



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİOZİSE BAĞLI İNFERTİLİTE NEDENİ İLE YARDIMLA ÜREME  
YÖNTEMİ KULLANILARAK ELDE EDİLEN GEBELİKLERDE FARKLI  
ENDOMETRİOZİS FENOTİPLERİNE GÖRE PROGNOSTİK FAKTÖRLER  
VE ERKEN GEBELİK SONUÇLARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Elif KÜLAHÇI ASLAN

BURSA - 2017



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİOZİSE BAĞLI İNFERTİLİTE NEDENİ İLE YARDIMLA ÜREME  
YÖNTEMİ KULLANILARAK ELDE EDİLEN GEBELİKLERDE FARKLI  
ENDOMETRİOZİS FENOTİPLERİNE GÖRE PROGNOSTİK FAKTÖRLER  
VE ERKEN GEBELİK SONUÇLARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Elif KÜLAHÇI ASLAN

BURSA - 2017



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

ENDOMETRİOZİSE BAĞLI İNFERTİLİTE NEDENİ İLE YARDIMLA ÜREME  
YÖNTEMİ KULLANILARAK ELDE EDİLEN GEBELİKLERDE FARKLI  
ENDOMETRİOZİS FENOTİPLERİNE GÖREPROGNOSTİK FAKTÖRLER  
VE ERKEN GEBELİK SONUÇLARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Elif KÜLAHÇI ASLAN

Danışman: Prof. Dr. Gürkan UNCU

BURSA – 2017

## İÇİNDEKİLER

|   |    |
|---|----|
| Özet .....                                  | ii |
| İngilizce Özet .....                        | iv |
| Giriş .....                                 | 1  |
| Endometriozis Tanımı .....                  | 1  |
| Epidemiyoloji .....                         | 1  |
| Patofizyoloji .....                         | 1  |
| Risk Faktörleri .....                       | 4  |
| Semptom ve Bulgular .....                   | 6  |
| Tanı Yöntemleri .....                       | 10 |
| Endometriozis Fenotipleri .....             | 13 |
| Gereç ve Yöntem .....                       | 16 |
| Çalışma Yöntemi.....                        | 16 |
| Etik Kurul .....                            | 16 |
| Hasta Seçimi .....                          | 16 |
| Endometriozis Fenotipleri.....              | 17 |
| Ovaryan Hiperstimulasyon Protokolleri ..... | 18 |
| Oosit Toplama İşlemleri .....               | 21 |
| Embriyoloji Laboratuvarı .....              | 22 |
| Luteal Faz Desteği .....                    | 23 |
| Embriyo Transferi .....                     | 23 |
| Değerlendirme Kriterleri .....              | 24 |
| İstatistiksel Analiz .....                  | 26 |
| Bulgular .....                              | 27 |
| Tartışma ve Sonuç .....                     | 59 |
| Kaynaklar .....                             | 68 |
| Teşekkür .....                              | 75 |
| Özgeçmiş .....                              | 76 |

## ÖZET

Bu çalışmada endometriozise bağlı infertilite nedeni ile yardımcı üreme teknikleri kullanılan hastalarda gebeliği etkileyen prognostik faktörleri ve hastaların endometriozis fenotipine göre gebelik sonuçlarını araştırmayı planladık.

Retrospektif olarak hasta dosyalarını inceleyerek yapılan bu çalışmaya toplam 156 hasta dahil edildi ve toplam 222 ICSI (intrazitoplazmik sperm injeksiyonu) siklusu incelendi. Hastalar yüzeysel endometriozis (YE), derin infiltratif endometriozis (DE) ve ovaryan endometrioma (OE) grubu olarak üç ana gruba ayrıldı. Her grubun demografik verileri, tedavi parametreleri, embriyoloji parametreleri ve gebelik sonuçları karşılaştırılıp fenotipe göre farklılık gösteren parametreler saptandı.

Bulgularda tüm hastaların transfer başına kimyasal gebelik oranı 66/165(%40), canlı doğum oranı 40/165(%24.6) olarak saptandı. Üç ana grup karşılaştırıldığında demografik verilerde YE grubunda infertilite süresi daha fazla saptandı. Anti müllerian hormon (AMH) ve antral follikül sayımı (AFC) gruplar arasında DE grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdi. (Sırasıyla; AMH için 2.9 ng/ml, 0.98 ng/ml, 2.23 ng/ml  $p<0.01$  ve AFC için 11.3, 5.5, 7.2  $p<0.01$ ) Gebelik sonuçları arasında üç grup için sonuçlar benzerdi. Primer sonuç olarak endometriozisin gebeliğe yönelik prognostik faktörleri incelendiğinde gebe kalan kadınların ortalama yaşlarının gebe kalamayan gruba göre anlamlı şekilde daha düşük ( $30.7 \pm 4.3$  ve  $32.2 \pm 4.3$   $p:0.03$ ) ve ortalama antral follikül sayılarının ise daha fazla ( $8.8 \pm 4.2$  ve  $7.2 \pm 4$   $p:0.01$ ) olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak; endometriozis hastalığında fenotipin canlı doğum oranlarına etkisi olmamakla birlikte, ileri yaş ve düşük over rezervi ve laparotomi ile cerrahi endometriozis hastalarında başarıyı olumsuz etkileyen faktörler olarak saptanmıştır. Bu hastalarda elde edilen iyi kalite embriyo varlığında endometriozis fenotipi ve adenomyozis varlığı canlı doğum oranlarını etkilememektedir.

**Anahtar Kelimeler:**Endometriozis, Endometrioma, Yardımcı Üreme Teknikleri, İnfertilite, İn vitro fertilizasyon



## SUMMARY

### RETROSPECTIVE ANALYSIS OF PROGNOSTIC FACTORS FOR ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY IN WOMEN WITH DIFFERENT ENDOMETRIOSIS PHENOTYPES AND PREGNANCY OUTCOMES

We aimed to compare the results of assisted reproductive technology (ART) outcomes of women with endometriosis related infertility and determine the prognostic factors.

Electronic database was screened and totally 156 patients with endometriosis were enrolled in the study. 222 ICSI (intra cytoplasmic sperm injection) cycles were analyzed. Cycles were divided into three main subgroups; superficial, deep infiltrating and endometrioma. Demographic data, embryology parameters and pregnancy outcomes were compared in each group. As the primary result prognostic factors were defined.

Overall pregnancy rate per transfer was 66/165 (%40) and overall livebirth rate was 40/165 (%24.5). Duration of infertility was statically longer in superficial group. AMH (anti-mullerian hormone) and AFC (antral follicle count) were statically lower in deep endometriosis group (Respectively; AMH 2.9 ng/ml, 0.98 ng/ml, 2.23 ng/ml  $p < 0.01$  and AFC 11.3, 5.5, 7.2  $p < 0.01$ ) The endometriosis phenotype had no impact on assisted reproductive technology outcomes. Results were similar in each group.

As the primary result, prognostic factors of endometriosis in assisted reproductive technology were analyzed. The results were compared between pregnancy (+) and pregnancy (-) groups. Mean AFC was found higher ( $8.8 \pm 4.2$  vs  $7.2 \pm 4$   $p:0.01$ ) and mean women age was found lower ( $30.7 \pm 4.3$  vs  $32.2 \pm 4.3$   $p:0.03$ ) in pregnancy (+) group.

In conclusion it's probable to say that, the endometriosis phenotype seems to have no impact on assisted reproductive technology results. Age

and AFC has prognostic value in women with endometriosis. If a good quality embryo could be reproduced, phenotype of endometriosis and existence of adenomyosis have no impact on live birth rates.

**Key Words:**Endometriosis, endometrioma, assisted reproductive technology, infertility, in vitro fertilization





# GİRİŞ

## I.Endometriozis Tanımı

Endometriozis, endometrium benzeri gland ve stromal dokuların normal anatomik yerleşimi dışında bulunması olarak tanımlanmaktadır (1). İlk olarak 19. yüzyılda Karl Von Rokitansky tarafından myometrium içerisinde ektopik endometrium dokusunun gözlenmesi ile keşfedilmiştir (2). Endometriozis hastalığı üreme çağındaki her etnik ve sosyal gruptan kadını etkileyebilmektedir ve eşlik ettiği semptomlar fiziksel, mental ve sosyal iyilik halini oldukça olumsuz etkilemektedir.

## II.Endometriozis Epidemiyolojisi

Endometriozis hastalığının tüm dünyada üreme çağındaki yaklaşık 176 milyon kadını etkilediği düşünülmektedir (3). Endometriozisin gerçek prevalansını saptamak oldukça zordur, çünkü endometriozis hastalığı olan üreme çağındaki bir kadın asemptomatik olabilir ve bu kadınlarda tanı yöntemleri ile hastalığı saptamak oldukça zordur. Tanı koymada primer yöntem patolojik incelemede endometriozis odaklarının gözlenmesidir. Bu şekilde yapılan çalışmalarda farklı sebeplerle ameliyat olan üreme çağında patolojik olarak tanısı konuş kadınların yıllık sıklığı 1000 kadında 1.6 olarak saptanmıştır (4). Ancak günümüzde endometriozis tahmini prevalansının üreme çağındaki kadınlarda %10-15 olduğu düşünülmektedir (5). Ayrıca infertil kadınlarda bu sıklığın %50 gibi oranlara çıktığı bilinmektedir (6).

## III. Endometriozis Patofizyolojisi

### III.A. Etiyoloji

Endometriozis, etiyojisi günümüzde hala kesinlik kazanmamış bir hastalıktır. Ancak öne sürülen ve oldukça kabul gören çeşitli etiyojiler mevcuttur.

### **III.A.a. Sampson Retrograd Akım Teorisi**

Endometriozis ilk defa 19.yüzyılda tespit edilmiş olmasına rağmen hastalığın patofizyolojisi üzerine yapılan çalışmalar 20. yüzyıl başlarında hızlanmıştır. İlk defa John Sampson 1921 yılında bu konuyla ilgilenmeye başlamış ve 1927 yılında “Peritoneal Endometriosis Due to Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue Into the Peritoneal Cavity” isimli çalışmasını yayınlayarak hem endometriozis kelimesini ilk defa kullanmış hem de hastalığının etiolojisine yönelik ilk ve en çok kabul gören hipotezi ortaya koymuştur (7). Bu hipoteze göre menstruasyon sırasında dökülen endometriyal dokuların bir kısmı tubalar yardımı ile peritoneal boşluğa ulaşmakta ve pelvik bölgede peritona invaze olup canlılıklarını devam ettirmektedir (8). Endometriozisin sıklıkla pelvik bölgede gözlenmesi (9), serviksi transpoze edilen maymunlarda endometriozis sıklığının artması (10), genital trakt tıkanıklığı olan kadınlarda endometriozis sıklığında artış olması (11) gibi durumlar bu hipotezi oldukça desteklemiştir.

### **III.A.b. Lenfatik ve Vasküler Yayılım**

Endometriozisin akciğer gibi uzak ekstrapelvik organlarda gözlenmesinin ardından Sampson Retrograd Akım hipotezinin yeterli olmadığı gözlenmiştir (12). Bu organlarda endometriozisin gözlenmesi etiolojide lenfo-vasküler yayılımın da etkili olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca endometrium kanserinde de karsinomun lenfatik yolla yayılma eğilimi, endometrioziste de endometriumun bu yolla taşınabileceğini göstermektedir (13).

### **III.A.c.Çöломik Metaplazi**

Östrojen tedavisi alan erkeklerde ve premenarş - postmenopozal kadınlarda endometriozis gözlenmesi, endometriozisin menstruasyondan bağımsız şekilde olabileceği fikrini oluşturmaktadır ve bu durumda Sampson Retrograd Akım Teorisinden farklı olarak endometriozise sebep olabilecek yeni bir teori gerekmektedir. Bu noktada çöломik epitelin metaplaziye uğrayarak endometrium epiteline dönüşebileceği düşünülmüştür (14).

### **III.A.d. İndüksiyon Teorisi**

Günümüzde artan teknoloji, sanayi sebebiyle maruz kalınan eksojen toksik maddeler ve endojen olarak üretilen çeşitli sitokinlerin de farklılaşmamış dokularda endometriyal metaplaziye sebep olabileceği düşünülmektedir (15). Bu teoriye indüksiyon teorisi denmektedir. Ancak aynı koşullardaki her kadında endometriozis gözlenmemesi bu teoriyi zayıflatmaktadır.

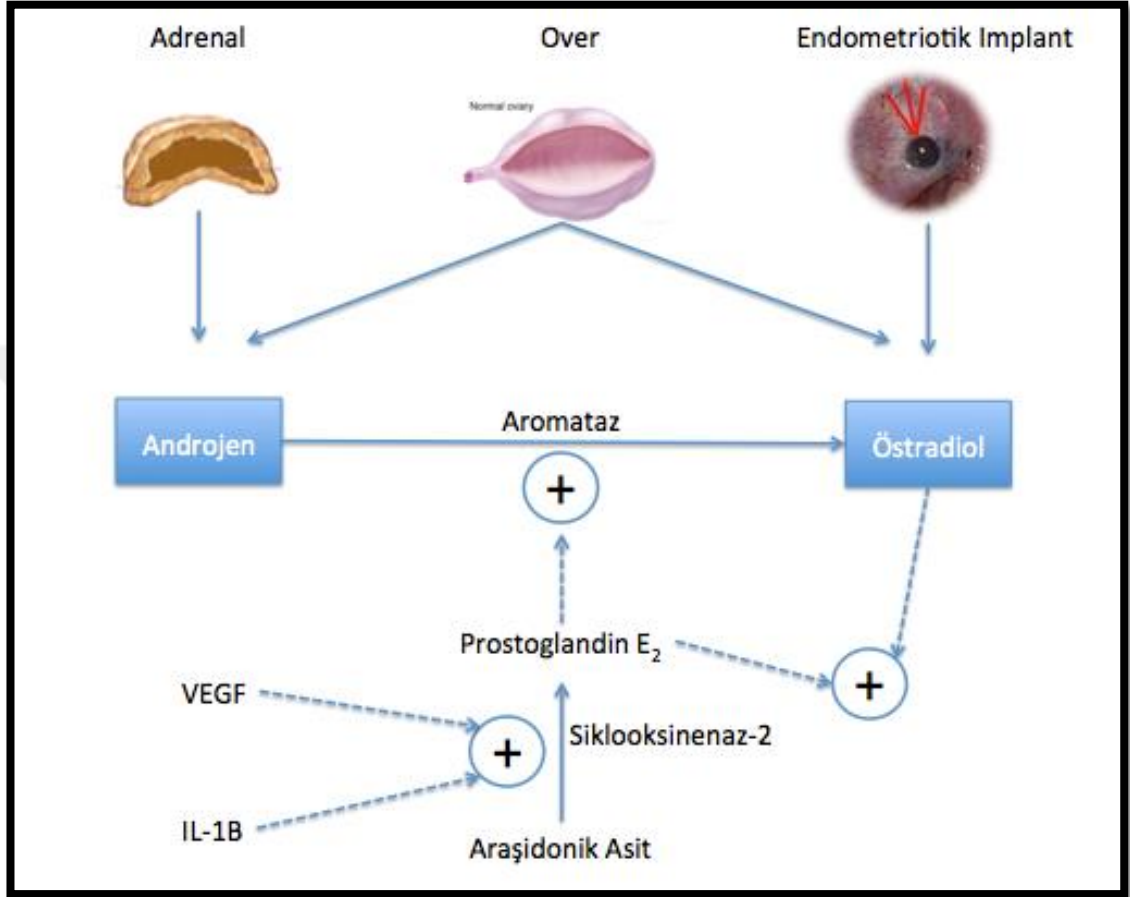
### **III.B. Hormonal Etki**

Kadınlarda östrojen kaynağı çoğunlukla overlerdir. Ancak over dışında da periferik dokuda androjenlerin aromataz enzimi etkisi ile östrojene dönüşümü mevcuttur. Endometriotik odaklarda da aromataz etkisi ile artmış östrojen üretimi gözlenmektedir (16). Aromataz aktivitesi ile dokuda artan fazla östrojen endometriotik odağın hiperöstrojenik bir ortamda kalmasına neden olmaktadır. Östrojen, endometriozis ile ilişkili olarak gelişiminde rol aldığı kesin olarak gösterilen tek hormondur (17). Ayrıca artan östrojen endometrium üzerinde prostoglandin E2 reseptörlerini uyarmaktadır ki bu reseptörler aromataz aktivitesini güçlü bir şekilde uyarmaktadır. Bu şekilde pozitif bir feedback mekanizması oluşmaktadır (Şekil-1). Bu da hastalığın gelişimini hızlandırmaktadır (17).

### **III.C. İmmün Sistem**

Retrograd akım çoğu kadında gözlene de endometriozis bu kadınların oldukça azında gelişmekte, bu duruma endometriozis gelişen kadınlardaki azalmış immünitinin sebep olduğu düşünülmektedir (18). Retrograd akım sonrası peritonda biriken endometriyal dokular makrofajlar ve natürel killer (NK) gibi immün hücreler tarafından fagosite edilmektedir. Ancak endometriozisli kadınlarda NK hücrelerinin sayısal olarak normal olmasına rağmen fonksiyon olarak endometriyal hücreler üzerindeki etkilerinin zayıf olduğu ve buna bağlı olarak endometriozis gelişiminin olabileceği öne sürülmüştür (19-21). Yayımlanan bir derlemede literatürdeki 34 çalışma ele alınarak endometriozisli kadınlarda mast hücre

aktivasyonunda anlamlı şekilde artış olduğu ve mast hücre stabilizatörlerinin ya da inhibitörlerinin kullanımının endometriozis tedavisinde kullanılabileceğini belirtmektedir (22).



**Şekil-1:** Endometriotik İmplant Düzeyinde Östrojen Üretimi (VEGF:Vasküler Endotelial Growth Faktör, IL:İnterlökin)

#### IV. Risk Faktörleri

Endometriozis gelişiminde fazla östrojen maruziyeti önemli rol oynamaktadır ki bu durumlar erken menarş (23) ve geç menopoz gibi durumlar olabilmektedir. Ayrıca nulliparite (24), menoraji (23), genital trakt obstrüksiyonu (25), in utero dietilstilbestrol maruziyeti (26), 172 cm'den fazla boy uzunluğu (27), düşük vücut kitle indeksi (24), trans-unsature yağ tüketimi (28) gibi durumların endometriozis gelişimine zemin hazırladığı gösterilmiştir.

Multiparite (29), uzun laktasyon dönemleri (29), geç menarş (23), ve uzun zincirli omega-3 yağ kullanımı (28) gibi durumların da endometriozis gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir.

#### **IV.A. Ailesel Yatkınlık**

Kalıtım şekli net olarak belli olmasa da endometriozisli kadınların anne ve kız kardeşlerinde normal popülasyona göre anlamlı şekilde endometriozis sıklığında artış gözlenmiştir (30-31).

#### **IV.B. Genetik Mutasyonlar**

Yapılan çalışmalarda endometriozisli kadınlarda mutant olduğu gösterilen genler bulunmuştur. 1000 endometriozisli kadın üzerinde yapılan genetik analizde 10q26 gen lokusunda kardeşler arasında bağlantı saptanmış, ilerleyen yıllarda yapılan diğer çalışmalarda endometriozisli kadınlarda PTEN mutasyonu saptanmıştır (33). Saptanan bu mutasyonların net etkileri henüz tam anlamıyla aydınlatılabilmemiş değildir. Son yıllarda yapılan mitokondriyal mutasyon çalışmalarında, mitokondriyal matrix membran protein-1(MMP-1) mutasyonlarının endometriozisli kadınlarda anlamlı derecede fazla olduğu gözlenmiş, etiyolojide mitokondriyal bozuklukların da rol olabileceği gösterilmiştir (34).

#### **IV.C. Anatomik Bozukluklar**

Yapılan çalışmalarda alt genital traktusta oluşabilecek obstrüksiyonlarda retrograd akımın artmasına bağlı olarak endometriozis sıklığında artış olduğu gözlenmiştir (35). Özellikle mullerian anomali mevcudiyetinde ve imperfore hymen gibi tıkaçıcı anatomik durumlarda endometriozis sıklıkla gözlenmektedir (36).

#### **IV.D. Çevresel Toksinler**

Günümüzde literatürde oldukça kabul görmüş ve hayvan deneylerinde bile endometriozis ortamı oluşturmak için kullanılan bir toksin olan dioksin endometriozis etiyolojisinde varlığı ispatlanmış bir toksindir (37). Ayrıca

annelerinde dietilstilbestrol (DES) maruziyeti olan ve bebeklik çağında soya içerikli mamalar ile beslenen kadınlarda da endometriozis sıklığında artış olduğu gözlenmiştir (26).

## V. Semptomlar

Endometriozisli kadınlar hiçbir klinik bulgu ve semptom vermeden asemptomatik olabilirler ancak karşımıza sıklıkla pelvik ağrı ve infertilite gibi şikayetlerle gelebilmektedirler. Hastalığın evresi ile ilişkili olarak oldukça geniş spektrumda semptomlar ile karşılaşabiliriz (Tablo-1).

**Tablo-1:** Endometriozis Semptomları

| Ağrı               | Vajinal Kanama | Barsak-Mesane               | Diğer                    |
|--------------------|----------------|-----------------------------|--------------------------|
| Dismenore          | Menoraji       | Ağrılı barsak hareketleri   | Yorgunluk<br>Tükenmişlik |
| Ağrılı ovulasyon   | Polimenore     | Barsak kanaması             | Depresyon                |
| Disparoni          | Metroraji      | İrritabl barsak semptomları | Sırt Ağrısı              |
| Kronik Pelvik Ağrı |                | Dizüri<br>Tenezm            | Bacak Ağrısı             |

### V.A. Ağrı

Ağrı, endometriozisli kadınlarda sıklıkla görülen bir semptom olup, oldukça farklı karakterlerde karşımıza çıkabilir. Sebebi net olmamakla birlikte periton sıvısındaki çeşitli inflamatuvar sitokinlerin ağrıya neden olabileceği düşünülmektedir (25). Ayrıca mevcut olan lezyonların invazyon derinliği, anatomik yerleşimi de ağrıyı etkileyen ana unsurlardandır (38). İnvazyon sırasında eğer nöronal etkileşim de mevcutsa nöronların sürekli uyarılmasına bağlı olarak inatçı ağrılar oluşabilir (39).

### V.B. Dismenore

Endometriozisli kadınlarda dismenore sıklıkla gözlenmektedir ve dismenore şiddeti, primer dismenore olan kadınlara göre daha fazladır.

Yapılan bir çalışmada 5 mm den fazla invaziv olan endometriozis olgularında dismenorenin daha şiddetli olduğu, non-steroidal antiinflamatuar ilaçlara ve oral kontraseptif ilaçlara yanıtın daha az olduğu gösterilmiştir (38).

### **V.C. Disparoni**

Endometriozisli kadınlarda disparoni hastalığının evresi ile ilişkili olarak karşımıza çıkmaktadır. Endometriotik odakların lokasyonu ve derinliğine bağlı olarak pelvik dokulardaki distorsiyon, cinsel birliktelik sırasında koital disfonksiyona ve ciddi ağrıya sebep olabilmektedir. Bu ağrı koitus sonrası da devam edebilmektedir (40).

### **V.D. Dizüri**

Endometriozisli kadınlarda %0.3-12 oranında üriner trakt da etkilenebilmektedir. Sıklıkla mesane tutulumu gözlenirken daha az oranlarda üreter ve böbreklere kadar uzanım gözlenebilmektedir. Hastalarda tutulum derecesine bağlı olarak dizüri, hematuri, urge inkontinans, yan ağrısı gibi semptomlar gözlenebilmektedir (41).

### **V.E. Kronik Pelvik Ağrı**

Kronik pelvik ağrı şikayeti olan ve laparoskopi uygulanan kadınlarda %25-40 oranlarında endometriozis saptanmıştır. Bu hastalarda sürekli var olan ağrının sebebi, anatomik distorsiyon, nöronal invazyon, peritoneal inflamasyon gibi durumlar olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda endometriozis hastalarında, ağrısı olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında dokularındaki nöron dansitesinin anlamlı şekilde fazla olduğu gözlenmiştir (42).

### **V.F. İnfertilite**

Endometriozis ve infertilite birbiri içerisine tam anlamıyla girmiş olan iki ayrı durumdur. İnfertil kadınlar ele alındığında yapılan çalışmalarda infertilite endometriozis birlikteliği %25-50 oranlarında gözlenirken, endometriozisli kadınlar ele alındığında infertilite oranı %30-50 civarında gözlenmektedir (29).

Endometriozis infertiliteye çeşitli mekanizmalar ile sebep olmaktadır. Bunlar sırasıyla;

#### **V.F.a. Distorsiyone Pelvik Anatomi**

Endometriozise bağlı olarak gelişen pelvik adezyonlar ovulasyona, ovule olmuş ovumun fimbriya tarafından yakalanmasına ya da transportuna engel olarak infertiliteye sebep olabilmektedir (43).

#### **V.F.b. Bozulmuş Peritoneal Fonksiyon**

Birçok çalışma göstermiştir ki endometriozisli kadınların periton sıvılarında miktar olarak artış mevcut olup, ayrıca sıvı içeriğinde inflamatuvar sitokinler, proteazlar, prostoglandinler ve birçok kimyasal mediatörler fazlasıyla bulunmaktadır. Tüm bu suprafizyolojik dozlardaki maddeler hem ovulasyonu hem ovum transportunu hem de sperm fonksiyonlarını etkileyerek infertiliteye sebep olabilmektedir (44).

#### **V.F.c. Bozulmuş İmplantasyon**

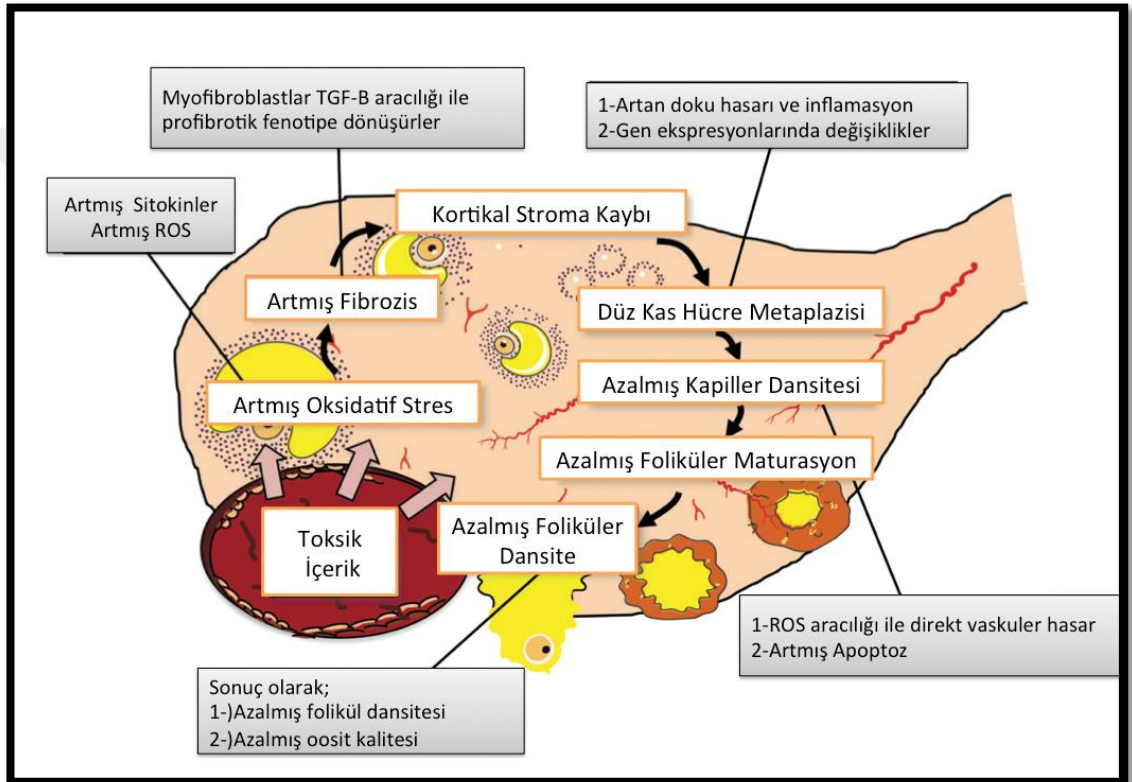
Endometriozisli kadınlarda yapılan ötopik endometriyal biyopsilerde sağlıklı kadınlara göre gen ekspresyonlarında farklılıklar gözlenmiştir. Özellikle integrinler ve selektinlerde azalmış ekspresyon saptanmıştır (45). Bu farklılıkların embriyo implantasyonunda olumsuz etkilere sebep olabileceği düşünülmektedir ancak implantasyon ile endometriozis ilişkisi henüz tam aydınlatılamamış bir alandır. Yapılan bir çalışmada oosit donasyonu uygulanan endometriozisli kadınlar ile, donasyon uygulanan ve endometriozis olmayan kadınlar karşılaştırıldığında; endometriozisli kadınlarda implantasyon ve gebelik oranlarının anlamlı şekilde düşük olduğu gözlenmiştir. Bu da, henüz etyopatogenezi net olarak aydınlatılamamış olsa da endometriozis varlığında implantasyonun olumsuz etkilendiğinin bizlere bir göstergesidir (46).

#### **V.F.d. Azalmış Oosit ve Embriyo Kalitesi**

Ovarian endometriozis varlığında endometrioma içeriğinde biriken sıvıda bulunan toksik dozdaki demir molekülleri, sitokinler ve pro-inflamatuvar



maddeler, çevre dokularda inflamasyona sebep olarak fibrozise ve buna bağlı olarak ovarian korteks üzerinde follikül dansite kaybına yol açmaktadır. Aynı zamanda bu toksik ortamda gelişen oositlerin kalitesi de olumsuz etkilenmektedir (47) (Şekil-2). Yapılan çalışmalarda endometriozisli kadınların embriyoları ile tubal obstruksiyon nedeniyle infertilite gelişen kadınların embriyoları karşılaştırıldığında endometriozisli kadınların embriyolarında gelişimin daha yavaş olduğu gözlenmiştir (48).



**Şekil-2:** Ovarian Endometriozisin Folliküler Etkileri

(ROS: Reaktif Oksijen Molekülleri, TGF-B :Transforming Growth Factor-B)

## VI. TANI

### VI.A.Fizik Muayene

Endometriozis sıklıkla pelvise sınırlı bir hastalıktır. Bu sebeple inspeksiyonda endometriozisi saptamak oldukça zordur. Ancak sezaryen skar hattında, epizyotomi hattında ya da vücudun gözle görülebilen bir

bölgesinde endometriotik odak gözleendiğinde hastalıktan şüphelenilebilir (49). Spekulum ile bakıda servikal ya da özellikle posterior fornikte noktasal tarzda endometriotik odaklar gözlenebilir (50). Bimanuel muayene endometriozis hastalığında tahmin edildiğinden daha değerlidir. Tecrübeli kişilerce yapılan bimanuel muayenede endometriozis tanısı koymak ya da endometriozis hastalığından şüphelenmek mümkündür. Muayene sırasında posterior vajinal duvarda ele gelen hassas ve ağırlı nodularite rektovajinal septumda yerleşik bir endometriotik odağı temsil edebilir. Ayrıca muayenede ele gelen dolgunluk ovaryan endometriozise bağılı olabilir. Fikse, oldukça retrovert bir uterus yine derin endometriozisin bir bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Rektal muayene, özellikle virgo olan hastalarda oldukça önemlidir. Bizlere tanıda bimanuel muayene kadar yardımcı olabilmektedir (50).

#### **VI.B. Laboratuvar Testleri**

Pelvik ağrısı olan ve endometriozisten şüphelenilen hastalarda öncelikle pelvik ağrıya sebep olabilecek diğer hastalıklar dışlanmalıdır. İlk olarak tam kan sayımı, üriner analiz,  $\beta$ -hCG gibi testler uygulanmalıdır. Endometriozis tanısına yönelik olarak günümüzde sayısız belirteçler araştırılmaktadır. İdeal belirtecin, kolaylıkla çalışılabilen, maliyet-etkin ve endometriozise spesifik bir belirteç olması gerektiği düşünülüğünde günümüzde hala bu kriterlere sahip bir laboratuvar parametresi saptanamamıştır. Over kanseri tanısında ve takibinde yaygın olarak kullanılmakta olan CA-125 tümör belirteci, özellikle orta ve ileri evre endometrioziste kanda yüksek değerlerde saptanabilmektedir (51). Ancak CA-125 aynı zamanda malignitelerde de yüksek seyredebileceği için endometriozis spesifik değildir. CA-125 değeri kanda yüksek saptanan ve endometriozis şüphesi olan hastalarda malignite şüphesinden uzaklaşmak için ayırıcı tanıda günümüzde giderek yaygınlaşan HE-4 (Human Epididimal Antijen), endometriozisli hastalarda düşük seviyelerde saptanırken; ovaryan malignitesi olan hastalarda yüksek saptanmaktadır ve bu da bizlere tanıda oldukça yardımcı olmaktadır (52). Bu aşamada bir skrolama sistemi oluşturulmuştur. ROMA skoru (Risk of Ovarian Malignancy) olarak

adlandırılan skorlama sisteminde CA-125 ve HE-4 değerleri istatistiki bir yöntem ile mevcut olan ovaryan kitlenin malign ya da benign ayrımında oldukça yardımcı olmaktadır (53).

### **VI.C.Görüntüleme Yöntemleri**

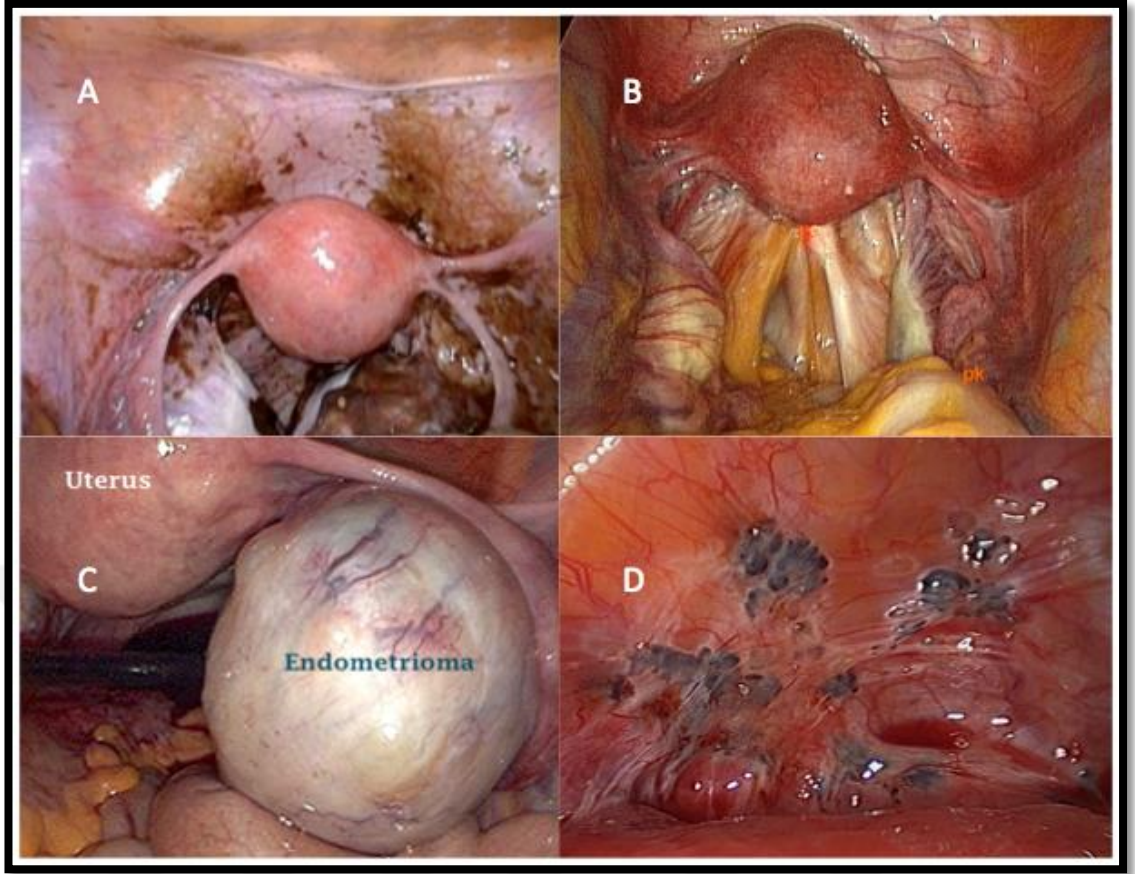
Endometriozisten şüphelenilen kadında tanıda ilk kullanılacak görüntüleme yöntemi transvaginal ultrasonografidir. Günümüzde oldukça yaygın olarak kullanılan bu yöntem oldukça maliyet-etkin ve deneyimli kişiler tarafından uygulandığında sensitivite ve spesifitesi oldukça yüksek bir yöntemdir. Özellikle ovaryan endometriozis varlığında transvaginal ultrasonografi 2 cm üzerinde endometriomaları saptamada sensitivitesi oldukça yüksektir. Ultrasonografide endometrioma homojen görünümlü, hipoekoik, sıklıkla septasız ve doppler ultrasonografide internal kanlanma gözlenmeyen bir kitle olarak tarif edilebilir (Şekil-3). Bu görünüme “buzlu cam” görünümü de denmektedir (54). Transvaginal ultrasonografi (TVUSG) ile yüzeysel endometriozisi ya da derin endometriozisi saptamak zor olabilmektedir. Endometriotik nodülleri saptamada TVUSG yanında manyetik rezonans görüntüleme(MRG) de oldukça yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Ameliyat planlanan ve derin endometriozis düşünülen hastalarda preoperatif dönemde MRG ile görüntüleme fayda sağlamaktadır (55). Endometriozis tanısında bilgisayarlı tomografinin (BT) yeri oldukça kısıtlıdır. Ekstrapelvik yerleşimli endometriotik lezyonlarda BT fikir verebilir (56).



**Şekil-3:** Transvaginal Ultrasonografi İle Endometrioma Görüntüsü

#### **VI.D. Tanısal Laparoskopi**

Fizik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri her ne kadar endometriozis tanısında oldukça değerli olsa da, tanıda en güçlü yöntem lezyonun direkt bakıda görülmesidir. Bunu günümüzde sağlayan en pratik yöntem laparoskopidir. Laparoskopi sırasında endometriozis farklı şekillerde gözlenebilir (Şekil-4). Özellikle endometrioma varlığını laparoskopi sırasında gözden kaçırmak oldukça zordur. Yapılan çalışmalarda laparoskopi sırasında endometrioma tanısı %97 sensitivite ve %95 spesifiteye sahiptir (57).



**Şekil-4:** Laparoskopik Yöntemle Endometriozis Görüntüleri

A-Yüzeysel Endometriozis B-Derin Endometriozis C-Endometrioma  
D-Endometriotik Odaklar

### VII.Endometriozis Fenotipleri

Endometriozis hastalığı oldukça farklı şekillerde karşımıza çıkabilmektedir. Yüzeysel peritoneal tutulumdan, barsak ve üreterlerde invazyona sebep olmuş derin infiltratif bir şekle kadar gelişebilmektedir. Tüm bu evrelerin tanısı primer olarak laparoskopide lezyonların görüntülenmesi ile konulmaktadır. Endometriozisi evrelemek için bugüne kadar çeşitli sınıflama sistemleri oluşturulmuş olsa da, günümüzde en çok kabul görmüş olan sistem 1997 yılında yayınlanmış olan Revize - ASRM (American Society of Reproductive Medicine) endometriozis skorumdur (58). Bu sistemde batin içerisinde endometriotik odakların yerleşim yeri, büyüklüğü, invazyon derinliği gibi parametreler puanlandırılarak, ortaya çıkan toplam puana göre

hastalığın derecesi belirlenmektedir. Sonuca göre hastalık 4 evrede sınıflandırılmıştır (Şekil-5).



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE  
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_  
 Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy \_\_\_\_\_ Laparotomy \_\_\_\_\_ Photography \_\_\_\_\_  
 Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment \_\_\_\_\_  
 Stage III (Moderate) - 16-40 Prognosis \_\_\_\_\_  
 Stage IV (Severe) - >40  
 Total \_\_\_\_\_

| PERITONEUM                      | ENDOMETRIOSIS | < 1cm           | 1-3cm             | > 3cm           |
|---------------------------------|---------------|-----------------|-------------------|-----------------|
|                                 |               | Superficial     | 1                 | 2               |
|                                 | Deep          | 2               | 4                 | 6               |
| OVARY                           | R Superficial | 1               | 2                 | 4               |
|                                 | Deep          | 4               | 16                | 20              |
|                                 | L Superficial | 1               | 2                 | 4               |
|                                 | Deep          | 4               | 16                | 20              |
| POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION |               | Partial         | Complete          |                 |
|                                 |               | 4               | 40                |                 |
| OVARY                           | ADHESIONS     | < 1/3 Enclosure | 1/3-2/3 Enclosure | > 2/3 Enclosure |
|                                 | R Filmy       | 1               | 2                 | 4               |
|                                 | Dense         | 4               | 8                 | 16              |
|                                 | L Filmy       | 1               | 2                 | 4               |
|                                 | Dense         | 4               | 8                 | 16              |
|                                 | R Filmy       | 1               | 2                 | 4               |
| TUBE                            | Dense         | 4*              | 8*                | 16              |
|                                 | L Filmy       | 1               | 2                 | 4               |
|                                 | Dense         | 4*              | 8*                | 16              |
|                                 |               |                 |                   |                 |

\*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.  
 Denote appearance of superficial implant types as red (R), red, red-pink, flame-like, vesicular blots, clear vesicles, white (W), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown, or black (B) black, hemosiderin deposits, blue. Denote percent of total described as R\_\_\_%, W\_\_\_% and B\_\_\_%. Total should equal 100%.

Şekil-5: ASRM Endometriozis Skorlama Sistemi (58)

### VII.A. Endometriozis Fenotiplerinin İnfertilite ile İlişkisi

Yapılan çalışmalarda infertilite nedeni ile değerlendirilen hastaların %25-50'sinde endometriozis saptanmıştır (29). Endometriozis infertiliteye daha önce de anlatıldığı gibi aşağıdaki faktörler sebebi ile neden olmaktadır.

- 1- Pelvik anatominin bozulması (59)
- 2- Hormonal ve hücresel değişiklikler (44)

- 3- Endokrin ve ovulatuvar anormallikler (60-61)
- 4- Azalmış implantasyon (45)
- 5- Azalmış oosit ve embriyo kalitesi (46-48)
- 6- Anormal utero-tubal transport (62)

Tüm bu faktörler endometriozisin şiddetine bağlı olarak farklı oranlarda infertiliteye yol açmakta ve endometriozisli kadınların infertilite tedavisi almalarına sebep olmaktadır. Endometriozisli infertil kadınlarda gebelik sağlayabilmek için öncelikli olarak hastanın endometriozis şiddetine göre medikal ya da cerrahi tedavi algoritmaları denenmekte eğer gebelik sağlanamaz ise yardımcı üreme yöntemlerine başvurulmaktadır.

### **VIII. Amaç**

Biz tüm bu bilgiler ışığında çalışmamızda endometriozis tanısı almış infertil kadınlarda endometriozis fenotiplerine göre hastaların demografik farklılıklarını, endometriozis fenotiplerinin infertiliteye olan etkisini ve endometriozis fenotiplerine göre hastalara uygulanan ICSI sikluslarının başarı oranlarını , gebeliği etkileyen faktörleri araştırmayı planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### I. Çalışmanın Yöntemi

Çalışmamız retrospektif bir kohort analizi olup, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezi dosya kayıtları geriye yönelik olarak tarandı.

### II. Etik Kurul

Çalışmamızın protokolü Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07 Şubat 2017 tarihinde onaylanmış olup kayıt numarası 2017-1/52 dir.

### III. Hasta Seçimi

Ocak-2012 ve Ocak-2017 yılları arasında gebelik istemi ile Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezi'ne başvurmuş ve endometriozis endikasyonu ile ICSI (intra cytoplasmic sperm injection) uygulanan hastalar saptandı. Aşağıdaki kriterlere sahip olan hastalar dışlanarak hastalar seçildi.

#### III.A. Dışlama Kriterleri

- Hasta yaşı  $\geq 40$
- Erkek infertilitesi
- Diyabet, hipertansiyon ve benzeri sistemik hastalıklar
- Endometrioma dışında ovaryan kitle varlığı
- Malignite şüphesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları taranarak endometriozis fenotipleri belirlendi ve hastalar üç ana grup altında incelendi.



### **III.A.a. Yüzeyel Endometriozis Grubu (YE)**

Bu gruptaki hastalar farklı sebeplerle ya da tanısal amaçlı cerrahi geçiren ve cerrahi sırasında peritoneal yüzeylerde endometriotik odaklar (Şekil-4.a) izlenen hastalar olup, hastaların bu odaklar dışında endometrioma ve nodul gibi patolojik lezyonları bulunmamaktadır.

### **III.A.b Ovaryan Endometrioma Grubu (OE)**

Bu gruptaki hastalar yapılan fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile ya da cerrahi olarak tespit edilmiştir. Hastalara yapılan ultrasonografide ovaryan endometrioma homojen görünümlü, hipoekoik, sıklıkla septasız ve doppler ultrasonografide internal kanlanma gözlenmeyen bir kitle olarak değerlendirilmiş olup (Şekil-3), malignite şüphesi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca yapılan bimanuel muayenede ağrılı rektovaginal nodul varlığı, pelvik hassasiyet ve ultrason ya da MRI görüntülemeye endometriotik nodul varlığı gözlenen hastalar grup dışı bırakılarak derin endometriozis grubuna dahil edilmiştir.

### **III.A.c Derin Endometriozis Grubu (DE)**

Bu gruptaki hastaların yapılan fizik muayene, görüntüleme yöntemleri veya cerrahi sonucunda tanıları konulmuş olup, endometrioma olsun ya da olmasın ek olarak derin pelvik tutulum varlığı aranmıştır. Bimanuel muayenede hassasiyet ve palpabl ağrılı noduler oluşumlar, cerrahide frozen pelvis hali (Şekil-4b), komşu organ invazyonlarının (mesane, barsak, üreter) varlığı gözlenen hastalar bu gruba dahil edilmiştir.

## **IV. Tedavi Süreci**

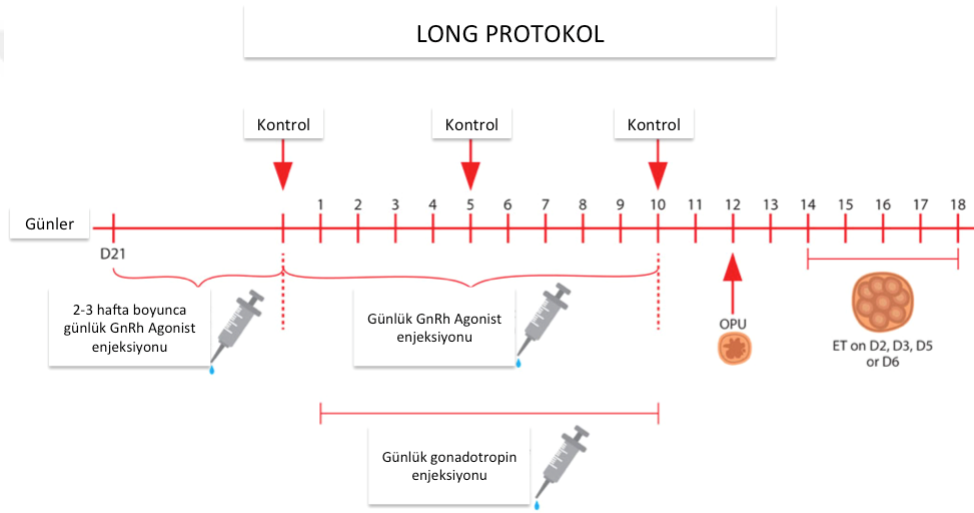
### **IV.A Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon Protokolü**

Hastaların demografik verileri göz önüne alınarak kontrollü ovaryan

hiperstimülasyon (KOH) aşağıdaki protokollerden birisi uygulandı.

#### IV.A.a. Long Protokol

Hastaya bir önceki menstrual sikluslarının 21. gününde günlük 1 mg GnRH (gonadatropin releasing hormon) agonist (Leuprolide asetat) enjeksiyonlarına başlanır. Devam eden menstrual siklusunun 2. gününden itibaren tedaviye hastanın demografik özelliklerine göre belirlenen uygun dozda günlük gonadotropin enjeksiyonları eklenir ve GnRH agonist dozu günlük 0.5 mg olarak devam edilir (Şekil -6).



**Şekil-6:** Long Protokol ile Ovaryan Hiperstimülasyonun Şematik Gösterimi (OPU:Oosit Pick Up, ET:Embriyo Transferi)

#### IV.A.b. Ultralong Protokol

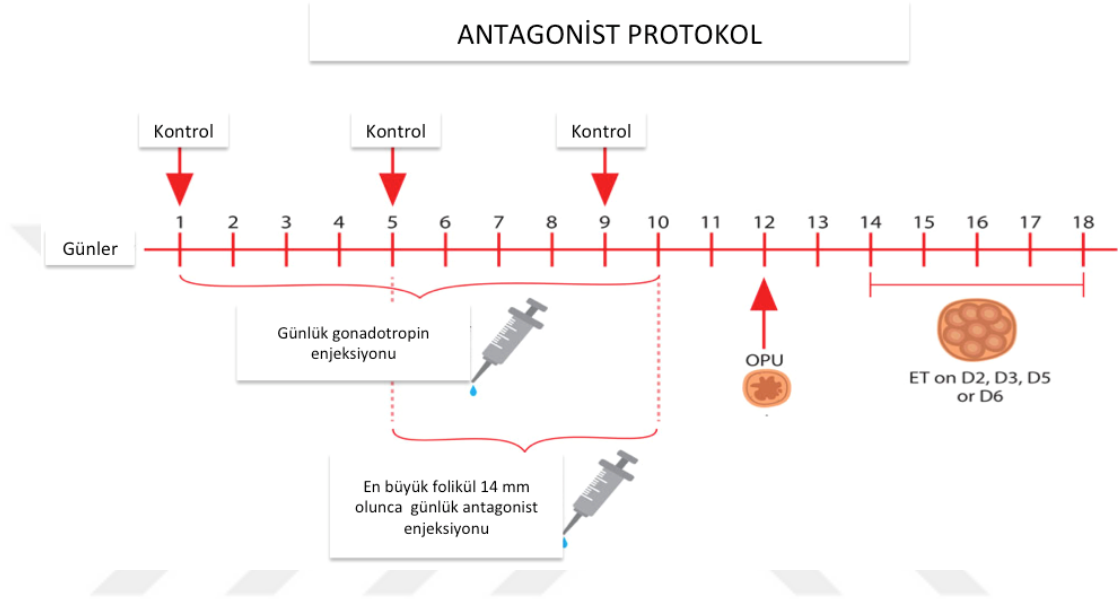
Hastaya ovaryan stimülasyondan üç ay öncesinde aylık GnRH agonisti (Leuprolide asetat 0.1 mg/gün veya Goserelin asetat 3.6 mg aylık depo form) enjeksiyonlarına başlanır. Devam eden menstrual siklusunda hastaya KOH uygulanır.

#### IV.A.c. Antagonist Protokol

##### IV.A.c.a.Flexible Antagonist Protokol

Hastaya devam eden siklusun 2. gününde hastanın demografik

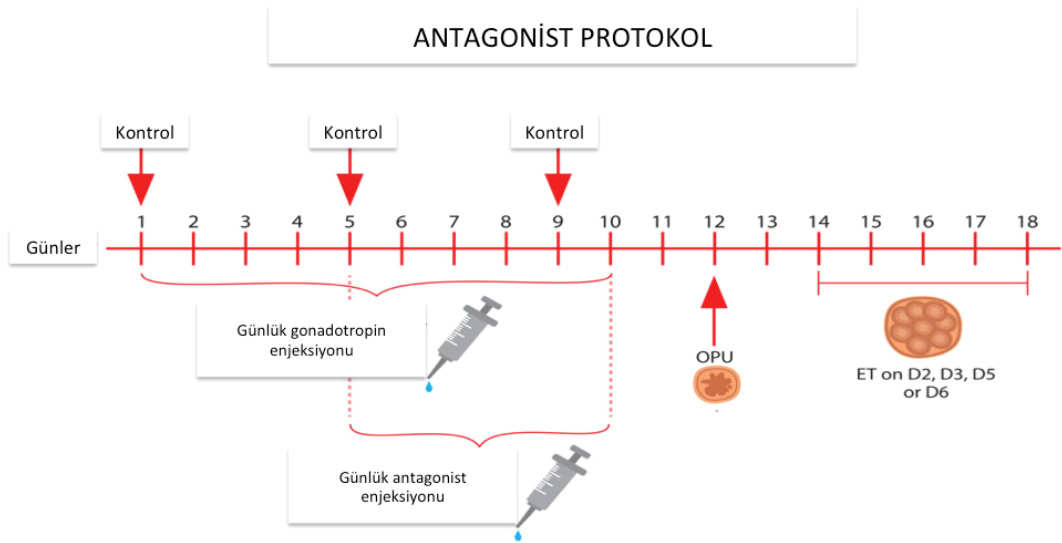
özelliklerine göre belirlenen uygun dozda günlük gonadotropin enjeksiyonlarına başlanır. Yapılan seri ultrasonografik takiplerde en büyük follikül boyutu 14 mm'e ulaşıncaya kadar tedaviye günlük GnRH antagonist (Cetrorelix veya Ganirelix 0.25 mg) enjeksiyonları da eklenerek, prematur LH piki engellenir.



**Şekil-7:** Flexible Antagonist Protokol İle Ovaryan Hiperstimulasyonun Şematik Gösterimi (OPU:Oosit Pick Up, ET:Embriyo Transferi)

#### **IV.A.c.b. Fixed Antagonist Protokol**

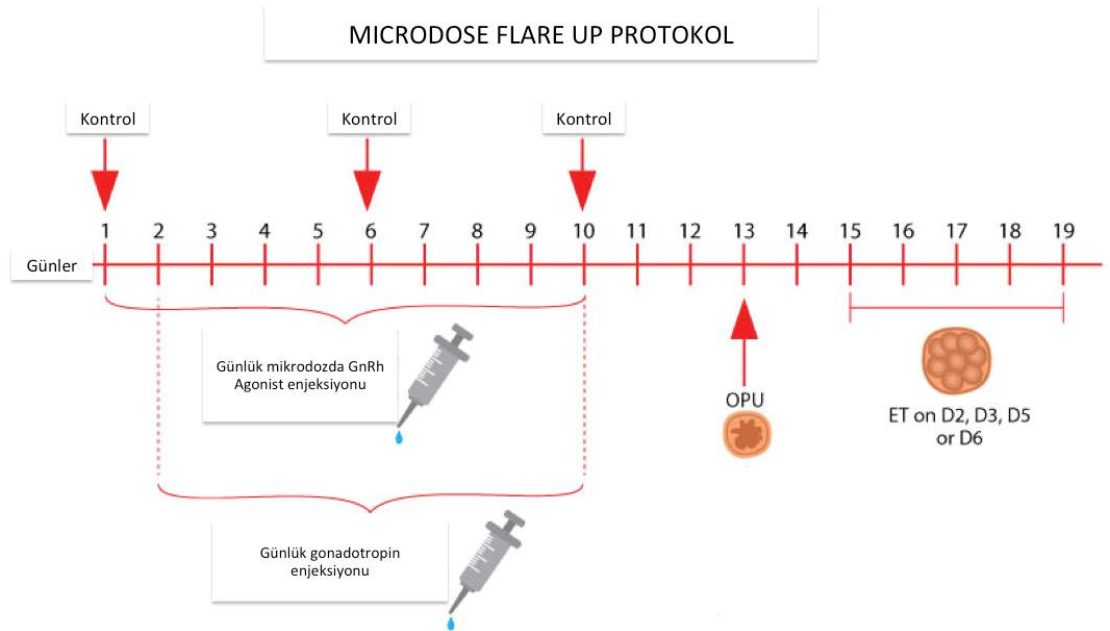
Hastaya devam eden siklusun 2. gününde hastanın demografik özelliklerine göre belirlenen uygun dozda günlük gonadotropin enjeksiyonlarına başlanır. Stimulasyonun 6. günü tedaviye günlük GnRH antagonist (Cetrorelix veya Ganirelix 0.25 mg) enjeksiyonları da eklenerek, prematur LH piki engellenir (Şekil-8).



**Şekil-8:** Fixed Antagonist Protokol İle Ovaryan Hiperstimülasyonun Şematik Gösterimi (OPU:Oosit Pick Up, ET:Embriyo Transferi)

#### IV.A.d. Microdose Flare Up Protokol

Hastaya devam eden siklusunun 2. gününde günlük 50 uq dozda GnRH agonist (leuprolide asetat) ve beraberinde hastanın demografik özelliklerine göre belirlenen uygun dozlarda günlük gonadotropin enjeksiyonlarına başlanır (Şekil-9).



**Şekil-9:** Microdose Flare Up Protokol İle Ovaryan Hiperstimülasyonun Şematik Gösterimi(OPU:Oosit Pick Up, ET:Embriyo Transferi)

#### **IV.A.e. Natural Siklus**

Hastaya devam eden siklusunda transvaginal ultrason kontrolleri yapılarak follikül takibi yapılır. Gelişen follikül gözleendiğinde prematüre LH pikini engellemek amaçlı günlük GnRH antagonist enjeksiyonları (Cetrorelix veya Ganirelix 0.25 mg) başlanır. Follikül seyrine göre tedaviye gonadotropin enjeksiyonu eklenebilir.

Hastalara siklusun 2. günü yapılan transvaginal USG değerlendirmesinde, endometriyal patoloji ve 15 mm'den büyük antral follikül olmadığı doğrulandıktan sonra tedavi protokollerine karar verilip gonadotropin enjeksiyonlarına başlandı. Gonadotropin dozu; hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, over rezervi ve varsa daha önceki ovulasyon indüksiyonu cevabına bakılarak belirlendi. Hastaların stimülasyona yanıtı, stimülasyonun 5. ya da 6.gününde yapılan kontrollerdeki follikül sayı ve boyutları, serum E2 düzeyleri ile değerlendirilip gerekirse gonadotropin dozu düzenlendi. Ultrasonografi 1 – 3 gün aralar ile tekrarlanarak en az 2 follikül 17 mm çapa ulaştığında rekombinant hCG (Ovitrelle 250 µg, Merck , İtalya) subkutan yolla uygulanarak oosit matürasyonu tetiklendi. Eğer çapı 11 mm'den büyük olan follikül sayısı 15'in üzerindeyse veya serum estradiol düzeyi 2500 pg/ml üzerindeyse ovaryan hiperstimülasyon sendromu gelişmesini önlemek amacıyla oosit matürasyonu için rhCG yerine GnRH agonisti (Leuprolide asetat 1mg) kullanıldı.

#### **IV.B. Oosit Toplanması**

Oosit toplama işlemi rhCG enjeksiyonundan 34-36 saat sonra yapıldı. Hasta genel anestezi altında dorsolitotomi pozisyonuna alınarak steril örtüler ile örtüldü. Uygun büyüklükteki steril spekulumun yerleştirilmesini takiben vajen 37° sıcaklıktaki serum fizyolojik ile yıkandı. Prezervatif geçirilen transvaginal prob rehberliğinde 17 G tek lümenli oosit aspirasyon iğnesi kullanılarak tüm folliküller aspire edildi. İşlem sonrasında kanama kontrolünü takiben hastalar en az 2 saat süreyle klinikte izlendikten sonra taburcu edildiler.

#### IV.C. Embriyoloji Laboratuvarı İşlemleri

Embriyoloji laboratuvarında, oosit aspirasyonu sonrası elde edilen follikül sıvıları içerisinde oosit-kumulus kompleksleri dış ortam kültür medyumuna (G-MOPS, VITROLIFE) aktarıldı. Elde edilen tüm OCC'ler fertilizasyon medyumuna (G-IVF, VITROLIFE) geçirildi ve matürasyonunu tamamlamak üzere 2-4 saat süreyle oksijen (%5) ve karbondioksit (%6) kontrollü 37°C'de inkübatörde bekletildi. İnkübasyon sonrasında kumulus hücrelerinin oositten, hyalüronidaz enzimi yardımıyla enzimatik ve daralan çaplarda steril pipetlerden geçirilerek mekanik yolla ayrılması sağlandı. Kumulus ve korona radiata hücrelerinden ayrılan oositler, intasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) öncesi aynı inkübatörde fertilizasyon medyumunda içinde 1 saat inkübasyona bırakıldı.

Androloji laboratuvarında, oosit aspirasyonunun gerçekleştiği gün, hastanın eşinden 2-3 günlük cinsel perhiz sonrası alınan semen örneği, 30dk süreyle likefaksiyon gerçekleştikten sonra dansite-gradient tekniği kullanılarak yıkandı. Konik santrifüj tüpü (14 ml) içerisine alta %90'lık, üzerine %40'lık gradient solüsyonu birbirine karışmayacak şekilde yavaşça konuldu. İşlem sırasında sperm konsantrasyonu 10 milyon/ml konsantrasyonun üzerinde olan semen örnekleri için 1'er ml, altında olan örnekler için 0,5 'er ml gradient solüsyonlar kullanıldı. Gradient solüsyonlarının üzerine en fazla 2 ml likefiye semen örneği yavaşça ilave edildi. Ardından hazırladığımız tüp 500 G'de 15 dk süreyle santrifüj edildi. Santrifüj sonrası dipte kalan 0,5 ml dışındaki kısım aspire edildi ve üzerine 3 ml fertilizasyon medyumuna eklenip pipetaj işlemi sonrası 300 G'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası tüpün dibinde kalan pellet 0.5 ml medyum içinde karıştırılarak mikroenjeksiyonda kullanılmak üzere ayrıldı.

Embriyoloji laboratuvarında toplanan oositlerin matürasyon aşamaları inverted mikroskopta değerlendirildi. Değerlendirmede I. kutup cisimciği görülen, II. Mayozun metafaz II aşamasındaki sekonder oositlere ICSI işlemi uygulandı. Spermin ooplazma içinde hareket ederek dejenerasyona sebep olmasını engellemek ve sperm hücre membranı harabiyetini oluşturarak

oositin sitoplazmik aktivasyonunu gerçekleştirmek amacıyla yapılan sperm kuyruk kırma işleminin ardından, sperm mikroenjeksiyon pipeti yardımıyla oosit içine enjekte edildi. Mikroenjeksiyon sonrası oositler erken dönem embriyo kültür medyumuna (GI, VITROLIFE) aktarılarak inkübatöre alındı. ICSI sonrası 16-18. saatlerde dişi ve erkek pronükleuslarının gözlemlendiği zigotlar fertilizasyon pozitif olarak kaydedildi. Elde edilen embriyolar, 8 blastomerli evreye kadar erken dönem kültür medyumunda (GI, VITROLIFE) , 8 blastomerli evre sonrasında transfer gününe kadar ise geç dönem embriyo kültür medyumunda (GII, VITROLIFE) inkübe edildi. İyi kaliteli embriyo transfer edildi ve geriye kalan embriyoların ise vitrifikasyon yöntemi ile kriyoprezervasyonu gerçekleştirildi.

#### **IV.D. Luteal Faz Desteği**

Luteal faz desteği olarak %8 progesteron içerikli vajinal jel (Crinone %8 Jel, Merck, İtalya) OPU yapılan günün akşamından başlanarak günde bir kez uygulandı. Luteal faz desteğine embriyo transferinden sonraki gebelik testine kadar devam edildi. Gebelik elde edilen hastalarda luteal faz desteği gebeliğin 6-8. haftasına kadar devam edildi.

#### **IV.E. Embriyo Transferi**

Embriyo transferi (ET), gelişen embriyo sayısı ve kalitesine göre intra sitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) sonrasındaki 2. 3. veya 5. gün yapıldı. Transfer edilecek embriyo sayısı ülkemizdeki yönetmeliklere uygun olarak otuzbeş yaş altındaki hastaların ilk iki embriyo transferinde bir embriyo, otuz beş yaş üzeri ya da 3 veya daha fazla denemesi olan hastalara çoğul gebelik açısından başka bir kontrendikasyon yoksa 2 embriyo transfer edildi. Hastalar mesaneleri dolu olarak dorsolitotomi pozisyonunda hazırlandı ve steril örtüler ile örtüldü. Uygun büyüklükteki bir spekulumun yerleştirilmesini takiben vajen 37° sıcaklıktaki steril serum fizyolojik ile yıkandı ve tampon ile temizlendi. Embriyo transfer kataterinin dış kılıfı transabdominal ultrasonografi rehberliğinde internal osa kadar ilerletildikten sonra transfer edilecek embriyoların bulunduğu iç katater transabdominal ultrasonografi

rehberliğinde endometrial kaviteye ilerletildi ve fundusa yaklaşık 1 cm uzaklıkta embriyolar kaviteye bırakıldı. Katater geri çekilip embriyo retansiyonu olup olmadığı kontrol edilmek üzere embriyoloğa teslim edildi. Hastalar 1 saat yatak istirahati sonrası mobilize edildi.

#### **IV.F. Gebelik Sonuçları**

Embriyo transferinde transfer edilen embriyo günü göz önünde bulundurularak; 5. gün ise transferden 9 gün sonra, 3. gün ise transferden 11 gün sonra ve 2. gün ise transferden 12 gün sonra serum  $\beta$ -hCG düzeyine bakıldı.  $\beta$ -hCG pozitifliği gözlenen gebelikler yapılan ultrasonografide gestasyonel kese görülene kadar kimyasal gebelik olarak değerlendirildi. Ultrasonografide gestasyonel kese görülemeden  $\beta$ -hCG değerlerinde düşüş gözlenen gebelikler kimyasal abortus olarak değerlendirildi. Gestasyonel kese varlığına rağmen yolk sac ve fetal nodun görülememesi anembriyonik gebelik olarak kabul edildi. Kardiyak aktivitesi olan en az bir embriyo varlığı klinik gebelik olarak değerlendirildi. Gözlenen embriyo sayısı ile transfer edilen embriyo sayısının oranı implantasyon oranı olarak belirlendi. Fetal kalp atımı gözlendikten sonra yapılan kontrol ultrasonografide gebeliğin 20. haftasından önce fetal kalp atımlarının negatif izlenmesi missed abortus olarak değerlendirildi. Gebeliklerin 24. Gebelik haftasından sonra doğumla sonuçlanması canlı doğum olarak değerlendirildi.

#### **V. Değerlendirme Kriterleri**

##### **V.A. Demografik Özellikler**

- Yaş
- Vücut kitle indeksi ( kg/m<sup>2</sup>)
- İnfertilite tipi
- İnfertilite süresi
- Gravida
- Parite
- Endometriozis fenotipi (YE, OE, DE)
- Geçirilmiş cerrahi şekli (Laparotomi / Laparoskopisi)



- Geçirilmiş cerrahi tipi
- Adenomyozis varlığı: Adenomyozis varlığına hastalara uygulanan transvaginal ultrasonografide aşağıdaki kriterlerin gözlenmesi ile karar verildi.
  - Uterus boyutlarında artış
  - Myometrium içerisinde kistik anekoik alanlar
  - Heterojen myometrium ekojenitesi
  - Asimetrik uterin duvar kalınlığı
  - Subendometriyal lineer çizgilenmeler
  - Endometrium – Myometrium sınırında düzensizlik
  - Subendometrial zone kalınlık artışı. (>1 cm)
- Over rezerv belirteçleri (FSH, Estradiol, Antral Follikül Sayısı, AMH)

#### **V.B. Tedavi Parametreleri**

- Daha önceki IVF&ICSI siklus sayısı
- Kullanılan gonadotropin miktarı
- Antral follikül sayısı
- HCG günü estradiol düzeyi
- Toplanan oosit sayısı
- MII oosit sayısı
- 2PN oosit sayısı
- Transfer edilen embriyo sayısı
- Transfere gidemeyen siklus sayısı
  - Stimulasyona yeterli yanıt alınamayan hastalar
  - Fertilizasyon elde edilemeyen hastalar
  - Embriyo gelişimi sağlanamayan hastalar
- İmplantasyon oranı
- Kimyasal gebelik oranı
- Kimyasal abortus oranı
- Anembriyonik gebelik oranı
- Klinik gebelik oranı
- Missed abortus oranı

- Canlı doğum oranı

## **VI. İstatistiksel Analiz**

Çalışma retrospektif bir çalışma olduğu için örneklem hacmi hesaplaması yapılmadı. Çalışma periyodunda katılım kriterlerine uyan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama ve standart sapma ile, normal dağılım göstermeyenler medyan ve 25. – 75. persantil değerleriyle tanımlandı. Kategorik değişkenler oransal olarak tanımlandı. Üçlü gruplarda, gruplar arası karşılaştırmada Kruskal-Wallis testi uygulandı. İkili gruplar arası karşılaştırmada sürekli değişkenlerde bağımsız örnekler için t – test yapıldı. Sonuçlarda p değeri  $<0.05$  olduğunda gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya taranan dosyalar içerisinde aranan kriterlere uyan toplam 156 hasta dahil edildi. Dahil olan hastalara Ocak-2010 ve Ocak-2017 yılları arasında toplam 222 IVF&ICSI siklusu uygulandı. Tüm siklus verileri ele alınarak hastaların demografik özellikleri saptandı (Tablo-2). Ortalama yaş  $31.9 \pm 4.38$  olarak saptandı. Tüm hastaların %76.1'i primer infertil olarak gözlendi. Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) sırasında kullanılan protokoller değerlendirildiğinde; %44.4 oranında antagonist, %37.3 oranında ultralong protokol,%14.3 oranında long protokol ve %4 oranında diğer protokoller uygulandı (Tablo-3). Tüm sikluslarda toplam 157 (%70.7) hasta endometrioma (OE), 47 (%21.2) hasta derin endometriozis (DE) ve 18 (%8.1) hasta ise yüzeysel endometriozis (YE) grubuna dahil edildi. Tüm sikluslarda ortalama 3.gün serum FSH düzeyi  $7.5 \pm 3.6$  IU/dl, ortalama 3.gün AFC  $7.6 \pm 4.1$ , ortalama serum AMH düzeyi  $1.82 \pm 1.6$  ng/ml olarak saptandı. KOH sırasında ortalama  $3050 \pm 1080$  IU gonadotropin kullanıldı. Stimülasyon ortalama  $10.5 \pm 2.3$  gün sürdü. Siklus sırasında ovaryan hiperstimülasyona yanıt alınamayan 4 hastada siklus iptal edildi. OPU sonrası 24 hastada fertilizasyon sağlanamadı ve 16 hastada embriyo maturasyon arresti gelişti. Toplam 165 siklusta 262 embriyo transfer edildi (Tablo-3). Toplanan ortalama oosit sayısı  $8.9 \pm 6.1$  olarak saptandı. Toplam 66/222 siklusta (%29.7) kimyasal gebelik izlendi. Bu gebeliklerden 17/222(%7.6) siklusta kimyasal abort gerçekleşti. Devam eden gebeliklerde 7 anembriyonik gebelik ve 2 missed abortus izlendi. Tüm sikluslarda transfer başına klinik gebelik oranı %25.4 (42/165), canlı doğum oranı %24.6 (40/165) olarak saptandı (Tablo-4).

**Tablo-2: Tüm Hastaların Demografik Verileri**

|                          |                |
|--------------------------|----------------|
|                          | N:222          |
| Yaş                      | 31.9 ± 4.38    |
| VKI (kg/m <sup>2</sup> ) | 21.9 ± 7.38    |
| İnfertilite Süresi       | 5.7 ± 3.9      |
| Gravida                  |                |
| 0                        | 169 (%76,1)    |
| 1                        | 44 (%19.9)     |
| 2                        | 5 (%2.2)       |
| ≥3                       | 4 (%1.8)       |
| Parite                   |                |
| 0                        | 217 (%97.7)    |
| 1                        | 5 (%2.3)       |
| ≥2                       | 0              |
| İnfertilite Tipi         |                |
| Primer                   | 169 (%76.1)    |
| Sekonder                 | 53 (%23.9)     |
| Endometriozis Fenotipi   |                |
| * Yüzeysel               | 18 (%8.1)      |
| * OE                     | 157 (%70.7)    |
| * DE                     | 47 (%21.2)     |
| *Eşlik eden OE           | * 38 (%81)     |
| *OE (-)                  | * 9 (%19)      |
| Geçirilmiş Cerrahi       | 126 (%56.7)    |
| Laparotomi               | 26 (%20.6)     |
| Laparoskopi              | 100 (%79.4)    |
| Cerrahi Tipi;            |                |
| OE                       | 73/126 (%57.9) |
| Bilateral                | 13/126 (%10.3) |
| Unilateral               | 60/126 (%47.6) |
| DE                       | 35/126 (%27.8) |
| YE                       | 18/126 (%14.3) |
| Over Rezervi             |                |
| 3.gün FSH (IU/dl)        | 7.5 ± 3.6      |
| 3.gün Estradiol(pg/ml)   | 51 ± 33        |
| AFC (n)                  | 7.6 ± 4.13     |
| AMH (ng/ml)              | 1.82 ± 1.6     |

(VKI:Vücut Kitle İndeksi, OE: Endometrioma, DE:Derin Endometriozis,YE:Yüzeysel

Endometriozis, FSH:Folikül Stimulan Hormon, AFC: Antral Follikül Sayısı, AMH:Anti Müllerian Hormon)

**Tablo-3: Tüm Hastaların Tedavi Parametreleri**

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| Siklus Sayısı                     | 222            |
| 1                                 | 135 (%60.8)    |
| 2                                 | 60 (%27)       |
| 3                                 | 16 (%7.2)      |
| 4                                 | 9 (%4.1)       |
| 5                                 | 2 (%0.9)       |
| Stimulasyon Protokolleri;         | 222            |
| Antagonist                        | 98 (%44.4)     |
| Ultralong                         | 83 (%37.3)     |
| Long                              | 32 (%14.3)     |
| Natural                           | 6 (% 2.7)      |
| Microdose Flare Up                | 3 (% 1.3)      |
| Stimulasyon Süresi                | 10.5 ± 2.3     |
| Toplam Gonadotropin Dozu (IU)     | 3050 ± 1087    |
| Estradiol (pg/ml)(hCG günü)       | 1054 ± 1208    |
| Transfere Gidemeyen Siklus Sayısı | 44/222 (%19.8) |
| Stimulasyon İptali                | 4/44 (%9.1)    |
| Fertilizasyon Olmaması            | 24/44 (%54.6)  |
| MaturasyonArrestı                 | 16/44 (%36.3)  |
| Transfer Sayısı                   | 165            |
| FET Siklusu                       | 14             |

(FET: Frozen EmbryoTransfer, hCG: Human Koryonik Gonadotropin)

**Tablo – 4:** Tüm Hastaların Embriyoloji ve Gebelik Verileri

|   |                |
|---|----------------|
| Toplanan Oosit Sayısı                         | 8.9 ± 6.1      |
| MII Oosit Sayısı                              | 6.4 ± 5        |
| 2PN Oosit Sayısı                              | 4.1 ± 3.6      |
| Kimyasal Gebelik Oranı<br>(Siklus Başına)     | 66/222 (%29.7) |
| Kimyasal Gebelik Oranı<br>(Transfer Başına)   | 66/165 (%40)   |
| Kimyasal Abort Oranı<br>(Siklus Başına)       | 17/222 (%7.6)  |
| Anembriyonik Gebelik Oranı<br>(Siklus Başına) | 7/222 (%3.1)   |
| Klinik Gebelik Oranı*<br>(Siklus Başına)      | 42/222 (%18.9) |
| Klinik Gebelik Oranı*<br>(Transfer Başına)    | 42/165 (%25.4) |
| İmplantasyon Oranı<br>(Embriyo Başına)        | 52/262 (%20)   |
| Missed Abort Oranı<br>(Siklus Başına)         | 2/222 (%1)     |
| Canlı Doğum Oranı<br>(Siklus Başına)          | 40/222 (%18)   |
| Canlı Doğum Oranı<br>(Transfer Başına)        | 40/165 (%24.6) |

\*32 tekil, 10 ikiz gebelikten toplam 52 fetal kardiyak aktivite izlenmiştir.  
(MII:Metafaz 2, PN:Pronukleer)

Subgrupların demografik verileri karşılaştırıldığında; gravida DE grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az (0.15, p:0.04), infertilite süresi YE grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun (8 yıl, p:0.001) saptandı. Over rezerv belirteçlerinde ise AMH ve AFC değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekteydi (p<0.01). Gruplar ikili olarak karşılaştırıldıklarında AMH değerlerinin DE grubunda diğer iki gruba göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu gözlemlendi (AMH: 0.98ng/dl p<0.01). Antral follikül sayısının ise YE grubunda diğer iki gruba göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı (11.3(2.9) , p<0.01). Adenomyozis varlığı, DE grubunda %81 oran ile diğer gruplara göre anlamlı şekilde istatistiksel olarak fazla bulundu (p<0.01) (Tablo-5).

**Tablo-5:** Subgrup Analizleri ve Demografik Veriler

|  | YE <sup>a</sup><br>n:18   | OE <sup>b</sup><br>n:157      | DE <sup>c</sup><br>n:47 | p   |
|--|---------------------------|-------------------------------|-------------------------|---|
| Yaş  | 32.8 ±3.1                 | 31.8 ± 4.2                    | 31.2 ± 5.1              | 0.439                                     |
| VKI (kg/m <sup>2</sup> )                   | 23 ± 3.7                  | 23.3 ± 5.5                    | 21.4 ± 7                | 0.182                                     |
| Gravida                                    | 0.55 ± 0.7                | 0.35 ± 0.7                    | 0.15 ± 0.3              | <b>0.04</b><br>a-c <0.01<br>b-c <0.01     |
| Parite                                     | 0                         | 0.02 ± 0.15                   | 0.04 ± 0.2              | 0.618                                     |
| İnfertilite Süresi                         | 8 ± 2.4                   | 5.38 ± 4                      | 4.7 ± 3                 | <b>&lt;0.01</b><br>a-c <0.01<br>a-b <0.01 |
| İnfertilite Tipi (%)<br>Primer<br>Sekonder | 10/18 (%55)<br>8/18 (%45) | 119/157 (%75)<br>38/157 (%25) | 40/47(%85)<br>7/47(%15) | <b>0.04</b><br>a-b-c<br><0.05             |
| 3.gün FSH (IU/dl)                          | 6 ± 1.3                   | 7.8 ± 4                       | 7 ± 2.5                 | 0.09                                      |
| 3.gün Estradiol (pg/ml)                    | 51 ± 29.8                 | 49 ±32.5                      | 58 ± 37.2               | 0.127                                     |
| AMH (ng/ml)                                | 2.9 ±1.5                  | 2.23 ± 2.3                    | 0.98 ± 1.11             | <b>&lt;0.01</b><br>a-c <0.01<br>b-c <0.01 |
| AFC (n)                                    | 11.3 ±2.9                 | 7.2 ± 3.44                    | 5.5 ± 3                 | <b>&lt;0.01</b><br>a-c <0.01<br>a-b <0.01 |
| Adenomyozis(%)                             | 4/18 (%22)                | 58/157(%37)                   | 38/47 (%81)             | <b>&lt;0.01</b><br>a-c <0.01<br>b-c <0.01 |

(VKI:Vücut Kitle İndeksi, OE: Endometrioma, DE:Derin Endometriozis, YE:Yüzeyel

Endometriozis, FSH:Folikül Stimulan Hormon, AFC: Antral Follikül Sayısı, AMH:Anti Müllerian Hormon)



Subgrupların siklus parametreleri karşılaştırıldığında stimülasyon protokolleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekteydi. DE grubunda sıklıkla ultralong protokol (%55) uygulanırken YE ve OE grubunda en çok kullanılan protokol antagonist protokol (%55 ve %45) oldu (Tablo-6).

**Tablo – 6:** Subgrup Tedavi Parametreleri

|                                   | YE <sup>a</sup> | OE <sup>b</sup>   | DE <sup>c</sup>  | P                          |
|-----------------------------------|-----------------|-------------------|------------------|----------------------------|
| Siklus Sayısı                     | 18              | 157               | 47               |                            |
| Stimülasyon Protokolleri          |                 |                   |                  | <b>0.02</b>                |
| Antagonist                        | 10 (%55)        | 72 (%45)          | 16 (%34)         | <b>a-b-c:<br/>&lt;0.05</b> |
| Ultralong                         | 1 (%5.5)        | 56 (%35)          | 26 (%55)         |                            |
| Long                              | 6 (%33.3)       | 22 (%14)          | 4 (%8)           |                            |
| Natural                           | 1 (%5.5)        | 2 (%1.2)          | 1 (%2)           |                            |
| Microdose                         | 0               | 3 (%1.9)          | 0                |                            |
| Transfere Gidemeyen Siklus Oranı  | 3/18<br>(%16,6) | 31/157<br>(%19.7) | 10/47<br>(%21.2) | 0.63                       |
| Stimülasyon İptali                | 0/18            | 1/157             | 3/47 (%6)        | N/A                        |
| Fertilizasyon Yokluğu             | 3/18 (%16,6)    | 16/157 (%10.1)    | 5/47(%10)        | 0.8                        |
| Maturasyon Arresti                | 0/18            | 14/157 (%9)       | 2/47(%5)         | N/A                        |
| Toplam Gonadotropin Dozu (IU)     | 2595 ± 865      | 3066 ± 1102       | 3163 ± 1087      | 0.20                       |
| Stimülasyon Süresi                | 9.4 ± 3         | 11.3 ± 10         | 10.9 ± 2.8       | 0.09                       |
| hCG Günü Estradiol Düzeyi (pg/ml) | 1888 ± 1447     | 1183 ± 1057       | 1025 ± 742       | 0.12                       |

(OE: Endometrioma, DE: Derin Endometriozis, YE:Yüzeysel Endometriozis, hCG: Human Koryonik Gonadotropin)

Gruplar arasında transfere gidemeyen siklus sayıları karşılaştırıldığında YE grubunda 3, OE grubunda 31 ve DE grubunda 10 hastanın transferi yapılamadı. Genel olarak bakıldığında transfere gidemeyen hasta sayıları arasında anlamlı fark yokken alt grup analizi yapıldığında da gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo-6).

Transfere gidemeyen hastalar (n:44) ile transfere gidebilen hastalar (n:178) karşılaştırıldığında transfere gidemeyen grupta yaş anlamlı olarak daha yüksek, AMH ve AFC ise anlamlı olarak daha düşük saptandı. Ayrıca cerrahi tipi transfer yapılamayan grupta laparotomi şeklinde anlamlı olarak daha fazlaydı. Adenomyozis oranı transfer yapılamayan grupta istatistiksel olarak daha fazla saptandı (Tablo – 7).

**Tablo-7:** Transfer Yapılan ve Yapılmayan Hastaların Demografik Verileri

|                          | Transfer Yapılmayan Grup (n:44) | Transfer Yapılan Grup (n:178) | p     |
|--------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------|
| Yaş                      | 34±4                            | 31±4                          | <0.01 |
| VKI (kg/m <sup>2</sup> ) | 23.2±5.5                        | 22.7±6.8                      | 0.623 |
| Gravida                  | 0.33±0.74                       | 0.29±0.55                     | 0.729 |
| İnfertilite Süresi       | 5.86±3.6                        | 5.38±3.6                      | 0.438 |
| 3. gün FSH(IU/dl)        | 8.9±4.3                         | 7.2±3.4                       | <0.01 |
| 3.gün Estradiol (pg/ml)  | 61.4±41.8                       | 48.7±30.5                     | 0.03  |
| AMH(ng/ml)               | 1.1±1.8                         | 2.2±2.1                       | <0.01 |
| AFC (n)                  | 5.4±3.3                         | 7.6±3.5                       | <0.01 |
| Adenomyozis(%)           | 28/44 (%64)                     | 72/178 (%40)                  | <0.01 |
| Cerrahi Oranı(%)         | 22/44 (%50)                     | 104/178 (%58)                 | 0.257 |
| Cerrahi Şekli            |                                 |                               | <0.01 |
| Laparoskopi              | 10/22 (%45.5)                   | 90/104 (%86.5)                |       |
| Laparotomi               | 12/22 (%54.5)                   | 14/104 (%13.5)                |       |
| Endometriozis Fenotipi   |                                 |                               | 0.905 |
| YE                       | 3/44 (%6.8)                     | 15/178 (%8.4)                 |       |
| OE                       | 31/44 (%70.5)                   | 126/178 (%70.8)               |       |
| DE                       | 10/44 (%22.7)                   | 37/178 (%20.8)                |       |

(VKI:Vücut Kitle İndeksi, OE: Endometrioma, DE:Derin Endometriozis, YE:Yüzeyel Endometriozis, FSH:Folikül Stimulan Hormon, AFC: Antral Follikül Sayısı, AMH:Anti Müllerian Hormon)

Embriyoloji parametreleri karşılaştırıldığında toplanan oosit sayıları, MII oosit sayıları ve 2PN oosit sayıları gruplar arasında anlamlı olarak farklılık göstermekteydi. Gruplar arası ikili olarak t testi kullanılarak karşılaştırıldığında YE grubunda oosit sayıları diğer iki gruba göre anlamlı olarak fazla izlendi. MII oosit sayıları gruplar arasında ikili olarak karşılaştırıldığında her grup arasında anlamlı farklılık saptandı ve 2PN oosit sayıları ikili gruplar halinde incelendiğinde DE grubunda diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha az gözlemlendi (Tablo-8).

Primer sonuç olarak bakıldığında transfer başına canlı doğum oranları YE, OE ve DE gruplarında sırasıyla %28, %24 ve %23 olarak saptandı (p:0.81) (Tablo-8).

DE gruplarında endometrioma varlığının tedavi ve gebelik parametrelerine olan etkileri incelendiğinde aynı zamanda endometrioma saptanan DE hastalarında FSH değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek ( $7.4 \pm 2.5$  -  $5.1 \pm 0.8$  IU/dl, p:0.01) ve siklus başına canlı doğum oranları istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük (%10.5 - %44.4, p:0.01) bulundu (Tablo-9).

**Tablo-8:** Subgrupların Embriyoloji ve Gebelik Sonuçları

|  | YE <sup>a</sup><br>(n:18) | OE <sup>b</sup><br>(n:157) | DE <sup>c</sup><br>(n:47) | p   |
|--|---------------------------|----------------------------|---------------------------|---|
| Toplanan Oosit Sayısı                            | 11.3 ±5.4                 | 9.1 ± 6.3                  | 7.2 ±5.3                  | <b>0.025</b><br>a-b : <0.01<br>a-c : <0.01  |
| MII Oosit Sayısı                                 | 9.6 ±4.9                  | 6.6 ±5.5                   | 4.7 ±3.8                  | <b>&lt;0.01</b><br>a-b-c: <0.05             |
| 2PN Oosit Sayısı                                 | 6.1 ±3.8                  | 4.1 ±3.6                   | 3.2 ±3.2                  | <b>&lt;0.01</b><br>b-c: <0.05<br>a-c: <0.05 |
| Kimyasal Gebelik Oranı<br>(Siklus Başına)        | 6/18<br>(%33)             | 46/157<br>(%29.8)          | 14/47<br>(%29.8)          | 0.93  |
| Kimyasal Abort Oranı<br>(Siklus Başına)          | 2/18<br>(%11)             | 10/157<br>(%6.3)           | 5/47<br>(%10.6)           | 0.533                                       |
| Anembriyonik Gebelik<br>Oranı<br>(Siklus Başına) | 0/18                      | 6/157<br>(%3)              | 1/47<br>(%2)              | N/A   |
| Klinik Gebelik Oranı*<br>(Siklus Başına)         | 4/18<br>(%22.2)           | 30/157<br>(%19.1)          | 8/47<br>(%17.1)           | 0.88  |
| Klinik Gebelik Oranı*<br>(Transfer Başına)       | 4/14<br>(%28.5)           | 30/117<br>(%25.6)          | 8/34<br>(%24)             | 0.91  |
| İmplantasyon Oranı<br>(Embriyo Başına)           | %16<br>4/25               | %19.4<br>36/185            | %23<br>12/52              | 0.311                                       |
| Missed Abort Oranı<br>(Siklus Başına)            | 0/18                      | 2/157<br>(%1.2)            | 0/47                      | N/A   |
| Canlı Doğum Oranı<br>(Siklus Başına)             | 4/18<br>(%22)             | 28/157<br>(%17)            | 8/47<br>(%17)             | 0.884                                       |
| Canlı Doğum Oranı<br>(Transfer Başına)           | 4/14<br>(%28)             | 28/117<br>(%24)            | 8/34<br>(%23)             | 0.81  |

\*32 tekil, 10 ikiz gebelikten toplam 52 fetal kardiyak aktivite izlenmiştir (OE: Endometrioma, DE:Derin Endometriozis, YE:Yüzeyel Endometriozis, MII:Metafaz 2, PN:Pronukleer)

**Tablo-9:** DE Grubunda Ovaryan Endometrioma Varlığının Sonuçlara Etkisi

|                         | Endometrioma Olan Grup(n :38) | Endometrioma Olmayan Grup(n:9) | p           |
|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------|
| Yaş                     | 30.8 ± 5.5                    | 32.8 ± 1.9                     | 0.287       |
| VKI(kg/m <sup>2</sup> ) | 21.03 ± 7.5                   | 23.1 ± 3.8                     | 0.417       |
| Gravida(%)<br>0<br>1    | %86.8<br>%13.2                | %77.8<br>%22.2                 | 0.525       |
| İnfertilite Süresi      | 4.6 ± 3.0                     | 5.1± 3.1                       | 0.7         |
| 3.gün FSH (IU/dl)       | 7.4 ± 2.5                     | 5.1 ± 0.8                      | <b>0.01</b> |
| AMH(ng/ml)              | 0.95 ± 1.1                    | 1.06 ± 0.89                    | 0.8         |
| AFC (n)                 | 6.5 ± 3.5                     | 6.5 ± 3.9                      | 0.9         |
| 3.gün Estradiol (pg/ml) | 55.5 ±36.4                    | 70.6 ±41.6                     | 0.34        |
| Adenomyozis (%)         | 31/38 (%81)                   | 7/9 (%77)                      | 0.67        |
| Toplanan Oosit Sayısı   | 7.2 ±5.2                      | 7.2 ±6.1                       | 0.9         |
| MII Oosit Sayısı        | 5 ±4                          | 3.4 ±2.7                       | 0.9         |
| 2PN Oosit Sayısı        | 3.5 ±3.4                      | 2.1 ±1.6                       | 0.9         |
| Kimyasal Gebelik Oranı  | 10/38(%26.3)                  | 4/9 (%44.4)                    | 0.29        |
| Kimyasal Abort Oranı    | 5/38 (%13)                    | 0/9 (%0)                       | <b>0.02</b> |
| Canlı Doğum Oranı       | 4/38(%10.5)                   | 4/9 (%44.4)                    | <b>0.01</b> |

(VKI:Vücut Kitle İndeksi, FSH:Folikül Stimulan Hormon, AFC: Antral Follikül Sayısı, AMH:Anti Müllerian Hormon, MII:Metafaz 2, PN:Pronukleer)

Çalışmada cerrahi varlığının ve cerrahi tipinin gebelik sonuçlarına etkisini irdelemek amacıyla DE ve OE gruplarındaki tüm hastalar cerrahi varlığına ve yokluğuna göre, ayrıca cerrahi olan hastalar ise cerrahi şeklinde

göre (laparotomi ve laparoskopi) ikili gruplara ayrılarak incelendi. Sonuçlar analiz edildiğinde OE grubunda bulunan toplam 157 hastadan 84 hasta cerrahi olmamışken, 73 hastaya cerrahi uygulanmış olarak saptandı. Cerrahi uygulanan 73 hasta ise cerrahi şekline göre incelendiğinde 61 hastanın laparoskopi 12 hastanın ise laparotomi ile opere olduğu gözlemlendi. OE grubunda cerrahi varlığı ve yokluğu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, cerrahi geçiren grupta demografik verilerde adenomyozis oranlarının daha yüksek olduğu ( %28 - %47.2 p:0.01), tedavi parametrelerinde ve gebelik sonuçlarında farklılık olmadığı gözlemlendi (Tablo-10,Tablo-11,Tablo-12). OE grubunda cerrahi olan hastaların cerrahi şekilleri karşılaştırıldığında laparotomi olan grupta laparoskopi olan gruba göre demografik verilerde antral folikül sayısı daha az (7.7 - 4.2 p:0.01), adenomyozis oranları daha yüksek (%38 - %91.7 p:0.01), tedavi parametrelerinde siklus iptal oranları daha fazla (%8.1 - %58.3 p:0.01), toplanan oosit sayıları daha az (9 - 4 p:0.01) ve son olarak gebelik sonuçları ise benzer olarak bulundu (Tablo-13,Tablo-14,Tablo-15).

DE grubu OE varlığına göre iki gruba ayrılarak cerrahi varlığı ve yokluğunun etkileri araştırıldı. Toplam 47 DE hastasının 38'inde OE gözlenirken 9'unda endometrioma yoktu. Endometrioma varlığı izlenen 38 hasta cerrahi varlığı ve yokluğuna göre incelendiğinde 33 hastada cerrahi öyküsü varken 5 hastada cerrahi olmadığı görüldü. Demografik verilerde cerrahi olmayan grupta adenomyozis oranı daha yüksek saptanırken(%100 - %71.5 p:0.01), infertilite süresi daha kısa izlendi (1.4 yıl - %.1 yıl p:0.01). Cerrahi uygulanan grupta 9 hastanın siklus iptali gözlenirken cerrahi olmayan grupta siklus iptali izlenmedi. Toplanan oosit sayıları istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da cerrahi grubunda daha az izlenirken, gebelik sonuçlarında cerrahi olmayan grupta canlı doğum olmadığı cerrahi olan grupta ise 33 hastada 4 canlı doğum olduğu gözlemlendi. Grupların dengesiz dağılımı nedeni ile bu sonuçlar istatistiksel olarak incelenemedi (Tablo-16,Tablo-17,Tablo-18). Cerrahi olan grup cerrahi şeklinde göre incelendiğinde 33 hastanın 19'unun laparoskopi 14'ünün laparotomi ile operasyon öyküsü olduğu saptandı. Demografik verilerinde anlamlı farklılık yokken, tedavi parametrelerinde

laparotomi grubunda siklus iptal oranı anlamlı şekilde fazla saptandı ( %10.5 - %37.5 p:0.01). Embriyoloji laboratuvar sonuçlarında laparotomi grubunda M2 oosit ve 2PN oosit sayıları anlamlı olarak daha az gözlemlendi. Gebelik sonuçlarında implantasyon oranı, kimyasal gebelik oranı anlamlı olarak daha düşük izlendi. Laparoskopik olan grupta 19 hastada 4 canlı doğum olurken, laparotomi olan 14 hastada canlı doğuma ulaşan gebelik izlenmedi (Tablo19-Tablo-20, Tablo-21).

Endometrioma içermeyen DE hastaları incelendiğinde toplam 9 hasta saptandı. Bu hastaların 4'ünde cerrahi yokken geri kalan 5 hastada cerrahinin sadece laparoskopik şeklinde yapıldığı izlendi. Bu hastaların tüm demografik verileri, tedavi parametreleri ve gebelik sonuçları benzer olarak saptandı (Tablo-22, Tablo-23, Tablo-24).



**Tablo-10: OE Grubu Cerrahi Varlığına Göre Demografik Veriler**

| N:157                      | Cerrahi Yok<br>84    | Cerrahi Var<br>73    | p           |
|----------------------------|----------------------|----------------------|-------------|
| Yaş                        | 32 ± 4.4             | 31.5 ± 4             | 0.23        |
| VKI (kg/m <sup>2</sup> )   | 24 ± 4.8             | 22.3 ± 6.2           | 0.45        |
| Gravida                    | Nulligravid<br>%80.5 | Nulligravid<br>%66.7 | <b>0.01</b> |
| İnfertilite Tipi           | Primer<br>%100       | Primer<br>%95.8      | 0.46        |
| İnfertilite Süre           | 4.8 ± 3.7            | 5.9 ± 4              | 0.106       |
| 3.Gün FSH<br>(IU/dl)       | 7.4 ± 3.8            | 7.6 ± 3.8            | 0.61        |
| 3.Gün Estradiol<br>(ng/ml) | 49 ± 25              | 48 ± 39              | 0.80        |
| AFC (n)                    | 8.1 ± 4.2            | 7.7 ± 4.1            | 0.2         |
| AMH<br>(pg/ml)             | 2.5 ± 2.7            | 2.1 ± 1.6            | 0.2         |
| Adenomyozis                | %28                  | %47.2                | <b>0.01</b> |

(VKI:Vücut Kitle İndeksi, OE:Ovaryan Endometrioma, FSH:Folikül Stimulan Hormon,  
AFC: Antral Follikül Sayısı, AMH:Anti Müllerian Hormon)

**Tablo-11: OE Grubu Cerrahi Varlığına Göre Tedavi Parametreleri**

| N:157                               | Cerrahi Yok<br>84 | Cerrahi Var<br>73 | P     |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| Stimülasyon<br>Protokolü            |                   |                   | 0.56  |
| Antagonist                          | %53.6             | %37.5             |       |
| Long                                | %11               | %16.7             |       |
| Ultralong                           | %32.9             | %38.9             |       |
| Natural                             | %2                | %1.4              |       |
| Microdose                           | %2                | %4.2              |       |
| Siklus İptali                       | %22.6 (19/84)     | %16.4 (12/73)     | 0.294 |
| Stimulasyon İptali                  | %5.2 (1/19)       | 0                 |       |
| Fertilize Olmamaı                   | %52.6 (10/19)     | %58 (7/12)        |       |
| Maturasyon Arresti                  | %42 (8/19)        | %42 (5/12)        |       |
| Toplam<br>Gonadotropin<br>Dozu (IU) | 3046 ± 1101       | 3094 ± 1116       | 0.76  |
| Stimulasyon<br>Süresi               | 12.5 ± 13         | 10.1 ± 2.5        | 0.14  |
| hCG günü<br>Estradiol (ng/ml)       | 1327 ± 1152       | 1041 ± 934        | 0.11  |

(OE:Ovaryan Endometrioma , hcg: Human Koryonik Gonadotropin)

**Tablo-12: OE Cerrahi Varlığına Göre Embriyoloji ve Gebelik Sonuçları**

| N:157   | Cerrahi Yok<br>84 | Cerrahi Var<br>73 | P    |
|---|-------------------|-------------------|------|
| Toplanan Oosit                                | 10 ± 7            | 8.1 ± 5.4         | 0.07 |
| M2 Oosit                                      | 6.7 ± 5.1         | 6.6 ± 5.2         | 0.95 |
| 2PN Oosit                                     | 4.1 ± 3.6         | 4.2 ± 3.6         | 0.88 |
| Kimyasal Gebelik Oranı<br>(Siklus Başına)     | %28.3<br>(23/84)  | %31.5<br>(23/73)  | 0.17 |
| Kimyasal Gebelik Oranı<br>(Transfer Başına)   | %39<br>(23/59)    | %38<br>(22/58)    | 0.96 |
| Kimyasal Abort Oranı<br>(Siklus Başına)       | %3.5<br>(3/84)    | %9.5<br>(7/73)    | 0.44 |
| Anembriyonik Gebelik Oranı<br>(Siklus Başına) | %4.7<br>(4/84)    | %2.7<br>(2/73)    | 0.52 |
| Missed Abort Oranı<br>(Siklus Başına)         | %1.1<br>(1/84)    | %1.3<br>(1/73)    | 0.82 |
| Canlı Doğum Oranı<br>(Siklus Başına)          | %19.5<br>(16/84)  | %16.4<br>(12/73)  | 0.66 |
| Canlı Doğum Oranı<br>(Transfer Başına)        | %27<br>(16/59)    | %20.6<br>(12/58)  | 0.34 |

(OE:Ovaryan Endometrioma, MII:Metafaz 2, PN:Pronukleer)

**Tablo-13: OE Grubu Cerrahi Şekline Göre Demografik Veriler**

| N:73                       | LS<br>61             | LT<br>12             | p           |
|----------------------------|----------------------|----------------------|-------------|
| Yaş                        | 31 ± 4               | 31 ± 4.7             | 0.89        |
| VKI (kg/m <sup>2</sup> )   | 22.8 ± 5.2           | 19.7 ± 9.8           | 0.6         |
| Gravida                    | Nulligravid<br>%63.5 | Nulligravid<br>%91.7 | <b>0.01</b> |
| İnfertilite Tipi           | Primer<br>%95.2      | Primer<br>%100       | 0.44        |
| İnfertilite Süre           | 5.9 ± 4.3            | 6.9 ± 3.3            | 0.45        |
| 3.Gün FSH<br>(IU/dl)       | 7.7 ± 3.8            | 8.4 ± 4.2            | 0.58        |
| 3.Gün Estradiol<br>(ng/ml) | 48 ± 42              | 61 ± 22              | 0.5         |
| AFC (n)                    | 7.7 ± 4.1            | 4.2 ± 2.5            | <b>0.01</b> |
| AMH(pg/ml)                 | 2.1 ± 1.6            | 1.6 ± 3.2            | 0.5         |
| Adenomyozis                | %38.1                | %91.7                | <b>0.01</b> |

(OE:Ovaryan Endometrioma, LS:Laparoskopi, LT:Laparotomi, VKI:Vücut Kitle İndeksi, FSH:Follikül Stimulan Hormon, AFC: Antral Follikül Sayısı, AMH:Anti Müllerian Hormon)

**Tablo-14:OE Grubu Cerrahi Şekline Göre Tedavi Parametreleri**

| N:73  | LS<br>63                          | LT<br>12                             | p           |
|---|-----------------------------------|--------------------------------------|-------------|
| StimulasyonProtokolü<br>Antagonist<br>Long<br>Ultralong<br>Natural<br>Microdose | %33.3<br>%19<br>%44.4<br>%3<br>%2 | %57<br>%8.3<br>%8.3<br>%8.3<br>%16.7 | 0.72        |
| Siklus İptali   | %8.1<br>(5/61)                    | %58.3<br>(7/12)                      | <b>0.01</b> |
| Stimulasyon İptali<br>FertilizasyonOlmaması<br>Maturasyon Arresti               | 0<br>%40 (2/5)<br>%60 (3/5)       | 0<br>%71.4 (5/7)<br>%28.6 (2/7)      |             |
| Toplam Gonadotropin<br>Dozu<br>(IU)   | 3077 ±<br>1028                    | 3141 ± 1523                          | 0.85        |
| Stimulasyon Süresi  | 10.3 ± 2.5                        | 9.3 ± 3.6                            | 0.52        |
| hCG günü Estradiol<br>(ng/dl)   | 1133 ± 973                        | 514 ± 405                            | <b>0.01</b> |

(OE:Ovaryan Endometrioma, LS:Laparoskopi, LT: Laparotomi, hCG:Human Koryonik Gonadotropin)

**Tablo-15: OE Grubu Embriyoloji Parametreleri ve Gebelik Sonuçları**

| N:73                                       | LS<br>61      | LT<br>12    | p           |
|--|---------------|-------------|-------------|
| Toplanan Oosit Sayısı                      | 9 ± 5         | 4 ± 3       | <b>0.01</b> |
| M2 Oosit Sayısı                            | 7.3 ± 5.2     | 2.9 ± 2.8   | <b>0.01</b> |
| 2PN Oosit Sayısı                           | 4.7 ± 3.6     | 1.6 ± 2     | <b>0.01</b> |
| Kimyasal Gebelik Oranı (Siklus başına)     | %34 (22/61)   | %8.3 (1/12) | 0.17        |
| Kimyasal Gebelik Oranı (Transfer Başına)   | %40 (22/54)   | %25 (1/4)   | 0.42        |
| Kimyasal Abort Oranı (Siklus Başına)       | %11 (7/61)    | 0           | N/A         |
| Anembriyonik Gebelik Oranı (Siklus Başına) | %3 (2/61)     | 0           | N/A         |
| Missed Abort Oranı (Siklus Başına)         | %1.5 (1/61)   | 0           | N/A         |
| Canlı Doğum Oranı (Siklus Başına)          | %17.5 (11/61) | %8.3 (1/12) | 0.692       |
| Canlı Doğum Oranı (Transfer Başına)        | %20 (11/54)   | %25 (1/4)   | 0.78        |

(OE:Ovaryan Endometrioma, LS:Laparoskopi, LT:Laparotomi, MII:Metafaz 2, PN:Pronukleer)

**Tablo-16:** DE Grubunda Eşlik Eden Endometrioma Varlığında Cerrahi Durumuna Göre Demografik Veriler

| N:38                       | Cerrahi Yok<br>5   | Cerrahi Var<br>33    | p           |
|----------------------------|--------------------|----------------------|-------------|
| Yaş                        | 27.4 ± 0.9         | 31 ± 5.3             | 0.06        |
| VKI (kg/m <sup>2</sup> )   | 17.6               | 21.5 ± 7.1           | 0.2         |
| Gravida                    | Nulligravid<br>%40 | Nulligravid<br>%89.7 | <b>0.02</b> |
| İnfertilite Tipi           | Primer<br>%100     | Primer<br>%100       | 0.9         |
| İnfertilite Süre           | 1.4 ± 0.8          | 5.1 ± 3              | <b>0.01</b> |
| 3.Gün FSH<br>(IU/dl)       | 5.9 ± 0.5          | 7.7 ± 2.9            | 0.14        |
| 3.Gün Estradiol<br>(ng/ml) | 72                 | 52 ± 38              | 0.28        |
| AFC (n)                    | 9                  | 6 ± 4.9              | 0.14        |
| AMH(pg/ml)                 | 1.9                | 1.4 ± 0.4            | 0.34        |
| Adenomyozis                | %100               | %75.9                | <b>0.01</b> |

(VKI:Vücut Kitle İndeksi, DE:Derin Endometriozis, FSH:Folikül Stimulan Hormon, AFC: Antral Follikül Sayısı, AMH:Anti Müllerian Hormon)

**Tablo-17:** DE Grubunda Eşlik Eden Endometrioma Varlığında Cerrahi Durumuna Göre Tedavi Parametreleri

| N:38                         | Cerrahi Yok<br>5 | Cerrahi Var<br>33 | p           |
|------------------------------|------------------|-------------------|-------------|
| Stimülasyon Protokolü        |                  |                   | 0.24        |
| Antagonist                   | 0                | 13 (%39)          |             |
| Long                         | 2 (%40)          | 0                 |             |
| Ultralong                    | 3 (%60)          | 19 (%58)          |             |
| Natural                      | 0                | 1 (%3)            |             |
| Microdose                    | 0                | 0                 |             |
| Siklus İptali                | 0                | %27.2(9/33)       | N/A         |
| Stimulasyon İptali           | 0                | 2                 |             |
| FertilizasyonOlmaması        | 0                | 7                 |             |
| Maturasyon Arresti           | 0                | 0                 |             |
| Toplam Gonadotropin Dozu(IU) | 3840 ± 134       | 2652 ± 750        | <b>0.05</b> |
| Stimulasyon süresi           | 12.8 ± 1         | 10.1 ± 2.5        | 0.12        |
| hCG günü Estradiol (ng/ml)   | 1672 ± 268       | 1076 ± 670        | <b>0.01</b> |

(DE:Derin Endometriozis, hCG:Human Koryonik Gonadotropin)



**Tablo-18:** DE Grubunda Eşlik Eden Endometrioma Varlığında Cerrahi Durumuna Göre Embriyoloji ve Gebelik Sonuçları

| N:38  | Cerrahi Yok<br>5 | Cerrahi Var<br>33 | p           |
|---|------------------|-------------------|-------------|
| Toplanan Oosit Sayısı                         | 10.6 ± 2.5       | 6.7± 5.3          | 0.06        |
| M2 Oosit Sayısı                               | 8.6 ± 2.5        | 4.5 ± 4           | 0.3         |
| 2PN Oosit Sayısı                              | 6.8 ± 3.8        | 3 ± 3.1           | <b>0.02</b> |
| İmplantasyon Oranı                            | %25<br>(2/4)     | %28.5<br>(8/28)   | 0.8         |
| Kimyasal Gebelik Oranı<br>(Siklus Başına)     | %40 (2/5)        | %24.2(8/33)       | 0.128       |
| Kimyasal Gebelik Oranı<br>(Transfer Başına)   | %50 (2/4)        | %33.3(8/24)       | 0.46        |
| Kimyasal Abort Oranı<br>(Siklus Başına)       | %20(1/5)         | %12 (4/33)        | 0.09        |
| Anembriyonik Gebelik Oranı<br>(Siklus Başına) | %20(1/5)         | 0                 | N/A         |
| Missed Abort Oranı                            | 0                | 0                 | N/A         |
| Canlı Doğum<br>(Siklus Başına)                | 0/5              | %12.1 (4/33)      | N/A         |
| Canlı Doğum<br>(Transfer Başına)              | 0/4              | %16.6 (4/24)      | N/A         |

(DE:Derin Endometriozis, MII:metafaz 2, PN:pronukleer )

**Tablo-19:** DE Grubunda Eşlik Eden Endometrioma Varlığında Cerrahi Şekline Göre Demografik Veriler

| N:33                       | LS<br>19           | LT<br>14            | p           |
|----------------------------|--------------------|---------------------|-------------|
| Yaş                        | 31 ± 3.3           | 31.8 ± 8.2          | 0.72        |
| VKI (kg/m <sup>2</sup> )   | 21.3 ± 8.1         | 21.8 ± 8.1          | 0.85        |
| Gravida                    | Nulligravid<br>%84 | Nulligravid<br>%100 | <b>0.01</b> |
| İnfertilite Tipi           | Primer<br>%100     | Primer<br>%100      | 0.9         |
| İnfertilite Süresi<br>(8)  | 5.74 ± 2.4         | 4.4 ± 3.5           | 0.22        |
| 3.gün FSH<br>(IU/dl)       | 7.9 ± 2.9          | 7.4 ± 2.5           | 0.6         |
| 3.Gün Estradiol<br>(ng/ml) | 57 ± 51            | 48 ± 18             | 0.11        |
| AFC (n)                    | 7 ± 4.9            | 5.1 ± 2.8           | 0.23        |
| AMH<br>(pg/ml)             | 1.4 ± 0.4          | 1.1 ± 1.5           | 0.34        |
| Adenomyozis                | %74                | %86                 | 0.486       |

(VKI:Vücut Kitle İndeksi, DE:Derin Endometriozis,LS:Laparoskopi, LT:Laparotomi,  
FSH:Folikül Stimulan Hormon, AFC: Antral Follikül Sayısı, AMH:Anti Müllerian Hormon)

**Tablo-20:** DE Grubunda Eşlik Eden Endometrioma Varlığında Cerrahi Şekline Göre Tedavi Parametreleri

| N:33                          | LS<br>19     | LT<br>14     | P           |
|-------------------------------|--------------|--------------|-------------|
| Stimulasyon Protokolü         |              |              | 0.12        |
| Antagonist                    | 7 (%36.8)    | 6 (%42.9)    |             |
| Long                          | 0            | 0            |             |
| Ultralong                     | 12 (%63.2)   | 7 (%50)      |             |
| Natural                       | 0            | 1 (%7.1)     |             |
| Microdose                     | 0            | 0            |             |
| Siklus İptali                 | %10.5 (2/19) | %35.7 (5/14) | <b>0.01</b> |
| Stimulasyon İptali            | 0            | 2            |             |
| Fertilizasyon Olmaması        | 2            | 5            |             |
| Maturasyon Arresti            | 0            | 0            |             |
| Toplam Gonadotropin Dozu (IU) | 2652 ± 750   | 3160 ± 1353  | 0.17        |
| Stimulasyon Süresi (gün)      | 10.1 ± 2.5   | 10.7 ± 3.5   | 0.1         |
| hCG günü Estradiol (ng/ml)    | 1076 ± 670   | 608 ± 452    | <b>0.01</b> |

(DE:Derin Endometriozis, , LS:Laparoskopi, LT:Laparotomi, hCG:Human Koryonik Gonadotropin)

**Tablo-21:** DE Grubunda Eşlik Eden Endometrioma Varlığında Cerrahi Şekline Göre Embriyoloji Parametreleri ve Gebelik Sonuçları

| N:33                                       | LS<br>19      | LT<br>14         | P           |
|--|---------------|------------------|-------------|
| Toplanan Oosit                             | 8 ± 5.7       | 4.9 ± 4.3        | 0.1         |
| M2 Oosit                                   | 5.5 ± 4.3     | 2.9 ± 2.8        | <b>0.05</b> |
| 2PN Oosit                                  | 4.1 ± 3.5     | <b>1.5 ± 1.6</b> | <b>0.01</b> |
| İmplantasyon Oranı                         | %35<br>(7/20) | %11<br>(1/9)     | <b>0.04</b> |
| Kimyasal gebelik<br>(Siklus Başına)        | %36.8(7/19)   | %7.1 (1/14)      | <b>0.01</b> |
| Kimyasal<br>Gebelik<br>(Transfer Başına)   | %43.5(7/16)   | %12.5(1/8)       | <b>0.01</b> |
| Kimyasal<br>Abort Oranı<br>(Siklus Başına) | %16 (3/19)    | %7 (1/14)        | 0.32        |
| Anembriyonik<br>Gebelik Oranı              | 0             | 0                | N/A         |
| Missed<br>Abort Oranı                      | 0             | 0                | N/A         |
| Canlı Doğum<br>(Siklus Başına)             | %21.1 (4/19)  | 0/14             | N/A         |
| Canlı Doğum<br>(Transfer Başına)           | %25(4/16)     | 0/8              | N/A         |

(DE:Derin Endometriozis, LS:Laparoskopi, LT:Laparotomi, MII:Metafaz 2, PN:Pronukleer)

**Tablo-22:** Sadece DE Grubunda Cerrahi Varlığına Göre Demografik Veriler

| N:9                        | Cerrahi Yok<br>4    | Cerrahi Var<br>5   | P           |
|----------------------------|---------------------|--------------------|-------------|
| Yaş                        | 32.2 ± 2            | 33 ± 1.8           | 0.26        |
| VKI (kg/m <sup>2</sup> )   | 23.8 ± 3.6          | 23 ± 4.9           | 0.62        |
| Gravida                    | Nulligravid<br>%100 | Nulligravid<br>%60 | 0.17        |
| İnfertilite Tipi           | Primer<br>%100      | Primer<br>%80      | 0.9         |
| İnfertilite Süre           | 4.25 ± 1.5          | 5.8 ± 4.1          | <b>0.01</b> |
| 3.gün FSH<br>(IU/dl)       | 5.15 ± 0.5          | 5.2 ± 1.3          | 0.46        |
| 3.gün Estradiol<br>(ng/ml) | 43 ± 16             | 63                 | 0.3         |
| AFC (n)                    | 6.75 ± 1.5          | 4.3 ± 3            | 0.45        |
| AMH(pg/ml)                 | 1.5 ± 0.5           | 1.1 ± 1            | 0.24        |
| Adenomyozis                | %100                | %60                | 0.17        |

(VKI:Vücut Kitle İndeksi, DE:Derin Endometriozis, FSH:Folikül Stimulan Hormon,  
AFC: Antral Follikül Sayısı, AMH:Anti Müllerian Hormon AFC:Antral Follikül Sayısı)

**Tablo-23:** Sadece DE Grubunda Cerrahi Varlığına Göre Tedavi Parametreleri

| N:9                             | Cerrahi Yok<br>4 | Cerrahi Var<br>5 | P    |
|---------------------------------|------------------|------------------|------|
| Stimulasyon Protokol Antagonist | 2                | 1                | 0.3  |
| Long                            | 1                | 1                |      |
| Ultralong                       | 1                | 3                |      |
| Natural                         | 0                | 0                |      |
| Microdose                       | 0                | 0                |      |
| Siklus İptali                   | %50(2/4)         | %20(1/5)         | 0.37 |
| Stimulasyon İptali              | 0                | 1                | 0.38 |
| Fertilizasyon Olmaması          | 1                | 0                |      |
| Maturasyon Arresti              | 1                | 0                |      |
| Toplam Gonadotropin Dozu (IU)   | 3531 ± 1202      | 4140 ± 936       | 0.38 |
| Stimulasyon Süresi              | 11 ± 2           | 12 ± 2           | 0.7  |
| hCG günü Estradiol (ng/ml)      | 1318 ± 1121      | 1140 ± 151       | 0.9  |

(DE: Derin Endometriozis , hCG:Human Koryonik Gonadotropin)

**Tablo-24:** Sadece DE Grubunda Cerrahi Varlığına Göre Embriyoloji ve Gebelik Sonuçları

| N:9                                | Cerrahi Yok<br>4 | Cerrahi Var<br>5 | P    |
|------------------------------------|------------------|------------------|------|
| Toplanan oosit                     | 11.5 ±6.5        | 4 ±3.3           | 0.08 |
| M2 Oosit                           | 4 3              | 3 2.9            | 0.3  |
| 2PN Oosit                          | 2.2 ± 1.8        | 1.8 ±1.6         | 0.6  |
| İmplantasyon Oranı                 | %50 (1/2)        | %75(3/4)         | 0.32 |
| Kimyasal Gebelik (Siklus Başına)   | %25(1/4)         | %60(3/5)         | 0.24 |
| Kimyasal Gebelik (Transfer Başına) | %50 (1/2)        | %75(3/4)         | 0.32 |
| Canlı Doğum (Siklus Başına)        | %25(1/4)         | %60(3/5)         | 0.24 |
| Canlı Doğum (Transfer Başına)      | %50 (1/2)        | %75(3/4)         | 0.32 |

(MII:Metafaz 2, PN:Pronukleer)

Çalışmanın bir diğer sonucu olan endometriozis hastalarında IVF sonuçlarını olumsuz etkileyen prognostik faktörleri saptayabilmek için tüm hastalar gebeliği olan ve olmayan iki grupta incelendiğinde; yaş ( $30.7 \pm 4.3$  -  $32.2 \pm 4.3$  p:0.03) ve AFC ( $8.8 \pm 4.2$  -  $7.2 \pm 4$  p:0.01) istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı saptandı. Endometriozis fenotipinin gebelik sonuçları üzerine etkisi saptanmadı (Tablo-25). Gebeliği olan ve olmayan hastalar arasında tedavi parametrelerinde farklılık saptanmaz iken, gebelik elde edilemeyen grupta toplanan oosit sayısı ( $10,9 \pm 6.1$  -  $8 \pm 6$ ) , MII oosit sayısı ( $8.1 \pm 4.7$  -  $5.8 \pm 5$ ) ve 2 PN sayısı ( $5.4 \pm 3.6$  -  $3.5 \pm 3.4$ ) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı (Tablo-26).



**Tablo-25:** Tüm Hastaların Gebelik Sonuçlarına Göre Demografik Verileri

|   | Gebelik Olan Grup<br>(n: 66)  | Gebelik Olmayan Grup<br>(n: 156)   | p           |
|---|---|--|-------------|
| Yaş   | 30.7 ±4.3   | 32.2 ± 4.3   | <b>0.03</b> |
| VKI (kg/m <sup>2</sup> )  | 23 ± 5.8  | 22.7 ± 5.8   | 0.7         |
| İnfertilite Süresi  | 5.4 ± 3.8   | 5.4 ± 3.7  | 0.9         |
| Cerrahi Öyküsü (%)  | 38/66(%57.5)  | 88/156(%56.4)  | 0.84        |
| Laparoskopi<br>Laparotomi   | 36/38 (%94.7)<br>2/38 (%5.2)  | 64/88 (%72.8)<br>24/88 (%27.2)   | <b>0.04</b> |
| Cerrahi Tipi (%)<br>OE (Unilateral)<br>OE (Bilateral)<br>DE<br>YE                               | 18/38 (%47.3)<br>4/38 (%10.5)<br>9/38 (%23.6)<br>7/38 (%18.4)               | 41/88 (%46,5)<br>10/88 (%11.3)<br>26/88 (%29.5)<br>11/88(%12,5)                    | 0.92        |
| Adenomyozis(%)  | 26/66 (%39)   | 74/156 (%47.4)   | 0.18        |
| 3.gün FSH (IU/dl)   | 7 ± 3.3   | 7.7 ± 3.68   | 0.16        |
| 3.gün Estradiol(pg/ml)  | 46.537 ± 23   | 53.3 ±36.7   | 0.19        |
| AMH (ng/ml)   | 2 ± 1.4   | 1.8 ± 1.6  | 0.46        |
| AFC (n)   | 8.8 ± 4.2   | 7.2 ± 4  | <b>0.01</b> |
| Endometriozis Tipi<br>YE(%)<br>OE (%)<br>DE (%)<br>DE(Endometrioma+)(%)<br>DE(Endometrioma-)(%) | 6/66 (%9.8)<br>46/66 (%69.9)<br>14/66 (%21.2)<br>10/66 (%15.1)<br>4/66 (%6) | 12/156 (%7.6)<br>111/156 (%71.1)<br>33/156 (%21.1)<br>28/156 (%17.9)<br>5/156 (%3) | 0.76        |

(VKI:Vücut Kitle İndeksi, OE:Ovaryan Endometrioma, DE:Derin Endometriozis, YE:Yüzeyel

Endometriozis FSH:Folikül Stimulan Hormon, AFC: Antral Follikül Sayısı, AMH:Anti Müllerian Hormon)

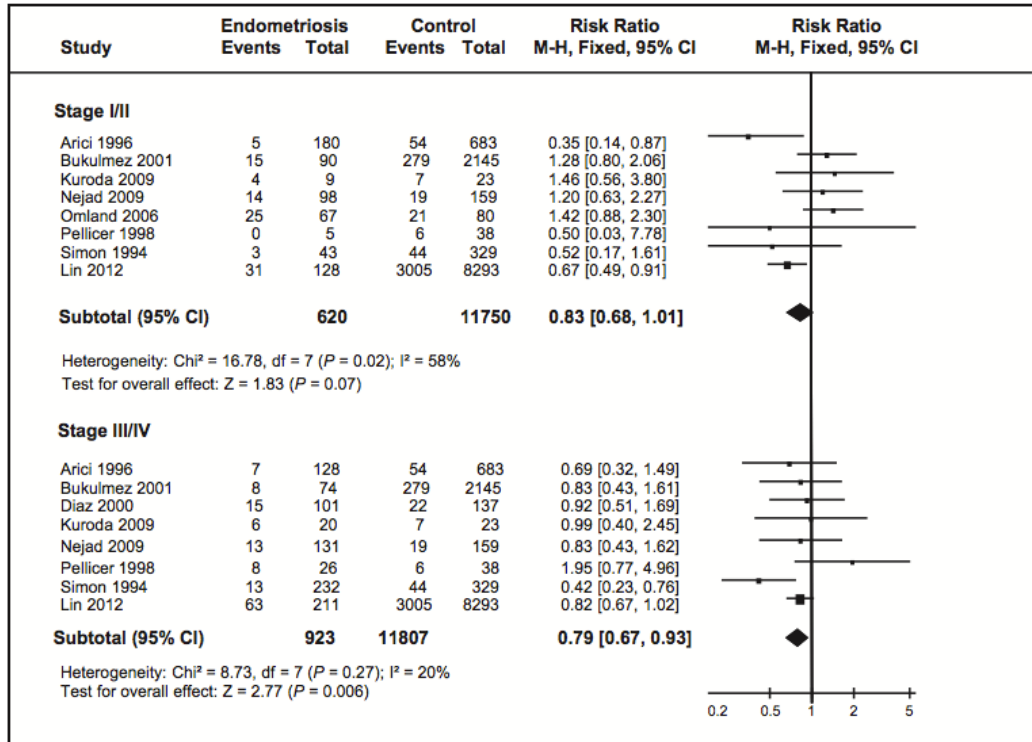
**Tablo-26:**Tüm Hastaların Gebelik Sonuçlarına Göre Embriyoloji Verileri

|  | Gebelik Olan Grup<br>(n: 66)                       | Gebelik Olmayan Grup<br>(n: 156)   | p           |
|--|--|--|-------------|
| Stimülasyon Protokolleri,<br>Antagonist<br>Ultralong<br>Long<br>Natural<br>Microdose | 24/66 (%36)<br>33/66 (%50)<br>9/66 (%14)<br>-<br>- | 76/156 (%48)<br>50/156 (%32)<br>23/156 (%14.7)<br>4/156 (%2.6)<br>3/156 (%2.4) | 0.605       |
| Stimulasyon Süresi   | 10.4(2.8)  | 11.4 (2.4)   | 0.471       |
| Toplam Gonadotropin Dozu<br>(IU)   | 2990±893   | 3076±1162  | 0.597       |
| Estradiol (pg/ml)<br>(hCG günü)  | 1379±948   | 1137±1091  | 0.127       |
| Toplanan Oosit Sayısı  | 10.9±6.1   | 8±6  | <b>0.01</b> |
| MII Oosit Sayısı   | 8.1±4.7  | 5.8±5  | <b>0.02</b> |
| 2PN Oosit Sayısı   | 5.4±3.6  | 3.5±3.4  | <b>0.01</b> |

(hCG: Human Koryonik Gonadotropin, MII: Metafaz 2, PN: Pronukleer)

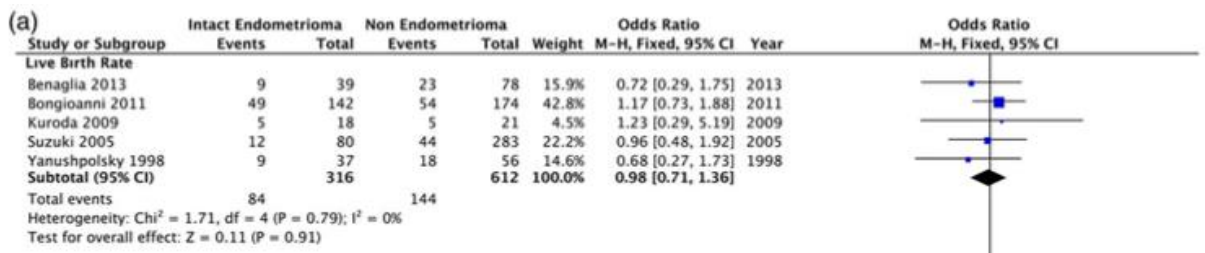
## TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmada endometriozis tanısı ile toplam 222 IVF&ICSI siklusu uygulanan 154 infertil hastada transfer başına kimyasal gebelik oranı %40 ve transfer başına canlı doğum oranı %24.6 olarak saptanmıştır. Bu oranlar literatürde daha önce yapılmış geniş kapsamlı çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir (63-64). Endometriozis hastalığının infertil kişilerde yardımcı üreme teknikleri(YÜT) sonuçlarını olumsuz etkilediği yapılan birçok çalışmalarda gösterilmiştir (63). Ancak aksi yönde sonuçlar içeren , endometrioma varlığının YÜT sonuçlarına olumsuz etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (65). Harb ve arkadaşlarının 2013 yılında yapmış olduğu endometriozis ve YÜT sonuçlarını inceleyen bir meta-analizde ASRM sınıflamasına göre hem evre 1-2 hem de evre 3-4 endometriozis tanılı hastalar ile tubal faktör nedeniyle YÜT uygulanan hastalar karşılaştırıldığında canlı doğum oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (64)(Şekil-10).



**Şekil-10:** Harb ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta-analizde canlı doğum oranları(64)

Harb ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde Hamdan ve arkadaşlarının 2015 yılında yapmış olduğu başka bir meta-analizde endometriosis varlığında YÜT sonuçları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, sonuçlarda anlamlı farklılık bulunmamıştır (66) (Şekil-11).



**Şekil-11:** Hamdan ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta-analizde canlı doğum oranları (66)

Rossi ve Prefumo'nun birlikte yapmış olduğu diğer bir meta-analizde ise diğer meta-analizlerin aksine henüz cerrahi uygulanmamış endometrioma

ve evre 3-4 endometriozis varlığında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında gebelik sonuçlarında ve embriyoloji laboratuvar parametrelerinde anlamlı düşüş gözlenmiştir (67) (Şekil-12).

|                                 | Endometriosis (%) | Tubal infertility (%) | OR (95 % CI)           | Heterogeneity (%) | No. of articles |
|---------------------------------|-------------------|-----------------------|------------------------|-------------------|-----------------|
| <b>B</b>                        |                   |                       |                        |                   |                 |
| Cancellation rate (%)           | 160/790 (20.2)    | 135/1130 (12.0)       | 3.90 (1.07–14.20)      | 92                | 5               |
| Patients/cycles (%)             | 585/830 (70.5)    | 601/866 (69.4)        | 1.05 (0.81–1.34)       | 0                 | 7               |
| Pregnancies per patient (%)     | 183/553 (33.1)    | 294/576 (51.0)        | 0.61 (0.35–1.07)       | 75                | 7               |
| Pregnancies per cycle (%)       | 379/1225 (31.0)   | 626/1405 (44.5)       | 0.61 (0.41–0.92)       | 75                | 7               |
| Deliveries per pregnancy (%)    | 250/315 (79.4)    | 380/490 (77.5)        | 1.25 (0.72–2.17)       | 50                | 4               |
| Duration of infertility (years) | 4.67 ± 2.39       | 4.87 ± 2.9            | –0.54 (–1.00 to –0.08) | 0                 | 4               |
| Retrieved oocytes (n)           | 8.14 ± 5.14       | 10.25 ± 6.2           | –2.20 (–4.40 to –0.01) | 94                | 7               |
| Mature oocytes (n)              | 5.12 ± 3.74       | 6.0 ± 4.55            | –1.24 (–1.99 to –0.49) | 75                | 3               |
| Obtained embryos (n)            | 4.7 ± 3.85        | 4.7 ± 2.7             | –1.56 (–2.60 to –0.52) | 81                | 4               |
| Transferred embryos (n)         | 2.53 ± 1.14       | 3.13 ± 1.16           | –0.56 (–1.36 to 0.23)  | 97                | 5               |

OR odds ratio, 95 % CI 95 % confidence interval

### Şekil-12: Rossi ve Prefumo'nun yapmış olduğu meta-analizde sonuçlar. (68)

Literatürdeki endometriozis ve YÜT ilişkisine yönelik yapılan çalışmalarda bu tutarsız sonuçların varlığındaki muhtemel bir sebep, çalışmalarda endometriozisin genel bir popülasyon olarak ele alınıp alt gruplarına yönelik araştırmalar yapılmamış olması olabilir. Diğer bir olası sebep de hastalar ASRM sınıflamasına göre gruplandırıldığında, endometriozis evrelerinin alt grupları değerlendirmede yetersiz kalması olabilir. Yaptığımız çalışma diğer çalışmalardan farklı olarak endometriozisevresine göre değil endometriozis fenotiplerine göre hastaların YÜT sonuçlarını araştırmakta ve bu açıdan literatüre önemli bir sonuç kazandırmaktadır. Çalışmamızda endometriozis alt grupları fenotiplere göre yüzeysel endometriozis(YE), derin endometriozis(DE) ve ovaryan endometrioma(OE) olarak üç alt grupta incelenmiştir. Gruplar arasında demografik veriler karşılaştırıldığında YE grubunda diğer iki gruba göre infertilite süresi anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (Sırasıyla YE 8 ± 2.4, OE 5.38 ± 4, DE 4.7 ± 3 p<0.01). YE grubunda infertilite süresinde bu anlamlı farkın olası sebepleri düşünüldüğünde bu hasta grubunda endometriozis hastalığının sıklıkla asemptomatik olup fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme bulgusunun olmaması ve ancak yapılan cerrahi

sırasında yüzeysel endometriozis odaklarının gözlenmesi ile tanı konulabilmesi olarak düşünülebilir. Ovaryan rezerv belirteçlerinde serum AMH (sırasıyla; YE 2,9 ng/ml, DE 0.98 ng/ml, OE 2.23 ng/ml  $p<0.01$ ) ve AFC (sırasıyla YE 11.3, DE 5.5, OE 7.2  $p<0.01$ ) olarak anlamlı olarak farklı izlenmiştir. Bu sonuçlarla bakıldığında endometriozis fenotipleri arasında farklılık gösteren parametreler AMH ve AFC olarak saptanmıştır. Diğer over rezerv parametreleri olan siklus 3. gün serum FSH ve estradiol değerleri üç grup için de benzer olarak sonuçlanmıştır. Bu sonuçlara göre over rezervini öngörmeye belirteç olarak 3.gün serum FSH ve estradiol değerlerinden daha çok AMH ve AFC değerlerinin daha anlamlı olduğu söylenebilir. Literatürde de bu yönde over rezerv belirteçlerinde AMH ve AFC'nin öngörü değerinin daha yüksek olduğunu gösteren randomize çalışmalar mevcuttur (27,68-71). Benaglia ve arkadaşlarının 2015 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, endometrioma varlığında dahi endometriozis hastalarında antral follikül sayımının ovaryan rezervi öngörmeye sağlıklı overin antral follikül sayısı ile karşılaştırıldığında fark olmadığını saptamışlardır (68). Çalışmamızda beklendiği üzere özellikle DE hastalarında ovaryan rezervin diğer gruplara oranla belirgin şekilde azalmış olduğu görülmektedir. Bu durum ileri evre endometrioziste hem ovaryan endometrioma varlığı hem de derin pelvik tutulumda inflamasyonun ve ortamdaki serbest radikallerin, demir gibi elementlerin over rezervi üzerindeki harabiyetinin fazla olması sebebiyle açıklanabilir (72) (Şekil-2). Over rezervi üzerindeki olumsuz etkiler yüzeysel endometriozise göre OE ve DE grubunda daha fazla gözlenmiştir. Bu üç grup içerisinde embriyoloji laboratuvar parametreleri de ele alındığında toplanan oosit sayıları, MII oosit sayıları ve 2PN oosit sayılarının gruplar arasında farklı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde toplanan oosit sayısı yüzeysel endometriozis grubunda diğer iki gruba göre daha fazla olarak gözlemlendi. Bu farklılık diğer iki grupta endometrioma varlığının ve derin infiltrasyonun over fizyolojisi üzerinde olumsuz etkilerinden dolayı oluşmuş olabileceği gibi (72), yine endometrioma varlığının fiziksel olarak OPU sırasında oosit ulaşımında azalmaya sebep olabilmesi mümkündür. Bu sebeple çalışmamızda DE hastalarını endometrioma varlığında ve

yokluğunda karşılaştığımızda endometrioma varlığının ya da yokluğunun oosit sayılarında farklılığa yol açmadığını gözlemledik (7.2 - 7.2 p:0.9). Bu durumda yüzeysel endometriozis grubunda toplanan oosit sayılarındaki fazlalık, endometriozisin over üzerine olumsuz etkilerinin OE ve DE gruplarında daha fazla olduğu fikrini bizlere sağlayabilir. MII ve 2PN oosit sayıları analiz edildiğinde ise DE grubunda diğer iki gruba göre sayıların anlamlı derecede düşük olduğunu saptadık. Bu farklılık da yine ileri evre endometrioziste oosit kalitesinde azalmanın bir göstergesi olabilir. Çalışmamızda DE grubunda oosit sayılarında gözlenen azalma sebebinin literatürde açıklayabilecek çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada histolojik olarak ileri evre endometriozis ve yüzeysel endometriozis hastalarından alınan oositlere yapılan elektron mikroskopik görüntülerinde mitokondriyal kütlelerin ileri evre endometrioziste daha az olduğu ve bunun da oosit kalitesinde olumsuz sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir (73).

DE grubunda canlı doğum oranları, endometrioma varlığı ve yokluğuna göre iki alt grupta incelendiğinde endometrioma var olan 38 hastada 4 (%10.5) canlı doğum izlenirken endometrioma yok olan 9 hastadan oluşan grupta da 4 (%44.4) canlı doğum izlenmiştir ( $p < 0.01$ ) (Tablo-8). Bu oran istatistiksel anlamlılığa ulaşsa da gruplar arası örneklem dengesiz dağılımı nedeni ile bu sonucu genellemek mümkün değildir. Ancak sonuç olarak endometrioma gözlenmeyen DE hastalarında canlı doğum oranlarının artış eğiliminde olduğunu çalışmamıza göre söyleyebiliriz. Bu sonuçlar abort oranı açısından değerlendirildiğinde DE grubunda OE varlığında mevcut olan 10 kimyasal gebelikten 6'sında kimyasal abort gelişirken OE olmayan grupta var olan 4 kimyasal gebelik de canlı doğuma ulaşmıştır. Bu da ovaryan endometrioma varlığında abort oranının anlamlı olarak daha fazla olduğunu göstermektedir (Tablo-9). Bu durumun sebepleri düşünüldüğünde DE hastalarında OE varlığında hastalığın şiddetindeki artış ile ilişkili olarak implantasyonu olumsuz etkileyebilecek adenomyozis varlığını araştırdık. Ancak OE varlığında ya da yokluğunda DE hastalarında adenomyozis oranlarında anlamlı farklılık bulamadık (%81 vs %77) (Tablo-9).

Çalışmada yine implantasyon açısından ana gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo-7). Adenomyozis varlığının farklı mekanizmalar ile implantasyona engel olabileceği literatürde birçok kez gösterilmiş olup yeni yapılmış olan bir meta-analizde de bu sonuçlar doğrulanmıştır (74). Bizim çalışmamızda da DE grubunda diğer iki gruba oranlar adenomyozis varlığı anlamlı şekilde yüksek (%81,  $p<0.01$ ) saptandı. Ancak bozulmuş implantasyonun göstergesi olabilecek olan abort oranları her üç grupta da benzer olarak gözlenmiştir (Tablo-7). Bu sonuca göre çalışmamızda adenomyozis varlığının implantasyona olumsuz etkisinin olmadığı söylenebilir.

Laboratuvar parametrelerindeki tüm bu farklılıklara rağmen primer sonuç olan canlı doğum oranları ele alındığında ise endometriozis fenotipinin canlı doğum oranlarına herhangi bir etkisinin olmadığını sonucuna ulaşıldı. Canlı doğum oranları transfer başına YE, OE ve DE gruplarında sırasıyla %28, %24 ve %23 olarak saptandı.

Gruplar arasında hem embriyoloji laboratuvarında hem de adenomyozis oranlarında anlamlı farklar olmasına rağmen canlı doğum oranlarının benzer olması sonucunda, iyi kalite embriyo elde edildikten sonra endometriozis fenotipinin canlı doğum oranlarına anlamlı etkisinin olmadığı sonucuna ulaşılabilir. Bu durumda iyi kalite embriyo elde edilemeyen ve bu sebeplerle transfere gidilemeyen hastalar, transfer yapılabilen hastalar ile karşılaştırıldığında transfer yapılamayan hastaların yaşları anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Yapılan geniş kapsamlı kohort çalışmalarında ilerleyen yaş ile oosit sayı ve kalitesinde azalma olduğu önceden de bilinen bir konudur (75-76). Transfer yapılamayan hastalarda ovarian rezerv belirteçlerinden 3.gün serum FSH, estradiol anlamlı şekilde daha yüksek AMH ve AFC anlamlı şekilde daha düşük saptandı. Bu da transfere gidemeyen hastaların over rezervindeki azalmanın bir göstergesi olmaktadır. Bu hasta grubunda ayrıca geçirilmiş cerrahi şekli incelendiğinde başarılı transfer yapılabilen gruba göre laparotomi oranları anlamlı şekilde daha fazla olduğu gözlenmiştir (% 54.5 - %13.5  $p:0.01$ ). Artmış laparotomi oranlarının klinik sebebi ve etkisi irdelendiğinde, bu hastalarda fenotip



farkının olmadığı ancak adenomyozis oranlarının bu grupta daha fazla olduğu ve ovaryan rezervin daha düşük olduğu düşünüldüğünde bu hastalarda ASRM sınıflamasına göre ileri evre endometriozis olabileceğini düşündürmektedir.

Bu hastalarda adenomyozis oranlarında da artış gözlenmiştir ancak çalışmamızdaki diğer sonuçlar ele alındığında iyi kalite embriyo transferi sonrası adenomyozis varlığının implantasyona engel olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Sonuç olarak bakıldığında çalışmamıza göre transfer yapılamayan endometriozis hastalarında iyi kalite embriyo elde edilememesinin sebebi ileri yaş ve düşük over rezervi olarak saptanmış olup, endometriozis fenotipinin transfere gidebilme açısından etkisi yoktur.

Endometriozis hastalarında cerrahi varlığının ve cerrahi şeklinin infertilite üzerinde olumlu ya da olumsuz etkileri üzerine literatürde sayısız çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda genel olarak bilateral endometrioma eksizyonunun ve cerrahi şekli olarak laparotominin over rezervi üzerinde olumsuz etkileri olduğunu birçok çalışma göstermiştir (67,77-79). Muzzi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir derlemede endometriozis hastalarında ne zaman cerrahi yapılmasının uygun olacağı konusunda tasarlanan MISE skorlama sistemi bu konuda fikir sağlamaktadır (80). Bu sisteme göre endometrioma boyutu, büyüme hızı, lateralitesi, ultrason özellikleri, infertilite durumu, rekurrens ve yaş faktörleri baz alınarak ortaya çıkan puana göre hastanın takibinde cerrahi ya da takip seçeneklerine karar verilebilmektedir (Şekil-13). Bizim çalışmamızda da cerrahinin hasta üzerindeki etkilerini inceleyebilmek açısından DE grubunda ve OE grubunda cerrahi varlığına ve cerrahi şekline göre yaptığımız analizlerde sonuç olarak cerrahi varlığında canlı doğum oranlarında istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasa da düşüş gözlemlendiği ve cerrahi şekli laparotomi olan hastalarda siklus iptal oranlarının, embriyoloji parametrelerinin anlamlı şekilde olumsuz etkilendiği ancak yine canlı doğum oranlarında belirgin farklılık oluşmadığı gözlemlendi. Bu sonuçlara göre değerlendirildiğinde cerrahi tek başına ovaryan rezerv üzerinde olumsuz etkiler oluştururken özellikle laparotomi olan grupta bu etkiler daha fazla izlenmekte ancak ovaryan rezerv azalmış olsa bile iyi kalite embriyo elde

edildiğinde cerrahi varlığının implantasyon üzerinde olumsuz etkisi olmadan canlı doğum oranları cerrahi olmayan gruba göre benzer sonuçlanabilmektedir.

| Score                                    | 0            | 1            | 2                                    |
|--|--------------|--------------|--------------------------------------|
| Size (cm)                                | <3           | 3-5          | >5 (if >10, score is 3)              |
| Growth rate                              | ≤1.0 cm/6 mo | >1.0 cm/6 mo | /                                    |
| Pain                                     | Absent/mild  | /            | Moderate/severe <sup>a</sup>         |
| Infertility <sup>c</sup>                 | Absent       | /            | Present <sup>b</sup>                 |
| Ultrasound features                      | Typical      | /            | Atypical (if blood flow, score is 3) |
| History positive for cancer <sup>d</sup> | Absent       | Familiar     | Personal                             |
| Recurrent endometrioma                   | No           | Yes          | /                                    |
| Age                                      | ≤40          | >40          | /                                    |

Notes: Follow-up if score is ≤2. Surgery if score ≥3.

<sup>a/b</sup>If score of 3 is obtained with 2<sup>a</sup> or 2<sup>b</sup> plus any additional 1, attempt first at medical treatment or IVF respectively.

<sup>c</sup>Additional parameters, such as age of the patient, duration of infertility, additional subfertility factors, ovarian reserve, may be used for personalized management in endometrioma-associated infertility.

<sup>d</sup>Positive history of ovarian or breast cancer; genetic consultation strongly suggested.

### Şekil-13: MISE skorumlama sistemi (80)

Çalışmanın bir diğer amacı olan endometriozis hastalarının YÜT sonuçlarında prognostik faktörlerin incelenmesi amacı ile gebelik sonucu pozitif olan ve olmayan sikluslar karşılaştırıldığında sadece yaş ve AFC parametrelerinin prognostik etkisi olduğu izlendi. Çalışmamızda bu parametreler için hangi eşik değer sonuçlara olumlu etki sağladığını görebilmek için istatistiki analizde ROC analizi uygulandı ancak yetersiz örneklem hacmi ve dengeli dağılım sağlanamadığı için bir sonuca ulaşılamadı.

Çalışmamızın retrospektif olması ve örneklem hacminin küçük olması çalışmamızın gücünü sınırlayan faktörlerdir. Ancak çalışmamız endometriozis fenotiplerine göre YÜT sonuçlarını irdeleyen ve prognostik faktörleri ortaya koymasından önemli sonuçlar elde eden örnek bir çalışmadır.

Çalışmayı genel olarak ele aldığımızda endometriyozis ve infertilite ilişkisi açısından vardığımız sonuçlar aşağıda sıralanmıştır.

- İnfertilite süresi yüzeyel endometrioziste diğer fenotiplerden daha uzundur.
- Serum AMH düzeyi DE grubunda diğer fenotiplerden daha düşüktür.

- AFC YE'de diğer fenotiplerden daha fazladır.
- Adenomyozis varlığı DE grubunda daha fazladır.
- Endometriozis alt gruplarında transfere gidilemeyen sikluslar arasında fark yoktur, belirleyici olan faktörler ileri yaş, düşük AMH ve azalmış AFC'dir yani over rezervidir. Diğer belirleyici faktörler laparotomi ile cerrahi geçirmiş olması ve adenomyozis varlığıdır.
- YE grubunda toplanan oosit sayısı diğerlerinden daha fazladır.
- M2 oosit sayısı en fazla YE grubunda olmak üzere sırasıyla OE ve DE gruplarında azalır.
- DE grubunda 2 PN sayısı diğer gruplardan daha azdır.
- Canlı doğum oranı endometriozis olgularında aynıdır oranları azaltan tek istisna DE ve endometrioma varlığıdır.
- OE varlığında daha çok cerrahi yapılmıştır
- Laparotomi ile opere edilen olgularda AFC daha az ve siklus iptali daha fazladır, bu durum muhtemel olarak over rezervi ile ilişkilidir.
- DE endometrioma varlığında sonuç OE varlığı/yokluğu ile ilişkilidir, cerrahi yapılması ile ilişkili değildir.

Sonuç olarak endometriozisi olan infertil bir kadın ele alındığında kadında endometriozis fenotipinin iyi kalite embriyo elde edilebildikten sonra YÜT sonuçlarına herhangi bir etkisinin olmadığını elimizdeki sonuçlarla söylemek mümkün olmakla beraber, hastanın genç yaşta olması ve antral follikül sayısının fazla olması gebelik sonuçlarında olumlu prognostik etkiye sahiptir. Ortaya çıkan sonuçlar daha geniş kapsamlı çalışmalar ile desteklenebilir.

## KAYNAKLAR

1. S. Kennedy, A. Bergqvist, C. Chapron, et al, ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Human reproduction* (Oxford, England) 20, 2698-2704 (2005); published online EpubOct (10.1093/humrep/dei135).
2. C. Nezhat, F. Nezhat, C. Nezhat, Endometriosis: ancient disease, ancient treatments. *Fertility and sterility* 98, S1-62 (2012); published online EpubDec (10.1016/j.fertnstert.2012.08.001).
3. G. D. Adamson, D. J. Pasta, Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertility and sterility* 94, 1609-1615 (2010); published online EpubOct (10.1016/j.fertnstert.2009.09.035).
4. D. E. Houston, K. L. Noller, L. J. Melton, 3rd, B. J. Selwyn, R. J. Hardy, Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970-1979. *American journal of epidemiology* 125, 959-969 (1987)
5. B. Eskenazi, M. L. Warner, Epidemiology of endometriosis. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 24, 235-258 (1997); published online EpubJun
6. G. A. Dunselman, N. Vermeulen, C. Becker, C. et al, ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human reproduction* (Oxford, England) 29, 400-412 (2014); published online EpubMar (10.1093/humrep/det457).
7. J. A. Sampson, Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 14, 422-469 (1927).
8. D. T. Liu, A. Hitchcock, Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *British journal of obstetrics and gynaecology* 93, 859-862 (1986)
9. T. Ishimura, H. Masuzaki, Peritoneal endometriosis: endometrial tissue implantation as its primary etiologic mechanism. *American journal of obstetrics and gynecology* 165, 210-214 (1991)
10. R. B. Scott, R. W. Te Linde, L. R. Wharton, Jr., Further studies on experimental endometriosis. *American journal of obstetrics and gynecology* 66, 1082-1103 (1953)
11. D. L. Olive, D. Y. Henderson, Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstetrics and gynecology* 69, 412-415 (1987)
12. D. C. Foster, J. L. Stern, J. Buscema, J. A. Rock, J. D. Woodruff, Pleural and parenchymal pulmonary endometriosis. *Obstetrics and gynecology* 58, 552-556 (1981)
13. D. S. McMeekin, T. Tillmanns, Endometrial cancer: treatment of nodal metastases. *Current treatment options in oncology* 4, 121-130 (2003)
14. H. Suginami, A reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing endometriosis occurring in unusual sites and instances. *American journal of obstetrics and gynecology* 165, 214-218 (1991)

15. D. Vinatier, G. Orazi, M. Cosson, P. Dufour, Theories of endometriosis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 96, 21-34 (2001)
16. J. Kitawaki, N. Kado, H. Ishihara, H. Koshiba, Y. Kitaoka, H. Honjo, Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 83, 149-155 (2002)
17. B. Gurates, S. E. Bulun, Endometriosis: the ultimate hormonal disease. *Seminars in reproductive medicine* 21, 125-134 (2003); published online EpubMay (10.1055/s-2003-41319).
18. E. Seli, A. Arici, Endometriosis: interaction of immune and endocrine systems. *Seminars in reproductive medicine* 21, 135-144 (2003); published online EpubMay (10.1055/s-2003-41320).
19. D. J. Oosterlynck, F. J. Cornillie, M. Waer, P. R. Koninckx, Immunohistochemical characterization of leucocyte subpopulations in endometriotic lesions. *Archives of gynecology and obstetrics* 253, 197-206 (1993).
20. T. J. Wilson, P. J. Hertzog, D. Angus, L. Munnery, E. C. Wood, I. Kola, Decreased natural killer cell activity in endometriosis patients: relationship to disease pathogenesis. *Fertility and sterility* 62, 1086-1088 (1994)
21. I. Jeung, K. Cheon, M. R. Kim, Decreased Cytotoxicity of Peripheral and Peritoneal Natural Killer Cell in Endometriosis. *BioMed research international* 2016, 2916070 (2016)10.1155/2016/2916070).
22. M. M. Binda, J. Donnez, M. M. Dolmans, Targeting mast cells: a new way to treat endometriosis. *Expert opinion on therapeutic targets* 21, 67-75 (2017); published online EpubJan (10.1080/14728222.2017.1260548).
23. S. A. Treloar, T. A. Bell, C. M. Nagle, D. M. Purdie, A. C. Green, Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *American journal of obstetrics and gynecology* 202, 534.e531-536 (2010); published online EpubJun (10.1016/j.ajog.2009.10.857).
24. K. D. Ballard, H. E. Seaman, C. S. de Vries, J. T. Wright, Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study--Part 1. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 115, 1382-1391 (2008); published online EpubOct (10.1111/j.1471-0528.2008.01878.x).
25. L. C. Giudice, Clinical practice. Endometriosis. *The New England journal of medicine* 362, 2389-2398 (2010); published online EpubJun 24 (10.1056/NEJMcp1000274).
26. K. Upson, S. Sathyanarayana, D. Scholes, V. L. Holt, Early-life factors and endometriosis risk. *Fertility and sterility* 104, 964-971.e965 (2015); published online EpubOct (10.1016/j.fertnstert.2015.06.040).
27. M. L. Hediger, H. J. Hartnett, G. M. Louis, Association of endometriosis with body size and figure. *Fertility and sterility* 84, 1366-1374 (2005); published online EpubNov (10.1016/j.fertnstert.2005.05.029).

28. S. A. Missmer, J. E. Chavarro, S. Malspeis, et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Human reproduction (Oxford, England)* 25, 1528-1535 (2010); published online EpubJun (10.1093/humrep/deq044).
29. S. A. Missmer, S. E. Hankinson, D. Spiegelman, R. L. Barbieri, et al. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *American journal of epidemiology* 160, 784-796 (2004); published online EpubOct 15 (10.1093/aje/kwh275).
30. J. L. Simpson, S. Elias, L. R. Malinak, V. C. Buttram, Jr., Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *American journal of obstetrics and gynecology* 137, 327-331 (1980)
31. F. Parazzini, G. Esposito, L. Tozzi, S. Noli, S. Bianchi, Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 209, 3-7 (2017); published online EpubFeb (10.1016/j.ejogrb.2016.04.021).
32. S. A. Treloar, Z. Z. Zhao, T. Armitage, et al. G. W. Montgomery, Association between polymorphisms in the progesterone receptor gene and endometriosis. *Molecular human reproduction* 11, 641-647 (2005); published online EpubSep (10.1093/molehr/gah221).
33. F. Z. Bischoff, J. L. Simpson, Heritability and molecular genetic studies of endometriosis. *Human reproduction update* 6, 37-44 (2000)
34. S. Govatati, M. Deenadayal, S. Shivaji, M. Bhanoori, Mitochondrial NADH:ubiquinone oxidoreductase alterations are associated with endometriosis. *Mitochondrion* 13, 782-790 (2013); published online EpubNov (10.1016/j.mito.2013.05.003).
35. L. L. Breech, M. R. Laufer, Obstructive anomalies of the female reproductive tract. *The Journal of reproductive medicine* 44, 233-240 (1999)
36. G. L. Schattman, J. A. Grifo, S. Birnbaum, Laparoscopic resection of a noncommunicating rudimentary uterine horn. A case report. *The Journal of reproductive medicine* 40, 219-220 (1995)
37. S. Rier, W. G. Foster, Environmental dioxins and endometriosis. *Seminars in reproductive medicine* 21, 145-154 (2003); published online EpubMay (10.1055/s-2003-41321).
38. C. Chapron, [Chronic pelvic pain and endometriosis]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction* 32, S32-36 (2003)
39. A. C. Siquara De Sousa, S. Capek, K. K. Amrami, R. J. Spinner, Neural involvement in endometriosis: Review of anatomic distribution and mechanisms. *Clinical anatomy (New York, N.Y.)* 28, 1029-1038 (2015); published online EpubNov (10.1002/ca.22617).
40. A. A. De Graaff, J. Van Lankveld, L. J. Smits, J. J. Van Beek, G. A. Dunselman, Dyspareunia and depressive symptoms are associated with impaired sexual functioning in women with endometriosis, whereas sexual functioning in their male partners is not affected. *Human reproduction (Oxford, England)* 31, 2577-2586 (2016); published online EpubNov (10.1093/humrep/dew215).

41. A. Kolodziej, W. Krajewski, L. Dolowy, L. Hirnle, Urinary Tract Endometriosis. *Urology journal* 12, 2213-2217 (2015); published online EpubSep 04
42. W. T. Xia, Y. Y. Cai, S. M. Yang, X. Q. Wu, M. J. Quinn, Prevalence of Endometriosis During Abdominal or Laparoscopic Hysterectomy for Chronic Pelvic Pain. *Obstetrics and gynecology* 128, 658 (2016); published online EpubSep (10.1097/aog.0000000000001604).
43. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertility and sterility* 98, 591-598 (2012); published online EpubSep (10.1016/j.fertnstert.2012.05.031).
44. D. I. Lebovic, M. D. Mueller, R. N. Taylor, Immunobiology of endometriosis. *Fertility and sterility* 75, 1-10 (2001); published online EpubJan
45. L. C. Kao, A. Germeyer, S. Tulac, et al. , Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 144, 2870-2881 (2003); published online EpubJul (10.1210/en.2003-0043).
46. N. Garrido, J. Navarro, J. Garcia-Velasco, et al. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility. *Human reproduction update* 8, 95-103 (2002); published online EpubJan-Feb
47. A. M. Sanchez, P. Vigano, E. Somigliana, et al. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Human reproduction update* 20, 217-230 (2014); published online EpubMar-Apr (10.1093/humupd/dmt053).
48. A. Pellicer, N. Oliveira, A. Ruiz, J. Remohi, C. Simon, Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Human reproduction (Oxford, England)* 10 Suppl 2, 91-97 (1995); published online EpubDec
49. L. Zhu, F. Wong, J. H. Lang, Perineal endometriosis after vaginal delivery--clinical experience with 10 patients. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 42, 565-567 (2002); published online EpubNov
50. C. Chapron, J. B. Dubuisson, V. Pansini, et al. Routine clinical examination is not sufficient for diagnosing and locating deeply infiltrating endometriosis. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* 9, 115-119 (2002); published online EpubMay
51. P. Santulli, I. Streuli, I. Melonio, et al. Increased serum cancer antigen-125 is a marker for severity of deep endometriosis. *Journal of minimally invasive gynecology* 22, 275-284 (2015); published online EpubFeb (10.1016/j.jmig.2014.10.013).
52. Y. Zhang, C. Qiao, L. Li, X. Zhao, Y. Li, Serum HE4 is more suitable as a biomarker than CA125 in Chinese women with benign gynecologic disorders. *African health sciences* 14, 913-918 (2014); published online EpubDec (10.4314/ahs.v14i4.20).

53. B. Ortiz-Munoz, E. Aznar-Oroval, A. Garcia Garcia, et al. HE4, Ca125 and ROMA algorithm for differential diagnosis between benign gynaecological diseases and ovarian cancer. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 35, 7249-7258 (2014); published online EpubJul (10.1007/s13277-014-1945-6).
54. M. Noventa, C. Saccardi, P. Litta, et al. Ultrasound techniques in the diagnosis of deep pelvic endometriosis: algorithm based on a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility* 104, 366-383.e362 (2015); published online EpubAug (10.1016/j.fertnstert.2015.05.002).
55. V. Di Paola, R. Manfredi, F. Castelli, et al. Detection and localization of deep endometriosis by means of MRI and correlation with the ENZIAN score. *European journal of radiology* 84, 568-574 (2015); published online EpubApr (10.1016/j.ejrad.2014.12.017).
56. C. Exacoustos, L. Manganaro, E. Zupi, Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* 28, 655-681 (2014); published online EpubJul (10.1016/j.bpobgyn.2014.04.010).
57. P. Vercellini, N. Vendola, L. Bocciolone, et al. Reliability of the visual diagnosis of ovarian endometriosis. *Fertility and sterility* 56, 1198-1200 (1991); published online EpubDec
58. M. American Society for Reproductive, Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertility and sterility* 67, 817-821 10.1016/S0015-0282(97)81391-X).
59. R. S. Schenken, R. H. Asch, R. F. Williams, G. D. Hodgen, Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions, and spontaneous abortions. *Fertility and sterility* 41, 122-130 (1984); published online EpubJan
60. J. S. Cunha-Filho, J. L. Gross, et al. Physiopathological aspects of corpus luteum defect in infertile patients with mild/minimal endometriosis. *Journal of assisted reproduction and genetics* 20, 117-121 (2003); published online EpubMar
61. D. J. Cahill, P. G. Wardle, L. A. Maile, C. R. Harlow, M. G. Hull, Ovarian dysfunction in endometriosis-associated and unexplained infertility. *Journal of assisted reproduction and genetics* 14, 554-557 (1997); published online EpubNov
62. S. Kissler, N. Hamscho, S. Zangos, et al. Diminished pregnancy rates in endometriosis due to impaired uterotubal transport assessed by hysterosalpingoscintigraphy. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 112, 1391-1396 (2005); published online EpubOct (10.1111/j.1471-0528.2005.00676.x).
63. Bongioanni, F, Revelli A, Generalli G, et al., Ovarian endometriomas and IVF: a retrospective case-control study. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011. 9: p. 81.
64. H. M. Harb, I. D. Gallos, J. Chu, M. Harb, A. Coomarasamy, The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and*



- gynaecology 120, 1308-1320 (2013); published online EpubOct (10.1111/1471-0528.12366).
65. B. Almog, F. Shehata, B. Sheizaf, S. L. Tan, T. Tulandi, Effects of ovarian endometrioma on the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization. *Fertility and sterility* 95, 525-527 (2011); published online EpubFeb (10.1016/j.fertnstert.2010.03.011).
  66. M. Hamdan, G. Dunselman, T. C. Li, Y. Cheong, The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update* 21, 809-825 (2015); published online EpubNov (10.1093/humupd/dmv035).
  67. A. C. Rossi, F. Prefumo, The effects of surgery for endometriosis on pregnancy outcomes following in vitro fertilization and embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. 294, 647-655 (2016); published online EpubSep (10.1007/s00404-016-4136-4).
  68. L. Benaglia, G. Candotti, A. Busnelli, et al. Antral follicle count as a predictor of ovarian responsiveness in women with endometriomas or with a history of surgery for endometriomas. *Fertility and sterility* 103, 1544-1550.e1541-1543 (2015); published online EpubJun (10.1016/j.fertnstert.2015.03.013).
  69. R. Fleming, D. B. Seifer, J. L. Frattarelli, J. Ruman, Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Mullerian hormone. *Reproductive biomedicine online* 31, 486-496 (2015); published online EpubOct (10.1016/j.rbmo.2015.06.015).
  70. H. Xu, L. Zeng, R. Yang, Y. Feng, R. Li, J. Qiao, Retrospective cohort study: AMH is the best ovarian reserve markers in predicting ovarian response but has unfavorable value in predicting clinical pregnancy in GnRH antagonist protocol. *Archives of gynecology and obstetrics* 295, 763-770 (2017); published online EpubMar (10.1007/s00404-016-4274-8).
  71. K. Keane, V. F. Cruzat, S. Wagle, et al. Specific ranges of anti-Mullerian hormone and antral follicle count correlate to provide a prognostic indicator for IVF outcome. *Reproductive biology* 17, 51-59 (2017); published online EpubMar (10.1016/j.repbio.2016.12.002).
  72. M. Kitajima, S. Defrere, M. M. Dolmans, et al. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertility and sterility* 96, 685-691 (2011); published online EpubSep (10.1016/j.fertnstert.2011.06.064).
  73. B. Xu, N. Guo, X. M. Zhang, et al. Oocyte quality is decreased in women with minimal or mild endometriosis. *Scientific reports* 5, 10779 (2015); published online EpubMay 29 (10.1038/srep10779).
  74. M. Dueholm, Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 96, 715-726 (2017); published online EpubJun (10.1111/aogs.13158).
  75. J. B. Scheffer, B. B. Scheffer, R. F. de Carvalho, et al. Age as A Predictor of Embryo Quality Regardless of The Quantitative Ovarian Response. *International journal of fertility & sterility* 11, 40-46 (2017); published online EpubApr-Jun

76. J. Menken, J. Trussell, U. Larsen, Age and infertility. *Science* (New York, N.Y.) 233, 1389-1394 (1986); published online EpubSep 26 (
77. L. Muzii, C. Achilli, V. Bergamini, et al. Comparison between the stripping technique and the combined excisional/ablative technique for the treatment of bilateral ovarian endometriomas: a multicentre RCT. *Human reproduction* (Oxford, England) 31, 339-344 (2016); published online EpubFeb (10.1093/humrep/dev313).
78. A. Seyhan, B. Ata, G. Uncu, The Impact of Endometriosis and Its Treatment on Ovarian Reserve. *Seminars in reproductive medicine* 33, 422-428 (2015); published online EpubNov (10.1055/s-0035-1567820).
79. G. Uncu, I. Kasapoglu, K. Ozerkan, et al. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Human reproduction* (Oxford, England) 28, 2140-2145 (2013); published online EpubAug (10.1093/humrep/det123).
80. L. Muzii, C. D. Tucci, M. D. Feliciantonio, G. Galati, L. Verrelli, V. D. Donato, C. Marchetti, P. B. Panici, Management of Endometriomas. *Seminars in reproductive medicine* 35, 25-30 (2017); published online EpubJan (10.1055/s-0036-1597126).

## TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda çalışmaya başladığım ilk günden itibaren gerek akademik gerekse cerrahi olarak en güncel bilgi ve tekniklerle eğitildim. Bu süreç boyunca üzerimden hiçbir zaman desteklerini ve bilgilerini esirgemeyen saygıdeğer bölüm hocalarıma; Prof. Dr.Şakir Küçükkömürcü , Prof. Dr. Gürkan Uncu, Prof. Dr. Hakan Ozan, Doç. Dr. Kemal Özerkan, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Aral Atalay, Yrd. Doç. Dr. Bilge Çetinkaya Demir, Uzm. Dr. Adnan Orhan ve Uzm. Dr. Işıl Kasapođlu'na; aynı çalışma ortamını paylaştığım ve dostuklarını her zaman hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma, başhemşire Pervin Mutlu ve sorumlu ebe Gökçen Aladađ'a, tüm hemşire, ebe ve sağlık personeline teőekkürü bir borç bilirim.

Tezimi hazırlamamda ve eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile beni yönlendirerek mesleki gelişimime olumlu anlamda sayısız katkıları olan Prof. Dr. Gürkan Uncu'ya ayrıca teşekkür ederim.

Uzun eğitim sürecim de dahil olmak üzere tüm hayatım boyunca bana destek olup güvenen, bugünlere gelmemde en büyük katkı ve emeği sağlayan sevgili aileme, ayrıca asistanlık hayatımın en güzel hediyesi ve en mutlu yanı olan, her konuda desteğini yanında hissettiğim sevgili eşim Kiper ASLAN'a teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

İlköğrenimimi Bursa Kükürtlü Ticaret ve Sanayi Odası İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi ise Bursa Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2006 yılında başlangıç yaptığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 6 yıllık tıp hekimi eğitimimi tamamladım. Ağrı Devlet Hastanesi'nde mecburi hizmetime başlayıp 2012 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nı kazanarak uzmanlık eğitimime başladım. Uzmanlık eğitimim boyunca ulusal kongrelere katıldım. Kongrelerde sözlü ve poster şeklinde sunumlarda bulundum.