

İnfertil Çifte Yaklaşım ve İn Vitro Fertilizasyon'a Doğru Hasta Seçimi

Approach to the Infertile Couple and Choice of the Optimum Patient for In Vitro Fertilization

Ayşe Ender Yumru, Banu Öndeş

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

İnfertilite, reproduktif çağda olan bir çiftin herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaksızın, en az bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanır. İnfertilite günümüz şartlarında da sık izlenen bir sağlık sorunu haline gelse de, üreme tıbbındaki gelişmeler daha fazla sayıda çifte teşhis ve tedavide yardım edebilir hale gelmektedir. Ancak doğru tanı, detaylı inceleme ve doğru endikasyonlarla tedavi başarısının önemli unsurlarıdır. Biz bu derlemede infertil çifte yaklaşımı etyolojik yönden inceleyerek çiftin tedavi açısından İn Vitro Fertilizasyon'a (IVF) doğru yönlendirilmesini sağlamayı amaçladık. (JAREM 2011; 1: 57-60)

Anahtar Sözcükler: İnfertilite, İVF, hasta seçimi

ABSTRACT

Infertility is defined as the inability of a couple to become pregnant after one year of unprotected intercourse without birth control. As the infertility becomes a common health issue, advances in reproductive medicine make the diagnosis and treatment processes of the couples easier. Correct diagnosis, detailed investigation and correct treatment indications are the key elements of medical success. This review aimed to lead the infertile couple to In Vitro Fertilization (IVF) in the right way in terms of treatment, while investigating the approaches etiologically to infertile couple. (JAREM 2011; 1: 57-60)

Key Words: Infertility, IVF, patient choice

GİRİŞ

İnfertilite, reproduktif çağda olan bir çiftin herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaksızın, en az bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanır (1). İnfertilite reproduktif çağdaki çiftlerin %15'ini etkilemektedir. Korunmasız geçen 12 aylık süre sonunda çiftlerin %80'i ilk 6 ay içinde, geri kalanların ancak %10'u takip eden 6 ay içinde gebe kalabilmektedir (2, 3). Tüm infertil çiftlerin %30-40'ında erkek, %40-50'sinde kadın faktörü tespit edilir. %20-25 çiftte hem erkek hem de kadına ait patolojiler birlikte gözlenir. %15 çiftte ise tüm tanısal tetkikler sonucunda bir infertilite nedeni tanımlanamaz (açıklanamayan infertilite) (4).

Fertilite oranları 20-25 yaş arasında maksimuma ulaşır. 30-32 yaşlarında rölatif bir azalma görülür ve 40 yaş sonrasında hızlı bir düşüşe geçer. Toplam fertilite oranları 25-29 yaşta %4-8 azalırken bu oran 30-34 yaş arasında %15-19, 35-39 yaşta %26-46 ve 40-45 yaşta %95 şeklinde azalma gösterir (5).

Çiftlerin %85'i ilk bir yıl içinde gebe kalabildikleri için bu süre zarfında detaylı bir inceleme yapmak yalancı pozitif test sonuçlarının ve yararsız tedavi uygulamalarının artmasına yol açacağı ve spontan gebelik şansını kaçırabileceği için gereksizdir (6). Bu süreyi beklemeksizin araştırılmaya başlanacak çiftler şu kriterler ile sınırlandırılmıştır. 1) 35 yaş üstü kadınlar. 2) Oligo/amenoreik kadınlar. 3) Bilinen ya da şüphelenilen uterin, tubal hastalığı ya da endometriozisi olan kadınlar. 4) Abdominal ve pelvik cerrahi geçiren kadınlar. 5) Bilinen ya da şüphelenilen semen anormalliği mevcut olan erkekler. 6) Geçirilmiş ürogenital cerrahi öyküsü, ge-

nital patolojik bulgusu olan erkekler. 7) Cinsel yolla bulaşan hastalık geçirmiş olan erkekler (7).

İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRLMESİ

Erkek infertilitesinin Değerlendirilmesi:

İnfertil bir erkek değerlendirilirken ilk yapılacak işlem 4-6 hafta ara ile en az 2 kez semen analizidir. Semen örneği 3-6 günlük cinsel perhiz sonrası alınmalı ve en geç 1 saat içinde değerlendirilmelidir. 2010 WHO Laboratory Manual for The Examination and Processing of Human Semen kitabında referans değerler aşağıdaki gibidir:

Semen analizi için en düşük referans değerler (5. persentil ve %95 güvenlik aralıkları)

Parametreler	En düşük referans değer
Semen volümü (ml)	1.5 (1.4-1.7)
Total sperm sayısı (106)	39 (33-46)
Sperm konsantrasyonu (106 / ml)	15 (12-16)
Total motilite (PR+NP, %)	40 (38-42)
Progressive motilite (PR, %)	32 (31-34)
Vitalite (canlı sperm, %)	58 (55-63)
Sperm morfolojisi (normal formlar, %)	4 (3.0-4.0)
pH	>7.2
Peroksidaz-pozitif lökosit (106 per ml)	<1.0
MAR (Mixed antiglobulin reaction) testi (%)	<50
Immunobead testi (%)	<50

Seminal çinko (µmol/ejakülat)	>2.4
Seminal fruktoz (µmol/ejakülat)	>13
Seminal nötral glukozidaz (mU/ejakülat)	>20

Eğer değerler WHO kriterlerine göre normal gelmişse, tek yeterli kabul edilmelidir. Sadece, en az iki testin de anormal bulunması durumunda, ileri androlojik araştırma gerekir. Ürolojik değerlendirmeye detaylı anamnez ve fizik muayene ile başlanır. Pretestiküler, testiküler ve posttestiküler infertilite nedenleri araştırılmalı, gerektiğinde endokrinolojik, genetik, ultrasonografik tetkikler ve biyopsiye başvurulmalıdır. Böylece infertilitenin medikal ya da cerrahi tedavi ile düzeltilmeyeceği durumlarda IUI (İntrauterin inseminasyon) ya da yardımcı üreme teknikleri kullanılacak hastaların tanımlanması ve olası gebelikte çocukları etkileyecek genetik anormalliklerin belirlenmesi mümkün olacaktır.

Oligozoospermi (<20 milyon spermatozoa/mL), astenozoospermi (<%50 motil spermatozoa) ve teratozoospermi (<%4 normal form) ayrımının yapılması önemlidir. Çoğu kez her üç patoloji de, OAT (oligo-asteno-teratozoospermi) sendromu şeklinde bir arada karşımıza çıkar. Azospermide (standart mikroskopik incelemede sperm yokluğu) olduğu gibi, şiddetli OAT sendromu durumunda da (<1 milyon spermatozoa/mL), erkek genital sisteminde tıkanıklık ve genetik bozukluk sıklıklarında bir artış vardır. Azospermi prevalansı %2 iken, infertil popülasyonda %10-20'tir.

Erkek infertilitesinin etyoloji ve dağılımı (%) (8)

• Cinsel faktörler	1.7
• Ürogenital enfeksiyonlar	6.6
• Konjenital anomaliler	2.1
• Varikosel	12.3
• Endokrin bozukluklar	0.6
• İmmünolojik faktörler	3.1
• Diğer hastalıklar	3.0
• İdiyopatik semen bozuklukları	75.1

(OAT) sendromu) veya gösterilebilir bir neden yokluğu

Erkek infertilitesini anatomik olarak 3 ana başlıkta toplamak mümkündür (9): **1) Pretestiküler nedenler:** Kromozomal (Klinefelter sendromu, Kallman sendromu, Y mikrodelesyonu, Kistik Fibroz), hormonal (hipogonadotropik hipogonadizm, hiperprolaktinemi), koital (erektile disfonksiyon, endokrin, nöral, ejakulatu- ar yetmezlik (psikoseksüel, ilaç, cerrahi) nedenler bu gruptandır.

2) Testiküler nedenler: Konjenital (inmemiş testis, immotil silia, vas deferens yokluğu), enfeksiyon (orşitis), vasküler (torsiyon, varikosel), antispermatojenik ilaçlar (kemoterapi, x-ray), immünolojik, tümör (germ hücreli tümörler, testiküler mikrolithiazis), idiyopatik nedenler bu gruptandır. **3) Posttestiküler nedenler:** Obstrüktif (epididimal, vadal) ve aksesuar bez enfeksiyonları bu guba dahildir.

Kadın infertilitesinin değerlendirilmesi

İnfertil bir çiftte yaklaşımda, kadın faktörünün değerlendirilmesi tanı ve tedavide önemli bir unsurdur. İnfertilite nedeni her ne olursa olsun gebelik, kadının anatomi ve fizyolojisi ile yakından ilişkilidir.

Kadın infertilitesinin etyoloji ve dağılımı

• Ovulatu- ar disfonksiyon	~%40
• Tubal ve pelvik patolojiler	~%40
• Sık görülmeyen nedenler (uterin, servikal patolojiler)	~%10
• Açıklanamayan infertilite	~%10

İnfertil bir kadının değerlendirilmesine ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile başlanmalıdır.

- **Anamnezde;** infertilite süresi, varsa daha önce kullanılan kontrasepsiyon yöntemleri, seksüel öykü, koitus sıklığı, varsa önceki gebelikleri, menarş ve menarştan bu yana menstrual siklus düzeni ve karakteri, sistemik hastalıklar, daha önceden geçirilmiş operasyonlar, sigara, alkol ya da sürekli kullanılan ilaçlar, tiroid hastalığı, androjenik deri değişiklikleri, galaktore, pelvik veya abdominal ağrı, dismenore ve dispareni varlığı, anormal PAP smear sonuçları, ailede erken menopoz, infertilite ve anomalili doğum öyküsü sorgulanmalıdır.
- **Fizik muayenede;** ağırlık ve vücut kitle indeksi (BMI) belirlenmelidir (normal BMI aralığı:18.5-25 kg/m²). Sekonder seks karakterlerine bakılmalı, androjen hakimiyeti olup olmadığı, galaktore varlığı incelenmelidir. Tiroide nodül ve hassasiyet sorgulanmalıdır.

Pelvik muayene ve spekulum muayenesi ile anatomi mutlaka değerlendirilmelidir. Vagina (septum, hymen imperforatus, Rokitansky Küster Mayer sendromu açısından) ve serviks (akıntı, konjenital servikal patolojiler açısından) ayrıntılı incelenmelidir. Rektovajinal muayene pelvik muayenenin bir parçası olarak daima yapılmalıdır.

- **USG:** Transvaginal ve Abdominal Ultrasonografi uterin, endometrial ve adneksiyal patolojilerin ayırıcı tanısında yardımcı olmaktadır. Ayrıca ovulasyon ve folikül takibinde de sıklıkla kullanılmaktadır (10).
- **Ovulasyonun değerlendirilmesi:** Ovulasyonun değerlendirilmesi hem çiftlerin ilişki zamanlamasını kolaylaştırması açısından hem de hastanın yardımcı üreme tekniklerine yönlendirilmesi açısından önemlidir. Ovulasyon testleri direkt ya da indirekt olarak 2 gruba ayrılır (11). Direkt yöntemler; ovulasyonun direkt vizualizasyonunu içeren USG ve laparoskopidir. İndirekt yöntemler ise; ovulasyona eşlik eden faktörlerin tespit edilmesinden ibarettir. İndirekt testler: Bazal vücut ısısı takibi (progesteronun termojenik etkisi ile luteal fazda vücut ısısının 0.5°C yükselmesi ve adet görülmesi ile tekrar düşmesi ile oluşan bifazik eğri), östrojen ve LH ölçümü (kan, idrar veya tükürükte), servikal mukus tayini, midluteal progesteron ölçümü (beklenen adet gününden 1 hafta önce önce yapılmalıdır ve 3 ng/ml'nin üzerindeki değerler ovulasyonun oluştuğunun objektif kanıtıdır) ve endometrial biyopsidir (12). Sekretuar değişiklikler ovulasyonu gösterir, normal siklus günü ile histoloji arasında 2 günden fazla fark mevcutsa luteal faz defekti için altın standart olmaktadır (13).
- **Tubal ve pelvik patolojilerin değerlendirilmesi:** Kullanılan yöntemler Histerosalpingografi (HSG), histereskopi, sonohisterografi ve laparoskopidir. İlk tercih edilmesi gereken yöntem HSG'dir. HSG ile hem tubal geçiş, hem de uterin kavite değerlendirilebilir. Proksimal, mid ve distal tuba iç yapısı hakkında çok değerli bilgiler vermesinin yanında submüköz myom, endometrial polip, intaruterin sineşi ve müllerian defektler gibi intrauterin patolojileri de tanımlamada yardımcı olmaktadır.

HSG ile saptanan intrauterin patolojilerin saptanmasında histereskopi çok yararlıdır. Ofis şartlarında uygulanabilmesi ve operatif histereskopi olarak da kullanılabilme imkanının olması avantajlarıdır.

Laparoskopi infertilite incelemelerinin son basamağını oluşturur. Diğer yöntemler ile tanı konulamayan pelvik adezyonlar ve endometriozisin tanı ve tedavisinde önemli olmasının yanında, transservikal olarak verilen metilen mavisi ile tubal patensi de değerlendirmesi açısından da kıymetlidir (14).

- **Servikal faktör değerlendirmesi:** Servikal mukus incelemesi, post koital test ve anti sperm antikörlerin araştırılması günümüzde sadece gerekli vakalarda kullanılmaktadır. Rutin infertilite araştırmasında önerilmemektedir.

Tüm bu incelemeler ve değerlendirmeler sonucunda İVF uygulanması gereken durumları erkek faktörü, tubal faktör, endometriosis ve açıklanamayan infertilite olarak gruplamak daha doğru olacaktır.

Tubal faktör: Distal tubal hastalıklarda hasar hafif ise cerrahi sonrası gebelik oranları %40-50 oranında artabileceği için cerrahi denenebilir. Ancak şiddetli distal tubal hasar olan hastalarda en uygun seçim İVF olmalıdır. İVF başarısı bu grupta cerrahinin %10-35'lik başarısına göre daha yüksektir. Bu hastalarda spontan gebelik oluşması durumunda ektopik gebelik olma riski beşte bir oranında artacaktır (15). Cerrahiye rağmen iki yıl içinde gebe kalamayan ileri yaş grubundaki hastalar direkt olarak İVF'e yönlendirilmelidir. İVF'e yöneltilen tek bir hasta grubunda cerrahi yapılması daha uygundur ki bunlar hidrosalpenksi olan hastalardır. Bu grup hastalarda hidrosalpenksteki inflamatuvar sıvının endometriyum ve embriyo üzerindeki toksik etkisi nedeniyle gebelik oranları %50 azalmakta, abortus oranları artmaktadır (16). Proksimal tubal hasarı olanlarda İVF diğer seçeneklere göre daha uygun olacaktır.

Endometriosis: Endometriozisin infertiliteye nasıl sebep olduğu tam olarak anlaşılmasa da oosit gelişimini ve embriyogenezini engellediği bilinmektedir (17). Evre 1 ve 2'de endometriozisi olan hastalarda bekleme, cerrahi, klomifen sitrat ya da GnRH tedavileri ve IUI denenebilir. Bu tedavilerle gebelik elde edilemeyen ve ileri yaş grubuna dahil hastalarda İVF seçilmelidir. Evre 3 ve 4 endometrioziste seçenek direkt olarak İVF olmalıdır. Bu gruptaki hastalarda cerrahi ağır semptomlarını gidermek amacıyla yapılabilir.

Erkek infertilitesi: Oligospermilerde (özellikle total motil sperm sayısı 10 milyondan fazla ise) IUI denenebilir. Azospermi ve ağır oligospermilerde (sperm sayısı 5 milyondan az ise) direkt olarak İVF seçimi uygun olacaktır.

Açıklanamayan infertilite: Bu gruptaki hastalarda birçok tedavi seçeneği vardır. Bunlar; bekleme, klomifen sitrat ya da gonadotropinler ile indüksiyon, IUI ve başarısız olunan durumlarda İVF'tir.

Tüm bu gruplara dahil olmayan bazı durumlarda da İVF tek tedavi seçeneğidir. Bu özel durumlar şunlardır: Prematür overyen yetmezliği olanlarda oosit donasyonu, kemoterapi ya da radyoterapi uygulanacak erkek ve kadınlarda tedavi öncesi fertilitiyi koruma amaçlı gonad saklandırdığı durumlarda, oofektomi ya da orşiektomi öncesinde gonad toplandığında, kriptozoospermi ve cerrahi yöntemlerle sperm elde edilebildiği durumlar (18, 19). Ayrıca Polikistik over sendromu gibi kronik anovulasyonu olan hastalarda tekrarlayan KOH (Kontrollü overayan hiperstimülasyon) ve IUI başarısızlıklarında hasta İVF'e yönlendirilmelidir. Anne ya da babada çocuklara geçebilecek genetik bir hastalık mevcudiyetinde preimplantasyon genetik tanı amacıyla İVF yapılabilir (20).

T.C. Sağlık Bakanlığınca belirlenen tedavi giderlerinin hastanın kurumunca karşılanabilmesi için gerek tüp bebek tedavisine başlama kriterleri aşağıdaki gibidir: (09.02.2005 tarihli Resmi Gazete, Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü 11.04.2005 tarihli 075135 sayılı genelge)

Tüp bebek işlemi, hastanın 40 yaşına kadar olan yaşam süresi içerisinde en fazla 3 uygulama (siklus) olmak üzere yapılabilir. Kullanılacak ilacın dozu (gonadotropin) 3 uygulama için toplam en fazla 9.000 üniteyi aşamaz.

Tüp Bebek Tedavisine Başlama Kriterleri

A. Erkek faktörü: Oligoastenospermi- azospermi

En az 15 gün aralarla yapılan üç ayrı spermiyogramın hepsinde total motil sperm sayısının 5 milyondan az olması gereklidir. Motil sperm sayısı aşağıdaki formül ile hesaplanmalıdır. Yıkama öncesi semen örneğinde; Volum (ml) x konsantrasyon (sayı / ml) x motilite (%)

B. Kadın faktörü:

1. Tubal faktor

a) Bilateral tam tubal tıkanıklık saptanan, (ağır distal tubal hastalık, bilateral organik proksimal tubal tıkanıklık, bilateral bipolar tubal tıkanıklık veya tüp yokluğu olan olgular)

b) Ağır pelvik yapışıklık belirlenen,

c) Tubal cerrahi (laparoskopi veya açık cerrahi ile) sonrasında bir yıl içinde gebe kalamayan olgulardır.

Kadın yaşı 38 ve üzerindeki olgularda; yukarıda belirtilen endikasyonların sağlık kurulu raporu ile belgelendirilmesi kaydıyla, tubal cerrahi yapılmaksızın veya tubal cerrahi sonrası bir yıl beklemeksizin hasta doğrudan tüp bebek tedavisi için sevk edilebilir.

2. Endometriozis

Hafif ve orta derece endometriozis açıklanamayan infertilite, ileri evre (evre 3-4) endometriozis ise tubal patoloji gibi değerlendirilir. (Endometriozis cerrahisi tedavisinde sonra bir yıl medikal infertilite tedavisi uygulanmış olmasına rağmen gebeliğin sağlanmadığı durumlarda ve üç siklus OI (ovulasyon indüksiyonu) ve IUI tedavisi sonrası gebelik elde edilemeyen endometriozis olgularında tüp bebek tedavisine başlanabilir). Bayan yaşı 38 ve üzerinde olan olgularda; yukarıda belirtilen endikasyonların sağlık kurulu raporu ile belgelendirilmesi kaydıyla, herhangi bir bekleme süresi aranmaksızın doğrudan tüp bebek tedavisine başlanabilir.

3. Hormonal -Ovulatuvar Bozukluklar

a) Oligo - anovulasyon

b) WHO Grup I-II ovulatuvar bozukluklarda veya hiperprolaktinemiye bağlı anovulasyonda standart tedaviye yanıtızsızlık açıklanamayan infertilite gibi değerlendirilir. Anovulasyon nedeni ile OI için gonadotropin kullanımında, ilaveten IUI işlemi yapma zorunluluğu yoktur. Hasta 3 gonadotropin uygulaması ile (IUI olsun veya olmasın) gebe kalmıyor ise, bu durumun sağlık kurulu raporu ile belgelendirilmesi kaydıyla tüp bebek tedavisi için sevk yapılabilir. Kadın yaşı 38 ve üzerindeki olgularda; yukarıda belirtilen endikasyonların sağlık kurulu raporu ile belgelendirilmesi kaydıyla, KOH+ IUI işlemleri yapılmaksızın hasta doğrudan tüp bebek tedavisi için sevk edilebilir.

C. Açıklanamayan İnfertilite:

Hem erkek, hem de kadının tetkiklerinin normal olmasına ve en az üç siklus IUI uygulanmasına rağmen üç yıl veya daha uzun süreli gebe kalamama halinde sağlık kurulu raporu ile tüp bebek tedavisine başlanabilir. Bayan yaşı 38 ve üzerindeki olgularda; yukarıda belirtilen endikasyonların sağlık kurulu raporu ile belgelendirilmesi kaydıyla, hasta bekleme süresinin doğrudan tüp bebek tedavisi için sevk edilebilir.

Son olarak 6 Mart 2011 ve 27513 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan genelge "Madde 18: b) Merkezlerde ÜYTE (üremeye yardımcı tedavi) uygulamasında birden fazla embriyo transfer edilmemesi esastır. Ancak, 35 yaşa kadar birinci ve ikinci uygulamada tek embriyo, üçüncü ve sonraki uygulamalarda iki embriyo, 35 yaş ve üzerinde tüm uygulamalarda en fazla iki embriyo transfer edilebilir. Bu yasaklara aykırı hareket eden merkezlerin ilk tespit 3 ay, ikinci tespit 6 ay yeni başvuru kabulü durdurulur. Aykırılığın devam etmesi halinde merkezin ruhsatı/izin belgesi ve ÜYTE ünitesi sorumlusunun sertifikası iptal edilir." şeklindedir.

SONUÇ

Tüm bu bilgiler ışığında infertil çiftin değerlendirilmesi ve İVF'e yönlendirilmesi aşamaları sabırla ve titizlikle basamak basamak gerçekleştirilmelidir. Hasta için maliyeti en düşük, en kolay ve en fazla yarar sağlama olasılığı olan tedavi yöntemi isabetli olarak doğru zamanda seçilmelidir.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- Vayena E, Rowe P, Griffin P. Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction. Report of a meeting on Medical, Ethical and Social Aspects of Assisted Reproduction held at WHO Headquarters In; 2002 17-21 September 2001; Geneva, Switzerland; 2002.
- Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. Hum Reprod 2003; 18: 1959-66. [CrossRef]
- Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. Fertil Steril 2003; 79: 577-84. [CrossRef]
- Gomel V, Urman B, Yarali H. Investigation of the infertile couple. In: Aksel S, Beksac S, editors. Reproductive Endocrinology and Infertility Medical Network, Ankara, 1993.p.143-55.
- Maroulis GB. Effect of aging on fertility and pregnancy. Semin Reprod Med 1991; 9: 165-75. [CrossRef]
- van der Steeg JW, Steures P, Hompes PG, Eijkemans MJ, van der Veen F, Mol BW. Investigation of the infertile couple: a basic fertility work-up performed within 12 months of trying to conceive generates costs and complications for no particular benefit. Hum Reprod 2005; 20: 2672-4. [CrossRef]
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. Fertil Steril 2004; 82: 196-72.
- World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
- Krester DM, Baker HWG. Human Infertility: The male factor in reproductive endocrinology, surgery and technology. Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. Lippincott-Raven: New York. 1996; 2031-66.
- Brannstrom M, Zackrisson U, Hagstrom HG, et al. Preovulatory changes of blood flow in different regions of the human follicle. Fertil Steril 1998; 69: 435-42. [CrossRef]
- Vermesh M, Kletzky OA, Dajavan V, Israel R. Monitoring techniques to predict and detect ovulation. Fertil Steril 1987; 47: 259-64.
- Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. Br Med J (Clin Res Ed) 1984; 288: 7-9. [CrossRef]
- Duggan MA, Brashert P, Ostor A, Scurry J, Billson V, Kneafsey P, et al. The accuracy and interobserver reproducibility of endometrial dating. Pathology 2001; 33: 292-7. [CrossRef]
- Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. N Engl J Med 1997; 337: 217-22. [CrossRef]
- Dubuisson JB, Bouquet de Joliniere J, Aubriot FX, Darai E, Foulot H, Mandelbrot L. Terminal tuboplasties by laparoscopy: 65 consecutive cases. Fertil Steril 1990; 54: 401-3.
- Strandell A, Lindhard A. Why does hydrosalpinx reduce fertility? The importance of hydrosalpinx fluid. Hum Reprod 2002; 17: 1141-5. [CrossRef]
- Toya M, Saito H, Ohta N, Saito T, Kaneko T, Hiroi M. Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. Fertil Steril 2000; 73: 344-50. [CrossRef]
- Xing X, Zhao H, Li M, Sun M, Li Y, Chen ZJ. Morphologically abnormal oocytes not capable of fertilization despite repeated strategies. Fertil Steril 2011; 95: 2435. [CrossRef]
- Holoch P, Wald M. Current options for preservation of fertility in the male. Fertil Steril 2011; 96: 286-90. [CrossRef]
- Rubio C. Update on preimplantation genetic diagnosis for chromosomal abnormalities. Expert Rev Mol Diagn 2010; 10: 973-6. [CrossRef]