unstimulated cycle is a treatment option for women with previous unsuccessful IVF attempt

Design: Prospective study with patients as own controls

Setting: University IVF Unit

Patients: Eleven woman with previous unsuccessful IVF attempt

Interventions: IVM: Immature oocytes were aspirated transvaginally from ovarian antral follicles during a spontaneous menstrual cycle. Oocytes were cultered to maturity before undergoing ICSI. Embryo transfer was performed 2 to 3 days later. IVF: The patients were stimulated with 1730, 7 ± 639, 5 IU recombinant FSH during the cycle and embryo transfer was performed 2 to 3 days later after ICSI.

Main Outcome Measures: Number of mature oocytes, embryos produced and pregnancies achieved.

Results: 15.5 ± 8.6 mature oocytes and 13.0 ± 7.7 embryos were produced per IVF cycle commenced compared with 11.1 ± 5.2 mature oocytes and 6.9 ± 4.6 embryos per IVM cycle. Embryos were trasvered in 10 of the IVF cycles and 11 of the IVM cycles. There was 1 clinical pregnancy in the IVF group ended with early pregnancy loss where as 4 pregnancies, (three delivered and one ongoing) in the IVM group.

Conclusions: In a certain group of women with previous unsuccessful IVF attempt, IVM results in a comparable number of mature oocytes and embryos and may ended with a succesfull pregnancy. Since IVM is simpler for the patients and does not involve ovarian stimulations with all the financial and the health consequences that may be involved, it may be useful treatment option for use after unsuccessful IVF attempts.

S07

TEKRARLAYAN İMPLANTASYON BAŞARISIZLIĞI VE TROMBOFİLİ İLİŞKİSİ

Bahar İsmailoğlu, Nur Dokuz Eylül, Gülay Özgön, Selma Demir, Francesco Fiorentino, Semra Kahraman.

Memorial Hastanesi IVF Ünitesi.

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığının (TİB) halen etyolojisi tam olarak ortaya konulabilmiş değildir. Sorun sıklıkla multifaktöriyeldir. TİB vakalarında herediter trombofili sıklığını ve antikoagulan kullanımının etkinliğini araştırarak çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bu çalışmanın amacı 2006 mart -2007 kasım tarihleri arasında merkezimize başvuran TİB va-

kalarının etyolojisinde trombofilinin yerinin olup olmadığına ortaya konmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma retrospektif bir çalışma olup, 2006 mart-2007 kasım tarihleri arasında Memorial Hastanesi İVF ünitesinde tedaviye alınan, periferik karyotipleme ve histeroskopi sonuçları normal olan açıklanamayan infertilite nedeniyle ART uygulanan 127 TİB vakasını kapsamaktadır. Bu hastaların tümünde protrombin G20210, Faktör V Leiden, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonlarına bakılmıştır.

Sonuç: Çalışmaya alınan 127 hastanın 114 (%89.7) dünde yukarıda saydığımız faktörlerden en az bir ve en çok üç tanesinde mutasyon saptanmıştır. 13 (%10.3) vakada ise trombofili paneli normal olarak bulunmuştur. Vakaların 38 (%29.9) inde iki mutasyon 1 tanesinde ise üç mutasyon birarada izlenmiştir. Hastaların 3 (%2) ü protrombin G20210 için heterozigot ve 9 (%7) tanesi Faktör V Leiden mutasyonu için heterozigot bulunmuştur. MTHFR C677T mutasyonu 62 (%48.8) hastada pozitif olup 54 (%42.5) hasta heterozigot ve 8 (%6.2) hasta homozigot olarak tespit edilmiştir. MTHFR A1298C mutasyonu ise 87 (%68.5) hastada izlenmiştir. Bunların 69 (%54) u heterozigot ve 18 (%14) i homozigot olarak bulunmuştur. Hastaların 55 (%43) tanesinde βhCG (+) olarak elde edilmiştir. Bu gebeliklerin 30 (%23.6) tanesi canlı doğumla sonuçlanmıştır. 1 dış gebelik olgusu gelişmiştir. 8 (%6.2) vaka ise missed abortus nedeniyle sonlandırılmıştır. 16 (%12.5) hastada gebelik halen devam etmektedir. Hastaların tümünde folik asit desteği uygulanmıştır. Aspirin veya düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanan 39 hastanın 20 sinde gebelik oluşmuştur. Oluşan diğer gebelikte sadece folik asit ve multivitamin desteği uygulanmıştır. Sonuç olarak trombofili açıklanamayan infertilite grubunda TİB e yolaçan etyolojik faktörlerden biri olabilir. Mutasyon saptanan grupta antikoagulan tedavinin uygulanması implantasyon oranlarında iyileşme sağladığından önerilmesi uygun olacaktır.

S08

SPERM KRİYOPREZERVASYONU SONRASINDA APOPİTOZUN DEĞERLENDİRİLMESİ

¹Fulya Aydinler, ²Kazım Tuğyan, ²Candan Özoğlu, ¹Bülent Gülekli.

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi, ²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Giriş: Farklı kriyoprotektanlar kullanılarak dondurma ve çözme sonrasında spermde oluşan DNA fragmantasyonunun etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Merkezi'ne başvuran toplam 50 olgu (sperm motilite bozukluğu olan asthenozoospermia, 40 olgu ile motilite bozukluğu olmayan normozoospermia 10 olgu) çalışma kapsamına alındı. Olgulardan elde edilen semen örnekleri makroskopik olarak koagülasyon, likefaksiyon, görünüm, hacim, viskozite ve pH açısından değerlendirildi. Mikroskopik olarak motilite, sperm konsantrasyonu morfoloji yönünden dünya sağlık örgütü (WHO) kriterlerine göre değerlendirildi. Bundan sonraki aşamada her bir olgudan alınan semen örnekleri iki gruba ayrıldı. Yıkama öncesi grup ve yıkama sonrasında iki farklı so-

lasyon (Medicult ve TEST yolk buffer) ile dondurulup çözülen grup. Her iki gruba da DNA fragmentasyonunu göstermek için TUNEL yöntemi uygulandı. Apoptoz bulguları ultrastrüktürel olarak da TEM ile değerlendirildi.

Bulgular: Yıkama öncesi ve yıkama sonrası dondurulan ve çözünen gruplar ile iki kriyoprotektan madde arasındaki fark ortaya konmaya çalışıldı. Beklenildiği gibi sperm sayısı, total motilitede yıkama sonrası artış, dondurup çözme sonrası da anlamlı bir düşüş gözlemlendi. Ancak iki farklı kriyoprotektan karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Çözme sonrası iki kriyoprotektan grubu arasında DNA fragmentasyon ortalaması açısından ise anlamlı farklılık vardır.

Sonuç: İki kriyoprotektan arasında fark gözlenmezken spermin, dondurma öncesi yıkanıp yıkanmama tartışmasına açıklık getirerek dondurma öncesi mutlaka yıkanması gerektiği düşünüldü. Ultrastrüktürel olarak da desteklenen, DNA fragmentasyonunun değerlendirildiği TUNEL testi sonucunda yıkanmamış örnekler ile yıkanan ve dondurulup çözünen örnekler arasında anlamlı fark ortaya konmuştur.

Tablo 1.

	Normo (n=10)	Asteno (n=40)	Total (n=50)	p Değeri
Yaş	36,9 ± 5,4	35,2 ± 6,6	35,5 ± 6,3	-
Sperm Sayısı (x106mL)	109,5 ± 57,1	49,3 ± 41,0	61,3 ± 50,3	<0,05
Normal Morfoloji (%)	9 ± 1,5	2,5 ± 1,5	3,8 ± 3	<0,05
Bazal semen İleri Progresif hareketlilik	14,6 ± 10,2	0,8 ± 2,1	3,5 ± 7,3	<0,05
Total Motil Sayı (x106mL)	210,2 ± 117,8	54,9 ± 51,8	85,9 ± 92,9	<0,05
Yıkama Sonrası Sperm Sayısı (x106mL)	57,8 ± 23,9	17,5 ± 15,6	25,5 ± 23,7	<0,05
Yıkama sonrası ileri progresif hareketlilik	24,6 ± 9,5	4,7 ± 4,7	8,7 ± 9,9	<0,05
Yıkama Sonrası Total Motil Sperm Sayısı (x106mL)	43,8 ± 20,0	10,8 ± 11,2	17,4 ± 18,7	<0,05
Dondurma öncesi TUNEL-Pozitif hücre (%)	7,4 ± 3,9	9,7 ± 4,8	9,2 ± 4,7	>0,05*
Çözme Sonrası Sperm Sayısı (x106mL)	28,7 ± 14,6	7,9 ± 8,5	12,1 ± 12,9	<0,05
Çözme sonrası ileri progresif hareketlilik	19,1 ± 9,6	3,1 ± 7,2	6,3 ± 10,0	<0,05
Çözme Sonrası Total Motil Sperm Sayısı (x106mL)	7,9 ± 3,6	1,8 ± 2,4	3,0 ± 3,6	<0,05
Çözme sonrası TUNEL-Pozitif hücre (%)	9,1 ± 5,2	9,7 ± 7,2	9,6 ± 6,8	>0,05*

NOT: p değeri < 0,05 Ort ± Stand.Sap.

Tablo 2.

Spermin TEM'deki Histopatolojik Bulguları	Dondurma Öncesi	Çözme sonrası
Akrozomal membran kaybı	+	+
Asimetrik akrozomal genişleme	-	-
Akrozomal reaksiyonun erken evresinde vezikülasyon	-	-
Dış akrozomal membranda vezikülasyon ve akrozomal içerik kaybı	+	+
Akrozom çevresinde anormal granüler sitoplazmik materyal	+	+
Akrozomun nukleustan uzaklaşması	+	+
Akrozomal kist (nukleus içerisine akrozom invaginasyonu) bu durumda dış akrozomal membran etkilenmez ancak iç membran defektlidir.	+	-
Anormal veziküle akrozom	-	-
Akrozom yokluğu (globozoospermia)	+	+
Wrinkling membran beraberinde akrozomal içerik kaybı	+	+
Nukleusun orta parçanın son bölümüne kadar spiral olarak uzamaması	-	-
Hypercondence nukleus, çok miktarda dens sitoplazmik materyalle çevrili olarak	-	-
Mitokondriyal swollen ve empty	-	-
Mikrosefalik sperm çok miktarda sitoplazmik materyal ile çevrili olarak	+	+
Dev nükleer vakuoller (bu vakuoller bazen membranöz materyal içerir bazende granüler) bunlarda genellikle akrozom gözlenmez	+	+
Bizarre sperm (central bölgede ortak akrozom ile)	-	+

S09

A COMPARATIVE STUDY OF GNRH ANTAGONIST AND AGONIST TREATMENT IN PCOS

Nur Dokuzeşlül, Güvenç Karlıkaya, Semra Kahraman.
Memorial Hospital IVF Unit.

OHSS is the most serious iatrogenic complication of ovulation induction which may result in significant morbidity and mortality. Patients with pcos are particularly at risk of developing ohss. The aim of this study is to compare the outcome of using GnRH agonists versus antagonists in terms of coasting period in pcos patients undergoing art cycles.

Materials and Methods: We reviewed the medical records of all cycles performed in memorial hospital ivf unit from january 1, 2005 to june, 30 2007. A total of 156 patients with pcos were evaluated in this study. The number of patients underwent coh with agonist was 76 and antagonist was 80. In the agonist group leuprolide acetate was started in the midluteal phase with a daily dose of 1 mg subcutaneously (sc). Once pituitary suppression was achieved, the dose of leuprolide acetate was reduced to 0.5 mg daily and continued until the day of trigger. Multidose flexible protocol was used in the antagonist group. When the leading follicle reached 12 mm in diameter, cetrorelix was started with a daily dose of 0.25 mg sc and continued until the day of trigger as leuprolide. Pcos was defined according to the Rotterdam consensus guidelines. Follicular development was monitored by vaginal ultrasonography and serial estradiol measurements. The results are presented as mean ± standard deviation. Differences in variables between the two coh groups were statistically analysed with student t test and

x2 test as appropriate. A p value of 0.05 was considered to indicate significant differences.

Results: Both the agonist and antagonist groups were comparable with regards to mean age, mean duration of infertility and body mass index, respectively. The mean total dose of gonadotropins used for coh was similar in both groups. There was also no remarkable difference between the mean duration of stimulation period in each group. The rate of coasting in agonist group was significantly higher than the antagonist group. The mean serum estradiol level on the day of trigger of oocyte maturation was significantly different between agonist and antagonist groups. There were also no differences in the mean number of retrieved oocytes, metaphase II oocytes and transferred embryos. However the mean number of fertilised oocytes was significantly higher in the agonist group compared with the antagonist group. There was no significant difference in pregnancy rates between two groups. Ohss was detected among 2 patients in the agonist arm and among 3 patients in antagonist arm. There was also no significant difference between the rates of ohss risk in these groups. No woman developed severe ohss in each group.

Conclusion: Because of lower rates of coasting and low estradiol level on the day of trigger, GnRH antagonists appear to offer a promising alternative to the established GnRH agonist-containing regimens to decrease ohss risk in pcos. Even if ohss develops after coasting, both its incidence and severity will be diminished.

S10

EMBRYO KALİTESİNİN BELİRLENMESİNDE OOSİT EVRESİ Mİ, SİTOPLAZMA KALİTESİ Mİ ETKİLİDİR?

Fulya Küçük, Ahmet Berkiz Turp, Hikmet Hassa, Atilla Yıldırım, Firdevs Güler.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üreme Sağlığı Merkezi.

IVF başarısında en büyük etmen moleküler ve morfolojik düzeylerde oosit matürasyonu ile ilişkili olan embriyo kalitesidir. Oosit matürasyonu ise nükleer ve sitoplazmik düzeylerde yapısal, biyokimyasal ve fonksiyonel değişiklikleri içeren olaylar kompleksidir. Oositin nükleer matürasyonu, sitoplazmik organellerin dağılımını değiştiren sitoplazmik matürasyon ile birlikte yürümektedir. Bir başka deyişle, oosit olgunlaşması; ilk mayoz bölünmenin başlangıcında olan oositin nükleer matürasyonu tamamlaması yanı sıra; embriyo gelişimini desteklemek ve en ideal döllenilebilirlik için gerekli olan sitoplazmik değişiklikleri de kapsar. Bu komplekse ilgili eksiklikler, mikroenjeksiyonla oosite ilgili bariyerlerin aşılmasıyla çözüm bulsa bile, devamı gelişimi ve sonuçta grade I embriyo gelişimini olumsuz etkiler. Nükleer matürasyon göstermeyen oositlere işlem yapılmadığından, ooplazmanın gelecekteki embriyonun bölünebilmesi ve implantasyona kadar beslenebilmesine ilgili desteği olacak depoları içeren organellerin organizasyonunu anlatan sitoplazma matürasyonu implantasyon gücü yüksek Grade I embriyo gelişiminde daha büyük bir öneme sahip gözükmektedir. Ancak bu konuda yapılan çalışmalar sitoplazmadan çok nükleer matürasyona odaklanmakta ve fertilizasyon gücü ön planda tutulmaktadır. Nükleer matürasyonlarını tamamlamış ve ferti-

lize olmuş oositlerin gelişim evrelerine göre karşılaştırılmasının eksikliği sürmektedir. Bu konuya açıklık getirmek amacıyla planlanan bu çalışmada, hepsi nükleer matürasyonunu tamamlamış ancak sitoplazma ve perivitellin aralık morfolojisine göre sınıflandırılmış 105 adet SM, 112 adet MII ve IVM sonrası MII olan 6 adet MI olmak üzere 223 oositin sağlıklı embriyo gelişimi yönünden karşılaştırılması yapıldı. Bu amaç ile mikroenjeksiyon sonrası fertilize olan oositlerden gelişen embriyoların üçüncü günde GI ve GII şeklindeki skorlamalarında fark olup olmadığı incelendi. Ayrıca, MI oositlerden in vitro matürasyon ile (IVM) ile elde edilen MII oositlerde anılan evrelerin skorlarına ilgili farklar incelenerek in vivo ve in vitro matür olmuş MII oositlerden üretilen embriyoların karşılaştırılması gerçekleştirildi. Gruplar arasında fark olup olmadığı, two proportion testi (iki oran testi) kullanılarak hesaplandı. Çalışmamızda Grade I embriyo gelişimi açısından sürmatür ve metafaz II (MII) oosit grupları arasında istatistiksel önemi olan fark bulundu. [(Sırası ile 0.68 ve 0.82 $p < 0.05$, two proportion test (iki oran testi)]. Grade II embriyo gelişim açısından ise sürmatür oositler ile metafaz II oositler açısından istatistiksel önemi olan bir fark saptandı. [(Sırasıyla ile 0.31 ve 0.17 $p < 0.05$, two proportion test (iki oran testi)]. Ayrıca metafaz I oositlerden in vitro matürasyonu ile metafaz II oosit elde edilip Grade I ve Grade II embriyo elde edilen grupta aritmetik ortalamada fark bulunmuştur. İstatistiksel önemi olmayan bu farkın metafaz I'den elde edilen in vitro matür oosit sayısının yetersizliğine ilgili olduğu düşünülmüştür.

Tablo 1.

Evre	Sayı
M II	112
SM	105
M I	6
Toplam	223

Tablo 2.

		Grade I sayı/oran	Grade II sayı/oran
M II	112	92/ % 82.14	20/ % 17.85
SM	105	72/ % 68.57	33/ % 31.42
M I	6	4/ % 66.6	2/ % 33.3
Toplam	223	168/ % 75.33	55/ % 24.66

S11

HOW MUCH GONADOTROPIN IN POOR RESPONDERS? IS THERE ANY LIMIT?

Ayşin Akdoğan, Gülnaz Şahin, Cüneyt Barut, Nilüfer Çalımlioğlu, Tuba Susamcı, Ege Nazan Tavmergen Göker, Rafael Levi, Erol Tavmergen
Ege University, Family Planning, Research and Treatment Center, İzmir

Objective: To assess the effect of different doses of recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) on ovarian stimulation parameters and treatment outcome among poor-responder patients with FSH level higher than 15IU/ml.

Design: retrospective clinic trial.

Material and Methods: 91 patients who had a basal FSH level of >15 mIU/mL, who were >35 years of age, and who were undergoing their first IVF cycle participated in this controlled trial.

Patients were allocated into two study groups: group 1 (N: 55), in which ovarian stimulation included rFSH dose $\leq$ 400 IU and GnRH antagonist, and group 2 (N: 36), in which patients received rFSH > 400IU and GnRH antagonist. age, infertility duration, Basal hormone levels (FSH, LH, E2, prolactin) were recorded.

Cycle cancellation rates, Total rFSH doses, Days of gonadotropin treatment, E2 and LH level on rHCG administration day, number of retrieved follicles, number of normally fertilized zygotes (at the two-pronuclear [2PN] stage) and number of transferred embryos were also evaluated. Primary outcome measures included the pregnancy rate per transfer and pregnancy outcomes.

Results: Mean age, infertility duration, basal FSH, E2, prolactin levels were the same. Cycle cancellation rates were 18, 2% (10) and 13, 9% (5) in group 1 and 2 respectively. Duration of induction time, E2 and LH Level on day of HCG were similar. Total doses of used rFSH was higher in low rFSH group (3165, 4 vs 3970). Daily rFSH doses were 380, 9 $\pm$ 31, 1 IU (min300-max 400) in group1 and 468, 3 $\pm$ 33, 4 IU (min412-max600) in group2. The overall pregnancy rate was 12, 08 % (11 pregnancies among 91 couples). Embryo transfer rates were 54% in group1 and 55% in group2. The pregnancy rates per transfer were 20.0% (6/30 patients) in group 1 and 25.0% (5/20 patients) in group 2. There was no statistically differences between overall outcomes.

Conclusions: The results of this study show that the high levels of rFSH (>400 IU) at a given time of follicular development produces no further benefit in the patient population who have high FSH levels. We advice rFSH lower than 400 IU per day in stimulation protocol.

S12

INTRAUTERINE INSEMINATION; PREDICTORS OF SUCCESS

¹Aysun Karabulut, ²Gölnaz Şahin, ²Ayşin Akdoğan,

²Müge Bilgin, ²Ayşen Durmaz,

²Ege Nazan Tavmergen Göker, ²Rafael Levi, ²Erol Tavmergen

¹Denizli Devlet Hastanesi, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Planlaması ve Kısırlık Araştırma Merkezi

Intrauterine insemination (IUI) has been widely used in treatment of infertile couples with ovulatory dysfunction, idiopathic infertility, male factor and mild endometriosis (1). IUI is usually the preferred way of treatment before moving onto more sophisticated ways of assisted reproductive technology. In general, the reported pregnancy rates of IUI with controlled ovarian hyperstimulation (COH) per cycle have varied between 8 % to 22%.

Aim: Different prognostic factors seemed to be present effecting the success rate of IUI cycles. In this retrospective study we aimed to evaluate success rate and factors affecting this rate in IUI cycles in our infertility clinic. We supposed that this data may be valuable in planning treatment of infertile couples and detecting modifiable factors.

Materials and Methods: A total of 113 patients and 219 IUI cycles performed between January 2007 and 2008 were evaluated at the IVF Clinic of Ege University, Izmir, Turkey. Age, body

mass index (BMI), duration of infertility, day 3 FSH levels, total motile sperm counts, number of mature follicle, size of leading follicle, endometrial thickness, cause of infertility, risk factors and relation with pregnancy rates were investigated.

Results: A total of 34 clinical pregnancies were obtained, with a pregnancy rate per cycle of 15, 52 %. Although nonsignificant, pregnancy rate was decreasing with decline in total motile sperm count (TMSC) and no pregnancy was detected below 4x10⁶. Multi-follicle development was a statistically significant factor determining pregnancy rate. On the other hand endometrial thickness was a noticeable but nonsignificant factor. While increasing age was resulting in prolongation in duration of treatment, BMI and day 3 FSH were leading to increase both in duration and total dose of treatment.

Conclusion: Controlled ovarian hyperstimulation with IUI is a useful treatment modality with reasonable pregnancy rates before using more expensive methods such as ART. Multifollicular ovarian response results in better pregnancy outcome compared to monofollicular one. Endometrial thickness and TMSC are important factors determining success of IUI. Although increase in BMI is not directly affect pregnancy rates, weight loss may be helpful for a better response to COH.

S13

RECOMBINANT LH FOR CONTROLLED OVARIAN HYPERSTIMULATION IN ART WITH POOR RESPONDERS

Gölnaz Şahin, Ayşin Akdoğan, Cem Yaşar Sanhal, Ege Nazan Tavmergen Göker, Rafael Levi, Erol Tavmergen

Ege University, Family Planning Research and Treatment Center, Izmir

Objective: The purpose of this study was to evaluate whether recombinant LH supplementation to recombinant FSH during the midfollicular phase in GnRH antagonist cycles affects the IVF outcomes in poor responders.

Methods: A total of 92 patients who had basal FSH levels $\geq$ 10 mIU/ml and who were $\geq$ 30 years of age were included to the analysis. All cycles ended up with the oocyte pick-up. Cycles which were cancelled before oocyte pick-up were excluded. Controlled ovarian stimulation was performed using the GnRH antagonist and recombinant FSH prepares. GnRH antagonists were initiated with the daily (0,25 mg/day) flexible protocol. Patients were categorized into 2 groups; group A (n=35); in which ovarian stimulation included rec LH and group B (n=57); without recLH addition. The starting dose of rFSH was individualized per patient, recLH supplementation was done in the midfollicular phase with 75 IU/day dosage. The main outcome measures included peak estradiol E2 levels, days of gonadotrophin therapy, dose of total recombinant FSH, oocytes retrieved, MII oocytes, fertilized oocytes, embryos transferred, pregnancy rates (positive hCG levels) and implantation rates per embryo transferred.

Results: There were no statistically significant differences in the age, infertility duration, basal serum FSH levels, basal serum LH levels, basal prolactin levels, dose of total rec FSH, days of stimulation, maximal serum E2 levels, serum LH levels on HCG day. All patients underwent oocyte pick-up. After pick-up 28 patients have had MII oocytes in group A(28/35) and 54 patients (54/57) in group B. 21 patients went on embryo transfer in group

A(21/35) and 46 (46/57) patients went on embryo transfer in group B. The pregnancy rates were 17.1% in the recLH group and 17,5% in group B. There were no differences in pregnancy rates. The implantation rates were 11,1% and 12,3% respectively. There were no differences in implantation rates. Although there were no differences in pregnancy rates and implantation rates the pregnancy rates per ET cycles were 28,6% in rLH group and 21,7% in the other group. This was not statistically different but tendency towards to high in rLH group.

Conclusion: In the poor responders patient group there were no beneficial affect seen in addition of LH in COH regimens. But this study consists of small numbers of patients. Therefore there is a need for large scale-randomised controlled trials to evaluate recLH effects on poor responder patients.

Table.

	Group A N: 35	Group B N: 57	p
Age	38,3 ±3,1	37,2 ±3	0,09 (NS)
Inf. duration	11,2 ±6,3	10,1 ±6	0,43 (NS)
Basal FSH level	13,5 ±3,0	13,9 ±4,2	0,63 (NS)
Basal LH level	5,8 ±2,3	6,2 ±1,9	0,33 (NS)
T. dosage of rFSH	3700 ±989	3648 ±786	0,78 (NS)
E2 max	528 ±449	692 ±362	0,06 (NS)
LH max	9,4 ±12,2	10,8 ±2	0,40 (NS)
MII oocyte (n)	2,5 ±2,8	2,9 ±2,6	0,51 (NS)
Transferred embryo (n)	1,7 ±0,8	1,9 ±0,9	0,35 (NS)
Pregnancy rate	6/35 (%17,1) 4D,1M,1B	10/57 (%17,5) 6D,1M,2B,1EU	0,59 (NS)
Implantation rate	5/36 (%13,9)	11/89 (%12,4)	0,51 (NS)
Pregnancy rate per embryo transfer	6/21 (%28,6)	10/46 (%21,7)	0,37 (NS)

Group A: with rLH supplementation
Group B: without rLH supplementation

S14

İNSAN KUMULUS HÜCRELERİNDE ANNEXIN-V-FITC/PI TESTİNİN ICSI OLGULARINDA FERTİLİZASYON VE GEBELİK İLE İLİŞKİSİ

¹Tülay İrez, ²Ayhan Bilir, ³Mine Ergüven, ⁴Esin Aktaş, ¹Hülya Şenol, ¹Sezai Şahmay.

¹Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, ²Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, ³Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, ⁴İmmünoloji Bölümü, İstanbul Üniversitesi, DETAE, İstanbul.

Amaç: Kumulus hücrelerinin fertilizasyon ve gebelikteki rolü halen araştırma aşamasındadır. Çeşitli hayvan modelleri ve nadiren insan kumulus apoptozu çalışmalarında kullanılan COMET ve TUNEL testlerinin dışında Annexin-V-FITC/PI testinin ICSI olgularında cumulus apoptozu ile yaş, gebelik ve fertilizasyon ile ilişkisini araştırmaktır.

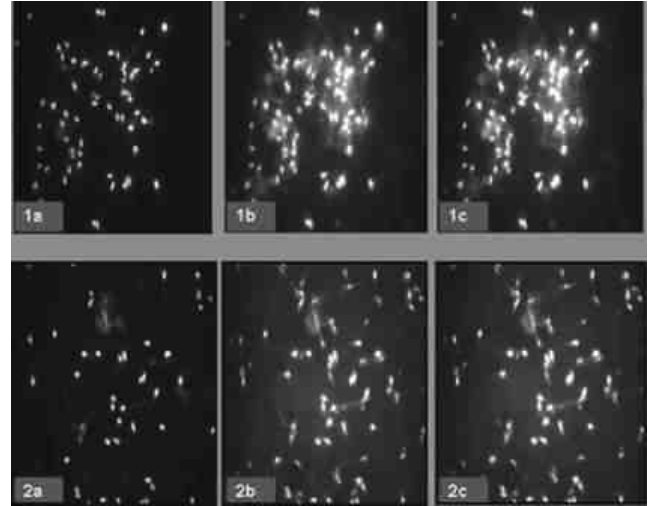
Materyal ve Metod: Bu çalışmada yaşları 25 ile 43 arasında değişen 41 infertil hastadan elde edilen cumulus hücreleri hiyaz uygulaması sonucu süspansiyon haline getirildi, Annexin-V-FITC/PI testi cumulus hücre popülasyonunda apoptotik hücre oranını ölçmede kullanıldı. Hastaların oosit

fertilizasyon ve gebelik oranı ile apoptoz oranları incelendi. İstatistiki ölçümler için Pearson's korelasyon testi SPSS 11.5 istatistik programı kullanılarak uygulandı.

Sonuçlar: Sonuçlar ortalama değer ve standart sapmalar hesaplanarak verildi. Apoptoz oranı % 50 den küçük ve büyük olan olgularda gebelik oranları % 37.7 ve % 22.2 olarak bulundu. Genel olarak ICSI için sınır değer olan % 60 lık fertilizasyon oranı göz önüne alındığında, fertilizasyon oranları < %60 ve >%60 olduğu durumlarda apoptoz oranları 37.07±15.47 ve 34.91±22.99 olarak bulundu ve gebelik oranları ise % 21.4 ile % 38.1 olarak bulundu. Hasta yaşı göz önüne alındığında 35 yaş altında ve üstündeki olgularda apoptoz oranları 33.89±20.98 ve 33.60±19.97 olarak bulundu.

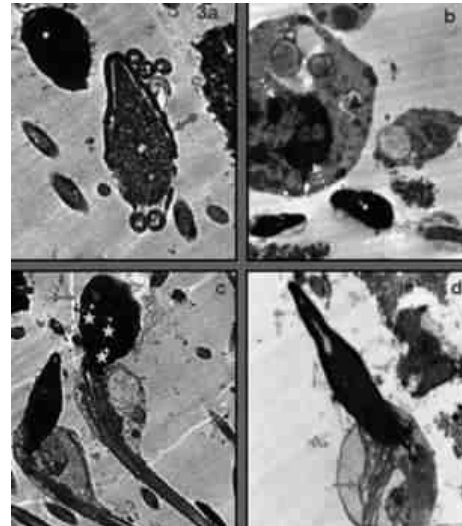
Tartışma: Bulunan değerler olgu sayısının yetersiz olması nedeni ile istatistiki anlamlılık sınırlarında olmamasına rağmen Annexin-V-FITC/PI testi ile elde edilen apoptotik indeksin fertilizasyon ve gebelik oranları ile ilişkisi saptanmış ancak hasta yaşının ilişkisi olmadığı anlaşılmıştır. Bu sonuç literatürdeki sonuçlarla korelasyon gösterdiği anlaşılmıştır. Analiz yapılan hasta sayısının artması elektron ve taramalı mikroskopi desteğinin Annexin-V-FITC/PI testinin yeterliliğinin ortaya çıkmasına yardımcı olacaktır.

Dondurma öncesi (1a-b-c) Dondurma sonrası (2a-b-c) TUNEL



TUNEL pozitif Asthenozoospermia

Çözme sonrası TEM bulguları



3 (a)erken apoptotik çekirdek, (b) geç apoptotik hücrede nükleer fragmentasyon, (c) akrozom içermeyen globozoosperm, nükleer vakuoller, (d) boyun bölgesinde membransel dev vakuoller

POSTERLER

P01

AŞIRI AKTİF MESANE SENDROMUNUN CİNSEL FONKSİYONA ETKİSİ

¹Erkan Alataş, ¹Sevgi Özkan, ²Filiz Öğce.

¹Pamukkale Üniversitesi, ²Ege Üniversitesi.

Amaç: Araştırmanın amacı aşırı aktif mesane probleminin, kadınların cinsel yaşamlarına olan etkisini değerlendirmektir. Materyal metod: Osteoporoz tanılması amacıyla, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine DEXA ölçümü için başvuran, jinekolojik herhangi bir şikayeti olmayan 117 hasta araştırma kapsamına alınmıştır. Veri toplamada sosyodemografik bilgileri sorgulayan bir anket, Aşırı Aktif Mesane Tanılama Formu (OAB-at) ve seksüel disfonksiyonu değerlendirmek için kadın cinsel fonksiyon indeksi (FSFI) kullanılmıştır. Bulgular: Asemptomatik kadınların %23, 9'unda aşırı aktif mesane semptomları olduğu ve OAB semptomları olan kadınların seksüel fonksiyonlarının uyarılma ($p=0.003$), lubrikasyon ($p=0.003$), orgazm ($p=0.001$) ve ağrı ($p=0.006$) alanlarında negatif yönde etkilendiği belirlenmiştir. Yaşın mesane problemlerinden bağımsız olduğu ve yaş arttıkça cinsel isteğin olumsuz yönde etkilendiği ($p=0.014$) saptanmıştır. Uzun evlilik süresinin (16 yıl ve üstü) cinsel doyumu arttırdığı ($p=0.03$) belirlenmiştir.

Sonuç: Aşırı aktif mesane problemi olan hastalarda üriner inkontinans olmasa dahi, cinsel yaşamlarının olumsuz yönde etkilendiği belirlenmiştir. Anahtar kelimeler: Aşırı aktif mesane sendromu, kadın cinsel fonksiyon indeksi, cinsellik, aşırı aktif mesane tanılama formu.

P02

OPERE ENDOMETRİOMALI HASTALARDA REKÜRRENS ORANLARI VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Cüneyt Eftal Taner, Bülent Elveren, Deniz Balsak, M. Eftal Avcı, Volkan Atalay.

S.B. Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir.

Amaç: Opere endometriomali olgularda rekürrens oranlarını ve etkileyen faktörleri belirlemek. Materyal Metod: 2000-2004 yılları arasında over kisti tanısı ile opere olan ve patolojik olarak endometrioma tanısı alan olgular retrospektif olarak gözden geçirildi. Olguların yaş, kist çapı endometriozis evresi ve yapılan opereasyonlar kaydedilerek rekürrensi olan

olgular ve rekürrensi etkileyebilecek faktörler değerlendirildi. Bulgular: Operasyon sırasında yaş ortalaması 29.1 ± 5.4 olan 137 endometriomali olgunun 51'inde (%37.3) solda, 37'sinde (%27) sağda ve 49'unda (%35.7) bilateral endometrioma mevcuttu. Endometriomaların ortalama çapı 5.1 ± 1.9 cm (1-15 cm) idi. İlk operasyondan ortalama 3.3 ± 1.8 yıl sonra 42 olguda (%30.6) rekürrens gelişti. Sol overde rekürrens anlamlı olarak daha yüksekti (%41.2'e karşın %10.8). Laparoskopik yapılan 102 olgu ile laparotomi yapılan 35 olgu arasında kist çapları ve olgu yaşları ve operasyon şekli açısından rekürrens oranı ile ilgili anlamlı bir farklılık saptanmadı. Endometriozis evrelemesine göre değerlendirildiğinde evre III%28.9 ve evre IV (%46.0) rekürrens oranları anlamlı olarak daha fazlaydı. Yapılan operasyonlar açısından da tek taraflı ooforektomi yapılanlarda nüks görülmedi. Operasyon olarak fenestrasyon ve ablasyon yapılanlarda nüks oranı %52.9, kistektomi uygulamalarına göre (%26.9) anlamlı olarak daha fazlaydı.

Sonuç: Endometrioma rekürrens oranları sol overe lokalizasyon, ileri evre endometriozis, fenestrasyon ve ablasyon yapılanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 1.

Evre	Olgu Sayısı	Rekürrens Olgu Sayısı	Rekürrens %
I	10	1	10
II	39	7	17.9
III	38	11	28.9
IV	50	23	46.0
Toplam	137	42	30.6

Tablo 2.

Operasyon	n	Rekürrens n	Rekürrens %
Fenestrasyon	34	18	52.9
Kistektomi	89	24	26.9
Ooforektomi	14	-	-
Toplam	137	42	30.6

P03

Y DELESYONU TESBİT EDİLEN AZOSPERMİK HASTALARIMIZDA DELESYONLARIN AZF BÖLGELERİNE GÖRE DAĞILIMLARI VE TESE İLE SPERMATOZOA ELDE EDİLME ORANLARI

¹Ufuk Öztürk, ¹Göksel Göktuğ, ¹Nurettin Sertçelik,

²Erkan Özdemir, ²Zuhal Candemir,

¹Adnan Gücük, ¹Abdürrahim İmamoğlu,

²Muammer Doğan.

¹S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

²S.B. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

Giriş: İlk kez 1976 yılında Tiepolo ve Zuffardi Y kromozomu uzun kolu'nun (Yq) spermatogenez için esansiyel olan genleri taşıdığını ve bu bölgelerin delesyonunun spermatogenezde bozulmaya ve infertiliteye yol açabileceğini açıklamışlardır. Daha sonra Vogt ve ark. proksimal, orta ve distal Yq11 üzerinde 3 subregion tanımlamıştır; AZFa, AZFb ve AZFc. Bunu takiben yapılan çalışmalarla Y kromozomu mikrolelesyonlarının Klinefelter sendromundan sonra erkek infertilitesinin en sık ikinci genetik sebebi olduğu bulunmuş ve mikrolelesyon analizi erkek infertilitesinin önemli tanı araçlarından biri haline gelmiştir. Literatürde en sık AZF c bölgesinin etkilendiğini, delesyonun bu bölgenin proksimaline uzanması halinde spermatogenezin bozulma ihtimalinin arttığını görüyoruz. AZFa veya AZFb bölgelerindeki komplet delesyonlar Sertoli cell-only sendromu ve spermatogenetik arrest ile ilişkilidir. Bu bölgelerin parsiyel delesyonunun veya AZFc bölgesinin parsiyel veya total delesyonunun hipospermatogenez ile Sertoli cell-only sendromu arasında değişen fenotiplerle birlikte bulunabildiği bilinmektedir. Biz de Y delesyonu tesbit edilen azospermik hastalarımızda delesyonların AZF bölgelerine göre dağılımlarını ve TESE ile spermatozoa elde edilme oranlarını incelemek istedik.

Gereç ve Yöntem: SB Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi İnfertilite merkezi Üroloji polikliniğine son üç yıldır başvuran hastalardan nonobstruktif azospermi tesbit edilen ve genetik analizinde Y kromozomu mikrolelesyonu saptanan 45 hastaya mikrodiseksiyon TESE işlemi uygulandı. Y kromozomu mikrolelesyonu analizi polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği ile periferik kandan ekstrakte edilen DNA üzerinde çalışıldı.

Bulgular: En sık olarak 21 hastada AZFc bölgesi delesyonu olduğunu (5 parsiyel, 16 total) gördük (% 46.6). 8 hastamızda (%17.7) Yq (AZFa+b+c), 2 parsiyel, 5 total olmak üzere 7 hastada (%15.5) AZFb delesyonu, 6 hastada (% 13.3) AZFb+c delesyonu saptadık. En az görülen grup ise 3 hasta (% 6.6) ile total AZFa delesyonu olan hastalardı. Parsiyel AZFb delesyonu tesbit edilen 1 hastada, parsiyel AZFc delesyonu tesbit edilen 4 ve total AZFc delesyonu saptanan 2 hastada mikrodiseksiyon TESE yöntemi ile spermatozoa elde edebildik. Total AZFa ve AZFb delesyonu veya Yq delesyonu bulunması durumunda TESE ile spermatozoa tesbit edemediğimizi gördük.

Sonuç: Biz de hastalarımızda en sık c bölgesine ait delesyon olduğunu, total a ve b delesyonu veya Yq delesyonu bulunması durumunda spermatozoa tesbit edemediğimizi gördük. Elde ettiğimiz bulgular literatürdeki diğer bildirilerle de uyumlu idi.

P04

AZOSPERMİK HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZMLİ HASTALARIN REKOMBİNANT FSH, TESE VE ICSI İLE TEDAVİSİ

¹Ufuk Öztürk, ²Erkan Özdemir, ¹Can Tuygun,

¹Adnan Gücük, ²Sevtap Kılıç,

¹Abdürrahim İmamoğlu, ²Muammer Doğan.

¹S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

²S.B. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

Giriş: Serum gonadotropinlerinin ve androjenlerinin yetersizliği ile seyreden hipogonadotropik hipogonadizm olgularında infertilitenin yanısıra sistemik bazı bozukluklar da görülebileceği için bu hastaların teşhis ve tedavisi son derece önem arz eder. Bu hastalarda spermatogenezde değişik derecelerde bozulma görülebilmektedir. Hipogonadotropik hipogonadizm tedavisinde rekombinant Follikül stimüle edici hormon (FSH) kullanımı son zamanlarda literatürdeki yerini almış, bu tedavi ile bazı hastalarda spermatogenez düzelebilmekte, spontan gebelik de oluşabilmekte ancak bazı hastalarda yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı da gerekebilmektedir. Özellikle intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) kullanımı ile başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Gonadotropin kullanımına dirençli azospermik hastaların tedavisinde diğer bir seçenek de testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ve ICSI kombinasyonu olmuştur. Biz bu çalışmamızda azospermik hipogonadotropik hipogonadizmlili hastalarımızı gonadotropin, TESE ve ICSI ile tedavi edip sonuçlarımızı literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırmak istedik.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2006- Nisan 2007 tarihleri arasında SB Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite Merkezi Üroloji polikliniğine başvuran hastalardan hipogonadotropik hipogonadizm ve azospermi tesbit edilen 27 hasta çalışmaya alındı. Her hastada FSH, LH, Prolaktin (PRL), Total Testesteron (T.Tes) ölçümü yapıldı. Hastaların tümünde önce haftada 2 kez 5000 IU hCG 3 ay süre ile kullanıldı. 3 ayın sonunda spermiyogram ve hormon ölçümleri tekrarlandı, hiçbir hastada ejakulatta spermatozoa görülmedi. Bunun üzerine hCG tedavisine ilaveten 3 ay haftada 3 kez 150 IU subkütanöz rekombinant FSH kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamızda da tek başına hCG kullanımı ile hastaların LH seviyesinde ve T.Tes seviyesinde yükselme gözlemlerken FSH seviyesinin yükselmediğini gördük. Hastaların FSH seviyelerinin yükselmesi kullanımı ancak rekombinant FSH kullanımı ile gerçekleşebildi. 3 aylık hCG tedavisi bizim hastalarımızda spermatogenez başlatmaya yeterli olmadı. Bunun üzerine tedaviye 3 ay rekombinant FSH ekleyerek devam edildi. 27 hastanın 4'ünde (% 14.81) hastada ejakulatta spermatozoa elde edilebildi. Bunların 3'ü ciddi oligospermik, birinde ise sperm sayısı 1 milyon üzerinde idi ancak spontan gebelik oluşmadı. Bu 4 hastanın ikisinde ICSI ile gebelik elde edildi. Gonadotropin tedavisine dirençli 23 hastanın 13'ünde ise TESE ile spermatozoa elde edilebildi. Bu hastaların ise 9'unda ICSI ile gebelik elde edilebildi. Toplam 27 azospermik hastanın 11'inde (% 40.74) gebelik elde edebildik.

Sonuç: Sonuç olarak çocuk sahibi olmak isteyen azospermik hipogonadotropik hipogonadizmlili hastalarda uygulanması gereken tedavi protokolünün gonadotropin uygulaması, TESE ve ICSI olduğunu, elde ettiğimiz sonuçların literatürle uyumlu olduğunu düşünmekteyiz.

P05

KLOMİFEN SİTRATA REZİSTANS POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA ORAL KONTRASEPTİF SONRASI KLOMİFEN SİTRAT İNDÜKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Özgür Dünder, Levent Tütüncü, Ali Rüştü Ergür.

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi.

Amaç: Kломifen sitrata (CC) rezistans anovulatuvar kadınlar-
da oral kontraseptif (OKS) sonrası kломifen sitrat indüksiyonunun gebelik oranlarına etkisinin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 35 yaşın altında, polikistik over sendromu (PKOS) tanısı alan, 150 mg/gün CC kullanmasına rağmen ovulasyon elde edilemeyen, histerosalpingografide herhangi bir patoloji tespit edilmeyen, vücut kitle indeksi (VKİ) 25-29 kg/m² olan ve eş spermiogramı normal olan 64 primer infertil olgusu dahil edildi. Hastalar randomize olarak seçilip iki gruba ayrıldı. OKS-CC kullanılan 28 hasta Grup I, sadece CC kullanılan 36 hasta Grup II olarak adlandırıldı. Grupların tedavi öncesi ve sonrası siklusun 3.günü serum östradiol, LH, FSH, total testosteron, serbest testosteron ve androstenedion seviyelerine bakıldı. Birinci guruba 2 ay süre ile oral kontraseptif (0.075 mg gestodene, 0.03 mg etinil östradiol) verilip, daha sonrasında başlayan siklusun 5.-9.günleri arasında 100 mg/gün CC verilirken, 36 hastaya ise bir spontan siklus sonrası herhangi bir tedavi verilmeden aynı doz CC verildi. Gruplardaki ovulasyon ve gebelik oranları değerlendirildi.

Bulgular: Her iki grubun yaş, VKİ, infertilite süreleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Birinci grupta 13 (% 46.4), ikinci grupta ise 8 (% 22.2) hastada ovulasyon elde edildi. Gruplar ovulasyon başarılarına göre değerlendirildiğinde OKS-CC grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.04; OR, 3.033; %95 CI, 1.029-8.943). OKS-CC grubunda toplam 7 gebelik elde edilirken, CC grubunda ise 1 gebelik saptandı. Gebelik oranları karşılaştırıldığında Grup I'in gebelik saptanması oranı Grup II'ye oranla istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte idi (p=0.02; OR, 11.667; %95 CI, 1.340-101.569). OKS-CC grubunda serum östradiol, LH, total testosteron, serbest testosteron ve androstenedion seviyeleri, OKS sonrası siklusun 3.günde anlamlı olarak düşük bulundu.

Sonuç: Anovulatuvar, kломifen sitrata yanıt alınamayan hasta grubunda OKS-CC tedavisinin tekrarı ovulasyon ve gebelik oranlarını arttırmaktadır.

P06

İNFERTİL OBEZ HASTALARDA ENDOMETRİAL POLİP GELİŞİMİ BİR RİSK FAKTÖRÜ MÜ?

Özgür Dünder, Levent Tütüncü, Ali Rüştü Ergür.

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi.

Amaç: İnfertil obez hastalarda ofis histeroskopi ile endometrial polip sıklığının araştırılması

Yöntem: Çalışmaya 2006-2008 tarihleri arasında, infertilite nedeniyle ofis histeroskopisi yapılan toplam 58 hasta dahil

edildi. İnfertil hastalar; açıklanamayan infertil grubu (n=28) Grup 1, erkek faktörü infertil grubu ise (n=30) Grup 2 olarak değerlendirilirken, gruplar kendi aralarında BMI≤ 28 olan ve BMI≥29 olan olarak ikiye ayrıldı. Grupların yaş, infertilite süresi, 3. gün FSH ile E2 seviyeleri kaydedildi. Tüm hastalara ofis histeroskopi yapılarak uterin kavite değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede student t, Fisher's exact ve X2 testleri kullanıldı. p değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Grupların yaş ortalaması Grup 1'de 30.04±3.283, Grup 2'de 29.53±3.481, infertilite süresi Grup 1'de 4.29±0.976 yıl, Grup 2'de 4.23±0.890 yıl, FSH seviyesi Grup 1'de 6.04±1.75 IU/ml, Grup 2'de 6.15±1.70 IU/ml, E2 seviyesi Grup 1'de 40.38±8.69 pg/ml, Grup 2'de 40.15±8.33 pg/ml olarak saptandı. Gruplar arasında yaş, infertilite süresi, FSH ve E2 seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla p=0.523, p=0.804, p=0.773, p=906). Grup 1 deki 28 hastanın 13'ü obez olarak (BMI≥29) olarak değerlendirildi ve bunların da 5'inde ofis histeroskopide endometrial polip izlenirken, 15 nonobez (BMI≤ 28) hastanın 3'ünde endometrial polip izlendi. Grup 2 deki 30 hastanın 16'sı obez olarak değerlendirildi ve bunların 7'sinde endometrial polip izlenirken, 14 nonobez hastanın 6'sında endometrial polip izlendi. Grup 1'deki hastalarda endometrial polip görülme oranları karşılaştırıldığında obez hastalarda endometrial polip görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.03; OR, 2.091; %95 CI, 1.364-3.204). Grup 2'deki hastalar endometrial polip görülme oranları karşılaştırıldığında obez hastalarda endometrial polip görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0.068; OR, 1.533; %95 CI, 1.138-2.067).

Sonuç: Açıklanamayan infertil obez hastalarda ofis histeroskopi endometrial polip araştırılmasında faydalı bir tanı ve tedavi aracı olarak gözükmemektedir.

P07

İNTRAUTERİN İNSEMİNASYONDA TENACULUM APLİKASYONUNUN GEBELİK ORANLARINA ETKİSİ

Özgür Dünder, Levent Tütüncü, Ali Rüştü Ergür.

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi.

Amaç: İntrauterin inseminasyonda (İÜİ) tenaculum aplikasyonunun gebelik oranlarına etkisini araştırmak

Yöntem: Çalışmaya 2005-2008 tarihleri arasında İÜİ yapılan 89 açıklanamayan infertil olgusu dahil edildi. Hastaların yaş, infertilite süresi, hCG gününde folikül gelişimi, spermiyogram sonuçları ve 3. gün FSH ile E2 seviyeleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Hastaların hepsine rFSH ile parenteral ovulasyon indüksiyonu yapıldı ve foliküller yeterli büyüklüğe geldiğinde 10.000 Ü hCG intramusküler yapıldıktan 35-36 saat sonrasına İÜİ planlandı. Tenaculum uygulanan grupta serviks tutulduktan sonra öne doğru çekilerek inseminasyon kanülü yerleştirildi. Tenaculum kullanılmayan grupta ise serviks görüldükten sonra başka müdahaleye gerek kalmadan kanül yerleştirildi. İstatistiksel değerlendirmede student t ve X2 testleri kullanıldı. p değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular: İÜİ planlanan 59 hastaya tenaculum ile serviks tutularak inseminasyon yapılırken 30 hastaya tenaculum kullanılmadı. Tenaculum kullanılan 9 hastada (%15.3) gebelik saptanırken bu oran tenaculum kullanılmayan grupta 6 (%20) idi. Gruplar gebelik oranları açısından karşılaştırıldığında te-

naculum kullanılan hastalar ile kullanılmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.055$; OR, 1.429; %95 CI, 1.238-1.649).

Sonuç: İÜİ olgularında tenaculum kullanılması gebelik oranlarını etkilememektedir.

P08

LAPAROSCOPIC GONADECTOMY FOR COMPLETE ANDROGEN INSENSITIVITY SYNDROME

Cüneyt Eftal Taner, Şevki Gökşun Gökulu, Ersen Eraydın, Bülent Elveren, Duygu Ayaz, Mustafa Oğuz Aygören.

Ministry of Health, Aegean Maternity Education and Research Hospital, İzmir.

Objective: Our aim was to present and discuss a case with androgen insensitivity syndrome who underwent laparoscopic gonadectomy.

Material and Methods: A 21 years of women admitted to our clinic with the complaint of primary amenorrhea and infertility. She had sufficient breast maturation but have scanty pubic and axillar hair. In gynecologic examination vagina was 5 cm in length and ended blindly. In ultrasonographic examination uterus was absent, there were bilateral masses each 3 cm in diameter located near the internal os of the inguinal canals. Her karyotype was 46 XY.

Results: The patient underwent laparoscopy. Pelvic inspection revealed no internal genitalia except bilateral gonads appearing as testis. The pedicle of gonads were coagulated with bipolar diathermy and cut with laparoscopic scissors and removed with endobags.

Conclusions: Androgen insensitivity syndrome should be suspected in cases with primary amenorrhea and laparoscopic gonadectomy should be performed after puberty.



Right gonadectomy material



Left and right gonadectomy materials

P09

HEMŞİRELİK DOKTORA (PH.D) EĞİTİMİNDE MULTİDİSİPLİNER BİR DERS: YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ VE HEMŞİRELİK

¹Hülya Okumuş, ²Bülent Gülekli, ¹Samiye Mete, ¹Merlinda Tokat, ¹Pınar Figen, ¹Gözde Gökçe İşbir.

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu, ²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi.

Bu bildiride DEÜ Hemşirelik Yüksekokulu, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği AB ve DEÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AB ile birlikte yürütülen bir doktora dersinin yürütülüşü sunulacaktır. D.E.Ü Hemşirelik Yüksekokulunun Doktora Felsefesi: ** Hemşirelik Bilgisini geliştirme ve uygulamasına katkı sağlayacak araştırmacı hemşireler yetiştirmek ** Mezunlarını, eğitim, sağlık hizmetleri ve hemşirelik uygulama alanlarında liderlik yapabilecek şekilde yetiştirmek.

Dersin Adı: DKH 613 Yardımcı Üreme Teknikleri ve Hemşirelik.

Dersin amacı: Bu ders öğrencinin, infertilite, infertiliteyi etkileyen etmenler, infertil çiftlerin tanınması, fiziksel ve psikososyal değerlendirmeler, testler, yardımcı üreme teknikleri konusundaki yenilikleri ve gelişmeleri izleyebilmesini amaçlamaktadır. Dersin Yürütülüşü: Ders iki hafta, toplam 30 saattir. I. Hafta; Öğrenciler Tıp fakültesi öğretim üyesinden sunum alıp. Kadın Hastalıkları ve doğum kliniği, polikliniği ve tüp bebek merkezindeki uygulamalara, intörn öğrencilerin TASK uygulamaları, vaka tartışmalarına katılmışlardır. Bu uygulamalar yoluyla hemşirelik uygulamalarına temel oluşturacak, güncel tıbbi tedavi ve yaklaşımlar öğrenilmektedir. Ayrıca, bu yaklaşım öğrencilerin multidisipliner anlayış geliştirmelerini sağlamaktadır. II. Hafta; Hemşirelik Yüksekokulu öğretim üyeleri tarafından yürütülmüştür. *Dersin Başlangıcında öğrencilerin konu ile ilgili literatür taraması yapmaları istenmiştir. *Literatür öğrenci ve öğretim elemanları ile birlikte değerlendirilerek güncel ve nitelikli olanlar (Guideline, kanıt çalışmaları ve güncel infertilite hemşireliği ile ilgili yayınlar) seçilmiştir. *Öğrencilerin gereksinimine göre öğretim üyeleri ve öğrenciler tarafından yapılacak sunumlara karar verilir. Sunumlar sırasında yurt dışı örnekler ile kurum ve ülke koşulları karşılaştırılarak, ülkemizde infertilite hemşireliği tartışılarak öneriler geliştirilmiştir. Bu süreçte öğrencilerin eleştirel düşünme, yaratıcılık, sorgulama becerileri geliştirilir. Değerlendirme: Değerlendirme kriterleri, öğrencinin sunduğu seminerler, ödevler tartışmalara katılımıdır.

Öneri: Geleceğe yönelik olarak, bu dersi, tıpta uzmanlık öğrencileri ve hemşirelik doktora öğrencilerinin birlikte alabileceği bir şekilde yapılandırmak. Böylece ekip üyelerinin birbirlerinin alanlarını daha iyi tanımları, hastalara bir bütün olarak yaklaşmaları, disiplinlerin birbirlerine katkı sağlaması, hastalara daha kaliteli hizmet sunulması ve multidisipliner çalışmalar yapılarak yeni bilgiler elde edilmesi sağlanabilir.

P10**ENDOMETRİYOZİSLİ OLGUDA
EKTOPIK OVER: OLGU SUNUMU**

Cüneyt Eftal Taner, Bülent Elveren, Nihat İnan,
Volkan Atalay, Salim Şehirali, Şevki Göksun Gökulu.

T.C.S.B. Ege Doğumevi Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve
Araştırma Hastanesi.

Amaç: Endometriyoma nedeniyle laparoskopi yapılan bir
olguda görülen ektopek over olgusu sunularak tartışılmıştır.

Materyal ve Metod: Gravida 0 olan 27 yaşındaki olgumuzda
1 yıllık infertilite sebebi araştırılırken saptanan persiste over
kisti nedeniyle laparoskopi uygulandı.

Bulgular: Laparoskopik gözlemde uterus normal gözlendi.
Sağ tuba hipoplazik görünümdeydi. Sağ fossa ovarika önün-
de over izlenmedi. Sol overde 5x5 cm ve 2x2 cmlik endomet-
riyoma ile uyumlu kistler izlendi. Douglasta sol sakrouterin
ligamente ince bir bantla bağlı over görüldü. Sol endometri-
yomaya laparoskopik kistektomi uygulandı.

Sonuç: Infertilite tetkikleri sırasında konjenital anomaliler
her zaman dikkatle araştırılmalıdır.



Douglas yerleşimli ektopek over dokusu



Douglas yerleşimli ektopek over dokusu

P11**HETEROTOPIK GEBELİK; YARDIMCI
ÜREME TEKNİKLERİYLE BİRLİKTE
SIKLIĞI ARTAN BİR AKUT BATIN
NEDENİ. TANISI GECİKEN BİR VAKANIN
İNCELENMESİ**

Gazi Yıldırım, Rukset Attar, Petek Arıoğlu,
Baki Ekçi, Nilüfer Çetinkaya, Cem Fıçıoğlu.

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve
Doğum Bölümü, İstanbul.

Heterotopik gebelik tanısı kolay olmayan, annenin haya-
tını riske sokan tehlikeli bir hastalıktır. Teorik olarak insidansı
1/30000-1/8000 gebelik olarak bildirilmiştir (1). Ancak heteroto-
pik gebeliklerin prevalansı, özellikle yardımcı üreme teknikleri-
nin kullanıldığı sikluslerde %1 kadar sık olabilmektedir (2). Biz bu
vaka nedeni ile ilgili branş hekimlerinin acil pratiğinde bundan
sonra daha sık karşılaşılabilecekleri bu soruna genel yaklaşımı ele
aldık. Olgu: Onbeş yıllık evli ve primer infertil olan 35 yaşındaki
bayan H.Y. kliniğimize primer infertilite ön tanısı ile başvurdu. Er-
kek Faktörü nedeniyle tedaviye alınan hastaya antagonist siklus
uygulandı. Tedavi sonrası gebe kalan hasta transfer tarihinden 4
hafta sonra bulunduğu ilde şiddetli karın ağrısı ile bir merkeze
başvurann hastaya acil cerrahi konsültasyonu sonucu rebound
mevcudiyeti ve tahta karın bulgusu pozitifliğine batin içi sıvı ve
koagulum eşlik etmesinden dolayı, nedeni belli olmayan intra-
abdominal kanama ön tanısı ile göbek altı-üstü vertikal insizyon
ile operasyon yapılmıştı. Operasyon sırasında sağ rüptüre tubal
ektopik gebelik saptanmış ve yaklaşık olarak 2000 cc koagulum
ile birlikte sağ salpenjektomi yapılarak operasyona son veril-
mişti. Dört gün sonra hasta taburcu edilmişti. Gebelik takipleri
sorunsuz geçen hastaya primigravid makat gelişi endikasyonu
ve EMR ile 38. gebelik haftasında sezaryen yapıldı ve sağlıklı
erkek bebek doğurtuldu. Tartışma: Tüp bebek uygulamalarının
en önemli risklerinden biri de heterotopik gebeliktir. Natural
gebeliklerdeki geleneksel risk faktörleri yanında, yardımcı ü-
reme tekniklerindeki prosedürler de (stimulasyon protokolü, en-
dometriyal ve ovaryen cevap, embryo kalitesi, transfer tekniği,
transfer edilen embryo sayısı ve luteal destek şekli gibi) akılda
bulundurulmalıdır (3). Heterotopik vakaların yönetimi kolay
değildir. Tanı koymak, tanı koyduktan sonra tedavi özel çaba ve
bilgi gerektirir. Eş zamanlı intrauterin gebelik olduğu için seri
β-hCG ölçümleri de bilgi vermez. Çoklu vakaların incelendiği
birçok çalışmada, vakaların yarısından daha azında tanı USG ile
konulabilmiş ve çoğunlukla hemodinamik instabilite nedeni ile
laparotomi yapıldığında gerçek tanı ortaya konulmuştur. Bu ne-
denle tüp bebek gebelerinde ilk trimester ultrason incelemele-
rinde intrauterin gebelik yanında ekstrauterin yapılar da azami
dikkatte değerlendirilmelidir. Sonuç olarak; akut batın multid-
sipliner yaklaşımlar gerektirir. Özellikle akut batın yakınması ile
polikliniğe başvuran bayan hastada ürüme öyküsü iyi alınmalı,
özellikle tüp bebek yöntemlerinden biri ile gebe kalmışsa hete-
rotopik gebelikten şüphelenilmelidir. Hemodinamik instabilite
veya şüphe durumlarında ilk yaklaşım laparoskopi olmalı ve te-
daviye salpingostomi veya salpenjektomi uygulanmalıdır.

Referanslar 1. Ceci O, Caradonna F, Loizzi P, Lobasco A,
Bratta FG, Ferreri R, et al. Ultrasound diagnosis of heterotopic
pregnancy with viable fetuses. Eur J Obstet Gynecol Reprod
Biol 1993; 52: 229-31 2.

P12**45 XO/46 XX MOZAISİZMİ OLAN BİR HASTADA ICSI. OOSİT DONASYONU TEK SEÇENEK OLARAK SUNULMALI MI?**

Gazi Yıldırım, Cem Fıçıoğlu, Rukset Attar, Oya Akçin.

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, İstanbul.

Genel populasyon ile karşılaştırıldığında infertil çiftlerde kromozom anomali sıklığının arttığı bilinmektedir. 45XO/46XX özellikle bu bayanlarda sık görülen anomalilerden bir tanesidir. Bu vaka ile biz, 45XO/46XX mozaizmi olan bayanlarda kontrollü ovaryen hiperstimulasyonun her zaman başarılı olmadığını ve tekrarlayan tedaviler ile yeterli oosit eldesine karşın fertilizasyon başarısının oldukça kötü olabileceğini bildirdik. Olgu Gebelik isteği ile müracaat eden Bayan S. Ş. 40 yaşında ve 8 yıllık evli idi. Ovulasyon ile sonuçlanan ancak gebeliğin oluşmadığı birçok aşılama sonrası 2 kez de 10 taneden fazla oositin toplandığı ancak transfer edilecek embryo oluşturulamayan tüp bebek tedavisi öyküsü vardı. Bazal hormon profili normal ve ultrasonda grade 4 overler izlenen hastadan istenilen periferik karyotipleme 45 XO/ 46 XX olarak geldi. Bu durumun ICSI şansını etkilemeyebileceği bildirildiğinden hasta siklusa alındı. Toplam 16 oosit elde edildi. Bunlardan 13 tanesi immatür, 2 si dejenere, 1 tanesi ise Metafaz II matür oosit idi. In vitro maturasyon uygulanması düşünülen tüm immatür oositlerin ilk kontrolde dejenere olduğu görüldü. Toplanan oositlerde morfolojik anomali yoğun olarak izlendi. Oositlerin zonası kalın ($>17\mu\text{m}$), perivitellin mesafe geniş olarak gözlemlendi. Ooplasmada yoğun granülasyon mevcuttu. 4. saatte sadece 1 tane matür oosite ICSI uygulandı. ICSI sonrası fertilizasyon kontrolü yapıldığında bunun da dejenerasyona uğradığı görüldü. Transfer işlemi iptal edildi. Tartışma Genel populasyon ile karşılaştırıldığında infertil çiftlerde kromozom anomali sıklığı daha yüksektir. Sonntag ve arkadaşları düşük dereceli seks kromozomu oranını %3.2 olarak tespit etmişlerdir (1). Bu hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında overyen yanıtları, fertilizasyon oranları ve transfer edilen embryo sayıları arasında bir farkın olmadığı belirtilmiştir. Ve neticede bu araştırmacılar bayanlaraki düşük dereceli cinsiyet kromozomu mozaizminin ICSI sonuçlarına olumsuz bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Aksine biz vakamızda, böyle bir mozaizim hastanın menstrüel siklusunu ve ovulasyonunu etkilememesine karşın fertilesini ciddi şekilde olumsuz yönde etkilediğini gösterdik. Mozaik veya nonmozaik Turner sendromunda zaman zaman spontan gebelik gelişebilse bile bu kadınların çoğu zaman over yetersizliği ve infertilite sorunu yaşarlar. Günümüzde oosit donasyon programları sayesinde Turner hastalarının gebe kalma şansları %24-47 ye kadar yükselmiştir. Donasyon için başvuran ve düşük dereceli cinsiyet kromozomu mozaizmi taşıyan birçok vakada Sonntag ve arkadaşlarının belirttiğinin aksine ağır over disfonksiyonları bildirilmiştir (2). Sonuç olarak, yardımcı üreme teknikleri için başvuran çiftlerde kromozom anomali insidansı genel populasyona göre artmıştır. X kromozomu mozaizmi gibi vakalarda başarısızlıkla sonuçlanan müteakip denemeler sonrasında hastaya donasyon seçeneğinin sunulması doğru bir yaklaşım olabilir.

P13**IMPAIRED DIURNAL VARIATION AND ELEVATED SYSTOLIC AMBULATORY BLOOD PRESSURE IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: RELATED TO OBESITY AND INSULIN RESISTANCE**¹Cemil Kaya, ²Sevim Dinçer Cengiz, ²İlkan Dünder,²Bülent Berker, ³Ali Kemal Oğuz, ³Ergün Ertuğ.¹University of Ufuk School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, ²University of Ankara School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, ³University of Ufuk School of Medicine, Department of Internal Medicine.

Objective: The aim of this study was to evaluate in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) abnormalities of 24-hour (h) ambulatory blood pressures measurements (ABPM).

Design: Prospective, controlled study Patient (s): Forty-one PCOS patients and 35 healthy women.

Measurements: Abnormalities of ABP, insulin resistance (IR), obesity. Results: Systolic blood pressure during 24-h, daytime and nighttime was increased in PCOS women compared with controls and in obese women compared with lean women ($P<0.05$). The frequency of nocturnal non-dipper pattern was 31.7% in PCOS women; compared with 13% in the control group. In the systolic night-to-day blood pressure ratio was higher in PCOS women than controls ($P<0.05$). Considering PCOS patients, increased daytime and nighttime systolic pressure was correlated to BMI, waist to hip ratio ($r = 0,572, P < 0.01; r = 0.418, P < 0.05$), and presence of IR (based on HOMA) ($r = 0,542, P<0.01$).

Conclusions: The present study demonstrating that including increased systolic blood pressure daytime, nighttime, nocturnal non-dipper pattern, and increased the systolic night-to-day blood pressure ratio in women with PCOS. These abnormalities adding a further risk factor cardiovascular disease.

Table 1.

	PCOS (n=41)	Control (n=35)	P
Age (years)	22.2 ± 6.4	24.8 ± 6.9	NS
FSH (IU/L)	5.8 ± 3.7	5.4 ± 3.4	NS
LH (IU/L)	7.8 ± 4.7	6.4 ± 3.7	NS
BMI (kg/m ²)	25.9 ± 6.8	25.2 ± 6.2	NS
Waist to hip ratio	0.84 ± 12.9	0.79 ± 11.8	<0.01
Hirsutism score	10 ± 4	4 ± 2	<0.05
DHEAS (µg/dl)	314.2 ± 206	311.2 ± 212	NS
17-OH-progesterone (ng/ml)	1.3 ± 0.89	1.2 ± 0.86	NS
Total testosterone (ng/ml)	0.62 ± 0.56	0.29 ± 0.12	<0.01
Free testosterone (pg/ml)	2.9 ± 0.97	1.8 ± 0.49	<0.01
Total-C (mg/dl)	178 ± 32	167 ± 26	NS
LDL-C (mg/dl)	102 ± 31	97 ± 21	NS
HDL-C (mg/dl)	44 ± 12	47 ± 16	NS
TG (mg/dl)	97 ± 82	92 ± 34	NS
Fasting insulin (µIU. Min/MI)	15.8 ± 7.1	9.2 ± 4.4	<0.05
Fasting glucose (mg/dL)	97.6 ± 8.9	82.6 ± 7.2	<0.05
HOMA > 2.1	2.9 ± 1.4	1.7 ± 0.9	<0.001

Table 2.

Ambulatory blood pressure	PCOS (n = 41)	Control (n = 35)	HOMA>2.1 (n = 23)	HOMA<2.1 (n = 53)	Obese (n = 39)	Lean (n = 22)
A						
Systolic BP (mmHg)	126.3 ± 3.6	110.8 ± 7.5 [§]	124.1 ± 2.4	112 ± 6.7 [†]	125.1 ± 2.4	114.2 ± 6.7 [‡]
Diastolic BP (mmHg)	71.1 ± 4.1	69.3 ± 5.6	68.1 ± 4.2	68.3 ± 5.1	71.4 ± 4.2	69.3 ± 5.1
Mean arterial BP (mmHg)	87.8 ± 8.2	72.4 ± 6.3	84.2 ± 7.1	70.1 ± 6.3	83.2 ± 7.1	71.1 ± 6.1
B						
Systolic BP (mmHg)	128.2 ± 5.7	114 ± 4.5 [§]	123.8 ± 5.5	111 ± 10.5 [†]	126.8 ± 5.5	112 ± 7.5 [‡]
Diastolic BP (mmHg)	72.8 ± 5.3	70.5 ± 4.2	71.8 ± 4.6	71.5 ± 4.6	70.8 ± 4.2	69.5 ± 4.3
Mean arterial BP (mmHg)	83.9 ± 10.3	77.6 ± 7.4	81.2 ± 9.3	74.6 ± 6.8	82.2 ± 9.1	73.1 ± 6.4
C						
Systolic BP (mmHg)	121.2 ± 6.7	112.2 ± 8.2 [§]	119.7 ± 6.1	110.1 ± 7.2 [†]	121.7 ± 6.1	112.1 ± 7.3 [‡]
Diastolic BP (mmHg)	71.4 ± 6.9	69.9 ± 9.0	69.4 ± 5.9	69.7 ± 6.0	70.1 ± 5.1	69.6 ± 5.9
Mean arterial BP (mmHg)	74.4 ± 8.6	72.4 ± 7.7	71.4 ± 7.5	70.2 ± 7.7	73.4 ± 7.1	71.2 ± 5.7
D						
24-h (beats/min) <td wi	76.3 ± 4.1	70.1 ± 8.1 [§]	78.4 ± 4.1	69.1 ± 6.1 [†]	77.6 ± 4.2	70.1 ± 6.3 [‡]

P14

EFFECTS OF LAPAROSCOPIC OVARIAN DRILLING ON THE OUTCOME OF IVF-EMBRYO TRANSFER IN WOMEN WITH CLOMIPHENE-RESISTANT POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: A PROSPECTIVE COMPARATIVE STUDY

Recai Pabuçcu, Cemil Kaya.

Ufuk University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology.

Objective: Controlled ovarian stimulation for IVF-embryo transfer and outcome parameters were compared prospectively in women with clomiphene-resistant (CR) polycystic ovary syndrome (PCOS). **Design** Prospective, clinical trial **Setting** University Teaching Hospital and Private Tertiary/Referral Infertility Clinic **Patient (s)** In 109 women with CR - PCOS. **Intervention (s)** Laparoscopic ovarian drilling (LOD), IVF **Main outcome measure** Fertilization rate, pregnancy rate, OHSS, miscarriage rate **Result (s)** In 104 women with CR-PCOS, of these women 38 had undergone LOD before IVF (group 1, total 45 cycles) and 66 had not had surgical treatment (group 2, total 62 cycles). Statistically significant 4.9 versus ± differences were observed in the number

of oocytes retrieved (9.0 3.4, $P \leq 12.6 < .001$), although the number of embryos available for transfer was 0.3). Although ± 0.9 versus 2.7 ± not significantly different in group 2 (2.2 the clinical pregnancy rate per embryo transfer was not statistically significant (33 versus 30%), ongoing pregnancy rate per embryo transfer group 1 was significantly higher (36, 3 versus 30 %, $P < .005$). Miscarriage rate was significantly higher in group 2 (11 versus 16%, $P < .005$). The incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) was apparently higher group 2 (6 versus 0 %, $p < .005$). No cases of severe OHSS were seen in group 1. Amount of gonadotrophin required for ovarian stimulation appeared lower in group 1 than 870.3), but this difference was not ± 461 versus 2263 ± group 2 (2064 statistically significant. Estradiol levels day of hCG were lower in group 1 1313, $P \pm 608$ versus 3954 ± than group 2 (3036 <.001).

Table 1. Characteristic of women with polycystic ovary syndrome undergoing LOD (group 1) or no diathermy (group 2)

	Group 1 (LOD+IVF-Embryo transfer)	Group 2 (Conventional IVF)	P
No. of patients	43	66	-
Age (years)	30 ± 3.5	29 ± 5.1	NS
BMI (kg/m ²)	24.1 ± 1.7	23.9 ± 1.4	NS
Duration of infertility (years)	5 ± 1.7	8.3 ± 5.1	$P < .001$
Serum LH (IU/l)	Pre-LOD Post-LOD 12.6 ± 3.4 ^a 8.7 ± 2.1	9 ± 4.9 ^b	
Serum FSH (IU/l)	5.3 ± 1.2	5.7 ± 1.9	NS
Serum testosterone (nmol/l)	3.2 ± 1.1 ^c 1.9 ± 0.8	2.2 ± 0.7	
Antral follicul count (n)	8.8 ± 1.3	10 ± 2.3	$P < .001$
Basal Estradiol (pg/ml)	63.9 ± 19.7	57.9 ± 23.5	NS

Table 2. IVF outcome results in women treated by LOD (group 1) compared with non-surgically treated women (group 2)

	Group 1 (LOD+IVF-Embryo transfer)	Group 2 (Conventional IVF)	P
Pregnancy rate/cycle (%)	37 (17/45)	37 (25/66)	NS
Pregnancy rate/embryo transfer (%)	40.4 (17/42)	40 (25/62)	NS
Implantation rate (%)	19 (20/105)	17.9 (32/178)	NS
Miscarriage rate (%)	11 (2/18)	16 (4/25)	$P < .005$
Ongoing pregnancy rate/cycle (%)	33 (15/45)	30 (20/66)	NS
Ongoing clinical pregnancy rate/embryo transfer (%)	35.7 (15/42)	32 (20/62)	$P < .005$
Incidence of severe OHSS (%)	0	16 (4/25)	$P < .005$

P15

HOMOCYSTEINE LEVELS ARE NOT ASSOCIATED WITH ABNORMAL HEART RATE RECOVERY IN NONOBESE WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

¹Cemil Kaya, ²Sevim Dinçer Cengiz, ³Ebru Akgül, ²Bülent Berker, ²İlkan Dündar, ²Feride Söylemez.

¹University of Ufuk School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, ²University of Ankara School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, ³University of Ufuk School of Medicine, Department of Cardiology.

Objective: The aim of this study was to evaluate in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) abnormalities heart rate recovery (HRR) and its relation to homocysteine (Hcy) levels.

Study Design: Prospective, controlled clinical study

Results: In PCOS patients showed a significantly reduced HRR compared with the control group. The mean exercise time and mean exercise capacity were significantly lower in PCOS group compared with the control group. Hcy levels were higher in the PCOS group than the control group. In PCOS group, no correlation was found between abnormal HRR and elevated Hcy levels ($r = 0.79$, $P = 0.47$). In the control group, there was a negative correlation between HRR and fasting insulin ($r = -0.298$, $P = 0.04$).

Conclusion: HRR was impaired in young women with PCOS compared with healthy controls and abnormal HRR was not related to serum Hcy levels. These findings suggest that there is no interaction between abnormal HRR and Hcy levels in women with PCOS.

Tablo 1.

	PCOS (n = 41)	Control (n=27)	P
Fasting insulin (μ U. Min/MI)	14.3 $\pm$ 2.8	10.5 $\pm$ 4.3	<0.05
Fasting glucose (mg/MI)	89.2 $\pm$ 6.9	89.3 $\pm$ 6.3	0.67
HOMA > 2.1	3.1 $\pm$ 0.72	2.1 $\pm$ 0.9	<0.001
QUICKI < 0.34 (Insulin sensitivity index)	0.34 $\pm$ 0.022	0.32 $\pm$ 0.011	0.45
Homocysteine	13.6 $\pm$ 3.0	9.8 $\pm$ 2.7	<0.001
CRP	1.8 0.5	1.1 0.7	<0.001

Tablo 2.

	PCOS (n = 41)	CONTROL (n = 27)	P
HRR	14.8 $\pm$ 5.2	22.1 $\pm$ 8.2	0.001
HRrest	105.4 $\pm$ 12.8	99.1 $\pm$ 14.3	0.03
HRpeak	186.2 $\pm$ 20.8	184.7 $\pm$ 12	0.54
Exercise time (minutes)	5.38 $\pm$ 1.42	7.4 $\pm$ 1.1	0.03
Exercise capacity (METs)	13.2 $\pm$ 1.1	14.5 $\pm$ 1.8	0.001
SBPrest	115.9 $\pm$ 1.9	109 $\pm$ 2.8	0.03
SBPpeak	168.9 $\pm$ 53.6	157.8 $\pm$ 6.3	0.02
DBPrest	75 $\pm$ 3.4	71.3 $\pm$ 0	0.001
DBPpeak	82.3 $\pm$ 2.9	77.9 $\pm$ 2.5	0.01

P16

COMPARATIVE EFFECTS OF ATORVASTATIN AND SIMVASTATIN ON THE PLASMA TOTAL HOMOCYSTEINE LEVELS IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: A PROSPECTIVE, RANDOMIZED STUDY

¹Cemil Kaya, ²Sevim Dinçer Cengiz, ¹Recai Pabuçcu, ²Bülent Berker, ³Selda Demirtaş, ⁴Mustafa Cesur, ⁴Gülbüz Erdoğan.

¹University of Ufuk School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, ²University of Ankara School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, ³University of Ufuk School of Medicine, Department of Biochemistry, ⁴University of Ufuk School of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolic Diseases.

Objective: Elevated levels of plasma Homocysteine (Hcy) and insulin resistance (IR) constitute interrelated events that contribute to cardiovascular disease. Only one study has shown that higher doses of simvastatin produce a significant reduction in serum Hcy levels in patients with hypercholesterolemia. In view of these observations, we postulated that the use of statin might be beneficial to women with PCOS, improving hyperinsulinaemia, homocysteinaemia and ameliorating cardiovascular risk factors.

Design: A prospective, randomized study

Patients: Fifty-two women with PCOS and 36 age- and BMI-matched healthy women were included in the study. Subjects were randomized to in the group 1 (atorvastatin, 20 mg daily n = 28) or in the group 2 (simvastatin, 20 mg daily n = 24).

Measurements: The main outcome measures were serum homocysteine (Hcy). mol/L, P_{μ} 1.7 ($\pm$ 2.9 to 10.6 $\pm$ Results: Hcy levels decreased from 14.3 $\pm$ 2.9 to 10.6 $\pm$ 2.1 ($\pm$ 0.01) in the group 1 and from 13.6 $\pm$ 0.01 to 10.7 $\pm$ 0.01 in the group 2. In the group 1, vitamin B12 increased from 362.1 $\pm$ 267 (pg/ml), $P_{\pm}$ < 107 $\pm$ 0.05, whereas in the group 2 it increased from 391.3 $\pm$ 211 (pg/ml), $P_{\pm}$ to 466 $\pm$ 0.05 but not reached statistically significant. There were significantly declined fasting insulin and HOMA-IR in the group 1 (41%, 32%). In the group 2, HOMA-IR showed a reduction but not reached statistically significant.

Conclusion: Although the decrease in Hcy levels with statin therapy was statistically significant, to determine the clinical benefit of this treatment and the precise mechanism underlying these associations are necessary additional studies.

Table.

	Baseline	3 rd Month	p [†]	Actual Difference	
				Mean	95% CI
Age					
1	26.2 ± 6.4				
2	25.2 ± 5.4				
p [‡]	NS				
BMI (kg/m ²)					
1	25.4 ± 6.2	25.9 ± 6.6	NS	-0.5	-1.2 to 0.8
2	25.2 ± 6.8	24.2 ± 4.8	NS	-1.0	-2.2 to 1.7
p [‡]	NS				
Total testosterone (ng/ml)					
1	0.61 ± 0.36	0.38 ± 0.26	<0.01	-0.23	-0.13 to 1.2
2	0.57 ± 0.22	0.37 ± 0.17	<0.01	-0.20	-0, 16 to 1.4
p [‡]	NS				
Free testosterone (pg/ml)					
1	2.4 ± 0.7	1.7 ± 0.5	0.05	0.8	-0.11 to 1.2
2	2.2 ± 0.6	1.1 ± 0.4	<0.01	1.1	0.86 to 1.4
p [‡]	NS				
Total-C (mg/dl)					
1	198 ± 32	156 ± 31.4	<0.01	-22	-5.1 to 31.4
2	191 ± 26	143 ± 27.6	<0.01	-24	-6.7 to 32.6
‡p	NS				
LDL-C (mg/dl)					
1	112 ± 31	83 ± 73	<0.05	-19	-3.4 to 27.6
2	114 ± 41	87 ± 21	<0.05	-14	-4.6 to 18.2
p [‡]	NS				
HDL-C (mg/dl)					
1	44 ± 12	56 ± 11	<0.05	12	2.6 to 18.6
2	47 ± 16	53 ± 16	0.11	6	1.9 to 9.9
p [‡]	NS				
TG (mg/dl)					
1	91 ± 82	101 ± 82	0.42	4	0.4 to 6.4
2	92 ± 34	99 ± 74	0.11	7	2.8 to 11.4
p [‡]	NS				
Hcy (μmol/L)					
1	14.3 ± 2.9	10.6 ± 1.7	<0.01	-3.7	-1.9 to 6.1
2	13.6 ± 2.1	11.1 ± 1.9	<0.05	-2.5	-2.0 to 3.9
p [‡]	NS				
Folic acid (ng/ml)					
1	8.2 ± 1.3	8.5 ± 1.4	NS	0.3	+0, 2 to 1.2

P17

ADVANCED OXIDATION PROTEIN PRODUCTS ARE INCREASED IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: RELATIONSHIP TO OBESITY, INSULIN RESISTANCE, LIPID PEROXIDATION AND MARKERS OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

¹Cemil Kaya, ²Aycan Fahri Erkan, ³İlkan Dunder, ⁴Özlem Erbaş Demirel, ⁴Ayşe Bilgihan, ³S. Dinçer Cengiz.

¹Ufuk University, Faculty of Medicine, Department Of Obstetrics and Gynecology, ²Ufuk University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, ³Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, ⁴Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry.

Background: Advanced oxidation protein product (AOPP) is being recognized as a predictor of atherosclerosis and cardiovascular disease various disease. The aim of this study was to evaluate the AOPP and its relation with the obesity, insulin resistance, lipid peroxidation and markers of cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Methods: Fifty-three women with PCOS and forty-two healthy women were recruited. Serum levels of AOPP, Hcy, CRP, MDA, vitamin B12, folat, lipid and hormone profiles were measured. The presence of insulin sensitivity index (ISI) was investigated by using homeostasis model assesment. RESULTS: Women with PCOS had higher AOPP ($P<0.05$), MDA ($P<0.001$), Hcy ($P<0.01$) and CRP levels ($P<0.01$). In the correlation analysis serum AOPP levels were a positive correlated with serum MDA ($r = 0.27$, $P<0.01$), Hcy ($r = 0.58$, $P<0.01$), Glucose ($r = 0.46$, $P<0.01$), fasting insulin ($r = 0.76$, $P<0.01$), HOMA-IR ($r = 0.76$, $P<0.001$), WHR ($r = 0.46$, $P<0.01$) and CRP levels ($r = 0.34$, $P<0.05$). Fasting insulin, HOMA-IR and Hcy were independent determinants of plasma IL-AOPP.

Conclusions: AOPP levels were found to be higher in women with PCOS. This increase was related to central obesity, glucose, insulin, insulin resistance, MDA and Hcy and CRP levels. These findings suggest that increased AOPP might contribute to the increased risk of cardiovascular disease in women with PCOS.

Table.

	PCOS Obese (n = 18)	PCOS Lean (n = 17)	P*	Control Obese (n = 16)	Control Lean (n = 14)	P†
Age (years)	29.4 ± 4.3	27.7 ± 4.1	NS	28.6 ± 4.1	27.0 ± 4.0	NS
FSH (IU/L)	5.1 ± 1.5	5.6 ± 1.4	NS	5.5 ± 1.5	5.2 ± 1.3	NS
LH (IU/L)	7.7 ± 2.3	6.8 ± 1.9	NS	6.4 ± 2.1	5.8 ± 1.7	NS
BMI (kg/m ²)	34.1 ± 4.9	24.4 ± 4.0	P<0.01	34.4 ± 4.6	24.1 ± 4.0	P<0.01
WHR	0.80 ± 0.09	0.79 ± 0.07	NS	0.79 ± 0.07	0.78 ± 0.06	P<0.05
Total-C	178 ± 32	172 ± 31	NS	184 ± 33.2	177.3 ± 32.4	NS
Total T (ng/ml)	0.57 ± 0.55	0.52 ± 0.49	NS	0.51 ± 0.31	0.49 ± 0.28	NS
Free T (pg/ml)	1.8 ± 0.87	1.8 ± 0.92	NS	1.9 ± 0.9	1.7 ± 0.78	NS
LDL-C (mg/dl)	102 ± 41	101 ± 44	NS	99.5 ± 38	101.5 ± 44	NS
HDL-C (mg/dl)	54.1 ± 13	52 ± 17.2	NS	56.1 ± 13.4	49 ± 12.2	NS
TG (mg/dl)	105 ± 88	99 ± 57	NS	99 ± 48	99.8 ± 57.5	NS
Vitamin B ₁₂ (pg/ml)	264.4 ± 47.0	258.1 ± 47.4	NS	241.4 ± 44.3	238.1 ± 39.4	NS
Folic acid (ng/ml)	9.2 ± 2.1	9.7 ± 2.0	NS	46.2 ± 5.9	45.1 ± 26.5	NS
AOPP (μmol/L)	72.8 ± 33.1	68.5 ± 29.7	NS	41.3 ± 14.7	38.5 ± 12.1	NS
MDA (nmol/L)	9.6 ± 1.6	8.6 ± 1.9	NS	5.7 ± 1.4	5.0 ± 1.2	NS
Hcy (μmol/L)	13.0 ± 1.5	12.6 ± 1.9	NS	7.0 ± 1.2	7.1 ± 1.5	NS
CRP (mg/dL)	4.1 ± 0.61	3.2 ± 0.65	NS	1.6 ± 0.69	1.4 ± 0.68	NS
Insulin (μIU. Min/MI)	16.7 ± 5.1	9.7 ± 3.6	<0.05	12.7 ± 3.1	7.5 ± 2.2	P<0.05
HOMA-IR >2.1	2.7 ± 0.98	1.8 font-weight: normal; font-family: Symbol				

P18

PLASMA TOTAL HOMOCYSTEIN LEVELS ARE INCREASED IN THE POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: RELATIONSHIP TO MARKERS OF INFLAMMATORY CYTOKINES

¹Cemil Kaya, ¹Recai Pabuçcu, ¹Ebru Kuzudişli, ¹Ayşegül Köse, ²Ayşe Bilgihan.

¹University of Ufuk School of Medicine, Departments of Obstetrics and Gynecology, ²University of Gazi School of Medicine, Departments of Biochemistry.

Background: Elevated plasma levels of homocysteine have adverse effects on the cardiovascular system. The presence of a low grade chronic inflammatory state has been documented in women with PCOS. Homocysteine influences endothelial IL-6 and IL-8 cytokine expression and release. Raised plasma levels of homocysteine including enhanced oxidation of low-density lipoprotein. In the present study, we have studied plasma total homocysteine levels and inflammatory cytokines in our series of PCOS.

Methods: Fifty-two in patients with PCOS and 48 healthy control were included this study. RESULTS: Plasma total Hcy concentrations were increased in PCOS patients compared with their nonhyperandrogenic counterparts ($P < 0.05$). Compared with in the control group, in the PCOS group women had significantly higher serum Hcy, CRP, IL-6, IL-18, ($P < .001$). Compared with in the lean women, in the obese women had significantly higher serum Hcy, IL-6, IL-18, MDA and AOPP concentrations. in the univariate analyses serum Hcy was a positive correlated with TG, IL-6, IL-18 and MDA.

Conclusion: Increased homocysteine levels and inflammatory cytokines might contribute to the risk of premature atherosclerosis in PCOS women.

Table.

	All obese women (n = 54)	All lean women (n = 46)	P	Obes PCOS (n = 28)	Lean PCOS (n = 24)	P
Hcy (μmol/L)	8.9 ± 3.4	8.0 ± 1.2	NS	8.9 ± 3.4	8.4 ± 2.9	NS
CRP (mg/dL)	3.4 ± 0.6	1.6 ± 0.6	0.001	3.4 ± 0.6	3.2 ± 0.6	NS
IL-6 (pg/mL)	7.6 ± 1.8	5.4 ± 1.1	0.001	7.6 ± 1.8	6.7 ± 1.5	NS
IL-18 (pg/mL)	276.7 ± 223.4	55.1 ± 68.0	0.001	276.7 ± 223.4	53.5 ± 45.5	NS
Insulin (μIU. Min/MI)	11.7 ± 3.9	7.5 ± 2.2	0.001	11.7 ± 3.9	7.6 ± 2.6	0.001
HOMA-IR	2.7 ± 0.94	1.5 ± 0.45	0.001	2.7 ± 0.9	1.8 ± 0.6	0.001
Vitamin B12 (pg/ml)	152.8 ± 99.2	239.3 ± 42.8	0.001	152.8 ± 99.2	244.3 ± 43.8	0.001
Folic acid (ng/ml)	9.1 ± 2.2	9.1 ± 3.7	0.001	10.1 ± 6.5	10.1 ± 5.4	NS

P19

THE EFFECT OF LOW DOSE HORMONE THERAPY ON DIASTOLIC LEFT VENTRICULAR FUNCTION IN HYPERTENSIVE POSTMENOPAUSAL WOMEN: A 1-YEAR RANDOMIZED, PROSPECTIVE STUDY, BY PULSED WAVE TISSUE DOPPLER IMAGING

¹Cemil Kaya, ²Sevim Dinçer Cengiz, ³Güneş Akgün.

¹University of Ufuk School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, ²University of Ankara School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, ³University of Ankara School of Medicine, Department of Cardiology.

Objective: To analyze of the effects of oral low-dose hormone therapy (HRT) left ventricular diastolic function of hypertensive postmenopausal women with pulsed wave myocardial tissue Doppler imaging (PWMDTI).

Design: Prospective, randomized study.

Setting: University teaching hospital. Patient (s): Sixty-five postmenopausal women.

Intervention: Women were randomized to two groups: 35 women were included in the HRT group and 30 women healthy in the control group.

Main outcome measure: PWMDTI determinations. Results: At 12 months, both in HRT group and the control group, while an statistically significant increase was observed in the peak early atrial velocity values which are measured from both mitral and lateral mitral anulus. At 12 month, E/A velocity ratio, which is measured by TDI from the lateral anulus did not show statistically difference between the groups. However, statistically significant level of increase was observed in all of the other E/A velocity ratios.

Conclusion: We can concluded that 12 month low dose HRT improves left ventricular diastolic function measured by both conventional and pulsed wave tissue Doppler in hypertensive postmenopausal women.

P20

ECTOPIC PREGNANCY: RETROSPECTIVE ANALYSIS OF SURGICAL PROCEDURES OF 56 PATIENTS WHO WERE OPERATED IN 2006 AND 2007

Ahmet Kale, Umur Kuyumcuoğlu, Fatmanur Hançer, Nurten Akdeniz.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Anabilim Dalı.

Objective: We established retrospective analysis of 56 patients with diagnosis of ectopic pregnancy (EP), those were operated in 2006 and 2007, in Dicle University Department of Obstetrics and Gynecology.

Material and Methods: Fifty six patients, whom were operated under the diagnosis of ectopic pregnancy confirmed by histopathological examination, in Dicle University Obstetrics and Gynecology Department in years 2006&2007 were

included in this study. During this period; 5, 296 deliveries, 1, 527 minor and major surgical procedures were performed in our clinics. The diagnosis of EP was based on history, clinical symptoms, physical examination, a positive serum B-human chorionic gonadotrophin (B hCG) and transvaginal ultrasonography. **RESULTS** During the index period, the number of ectopic pregnancies was 63, while the total number of deliveries was 5, 296 giving a ratio of 1: 84. 88.9 % of these were treated by surgical interventions, while rest was managed by expectant treatment modalities. The ages of the patients ranged between 19 and 42 with peak age of occurrence between 25 and 31 year-old. The mean age was 27, 6. Amenorrhea (76.1%), abdominal pain (73.1%) and vaginal bleeding (42.2%) were the frequent presenting complaints. Onset of clinical manifestation was 6-8 weeks from the last menstrual period in 77.7%, being the most common. Ultrasonography revealed the same diagnosis in 69, 1 % patients. 31 (%55, 3) of the patients were managed by salpingectomy (20 of them were abdominal while 11 were laparoscopic route). 21 (%37, 5) of the patients were managed by salpingostomy, 13 of which were performed abdominally while 8 were via laparoscopic route. 4 patients were operated laparoscopically, tubal milking was performed. **CONCLUSION** Ectopic pregnancy is the most life threatening emergency in pregnancy. By reducing and identifying the risk factors and 'catching' the patients at the earliest it is possible to improve the prognosis so far as morbidity, mortality and fertility are concerned. Laparoscopic treatment (salpingostomy or salpingectomy) of EPs offers major benefits superior to laparotomy in terms of less blood loss, less need for blood transfusion, less need for post-operative analgesia and a shorter duration of hospital stay. Hospital's physical condition, physician's choice of surgery type (open surgery or laparoscopy), emergency conditions of patients might limit laparoscopic choice of ectopic pregnancies.

P21

HYSTEROSCOPY VERSUS HYSTEROSALPINGOGRAPHY IN THE EVALUATION OF INFERTILE PATIENTS: AN ANALYSIS OF 72 PATIENTS WITH INFERTILITY

Umur Kuyumcuoğlu, Ahmet Kale, Fatmanur Hançer, Mahmut Erdemoğlu.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Anabilim Dalı.

Aim: We compared hysteroscopic findings with hysterosalpingography (HSG) results of 72 infertile women hospitalized in our clinics.

Material-method: Hysteroscopic and hysterosalpingographical findings of 72 patients hospitalized with the diagnosis of infertility in Obstetrics and Gynecology Clinics of Dicle University Hospital in 2007 have been prospectively investigated in this study. Hysteroscopies were performed after the use of misoprostol 200 microgram vaginally, 24 and 12 hours preoperatively in early proliferative phase of menstruation with general or local anesthesia. Integrity of cervical channel, endometrial cavity and tubal openings were inspected and the results are compared with hysterosalpin-

gographical findings. **FINDINGS:** 7, 5 percent of 72 infertile women who had hysteroscopy with pathological findings in HSG were assessed as normal; and 3, 1 percent of the patients who had pathological hysteroscopic pathologies were assessed as normal in HSG. Cervical pathologies were 17, 3 %; endometrial pathologies as submucosal myomas, endometrial polyps were 72, 1 %; combined pathologies were 10, 6 % in hysteroscopic examination. Asherman syndrome was detected in 96, 7 % of hypomenorrheic cases, uterus septus was detected in 83, 2 % of patients diagnosed as uterine abnormality on HSG.

Results: Although HSG is a primary diagnostic tool for investigation of infertile patients, it should be completed with hysteroscopy in selected infertile cases such as congenital uterine abnormalities, acquired pathologies as Asherman's syndrome, and endometrial pathologies as polyps, myomas. **Key words:** Hysteroscopy, HSG, Female Infertility

P22

HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION OF BENIGN OVARIAN CYSTS OPERATED IN OUR CLINIC, RETROSPECTIVELY

Erkan Alataş, Özge Cam, Metin Akbulut.

Pamukkale University Medical Faculty.

Benign ovarian cysts are frequently seen in reproductive age group of women. Conservative surgical approaches are used in the treatment. Currently laparoscopy is the preferred method of treatment. But whether cystectomy or ablative procedures should be used in the surgical treatment of endometriomas is on issue of continuing debate. We have investigated histopathologically the tissue preparations of the women who had been performed cystectomy with the aim of putting a light on to this discussion. A total of 101 patients who had been performed cystectomy for a diagnosis of endometrioma (n=63), dermoid cyst (n=25) or serous cystadenoma (n=13) in Pamukkale University Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology Clinic during January 2004 – June 2007 were included in this study. Number of ovarian follicles excised with cyst wall were significantly higher in endometrioma group than dermoid and serous cystadenoma groups ($p=0,0001$). But it was found that only in 1, 6% of the cases, excised follicles were showing morphological characteristics of grade IV follicles seen in healthy ovarian tissues. It was seen that size of cyst wall and endometrial epithelium underlying the cyst wall were increased as the diameter of endometrioma increased. A relatively positive correlation was found between the size of endometrial wall and maximum penetration depth of endometrial glands from the cyst wall ($p=0,023$, $r=0,583$). Depths of endometrial glands from the cyst wall ranged between 0, 2-2, 8 mm (mean $1,11 \pm 0,78$). Additionally in 82, 1% of the cases fibrosis was seen in endometrial cyst wall. It was seen that a significant amount of ovarian tissue was excised along with a dense fibrotic tissue in endometrioma cases. But morphological characteristics that should be seen in normal ovarian tissue were not observed suggesting that it is nonfunctional. Furthermore, when it is considered that maximum penetration depth, in ablative surgery reaches to 0, 25 mm, it is obvious that treat-

ment of endometriomas with ablative methods would be insufficient since depth of endometrial glands reaches to 1, 11±0, 78 mm in these cases.

P23

NEUROPROTECTIVE EFFECT OF TIBOLONE AND EXOGENOUSLY ADMINISTERED 17β ESTRADIOL IN ISCHEMIC BRAIN INJURY

¹Erkan Alataş, ²Erdal Coşkun, ¹Nilgün Koldan, ³Erdoğan Kocamaz.

¹Pamukkale University Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, ²Pamukkale University Hospital, Department of Neurosurgery, ³Pamukkale University Hospital, Department of Histology.

Stroke risk is lower in premenopausal women relative to men, but there is a well-known increase in cerebrovascular events in women after menopause. However studies about the effect of hormone replacement therapy (HRT) for stroke incidence and outcome in postmenopausal women have been inconsistent. The purpose of this experimental study was to determine whether or not tibolone protects against ischemic injury in brain in vivo. Other goals of this study were to determine whether 1) endogen estrogen depletion increases ischemic brain injury 2) neuroprotective effect of endogenous estrogen equals to exogenously administered 17β Estradiol in vivo. Forty overnight fasted, female Wistar-Albino rats weighing 250-300 gram were randomly assigned to four equal groups (n=10). All the rats were bilaterally ovariectomized (OVX) to eliminate endogenous ovarian estradiol under ketamine (30 mgr/kg) / xylazine (10 mg/kg) anesthesia. Ovariectomized rats received daily placebo (OVX-C and Sham group), 100µgr/kg 17 β Estradiol (OVX-E group) and 250 µgr/kg Tibolone (OVX-T group) via gavage route for fourteen days. Global cerebral ischemia was accomplished with a modified four vessel occlusion (+VO) Pulsinelli technique. Rats were sacrificed 24 hours after the onset of ischemia. Brains were removed and sectioned into 1 mm slices. The results of this experimental study indicated that endogenous estradiol and exogenously administered 17 β Estradiol protects neurons in hippocampal CA-1 and CA-3 areas in a similar manner against ischemia. Chronic estrogen depletion increased the sensitivity of neurons to ischemic injury and on the other hand endogenous estradiol and exogenously administered 17 β Estradiol acts as a neuroprotective agent in global brain ischemia in female ovariectomized rats. Furthermore, like estrogens, tibolone also attenuates neural damage in hippocampal CA-1 area.

P24

ASTENOZOOSPERMİ OLGULARINDA SEMENDE CANLILIK TESTİ DEĞERLENDİRMEDE EOZİN VE HOS TESTLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

¹Elvan Ok, ²Doğan Özyurt, ³Bülent Gülekli.

¹Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, ²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, ³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi.

Bu çalışmada immotil spermatozoa sayısı %50 'yi geçen astenozoospermi (sperm motilite düşüklüğü) olgularında iki canlılık testinin birbirine üstünlüğü olup olmadığı araştırıldı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Merkezi'ne başvuran toplam 21 erkek çalışma kapsamına alındı. Semen örneği makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirildi. Sperm motilite ve konsantrasyon değerlendirmesi için Makler sayım kamerası kullanıldı. Tüm semen örneklerine eozin canlılık testi ve HOS testi (hypo-osmolar swelling test) birlikte uygulandı. Bir semen örneğinde %75 veya daha fazla boya almayan sperm varlığında eozin testi normal olarak değerlendirildi. Bir semen örneğinde spermlerin %60' ından fazlasında kuyruklarında şişme görüldüğünde ise HOS testi normal olarak kabul edildi 10 olguda her iki testte de normal sonuç alınırken 4 olguda ise anormal sonuç elde edildi. 7 olguda ise HOS testi anormal sonuç verirken, eozin testi normal olarak saptandı. Yapılan binomial (sign test) istatistiksel değerlendirmede testlerin birbirlerine üstünlüğünün olmadığı görüldü (p>0, 05). Canlılık testi olarak HOS testinin, eozin testinden çok farklı sonuçlar vermemesi bu testin hem ekonomik hem de toksik olmaması açısından değer taşımaktadır. Anahtar Kelimeler: astenozoospermi, eozin testi, HOS testi, sperm motilitesi

Tablo.

		Canlılık testi bakılan semen örneği		TOPLAM
		Test sonucu normal	Test sonucu anormal	
Her iki canlılık testi ile paralel sonuç alınanlar	Canlılık Testi Adı	Sayı Yüzde (%)	Sayı Yüzde (%)	Sayı Yüzde (%)
	Eozin Testi	10 71, 42	4 28, 58	14 100
	HOS Testi	10 71, 42	4 28, 58	14 100
Sonuçların uyumsuz olduğu olgular		Sayı Yüzde (%)	Sayı Yüzde (%)	Sayı Yüzde (%)
	Eozin Testi	7 100	0 0	7 100
	HOS Testi	0 0	7 100	7 100

P25

İNSAN SPERM

KRİYOPRESERVASYONU: İKİ KONTAYNER KARŞILAŞTIRILMASI

¹Fulya Aydiner, ²Şule Doğan, ²Müge Kovalı,²Candan Özoğul, ¹Bülent Gülekli.¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi, ²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji ABD.

GİRİŞ: Bu çalışmada Astenozoospermia (sperm motilite düşüklüğü) olguları ile Normozoospermia olguları arasında kriyoprezervasyonda farklı kontayner kullanılarak aralarında konsantrasyon, motilite, morfoloji ve vitalite arasındaki ilişki-
sinin araştırılması amaçlandı.

MATERYAL ve METOD: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Merkezi'ne başvuran toplam 30 erkek (sperm motilite bozukluğu olan 13 olgu ile motilite bozukluğu olmayan 17 erkek) çalışma kapsamına alındı. Semen örneği dondurma öncesinde ve sonrasında makroskobik ve mikroskobik olarak değerlendirildi. Sperm motilite ve konsantrasyon değerlendirmesi için Makler sayım kamerası kullanıldı. Morfolojik değerlendirme STAT III (Wright- Giemsa) boyası ile yapıldı. Vitalite için Eozin kiti kullanıldı. Dondurma işlemi iki farklı kontayner kullanıldı. Sperm dondurulmadan önce ikiye ayrılarak yarısı straw denilen yüksek güvenilirli ince tüpçüklerde diğer yarısı viallerde donduruldu.

BULGULAR: Astenozoospermia ve Normozoospermia olgularında sperm örnekleri arasında konsantrasyon, motilite, morfoloji ve vitalite bakımından gözlenen farklılık istatistiksel olarak da anlamlıdır. İki kontayner arasında sperm sayısı, motilite, morfoloji ve vitalite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Bu çalışmada sperm motilitesinde çözme sonrasında belirgin azalma ve hareketsiz sperm oranında çözme sonrası görülen artış istatistiksel olarak da anlamlıdır. Sperm morfolojisi incelendiğinde normal morfolojiye sahip sperm oranında azalma gözlemlendi. Her iki kontayner ile dondurulup çözülen spermelerde normal morfolojide azalma, kuyruk anomalilerinde belirgin artış dikkati çekti. Bu değişim ise istatistiksel olarak anlamlıdır.

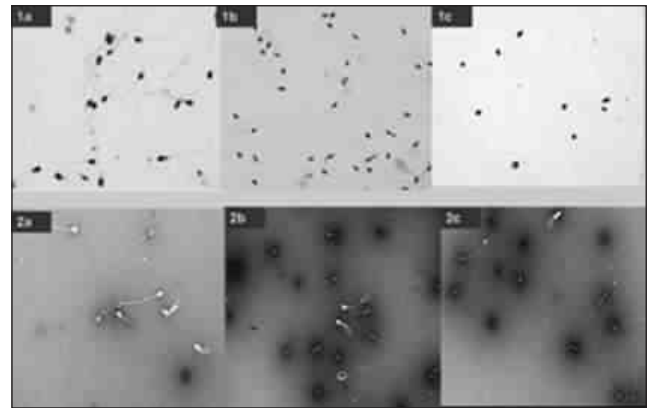
SONUÇ: Dondurma protokollerinin kullanılan kriyoprotektanlar ve saklamada kullanılan kontaynerler hasta profillerine göre adapte edilmesi gerekmektedir. Sperm kriyoprezervasyonda normozoospermia olgularında progresif hareketlilik daha yüksek olduğu için çözme sonrası sonuçlar daha olumludur. Bu yüzden donör programlarında normozoospermia olguları kullanılmaktadır. Bulgular ayrıca ultrastrüktürel olarak da TEM ile de değerlendirmeye devam etmektedir. Sonuçlar daha sonra bildirilecektir.

Tablo.

	SEMEN	VİAL	STRAW	p*	p**	p***
N	30	30	30			
Yaş	32,1 ± 7,2	32,1 ± 7,2	32,1 ± 7,2			
Hacim (ml)	3,4 ± 1,2	0,5 ± 0,0	0,5 ± 0,0	0,00	0,00	0,32
Eosin (%)	32,6 ± 13,4	70,8 ± 8,2	74,9 ± 9,0	0,00	0,00	0,07
Sperm Sayısı (x10 ⁶ ml)	56,3 ± 35,6	19,6 ± 12,8	18,9 ± 11,7	0,00	0,00	0,92
Total Motil Sayı (x10 ⁶ ml)	87,5 ± 75,2	2,2 ± 2,1	2,0 ± 1,8	0,00	0,00	0,62
Hızlı İleri +4 motil (%)	4,4 ± 6,6	1,3 ± 2,9	1,1 ± 2,3	0,10	0,08	0,92
İleri +3 motil (%)	41,2 ± 15,7	21,3 ± 9,8	19,5 ± 10,9	0,00	0,00	0,44
Yerinde +2 motil (%)	16,1 ± 10,2	13,9 ± 9,9	11,5 ± 8,3	0,08	0,53	0,30
Hareketsiz +1 (%)	38,3 ± 15,4	63,5 ± 15,9	67,9 ± 15,6	0,00	0,00	0,33
Normal Morfoloji (%)	4,1 ± 2,3	2,2 ± 1,4	2,4 ± 1,3	0,01	0,00	0,38
Baş Morfolojisi (%)	41,6 ± 10,4	49,0 ± 7,8	52,6 ± 7,1	0,46	0,38	0,76
Akrozomal Defekt (%)	13,1 ± 7,6	15,3 ± 6,1	17,8 ± 7,2	0,05	0,37	0,17
Kuyruk (%)	2,2 ± 5,1	11,2 ± 7,0	12,1 ± 8,4	0,00	0,00	0,65

Not: mean ± SD <.05 p* semen-straw p** semen-vial p*** straw- vial

Farklı kontaynerlerde morfoloji canlılık karşılaştırması



1a- Dondurma öncesi morfoloji 1b- Straw morfoloji 1c- Vial morfoloji 2a- Dondurma öncesi canlılık 2b- straw canlılık 2c- vial canlılık

P26

İNFERTİLİTE HEMŞİRESİNİN ROLLERİNE İLİŞKİN GÖREVLERİ NE OLMALIDIR?

Pınar Figen, Merlinda Tokat, Gözde İşbir, Samiye Mete.

Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu.

Bu bildiri; Tüm dünyada hızla gelişen infertilite hemşireliğinin görev ve sorumluluklarını hemşireliğin rolleri bağlamında inceleyerek, ülkemizdeki infertilite hemşireliğinin gelişimine ışık tutmayı amaçlamaktadır. Bakım verici rolü: İnfertiliteye ilişkin anatomi, fizyoloji, farmakoloji ve girişimlere ilişkin bilgiye sahiptir. Yapılan işlemler için (İnseminasyon, OPU vb.) fizik koşulları hazırlar ve hastanın bakımını yönetir ilaçları güvenli bir şekilde uygular. Tedavi ve bakıma ilişkin risk faktörlerini saptar. Çiftlerin mahremiyetini korur, otonomisine saygılı davranır. Çiftlere duygusal destek sağlar. Cinsel sorunlara neden olabilecek faktörleri (depresyon, tedavinin yan etkisi) saptar ve cinselliğe ilişkin sorun olup olmadığını değerlendirir. Eğitici/Danışmanlık Rolü: Çiftlerin eğitim gereksinimini belirler. Çiftlere ilaçların gü-

venli kullanımı, uygulanabilecek tedavi yöntemleri (IUI, IVF vb.) konusunda bilgi verir. Oluşabilecek riskli durumların (ör: OHSS) erken tanınması için çiftleri bilinçlendirir Sağlıklı cinsel yaşam sürdürme konusunda danışmanlık yapar. Çiftlerin tedavinin olumlu ve olumsuz sonuçları ile baş edebilmeleri için, uygun baş etme stratejileri geliştirmelerini sağlar. Ailenin diğer üyelerinin çiftlere uygun yaklaşımda bulunmaları konusunda danışmanlık yapar. Sosyal destek gruplarına katılımlarını sağlar. Ekip üyelerinin eğitim gereksinimlerini belirler ve eğitim verir. Yönetici rolü: Kurumun fırsatları ve eksiklerinin farkında olur. Ekibin infertiliteye yönelik dernek/ birliklere katılımını destekler. Kendisini sürekli geliştirerek meslektaşlarına rol model olur. Kliniğin fiziksel ortamını uygun biçimde düzenler (gebe polikliniğinden ayrı bir yerde hizmet verilmesi gibi). Tüm personelin görev tanımları ve iş akışlarının yapılmasını sağlar. Yasal değişiklikler için stratejiler hazırlar (örn; folikül dondurulup saklanması). Ulusal ve uluslararası iletişim ağları kurar. Hizmetlerin yeterliliğini denetler. Hizmet içi eğitim programları hazırlar. Ekip üyelerinin gelişimlerini sağlayacak programlara katılımlarını motive eder. Personelin gelişimi için uzman desteği sağlar. İşbirlikçi Rolü: Bakımın en üst standartlara ulaşabilmesi için ekip içi işbirliğini ve bilgi paylaşımını sağlar. Meslektaşlarına geribildirim verir Ulusal ve uluslararası düzeyde infertilite hemşireleri ve kuruluşları ile iletişime geçer Gerektiğinde çiftleri ekip dışından profesyonel yardım almaya yönlendirir. Uzman rolü: Literatürü takip eder ve araştırmalar, yürütür ve sonuçlarını paylaşır. Kanıta dayalı gelişmeleri takip eder, yenilikleri kurumunda uygular. Ekibin eğitiminde rol alır. Hasta savunuculuğu rolü: Infertiliteyle ilgili yasaları bilir ve uygun davranır. Çiftlerin haklarını bilmesini sağlar ve haklarını aramalarına yardım eder. Yasal değişikliklerin yapılması için lobicilik yapar. Çiftlerin her türlü girişimi anlamalarını ve tüm ayrıntıları bilerek karar verdiklerini sağlar.

P27

İNFERTİLİTE DANIŞMANLIĞI NEDİR? NASIL OLMALIDIR?

Kerziban Yenal, Merlinda Tokat, Pınar Figen.

Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu.

İnfertilite danışmanlığı; girişim, tedavi ve tedavinin olumlu yada olumsuz sonuçları karşısında çiftlerin baş etmelerini ve bilinçlendirilmelerini sağlayarak, kendi düşünce, seçim ve kararlarını oluşturabilmelerine yardımcı olunmasıdır. İnfertilite danışmanlığının hedefleri; işlem öncesi, sırası ve sonrasında bilgilendirmek, çiftlerin karar vermesini kolaylaştırmak, bireylerin olumsuz duygularını paylaşmalarını sağlamak, tedavi sonucuyla baş etmelerine yardım etmek, tedavi başarısını arttırmak, klinik çalışanlarının eğitimini sağlamaktır. İnfertilite danışmanının özellikleri neler olmalıdır; Danışman, psikososyal bilimlere veya danışmanlık alanında master eğitimi almalı ve infertilite alanında çalışmış olmalıdır. Önerilen meslek grupları; psikiyatrist, psikiyatri hemşiresi, psikolog, sosyal hizmet uzmanı ve evlilik/aile terapisidir. İnfertilite danışmanlığının tipleri; Eğitim danışmanlığı, ilaç tedavisine yönelik danışmanlık, etik danışmanlık, stres ve anksiyete danışmanlığı, kriz danışmanlığı, evlilik ve cinsel danışmanlık, tedaviyi sonlandırma danışmanlığı, dönör/alıcı danışmanlığı vb. Dünya'da İnfertilite Danışmanlığı; Dünyada infertilite danışmanının özelliklerini belirleyen British Infertility Counselling Association (BICA), Australian and New Zealand Infertility Counsellors Association (ANZICA) ve European Society for Human Reproduction & Embryology (ESHRE) gibi birlikler

bulunmaktadır. Bu birlikler infertilite danışmanı standartlarını belirlenmesinin yanı sıra rehber oluşturma, workshop düzenlenmesi gibi faaliyetler yürütmektedir. Bazı Ülkelerden Örnekler; Avustralya: İnfertilite danışmanlığı zorunlu bir hizmettir. Danışmanlar ANZICA'a üye olmak ve bu birlikten danışmanlık yetkisi almak zorundadır. Ekibin bir üyesi olarak hem kliniklerde hem de klinik dışında danışmanlık hizmeti verebilirler. Yeni Zelanda: Danışmanlık hizmeti, tüm infertilite kliniklerinde bulunmaktadır ancak, hizmeti almak zorunlu değildir. İnfertilite danışmanı olabilmek için, ANZICA'a üye olmak gerekmektedir. Bireyler tedavi görmedikleri kliniklere de danışmanlık için başvurabilmektedir. Danışmanlar ANZICA'nın belirlediği minimum danışmanlık standartlarına sahip olmalıdır. Amerika: İnfertilite danışmanların görevleri Amerikan Üreme Tıp Birliği ve Ruh Sağlığı Profesyonel grup tarafından tanımlanmıştır. Bu kurumun bir çok standardı vardır fakat her klinik bu standartları kabul edip etmeyeceğini kendi karar vermektedir. Türkiye: Ülkemizde infertilite ve yardımcı üreme teknikleri ile ilgili çeşitli dernekler ve vakıflar bulunmaktadır. Ancak infertilite danışmanlığına özgü dernek veya birlikler bulunmamaktadır. Bunun yanında infertilite danışmanlığına özgü standartlar belirlenmemiştir. Yapılandırılmış bir danışmanlık eğitimi, eğitim programları ve danışmanların yeterliliğini onaylayan yasal bir kuruluş yoktur. İnfertilite tedavi yöntemleri ve teknolojiye verilen önem kadar danışmanlık hizmetlerine de önem verilmesi ve yapılandırılması gereklidir.

P28

OLİGOSPERMİK VE KRİTOSPERMİK OLGULARDA SPERM SELEKSİYONUNUN ICSI SONUÇLARINA ETKİSİ

¹Tülay İrez, ¹Semih Kaleli, ¹Levent Şentürk, ¹Engin Oral, ¹Pelin Öçal, ¹Tamer Erel, ¹İsmail Çepni, ¹Naciye Erol, ¹Hülya Şenol, ¹Ayhan Bilir, ²Baha Oral, ³Rojda Budak, ¹Sezai Şahmay.

¹Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Ünitesi, ²İsparta Süleyman Demirel Üniversitesi, ³Diyarbakır Göğüs Hastalıkları Hastanesi.

Amaç: Bu çalışmanın amacı oligospermik ve kriptospermik olgularda morfolojik ve fizyolojik sperm seleksiyonunun embriyo gelişimi, kalitesi ve gebelik sonuçlarına etkisinin retrospektif olarak incelemektir.

Materyal ve Metod: Sadece erkek faktörlü olgular ve açıklanamayan infertilite grubu çalışmaya alınmış, kadın yaşı <38 olarak sınırlanmıştır. Oligospermik grup sperm konsantrasyonuna göre 5-20 mil/ml (n=74) ve <5 mil/ml (n=40) olarak ikiye ayrılmıştır. 31 kriptospermik olgu ile 40 kontrol olgusu ile birlikte toplam 185 olgu bulunmaktadır. Sperm seleksiyonu morfolojik ve fizyolojik olarak en iyi spermilerin ayrılması ile gerçekleştirilmiş ve gruplar sperm seleksiyonu yapılmış veya yapılmamış olguları içermektedir.

Bulgular: Gebelik oranları seleksiyon yapılmış ve yapılmamış gruplarda, normospermik grupta %50, %26.9, Oligospermik grup I de % 45.4, %26.9, oligospermik grup II de % 40, %10 ve kriptospermik grupta %29.4 ve 14.3 olarak bulunmuştur. Grade I, 6-8 hücreli embriyo oranları kriptospermik olgularda diğer gruplara oranla düşük bulunmuştur. Her çalışma grubu sperm seleksiyonu yapılmayan gruplar ile kıyaslandığında istatistiki olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek gebelik

oranları bulunmuştur ($P>0.05$). Bu sonuç olgu sayılarının yeterli olması nedeni ile alındığı düşünülmektedir.

Sonuç: Sperm seleksiyonu ile oligospermik ve kriptospermik olgularda kabul edilebilir gebelik oranları elde edilebileceği anlaşılmaktadır.

Tablo.

Gruplar	Gebelik oranı	
	sperm seçimi (+)	sperm seçimi (-)
Normospermik kontrol	7/14 %50.0	7/26 %26.9 *
Oligospermi		
0-4.9 milyon/ml	8/20 %40.0	2/20 %10.0 **
5-20 milyon/ml	10/22 %45.4	14/52 %26.9 ***
Kriptospermi	5/17 %29.4	2/14 %14.3 ****

* $\chi^2:0.98$, $p>0.05$ ** $\chi^2:2.92$, $p>0.05$ *** $\chi^2:1.17$, $p>0.05$ **** $\chi^2:0.64$, $p>0.05$

P29

HERLYN-WERNER-WUNDERLICH SENDROMU: OLGU SUNUMU

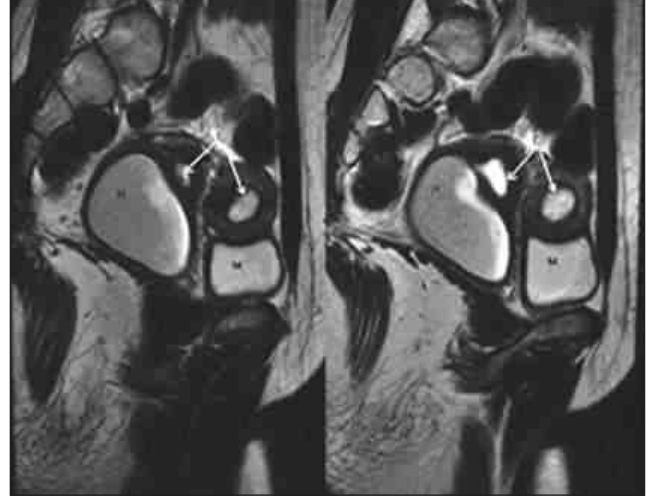
Ali Kolusarı, Mertihan Kurdoğlu, Ertan Adalı, Recep Yıldızhan, Cengiz Yıldız, Güler Şahin, Mansur Kamacı.

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı.

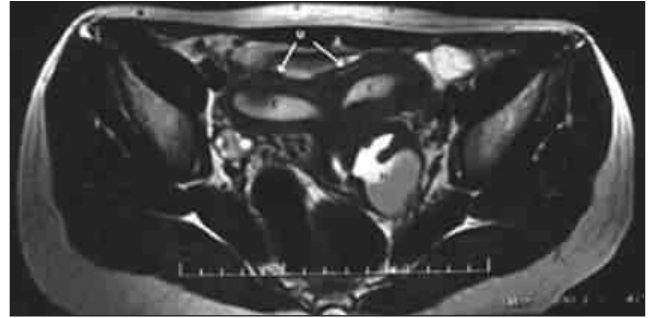
Giriş: Herlyn-Werner-Wunderlich Sendromu; uterus didelfis, tek taraflı kör sonuçlanmış vajen ve aynı taraflı böbrek yokluğu ile karakterize çok nadir görülen konjenital bir anomalidir. Genellikle menarşi takip eden adolesan döneminde tanı konulmaktadır. Hemivajina atrezisi unilateral hematokolpos, hematometra ve bazen hematosalpinkse neden olmaktadır. Progresif abdominal ağrı üriner ve gastrointestinal sistem semptomlarıyla ilişkili olabilir. Biz, bu sendromda belirtilen tipik özellikleri gösteren bir olgumuzu sunuyoruz.

Olgu: 14 yaşında bekar hasta yaklaşık 7-8 aydır olan karın ağrısı şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Adet görmekte olan hastanın yapılan abdomino-pelvik magnetik rezonans görüntülemesinde uterus didelfis, vajenin sadece bir yarısında gözlenen hematokolpos ve aynı taraflı böbrek yokluğu tespit edildi. Bu bulgularla Herlyn-Werner-Wunderlich sendromu tanısı alan hastaya vajinal septum rezeksiyonu planlandı. Ancak meydana gelebilecek tüm komplikasyonlar açıkça anlatılmasına rağmen hasta ve ebeveynleri operasyonu kabul etmedi.

Sonuç: Herlyn-Werner-Wunderlich Sendromu, Müllerian kanalın çok nadir görülen anomalilerinden biridir ve çok iyi bir prognoza sahiptir. Kesin tanının konulmasında magnetik rezonans görüntülemeyi yararlanılmalıdır. Hastanın semptomlarının geçirilmesi ve reproduktif fonksiyonlarının devamı için tedavide yaygın olarak kör sonuçlanmış vajinal septumun eksizyonu yapılmaktadır. Erken tanı ve tedavi, kryptomenoreye bağlı gelişen komplikasyonları engellemektedir.



Resim 1. T2 A sagittal planda pelvik MRG'de dilate hemihematokolpos ile uyumlu görünüm izlenmektedir. Oklar her iki endometrial kaviteyi göstermektedir (E); H= dilate hemivajinal lümen; M= Mesane



Resim 2. T2 A aksiyel planda pelvik MRG'de uterus didelfis görünümü izlenmektedir. Dilate hemivajende birikmiş menstrüel kanamaya ait görünüm izlenmektedir (hemihematokolpos). U=uterus; E= Endometrial kavite; H= dilate hemivajinal lümen.

P30

İNFERTİL ÇİFTLERDE, ÖFKE VE BAŞ ETME STRATEJİLERİ

¹Nuray Kaya, ¹Feray Yücesoy, ²Umut Seyfioğlu, ¹Fatmana Özkan, ¹Erol Tavmergen.

¹Ege Üniversitesi Kısırlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı.

Giriş: Sosyal, kültürel ve ekonomik yönleri olan infertilite, tıbbi ve psikolojik sorunları da beraberinde getirmektedir. Çiftlerin infertil olduklarını öğrenmeleri ile birlikte gözlenen ilk tepki şaşkınlık ve öfkedir. Bu durumu kendini özürle ya da yetersiz hissetme izleyebilmektedir. İnfertiliteye yönelik anlamlı bir açıklama arayışı ile ilgili çabaları kişileri kendini yada eşini suçlamaya yönlendirebilir. Diğerlerinin karşısında eksiklik duygusu kişiyi boyun eğici ve pasif-agresif baş etme biçimlerine yönlendirebilir. Bazen öfke tedavi ekibine yönelebilmektedir ya da bastırılmış öfkeyi kişi içe yönlendirmektedir. Bu öfke kişilerde anksiyete, depresyon yada somatizasyon şeklinde de kendini gösterebilir.

Çalışmanın Amacı: Bu çalışmada infertil çiftlerin öfkeleri ve baş etme biçimleri ile ilişkili sosyal davranışlarının fertil çiftlerden farklılaşma gösterip göstermediği araştırılmıştır.

Yöntem: Bu amaçla Spielberger Sürekli Öfke ve Öfke İfade Tarzı Ölçeği (SÖÖİT), Boyun Eğici Davranışlar Ölçeği, Öğrenilmiş Güçlülük Ölçeği kullanılmıştır. Araştırmanın örneklemi Ege Üniversitesi Kısırlık Araştırma ve Uygulama merkezine

infertilite nedeniyle başvuran 49 kadın, 34 erkek toplam 83 infertil çift oluşturmuştur. Kontrol örneklemini de bu çiftlerle benzer özellikler gösteren en az 1 çocuk sahibi 45 kadın, 32 erkek fertil çift oluşturmuştur. Uygulamalar ilk başvuru anında, gönüllülük ilkesine göre yapılmıştır.

Bulgular: Elde edilen sonuçlara göre, infertil kadınların fertil kadınlardan daha boyun eğici davrandıkları saptanmıştır. İnfertil kadınlar ile infertil erkekler arasında boyun eğici davranışa göre anlamlı fark yoktur. Bu durum infertilitenin her iki cinsiyet içinde benzer etkiler yarattığını düşündürmüştür. İnfertil kadınlarda eğitimin artmasıyla, boyun eğici davranma eğilimi azaltılmaktadır. Hem infertil hem de fertil kadınlarda çalışmayan kadınların daha boyun eğici davrandıkları saptanmıştır. Erkeklerde infertil ve fertil erkekler arasında ki boyun eğici davranma özelliğine bakıldığında, eğitim ve çalışma hayatının farklılıklar yarattığı bulunmuştur. Fertil erkeklerde işçilerin memurlardan daha çok boyun eğici davrandıkları görüldürken bu bulgu infertil erkeklerde görülmemiştir. İnfertil kadınlarda öfke ile ilişkili bulgulara bakıldığında, fertil kadınlardan farklılaşmadıkları, ancak öfkeyi daha çok içe yönelik öfke şeklinde yaşadıkları bulunmuştur. Bunun sonucu olarak daha çok öfkelerini kontrol etmeye çalıştıkları ve boyun eğici davrandıkları bulunmuştur. İnfertil erkekler de infertil kadınlara benzer biçimde öfkeyi içe yönlendirmekte ve daha boyun eğici davranmaktadır.

P31

İNFERTİL ÇİFTLERİN, PSİKOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN GEBELİK İLE İLİŞKİSİ

¹Nuray Kaya, ²Umut Seyfioğlu,

¹Ege Nazan Tavmergen Göker.

¹Ege Üniversitesi Kısırlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı.

Giriş: Çocuksuzluk, bireysel bir sorun olmaktan çok çiftlerin ortak sahip olduğu bir yaşam krizidir. Başa çıkılması ve kabul edilmesi zor bir durumdur ve sosyal boyutlarda da sorunlar yaratmaktadır. İnfertilite ile duygudurum arasında karşılıklı bir etkileşim vardır. Uzun süren infertilite ve tedavisi, psikolojik ve psikiyatrik bozukluklara neden olabilirken, çiftlerin psikolojik durumlarının da infertilite ve tedavisi üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir.

AMAÇ: Ege Üniversitesi Rektörlüğü Kısırlık Araştırma ve Uygulama Merkezinde 1988 yılından bu yana psikolojik destek hizmeti verilmektedir. Ayrıca çiftlerin psikolojik özelliklerini tanımlamak amacıyla değişik çalışmalar yürütülmektedir. Bu çalışmada, 1999 yılından bu yana uygulanmış olan psikolojik değerlendirme ölçekleri aracılığı ile, infertil çiftlerin psikolojik özellikleri, hormon düzeyleri ve sperm kaliteleri ile gebe kalma arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Yöntem: Psikolojik veriler çiftlerin Ege Üniversitesi Rektörlüğü Kısırlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne başvurdıkları ilk gün, bireysel psikolojik görüşme sonrasında envanterler uygulanarak elde edilmiştir. Uygulamalar 10 yıllık süre boyunca aynı psikolog tarafından gerçekleştirilmiştir. Hasta dosyaları geriye dönük olarak taranmıştır. 212 kadın, 212 erkek toplam 424 infertil çift çalışmanın örneklemini oluşturmuştur.

Bulgular: İnfertil kadınlarda; depresyon, kaygı ve somatizasyon puanları ile, hormon düzeyleri, yumurta sayısı ve transfer edilen embriyo sayısı ile gebe kalma arasında istatis-

tiksel bir anlamlılık saptanmamıştır. Çalışan infertil kadınların çalışmayanlara göre daha çok psikolojik tedavi aldıkları saptanmıştır ($X^2_{24.63} p<.03$). Bu bulgu eğitimden bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. Gebe kalan kadınların daha fazla arkadaş desteği algıladıkları saptanmıştır ($F: 6.01 p<.018$). İnfertil erkeklerde, depresyon düzeyi ve sperm sayısı arasındaki ilişki araştırılmış, depresyon düzeyinin artması ile sperm sayısının azaldığı görülmüştür ($r = -.257, p<.05$).

Sonuç: İnfertil kadınlar arkadaş desteğini daha fazla hissetmektedir. Bu durum aile ile paylaşılabilen duyguların arkadaşlarla paylaşılabilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Bu bulgu infertil kadınlar arasında kendi kendine yardım gruplarının oluşturulmasının gerekli olduğunu düşündürmüştür. Depresyon erkeklerde sperm sayısını olumsuz etkilememektedir.

P32

FERTİL VE İNFERTİL TÜRK ERKEKLERİNDE FSH RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMİ

¹Sena Aydos, ¹Mehmet Taşpınar,

¹Onur Şakiragaoglu, ¹Asuman Sunguroğlu, ²Kaan Aydos.

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,

²Ankara Üniversitesi, Üreme Sağlığı Araştırma Merkezi.

Giriş: Gamet oluşumu FSH ve LH 'ın gonadlar üzerindeki etkilerine bağlıdır. FSH erkekte, Sertoli hücrelerinin sayısını, fonksiyonunu, normal spermatogenezin indüksiyonunu, kalite ve kantitesini belirler. FSH "G-protein-coupled" reseptör ailesinin bir üyesi olan spesifik bir reseptöre (FSHR) bağlanarak iş görür. Kadınlarda, FSH reseptör geninin (FSHR) tek nükleotid polimorfizmlerinin (single nucleotide polymorphisms, SNP) FSH konsantrasyonunu ve FSHR'ın FSH'a duyarlılığını etkilediği saptanmışken erkekte değişik toplumlar arasında yapılan az sayıdaki çalışmada elde edilen farklı sonuçlar nedeniyle durum tam açıklığa kavuşmamıştır. Biz bu çalışmada Türk toplumunda FSHR -29. pozisyonundaki SNP'yi infertil ve fertil erkeklerde incelemeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Bu çalışmaya 67 idiopatik infertilite tanısı almış erkek ve 56 sağlıklı fertil erkek dahil edilmiştir. Polimorfizmlerin genotiplendirilmesinde Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) metodları kullanılmıştır. Türk populasyonunda, FSHR gen polimorfizmi ve infertilite riski arasındaki ilişki, Ki kare testi yapılarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: FSHR GG, GA ve AA genotip oranları, kontrol grubunda sırasıyla %35.7, %50.0 ve %14.3 şeklinde saptanırken, hasta grubunda bu oranlar %43.3 GG, %44.8 GA, %11.9 AA olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında FSHR genotipi dağılımı açısından ($p=0.689$) ve alel dağılımı açısından bir fark yoktur ($p=0.421$). Hasta grubunda yer alan bireylere ait FSH düzeyleri ve sperm parametreleriyle FSHR genotipi arasında da her hangi bir fark saptanmamıştır. Tartışma: Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar, FSHR promotör bölge (pozisyon -29) polimorfizmi ile erkek infertilitesi arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığını göstermektedir. Bulgularımız diğer toplumlar arasında yapılan çalışmaların bulgularıyla uyum göstermektedir. Bu çalışma Türk toplumunda erkek infertilitesi ile FSHR gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi analiz eden ilk çalışma olması bakımından önemlidir.

P33**THE USE OF IN VITRO OOCYTE MATURATION IN PATIENTS WITH OF PREVIOUS TOTAL MATURATION ARREST WITH IVF: CASE REPORT**

¹Bülent Gülekli, ¹Fulya Aydinler, ¹Fulya Karagöz Akın, ¹Seda Özbal, ²Müge Kovalı, ²Şule Doğan, ¹Şafak Olgan.

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi, ²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı

Objective: To investigate whether invitro maturation of immature oocytes from unstimulated cycles is an alternative treatment option for women with repeated maturation arrest after stimulation for IVF.

Design: Prospective study with patients as own controls Interventions: IVM: Immature oocytes were aspirated transvaginally from ovarian antral follicles during a spontaneous menstrual cycle. Oocytes were cultured to obtain maturity.

Main outcome measures: Number of mature oocytes, produced embryos and achieved pregnancies.

Results: Two patients, whose previous cycles of IVF-ICSI were done at other centers, admitted to our IVF unit for in vitro maturation (IVM) of immature oocytes. First patient had three IVF / ICSI cycles at different centers. In the first ICSI trial, 30 oocytes retrieved and cycle ended with total fertilization failure because of maturation arrest. In the second trial, 27 oocytes retrieved resulted in one fertilization but no conception occurred. 37 oocytes retrieved in the last trial but they were not transferred because of the maturation arrest. The second patient with history of 4 IVF failures, due to maturation arrest, admitted to our unit. Six immature oocytes were collected from the first patient in Dokuz Eylül University IVF Center one of the oocytes reached MII stage but embryo transfer was not done because of fertilization failure. Similarly, seven immature oocytes were collected (1 GV, 6 MI) from the second patient. No further procedures were done due to maturation arrest.

Conclusion: There is a debate continues about the further treatment options for patients with repeated maturation arrest after stimulation of ovaries for IVF. In vitro maturation of immature oocytes without any stimulation seems not be an alternative treatment option for the patients with previous maturation arrest. Future studies need to be conducted on a larger sample of subjects to attain more definite results.

P34**WHAT SHOULD BE THE CHOICE OF TREATMENT FOR ENDOMETRIAL THICKNESS IN CONTROLLED OVARIAN HYPERSTIMULATION (COH): AGONIST OR ANTAGONIST?**

Nur Dokuzeylül, Semra Kahraman.

Memorial Hospital IVF Center.

Despite the improvements in assisted reproductive technologies (ART), our knowledge about the implantation phase

of IVF is not clear. Undoubtedly the endometrium plays an essential role in this process. The thickened endometrium is the source of nourishment for an implanting embryo during its few weeks, until the placenta develops. The aim of this study is to compare the effects of using GnRH agonists and antagonists on endometrial thickness and their clinical results. Materials & methods: Cycles of ART conducted between January 2005 and September 2007 at Memorial IVF center were reviewed retrospectively. 723 consecutive cycles were evaluated, 421 in the agonist group and 302 in the antagonist group. The agonist group underwent standard long GnRH agonist protocol. In the other group multidose flexible antagonist protocol was used. Follicular development and endometrial thickness were measured by transvaginal ultrasonography. In this study, young (<38 years old) patients with FSH values less than 10 IU/ml, and in one of their first two IVF attempts were examined. There was no severe male factor in both groups. Also only patients who underwent day-3 transfer of at least one top-quality embryo were selected for this study. Cycles in which embryos were biopsied for preimplantation genetic diagnosis (PGD) and cycles using cryopreserved embryos were excluded from this study. The results are presented as mean ± standard deviation. Differences in variables between the COH groups were statistically analysed with student t test and x2 test as appropriate. A p value of .05 considered to be significant. Results: Both the agonist and antagonist groups were comparable with regards to mean age, mean FSH values and BMI. The mean total dose of gonadotropins required for coh, the mean duration of stimulation period and the mean value of serum estradiol level on the day of trigger of oocyte maturation was significantly higher in the agonist group compared with the antagonist group ($p < 0.05$). The progesterone values were similar between two groups ($p \geq 0.05$). There were significant differences in the mean number of oocytes (14.78 ± 6.02 versus 10.41 ± 5.143 $p < 0.001$) and metaphase II oocytes (12.90 ± 5.30 versus 8.82 ± 4.16 $p < 0.001$). However the mean number of fertilised oocytes and the mean number of transferred embryos were similar between two groups. Moreover, patients in the agonist group achieved a significantly higher endometrial thickness on the day of hCG administration compared with the antagonist group (11.55 ± 2.17 versus 11.20 ± 2.09 , respectively; $p < 0.05$). The clinical pregnancy rates between two groups was similar (%60 and %63). In conclusion, although the endometrial thickness was found significantly different between two groups, the pregnancy rates was similar regardless of protocol used. We therefore recommend that you can use safely both protocols for standard group of patients in art cycles.

P35**ENDOMETRIOMALI İNFERTİL KADINLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE OVARIAN STİMÜLASYONA CEVABI**

¹Hakan Kıran, ¹Ayhan Coşkun, ²M. Turan Çetin, ³Mustafa Kaplanoğlu.

¹K.S.Ü. Tıp Fak., ²Kadın Sağlığı ve Tüp Bebek Merkezi, ³Siirt Devlet Hastanesi.

Amaç: İnfertilite öyküsü olan endometriomali kadınların klinik özelliklerinin ve in vitro fertilizasyon (IVF) tedavisi esnasındaki ovarian stimülasyona cevaplarının araştırılması.

Yöntem: Merkezimize infertilite yakınması nedeniyle müraacaat eden 2023 kadın retrospektif olarak değerlendirildi. Endometriomasi olan ve IVF tedavisine alınan toplam 29 kadın çalışmaya dahil edildi. Endometrioma tanısı, transvaginal ultrasonografik muayenede overde içerisinde yaygın düşük dansiteli ekolar bulunduran kistik kitlelerin görülmesi ile konuldu. Kontrollü ovarian hiperstimülasyon amacıyla, hastalara agonist mini doz uzun protokol veya multi doz antagonist protokol uygulandı.

Sonuçlar: İnfertil kadınlarda endometrioma görülme oranı %1.4 olarak bulundu. Kadınların yaşları 24 ile 45 arasında ve infertilite süreleri 12 ile 216 ay arasında değişmekte idi. Olguların %24'ünde endometrioma bilateral idi. Ortalama endometrioma çapları sağ over için 26.2 ± 7.3 mm. ve sol over için 23.2 ± 6.1 mm. idi. Oosit toplama işlemi sonrası elde edilen ortalama oosit sayısı 12.4 ± 8.3 ve metafaz II oosit sayısı 8.6 ± 6.1 idi.

Yorum: IVF tedavisine alınan endometriomali kadınların büyük bölümünde ovarian stimülasyona iyi cevap aldık. Endometriomaların ovarian rezervi ileri derecede azaltmadığını saptadık. Fakat ovarian rezervin endometrioma boyutları, bilateralite, geçirilmiş cerrahi, rekürrens ve hasta yaşı gibi değişkenlerden etkilendiği unutulmamalıdır. Endometriomaların ovarian stimülasyona ve over rezervine olan etkilerini ortaya çıkarmak için, daha geniş vaka serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo.

Hasta yaşı (yıl $\pm$ SD)	32.3 ± 4.4
İnfertilite süresi (ay $\pm$ SD)	60 ± 49.8
FSH (mIU/mL)	8 ± 4.6
E2 (pg/mL)	43.4 ± 21
Endometrium kalınlığı (mm.)	4.7 ± 3.7
Endometrioma çapı (mm.)	
Sağ over	26.2 ± 7.3
Sol over	23.2 ± 6.1
Oosit sayısı (n)	12.4 ± 8.3
Metafaz II oosit sayısı (n)	8.6 ± 6.1

P36**İNFERTİL OLGULARDA TANISAL LAPAROSKOPI SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Aslı Göker Tamay, Yasemin Yıldırım, Afşin Turhan, Tevfik Güvenal

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Manisa.

Amaç: İnfertil olgularda tanısal laparoskopi sonuçlarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: 2005-2007 yılları arasında Celal Bayar Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına başvuran ve tanısal laparoskopi yapılan 69 olgu çalışmaya alındı. Olguların yaşları, infertilite tipleri, infertilite süreleri, histerosalpingografi ve laparoskopi sonuçları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan toplam 69 infertil olgunun 59 (%85.5) 'u primer, 10 (%14.5) 'u ise sekonder infertil olgular idi. Yaş ortalamaları 31.6 ± 5.6 olan olguların infertilite süreleri ise 5.7 ± 3.6 yıl (2-14 yıl) idi. Tanısal laparoskopide olguların 36 (%52.2) de herhangi bir patoloji bulunamazken, 13 (%18.8) de adezyon, 12 (%17.4) de endometriozis, 3 olguda (%4.3) myoma uteri, 2 (%2.9) olguda uterin anomali ve 3 olguda da (%4.3) pelvik enfeksiyon saptandı. Kırk olguda (%58) tubalar açık, 19 olguda (%27.5) tek tüp kapalı ve 10 (%14.5) olguda ise bilateral olarak tüplerin kapalı olduğu saptandı. Primer ve sekonder infertil olgular arasında tubal açıklık oranı ve pelvik patolojiler açısından fark bulunmadı. Laparoskopide endometriozis ve adezyonlar en sık karşılaşılan patolojileri oluşturmakta idi. Histerosalpingografi ile laparoskopi sonuçları tubal açıklık açısından korelasyon göstermemekte idi.

Sonuç: İnfertil olgularda tanısal laparoskopi kararına HSG bulguları yanında klinik özelliklere göre karar verilmelidir. Bu konuda daha geniş serileri içeren çalışmalara gereksinim vardır.

P37**BIOETHICS IN MATERNITY RESEARCH**

SH. Djalalinia, N. Peikari

MSc, Researchers, Under Secretary for Research & Technology MOHME of IRAN

When a woman is pregnant, in labor, or breastfeeding agrees to take part in research, she is consenting for two people, herself and her child there for special consideration, should be given by researchers and ethics committees to research on this group.

According to pregnant women research protocol, there should be on extended two stage information and consent process. Women should be given information well in advance of being asked for their consent to participate. Informed consent should be sought as close to randomization/ treatment as possible.

Consequently, to inform complete and exact information among; exceptional circumstances; informed consent or refusal; written information to keep; contacts, objectives; di-

agnostic or treatmental procedures; conditions of baby, the right to see the results; ethics, ... are the most important elements that should be considered as moral and ethical rights of pregnant research participants.

P38

CHARACTERISTICS OF INFERTILE COUPLES WHO ATTEND THE EGE UNIVERSITY INFERTILITY RESEARCH AND TREATMENT CENTER-İZMİR

¹Nimet İşler, ¹Gülnaz Şahin, ¹Ayşin Akdoğan, ²Ömer Karaca, ¹Cüneyt Barut, ¹Ege Nazan Tavmergen Göker, ¹Rafael Levi, ¹Erol Tavmergen
¹Ege University, Family Planning Research and Treatment Center, İzmir, ²Ege University, Cancer Research Center, İzmir

Objective: To examine the demographic variables of age, region and duration time since application of infertile couples who attend our clinic in the last 10 years. Distribution of IVF indications was also analyzed.

Material and Methods: A retrospective analysis of computer based case records of infertile patients registered for investigation and treatment to our center between January 1997- February 2008 was done. For the last three years, indications of the IVF patients were analyzed.

Results: A totally 6463 patients registered for assisted reproductive techniques were analyzed. 80% of patients were coming from the Aegean region and 10% was from Marmara region, 1% was coming from outside of Turkey. It was surprising that 48% patients were originating from outside of the city of İzmir. The analysis of patient distribution showed increasing number of couples who are seeking for infertility treatment throughout by the years. The highest request was in 2006 and 2007 (14.5%, 17, 1 %, respectively). The age of female partner distribution was also analyzed. The highest percentage on age group was 30 to 39 years (53.8%); followed by 20 to 29 years of age (39, 7%). When the age groups were subanalyzed by a 5 years of range; most patients were on 30-34 years of age group (32.2%). The number of female partner's ≥ 35 years of age was increasing by year.

A total of 2006 patients had IVF indications in the time between 2005-2008. The frequency of indications were; 52.9 % male, 22.4 % idiopathic, 21.8% female and 2.9% have male and female factor together. In the subanalysis of female factor, the most frequent indication was tuboperitoneal factor (45.5%). The second indication was advanced female age (33.8%). In the male group 44.5 % of the patients were azoospermic.

Conclusions: In our infertile population the most frequent IVF indication was male factor with azoospermia. It is concluded that there is growing number of infertile population in our region and male infertility is a significant health problem.

P39

DOES BMI AFFECT THE PREGNANCY OUTCOME AFTER IN VITRO FERTILIZATION-ET TREATMENT?

Gülnaz Şahin, Ayşin Akdoğan, Nurten Bulut, Cüneyt Barut, Özlem Şengel, Ege Nazan Tavmergen Göker, Rafael Levi, Erol Tavmergen
Ege University, Family Planning Research and Treatment Center, İzmir

Objective: The aim of this study was to investigate the effect of BMI on pregnancy outcomes after fresh ET on ICSI cycles

Material and Methods: Analysis was carried out on 277 patients with their ICSI-fresh ET cycles. The data collected prospectively during March 2006 to January 2008 and analyzed retrospectively. Embryo transfers were carried out on day 2 or day 3 and all patients had 3 embryos transferred. Patients' weight and height were established prior to treatment. IVF/ICSI treatment was started using either a long or an antagonist protocol. Patients were divided into 3 groups based on BMI's as following; group 1 (<24 , 9), group 2 (25-29, 9) and group 3 (> 30). The main outcome measures were pregnancy rate, implantation rate, clinical pregnancy rates and ongoing pregnancies.

Results: A total of 277 patients were analyzed. The mean patient age was; $30, 7 \pm 4, 7$ (min: 21- max: 42), mean BMI was; $25, 2 \pm 4, 8$ (min: 16, 6- max: 40, 5), mean FSH was; $5, 7 \pm 2, 4$ (min: 0, 5-max: 15). IVF indications were as following; 56, 3 % male factor, 26, 7% idiopathic, 10, 8% tuboperitoneal, 6, 1% ovulatory factor. 68, 2 % of cycles were antagonist and 31, 8 % cycle were long agonist protocol. There were no differences in age, distribution of indications, basal FSH levels, protocols, transferred embryos between groups. Although the pregnancy rates were higher in group 1 (48.7%) than group 2 and 3 (40%, 31.6%, respectively) there was no statistically significant correlation between BMI and implantation rates, pregnancy rates, clinically pregnancy rates.

Conclusion: Although there is a tendency to decrease in pregnancy rates with high BMI group obesity does not affect significantly pregnancy rates and pregnancy outcomes of IVF patients.

P40

ETHICAL ISSUES IN EMBRYO RESEARCH

SH. Djalalinia, N. Peikari

MSC, Researchers, Under Secretary for Research & Technology
MOHME of IRAN

Research on embryo has been surrounded with ethical questions for many years. These questions remain important because of the potential benefits to be gained among; infertility treatment, promotion of contraceptive methods, prevention and treatment of cancers, and prevention and treatment of fetal deficiencies.

In 1974, the U.S Ethics Advisory Board (EAB) was established to review in vitro fertilization (IVF) research protocols and certain protocols for fetal research. In a may 4, 1979, report, the

EAB agreed that “the human embryo is entitled to profound respect, but this respect does not necessarily encompass the full legal and moral rights attributed to persons”. Consequently in vitro embryo formation for the exclusive research purposes is unauthorized. On the other hand lost IVF obtain embryo tissues could be used in research projects.

Also according to EAB recommendation; developing human cells not be sustained longer than 14 days in vitro and safety and efficacy of IVF and embryo transfer from the maternal and fetal views should be considered in fetal deficiency cases by parents satisfaction researches should be limited to treatment protocols and procedures.

P41

FERTILITY OUTCOME OF MYOMECTOMY IN INFERTILE PATIENTS

¹Ayşin Akdoğan, ²Burak Zeybek, ¹Gülnaz Şahin, ¹Rafael Levi, ¹Ege Nazan Tavmergen Göker, ¹Erol Tavmergen

¹Ege University, Family Planning, Research and Treatment Center, İzmir, ²Ege University, Obstetric and Gynecology Department, İzmir

Objectives: To determine the results of surgical interventions performed for myomectomy in infertile patients.

Methods: 123 infertile women having myomas were operated during the years 2000-2008. Myomectomies were performed, by laparoscopic, hysteroscopic or laparotomic way according to their localisation and size. Expectant management, IUI or ART were performed and the results were evaluated.

Results: The mean age, infertility period was as following, 3476±4, 0 years, 7, 8±6, 1 years. Myomectomy was performed by laparotomy in 34, by laparoscopy in 70 and, by hysteroscopy in 19 patients. The mean diameter and number of the myomas removed by laparotomy, laparoscopy and hysteroscopy were following as consequetively 4, 5±1, 7, 3, 7±1, 4, 2, 2±0, 9 cm and 3, 2±3, 3, 2, 0±2, 4, 1, 1±0, 3. The postoperative results according to the treatment modalities are shown in Table1. The avarage duration between operation and pregnancy was 15, 3 months. Of the women who conceived 40 (57, 9%) delivered at term while 2 delivered before 36 week (PROM), 18 (26%) resulted with abortus.

Conclusions: High pregnancy results after myomectomy with expected management afterwards seem as a good treatment modality in infertile patients with no other infertility cause.

Table 1. Results

	Laparotomy N: 34	Laparoscopy N: 70	Hysteroscopy N: 19
	Pregnant/total (%)	Pregnant/total (%)	Pregnant/total (%)
spontaneously	3/5 (60)	14/19 (73,8)	2/3 (66,6)
IUI	0/3	3/11 (27,2)	¼ (25)
ART	4/26 (15,3)	11/40 (27,5)	3/12 (25)
total	7/34 (20,5)	28/70 (40)	6/19 (31,5)

Table 2

	Laparotomy N: 34	Laparoscopy N: 70	Hysteroscopy N: 19	P values
Mean age	36,3±3,6	33,8±3,8	34,7±4,6	0,011*
Mean infertility duration	9,5±6,5	7,0±5,5	7,7±6,7	0,140
Mean myoma diameter	4,5±1,7	3,7±1,4	2,2±0,9	0,000*
Mean myoma number	3,2±3,3	2,0±2,4	1,1±0,3	0,009*
Myoma type Subserous	7 (20,6%)	36 (51,4%)	-	
Intramural	27 (79,4%)	33 (47,1%)	-	
Submucous	-	1 (1,4%)	19 (100%)	
Infertility reasons				
Idiopatik	63,5%	62,8%	69,2%	
Ovulatuvar	3,8%	7%	7,7%	
Male	23,1%	24,4%	15,4%	
Tubope	5,8%	5,8%	7,7%	
M+F	3,8%	-	-	

P42

IMPACT OF ENDOMETRIOMA and/ or ENDOMETRIOSIS IN IN VITRO FERTILISATION

¹Cem Yasar Sanhal, ²Ayşin Akdoğan, ²Gülnaz Şahin, ²Cüneyt Barut, ²Rafael Levi, ²Ege Nazan Tavmergen Göker, ²Erol Tavmergen

¹Ege University, Obstetric and Gynecology Department, İzmir, ²Ege University, Family Planning, Research and Treatment Center, İzmir

Objective: The aim of this study was to evaluate the effect of endometrioma and/or endometriosis on IVF outcomes.

Design: It was an observational retrospective study.

Setting: Ege University IVF Center, Bornova-İZMİR

Material and Methods: We chose 70 infertile women as study group who had endometriosis and/or endometriomas diagnosed with laparoscopy and/or by ultrasonography. Our control group consisted of 127 women without any ovarian or tuboperitoneal pathology whom undergone IVF for only male factor. Controlled ovarian stimulation was performed using either GnRH agonist or GnRH antagonist protocol with recFSH.

Main Outcome Measures: Number of retrieved oocytes, number of MII oocytes, fertilization rates, number of transferred embryos, implantation rates, pregnancy rates and pregnancy outcome.

Results: There were no statistically significant difference between groups by means of ages (Study group: 31.8 years vs. Control group: 31.2 years). Basal FSH levels, basal LH levels, estrogen levels, and prolactin levels, total dosage of recFSH, daily recFSH requirement, duration of controlled ovarian stimulation, peak estrogen and LH levels are given in table1. 69 of study group and all of control group went on oocyte pick-up and the mean retrieved oocyte number was significantly lower in study group (8, 5 vs. 10, 7 p<0, 05). Mean number of MII oocytes was 7.0 in study group and 8.4 in control group and mean number of fertilized oocytes was 4.5 in study group and 5.8 in control group. Like these values, fertilization rates were similar. (Study group 69.5% vs. control group 70.5%). There was no difference in number of transferred embryos. Implantation rates were close, 27.5% in

study group and 24.1% in control group. We were able transfer embryos to 59 patients of study group and 30 of them had pregnancies (50.8%). Whereas in control group 118 patients had gone to embryo transfer and 61 of them were pregnant (51.7%). Pregnancy outcomes are given in table 2.

Conclusions: Endometrioma and/or endometriosis worsens the number of retrieved oocytes with higher recFSH requirement, but does not affect fertilization rate, implantation rate, pregnancy rate and live birth rate.

Table 1. Patients Characteristics and Controlled Ovarian Hyperstimulation Parameters. Where appropriate, data are expressed as mean $\pm$ SD

	Study Group	Control Group	P value
Number of patients	70	127	-
Infertility cause			
Tuboperitoneal factor	33 (47.1%)		
Unexplained	20 (20.8%)		
Male factor	7 (10.0%)	127 (100%)	
Male factor performed TESE	7 (10.0%)		
Ovarian Dysfunction	2 (2.9%)		
Other Factors	1 (1.4%)		
Duration of infertility (years)	6.6 $\pm$ 4.3	7.8 $\pm$ 4.6	.079
Basal FSH (miu/ml)	7.6 $\pm$ 3.6	6.6 $\pm$ 3.3	.061
Basal LH (miu/ml)	5.3 $\pm$ 2.7	5.0 $\pm$ 2.3	.419
Basal Estrogen (pg/ml)	45.5 $\pm$ 24.2	50.5 $\pm$ 29.2	.231
Basal Prolactin (ng/ml)	17.0 $\pm$ 8.9	19.4 $\pm$ 10.1	.112
Total recFSH dose (miu)	2499 $\pm$ 795.6	2261 $\pm$ 677.8	.028
Daily recFSH dose (miu)	322 $\pm$ 67.1	295 $\pm$ 56.8	.008
Days of stimulation	7.7 $\pm$ 1.4	7.5 $\pm$ 1.5	.526
Rate of agonist protocol	12/70 (17.1%)	31/127 (24.4%)	-
Rate of antagonist protocol	58/70 (82.9%)	96/127 (75.6%)	-
Days of antagonist protocol	4.9 $\pm$ 1.3	4.6 $\pm$ 1.0	.154
Peak LH levels (miu/ml)	4.5 $\pm$ 4.1	3.2 $\pm$ 2.5	.010
Peak estrogen levels (pg/ml)	1408 $\pm$ 916.6	1489 $\pm$ 856.2	.231

Table 2. Pregnancy Outcomes

	Live-birth	Ongoing	Miscarriages	Subclinic Pregnancy	TOTAL
Study Group	15 (50.0%)	11 (36.7%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)	30 (100%)
Control Group	37 (60.7%)	14 (23.0%)	8 (13.1%)	2 (3.3%)	61 (100%)

P43

PREDICTIVE VALUE OF YOLK SAC EVALUATION ON THE PROGNOSIS OF THE 1ST TRIMESTER ART PREGNANCIES

¹Aysun Karabulut, ²Ayşin Akdoğan, ²Gülnaz Şahin, ²Cüneyt Barut, ²Ege Nazan Tavmergen Göker, ²Rafeel Levi, ²Erol Tavmergen

¹Denizli Devlet Hastanesi, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Planlaması ve Kısırlık Araştırma Merkezi

Yolk sac is the main place of exchange between the embryo and the mother before formation of placenta.. The aim of this study is to detect normal size of yolk sac between 6 to 10 weeks of pregnancy and to evaluate predictive value of abnormal yolk sac shape and size on prognosis of Assisted Reproductive Technique (ART) pregnancies.

Materials and Methods: 65 consecutive intrauterine singleton pregnancies between 6 to 10 weeks of gestation were evaluated. Gestational sac and yolk sac size, Crown-Rump length (CRL) and human chorionic gonadotropin, estradiol (E2) and progesterone levels were measured, any abnormality in the shape of the yolk sac was noted. Mean yolk sac size and two standard deviation (2SD) above and below mean calculated. Correlation of yolk sac diameter with gestational sac size, CRL, hCG/E2 ratio was also investigated.

Results: Fetal cardiac activity was not detected in 4 patients during follow-up. One of patients was below, one above 2SD, 2 almost at $\pm$ 2SD. On the other hand, only one patient with positive cardiac activity at 6th weeks of pregnancy was detected at +2SD. No correlation was detected between yolk sac size and gestational sac size, CRL and hCG/E2 ratio. But although non significant, E2 was lower in FKA negative group.

We detected 6 cases of abnormally shaped yolk sac, one calcification and one absence of yolk sac. In four cases of fetal loss, there were one absence of yolk sac, one abnormality in shape and two were normal.

Conclusion: Yolk sac is an important and functional organ during embryonic life. Abnormality in size and shape of yolk sac size may be an alerting sign for the prediction of fetal loss and those patients must be followed more closely.

P44

PREGNANCY OUTCOMES AFTER HYSTEROSCOPIC UTERIN SEPTUM RESECTION

¹Ayşin Akdoğan, ²Cem Yasar Sanhal, ¹Gülnaz Şahin, ¹Fatoş Özkan, ¹Melek Özdemir, ¹Ege Nazan Tavmergen Göker, ¹Rafael Levi, ¹Erol Tavmergen
¹Ege University, Family Planning, Research and Treatment Center, İzmir, ²Ege University, Obstetric and Gynecology Department, İzmir

Objective: To evaluate pregnancy outcomes of patients with incomplete septum and complete septum uteri after hysteroscopic resection.

Material and Methods: For group A 27 infertile patients with incomplete septum uteri and for group B, 20 infertile pa-

tients with complete septum were operated between 2001-2008 in our clinic. Both groups underwent hysteroscopic septum resection. Patients ages, duration of infertility, basal FSH and estrogen levels recorded. Follow up treatment, Intra-uterin insemination and In vitro fertilisation therapy were performed.

Results: There was no statistically significant difference between groups ages, duration of infertility, basal FSH values, estrogen levels. 5 patients of group A (5/27) and 7 of group B (7/20) were courage to conceive spontaneously and pregnancy rates were 20% and 14.2%.

4 patients of group A (4/27) and 5 patients of group B (5/20) underwent IUI and pregnancy rates were 25% and 60% for groups A, B, respectively. Totaly 19 IVF procedures for group A and 11 for group B had been performed and pregnancy rates were 42.1% and 36.3% for group A, B, respectively. Mean duration between septum resection and pregnancy was 8.2 months in group A and 8.0 months in group B. In patients who were pregnant, mean number of IVF procedure was 2 and 1.5 for group A, B respectively.

Conclusions: Hysteroscopic septum resection is a safe procedure for infertile population. We suggest that uterin septum resection will be suitable before performing assisted reproductive technologies.

Table.

	Group A (incomplete-septum)	Group B (Complete Septum)	P value
No. of patients	27	20	-
Age (years)	32.2 ± 5.1	30.0 ± 4.4	.124
Duration of infertility (years)	7.8 ± 5.1	7.8 ± 5.8	.975
Infertility cause			
Septum (semi/complete)	19 (70.4%)	13 (65%)	
+ male factor	6 (22.2%)	7 (35%)	
+ tuboperitoneal factor	2 (7.4%)		
Basal FSH (miu/ml)	6.9 ± 3.2	7.6 ± 4.4	.540
Basal estrogen (pg/ml)	61.5 ± 50.9	46.7 ± 39.2	.282
Pregnancy rates			
Spontan (pregnancy/patient, %)	1/5 (20)	1/7 (14, 2)	
IUI (pregnancy/patient, %)	¼ (25)	3/5 (60)	
ART (pregnancy/patient, %)	8/19 (42, 1)	4/11 (36, 3)	

P45

THE OBSTETRICAL AND NEONATAL OUTCOME of SINGLE VERSUS MULTIPLE BABIES BORN AFTER ICSI in OUR CLINIC

Ayşin Akdoğan, Gülnaz Şahin, Belgin İyik, Cüneyt Barut, Nuriye Özbayram, Ege Nazan Tavmergen Göker, Hatice Ünlü, Rafael Levi, Erol Tavmergen

Ege University, Family Planning, Research and Treatment Center, İzmir

Objective: The aim of this study was to report the outcomes of ICSI in regard to pregnancy and peri-neonatal period at the Ege University family planning, research and treatment center

Method: The obstetrical and early neonatal outcome of single and multiple pregnancies originating from ICSI pro-

cedures who were hospitalized for any obstetrical problem, preterm labor or labor between 2004 and 2008 was retrospectively collected and analyzed.

Results: Totaly 166 ICSI/pregnancies who were followed in our center; 112 cases were (68, 1%) single and 54 cases were (%31, 9%) multipl. Multiple pregnancies were 52 twins and 2 triplets. Multifetal reduction was performed in 6 out of 54 (11, 1%) multiple pregnant women. Early pregnancy complications (hyperemesis gravidarum, abortus imminens, cervical insufficiency) were found higher in multiple pregnancies than singletons. Late pregnancy problems like gestational diabetes mellitus, hypertension, oligohidramnios, plasental ablation and placenta previa were detected higher in multiple pregnancies.

3 of 112 singleton infant and 2 of 106 twins infant were lost during intrauterine life. Prematurity rate was 41% and 96% for singleton and multiple births. 19 single, 40 twins, 3 triplet infants needed neonatal care.

Conclusion: Obstetric results of ICSI pregnancies were worse than normal pregnancies. Especially higher multiple pregnancy rates is main problem in ICSI pregnancies.

Table 1.

	Singleton N: 112	multiple n=54	P value
Hyperemesis gravidarum	5 (4,5%)	6 (11,1%)	0,103
Abortus imminens	35 (31,3%)	29,6 (16%)	0,490
Cervical insufficiency	22 (19,6%)	18 (33,3%)	0,043
Gestational diabetes	28 (%25)	14 (%25,9)	0,580
Hypertension	10 (%8,9)	12 (%22,2)	0,019*
Oligohydramnios	7 (%6,3)	0	
IUGR	2 (%1,8)	1 (1,9)	0,696
Plasenta previa	7 (%6,3)	0	
Ablatio placenta	1 (%0,9)	3 (%5,6)	0,101

Table 2.

	Singleton babies N: 112	Twin and triplet babies N: 108	P value
Mean delivery time	36,2 weeks	34 weeks	0,003
Mean birth weighth	2912,4	2193,5	0,000
Prematurity ratio	41%	96%	0,000

P46

THE SECRET OF ART CHILDREN

N. Peikari, SH. Djalalinia

MSC, Researchers, Under Secretary for Research & Technology MOHME of IRAN

Introduction: In the early years of gamete donation use, couples often expressed confusion and concern regarding what they might tell their children. In the early 1980 s a number of psychiatrists recommended that no one be told about this truth but some others believed that the couples should be copped with this condition and knowing the truth is children's right

Material & Method: In this study, Review literature was done for clarify this subject.

Result: A study showed that, %74 of parents disinclimated about disclosure to their but in another study %69 of them didn't agree with disclosure.

The parents said that %76 of these children probably will have neutral or positive feeling. Also %90.7 of patient told that their children will be curios and look for finding their real parent. Half of these children will also ask about donor's appearance.

The parents also said that %25 of children will be appreciated about knowing the truth but approximately %30-40 of them will be angry and anxious.

%25 of physicians and reproductive endocrinologist agreed with disclosure to children but %55 didn't agree with this matter.

In summary parents should make decision based on their social, cultural conditions and evaluation advantage and disadvantage of disclosure for them.

Conclusion: Providing a comfortable and good life is necessary for children but is not enough and they have to be satisfied with their life. Culture has a great effect on this coping strategy and special counseling and group therapy can help parents for telling truth to their children.

P47

VARIOUS ATTITUDES ABOUT ART ETHICS

N. Peikari, SH. Djalalinia

MSC, Researchers, Under Secretary for Research & Technology
MOHME of IRAN

The practice of ART has become increasingly complex with advances in methods of ovarian Stimulation, ova and sperm retrieval, fertilization, storage of embryos, and use of donor gametes but from the ethical and religion views ethical issues should be considered as the most essential factor.

Some studies with this approach were done in the world but in our country different aspects of ART and ethical issues must be studied and discussed.

In short, review literature of this matter showed that general population accepted ART ethically more than specialists and academic societies. The reason of these priority in most studied couples shows a meaningful different between two mentioned groups. In other words ethical and moral issues in general population is mostly under influence of confirmed request for child bearing, contrariety educated person with related fields of study are more sensitive and ethics bounded.

Further wide ranging discussion involving the general public and specialist is to be needed.

P48

İNFERTİL OLGULARDA TANISAL LAPAROSKOPI SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Aslı Göker Tamay, Yasemin Yıldırım, Afşin Turhan, Tevfik Güvenal

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Manisa

Amaç: İnfertil olgularda tanısallaparakoskopi sonuçlarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: 2005-2007 yılları arasında Celal Bayar Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına başvuran ve tanısallaparakoskopi yapılan 69 olgu çalışmaya alındı. Olguların yaşları, infertilite tipleri, infertilite süreleri, histerosalpingografi ve laparakoskopi sonuçları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan toplam 69 infertil olgunun 59 (%85.5)'u primer, 10 (%14.5)'u ise sekonder infertil olgular idi. Yaş ortalamaları 31.6 ± 5.6 olan olguların infertilite süreleri ise 5.7 ± 3.6 yıl (2-14 yıl) idi. Tanısallaparakoskopide olguların 36 (%52.2) de herhangi bir patoloji bulunamazken, 13 (%18.8) de adezyon, 12 (%17.4) de endometriozis, 3 olguda (%4.3) myoma uteri, 2 (%2.9) olguda uterin anomali ve 3 olguda da (%4.3) pelvik enfeksiyon saptandı. Kırk olguda (%58) tubalar açık, 19 olguda (%27.5) tek tüp kapalı ve 10 (%14.5) olguda ise bilateral olarak tüplerin kapalı olduğu saptandı. Primer ve sekonder infertil olgular arasında tubal açıklık oranı ve pelvik patolojiler açısından fark bulunmadı. Laparakoskopide endometriozis ve adezyonlar en sık karşılaşılan patolojileri oluşturmaktaydı. Histerosalpingografi ile laparakoskopi sonuçları tubal açıklık açısından korelasyon göstermemekteydi.

Sonuç: İnfertil olgularda tanısallaparakoskopi kararına HSG bulguları yanında klinik özelliklere göre karar verilmelidir. Bu konuda daha geniş serileri içeren çalışmalara gereksinim vardır.

ARAŞTIRMACILAR DİZİNİ

Dizin soyadına göre alfabetik sırayla hazırlanmıştır.

Konuşmacıların sayfa numaraları, bildiri sunan araştırmacıların bildiri numaraları verilmiştir.

A

Abdallah, Michel Abou 65, 75
Adalı, E. P29
Akbulut, M. P22
Akçin, O. P12
Akdeniz, N. P20
Akdoğan, A. S11, S12, S13, P38, P39, P41, P42, P43, P44, P45
Akgül, E. P15
Akgün, G. P19
Akman, Mehmet Ali 43
Aktan, Erdal 145
Aktaş, E. S14
Alataş, E. S02, P01, P22, P23
Alataş, Erkan 77
Alıcı, Bülent 112
Altay, Barış 109
Arioğlu, P. P11
Atalay, V. P02, P10
Attar, R. P11, P12
Avcı, M. E. P02
Ayaz, D. P08
Aydiner, F. S06, S08, P25, P33
Aydos, K. S04, P32
Aydos, Kaan 111
Aydos, S. S04, P32
Aygören, M. O. P08

B

Bahçe, Muhterem 144
Balsak, D. P02
Barut, C. S11, P38, P39, P42, P43, P45
Battista, R. 68
Bayram, Merih 139
Baysal, Bülent 76
Berker, B. P13, P15, P16
Beyazyürek, Çağrı 38
Bilgihan, A. P17, P18
Bilgin, M. S12
Bilir, A. S14, P28
BOSCH, Ernesto 52
Budak, R. P28
Bulut, N. P39
BUYRU, Faruk 83

C

Cam, Ö. P22
Candemir, Z. P03
Canto, Beatrice Dal 36, 42
Celiloğlu, Murat 107
Cesur, M. P16
Cıncık, Mehmet 57
Chughtai, B. S01
Coşkun, A. P35
Coşkun, E. P23

Ç

Çalimlioğlu, N. S11
Çayan, Selahittin 124
Çepni, İ. P28
Çetin, M. Turan 88, P35
Çetinkaya, N. P11
Çıray, H. Nadir 130

D

Delilbaşı, Lale 126
Demir, S. S07
Demirel, Cem 72
Demirel, Ö. Erbaş P17
Demirel, Aygöl 70
Demirtaş, S. P16
Dinçer Cengiz, Sevim 114, S05, P13, P15, P16, P17, P19
Djalalinia, SH. P37, P40, P46, P47
Doğan, M. S03, P03, P04
Doğan, Ş. S06, P25, P33
Doğanay, M. S03
Dökmeci, Fulya 115
Dokuzeylül, N. S07, S09, P34
Dündar, Ö. P05, P06, P07
Dünder, İlkan 119, S05, P13, P15, P17
Durmaz, A. S12
Durmuşoğlu, Fatih 120

E

Ekçi, B. P11
Elveren, B. P02, P08, P10
Enginsu, Engin 79
Eraydın, E. P08
ERDEM, Mehmet 133
Erdemoğlu, M. P21
Erdoğan, G. P16
Erel, C. Tamer 131
Erel, T. P28
Ergür, Ali Rüştü 132, P05, P06, P07
Ergüven, M. S14
Erkan, A. F. P17
Erol, N. P28
Ertuğ, E. P13

F

Fadini, R. 36, 38
Fıçıoğlu, Cem 92, P11, P12
Figen, P. P09, P26, P27
Fiorentino, F. S07

G

Gökçe İşbir, G. P09
Göker Tamay, A. P36
Göktaş, G. P03
Gökulu, Ş. G. P08, P10
Griesinger, Georg 28
Gücük, A. P03, P04
Gülekli, B. S06, S08, P09, P24, P25, P33
Gülekli, Bülent 78
Gülerman, Cavidan 141
Güenalp, Serdar 104
Gürer, F. S10
Gürhan, Timur 95
Gürsoy, Rifat H. 86
Güvenal, T. P36, P48

H

Hançer, F. P20, P21
Hassa, H. S10

I

Inaudi, P. 68
Işık, Ahmet Zeki 90

- İ**
 İmamoğlu, A. S03, P03, P04
 İnan, N. P10
 İrez, T. S14, P28
 İşbir, G. P26
 İşler, N. P38
 İsmailoğlu, B. S07
 İyik, B. P45
- K**
 Kahraman, Semra 38, S07, S09, P34
 Kale, A. P20, P21
 Kaleli, S. P28
 Kamacı, M. P29
 Kaplanoğlu, M. P35
 Karabulut, A. S12, P43
 Karaca, Ö. P38
 Karagöz Akin, F. S06, P33
 Karakoç Sökmensüer, Lale 43
 Karaman, Yücel 43
 Karlıkaya, G. S09
 Kaya, Cemil 27, S05, P13, P14, P15, P16, P17, P18, P19
 Kaya, G. S02
 Kaya, N. P30, P31
 Kervancioğlu, Ertan 128
 Khan, S. A. S01
 Kılıç, S. S03, P04
 Kıran, H. P35
 Kocamaz, E. P23
 Koldan, N. P23
 Kolusarı, A. P29
 Köse, A. P18
 Kovalı, M. S06, P25, P33
 Küçük, F. S10
 Küçük, Tansu 81
 Kurdoğlu, M. P29
 Kuyumcuoğlu, U. P20, P21
 Kuzudişli, E. P18
- L**
 Levi, Rafael 44, S11, S12, S13, P38, P39, P41, P42, P43, P44, P45
- M**
 Mete, S. P09, P26
- N**
 Nezhat, F. S01
- O**
 Oğuz, A. K. P13
 Ok, E. P24
 Okumuş, H. P09
 Olgan, Ş. P33
 Omay, Serdar Bedii 54
 Oral, B. P28
 Oral, E. P28
- Ö**
 Öçal, P. P28
 Öğce, F. P01
 Özbal, S. S06, P33
 Özbayram, N. P45
 Özdemir, E. S03, P03, P04
 Özdemir, M. P44
 Özgön, G. S07
 Özkan, F. P30, P44
 Özkan, S. P01
 Özoğlu, C. S08, P25
 Öztekin, Ö. S02
 Öztürk, U. S03, P03, P04
 Özyurt, D. P24
- P**
 Pabuçcu, Recai 27, S05, P14, P16, P18
 Peikari, N. P37, P40, P46, P47, P48
 Petraglia, F. 68
 Petrilli, S. 68
- R**
 Racowsky, Catherine 99
 Rehman, J. S01
- S**
 Sanhal, C. Y. S13, P42, P44
 Scott, Lynette 69, 103
 Sertçelik, N. P03
 Seyfioğlu, U. P30, P31
 Solakoğlu, Seyhun 128
 Söylemez, F. P15
 Sunguroğlu, A. S04, P32
 Susamcı, T. S11
- Ş**
 Şahin, G. S11, S12, S13, P29, P38, P39, P41, P42, P43, P44, P45
 Şahin, Yılmaz 91
 Şahmay, Sezai 121, S14, P28
 Şakırağaoğlu, O. S04, P32
 Şehirli, S. P10
 Şengel, Ö. P39
 Şenol, H. S14, P28
 Şentürk, L. P28
- T**
 Tamay, A. G. P48
 Taner, C. E. P02, P08, P10
 Taşkın, Ömür 85
 Taşpınar, M. S04, P32
 Tavmergen, Erol 66, S11, S12, S13, P30, P38, P39, P41, P42, P43, P44, P45
 Tavmergen Göker, Ege Nazan S11, S12, S13, P31, P38, P39, P41, P42, P43, P44, P45
 Tokat, M. P09, P26, P27
 Tuğyan, K. S08
 Turhan, A. P36, P48
 Turhan, Nilgün 47
 Turp, A. B. S10
 Tütüncü, L. P05, P06, P07
 Tuygun, C. P04
- U**
 Uğur, Mustafa 136
 Uslu, Hüsamettin 43
- Ü**
 Ünlü, Cihat 34
 Ünlü, H. P45
- Y**
 Yenal, K. P27
 Yeşilyurt, A. S03
 Yıldırım, A. S10
 Yıldırım, G. S01, P11, P12
 Yıldırım, Y. P36, P48
 Yıldız, C. P29
 Yıldızhan, R. P29
 Yücesoy, F. P30
 Yüksel, Atıl 150
- Z**
 Zerbetto, I. 68
 Zeybek, B. P41