

Yardımla Üreme Tekniklerinde Anestezi Uygulamaları

ANESTHESIA INTERVENTIONS IN METHODS OF ASSISTED REPRODUCTION

Berna ONGUN*, M. Hakan ÖZÖRNEK*

* Uz.Dr., Euro Fertil Üreme Sağlığı Merkezi

Özet

İn vitro fertilization (IVF) infertilite tedavisi için geliştirilmiş bir yöntemdir. IVF ile yardımcı üreme teknikleri (assisted reproductive techniques=ART) çok pahalı, hasta ve hekim açısından zahmetli bir yöntem olmasından dolayı, başarı oranı yani her girişimin canlı bebekle sonlanması önemlidir. Anestezist gamet veya embriyoya toksisite potansiyeli olan anestezi ajanlarıyla hastanın karşılaşmasını önleme konusunda maksimum özeni göstermelidir. Optimal anestezi tekniği; minimal yan etki ile iyi cerrahi anestezi, kısa sürede derlenmeye olanak sağlamalıdır.

Anestezi yönteminin ve kullanılacak medikasyonların seçimi, anestezistin kişisel deneyimlerine göre değişebilmekle birlikte; operasyon süresine göre seçilecek yöntemde, benzodiazepinler, opioidler ve propofolü içeren total intravenöz anestezinin veya bu ilaçların kombinasyonu ile yapılacak sedoanaljezinin, gamet ve embriyo için en az riskli olacağı bilinmelidir.

Anahtar Kelimeler : Infertilite, Anestezi, Embriyo kalitesi, Oosit fertilizasyonu

T Klin Jinekolojisi 2003, 13:266-270

Summary

In vitro fertilization is mode of treatment for infertility therapy. Because of its costs and risks, succes rate (ie. take home baby rate) is the most important end point. Although it can be done by local anaesthesia, general anaesthesia is more comfortable for both patient and surgeon. Anaesthesiologist must take care for using drugs which is minimally toxic on gamete and embryo. Minimal side effects, short recovery time is major properties of optimal anaesthetic technique.

Although mode of anaesthesia and drugs is used depend on preference, we concluded that, total intravenous anaesthesia that contains benzodiazepins, opioids and propofol or sedoanalgesia with combinations of these drugs are minimally toxic on gamete and embryo.

Key Words: Infertility, Anaesthesia, Embryo quality, Oocyte fertilization

T Klin J Gynecol Obst 2003, 13:266-270

IVF (in vitro fertilization) kronik tubal hastalıklara sekonder ortaya çıkan infertilite tedavisi için geliştirilmiş bir yöntemdir. 1978'de Steptoe ve Edwards (1) insanlarda IVF ile doğan ilk canlı bebeği bildirmiştir. Çalışmacılar doğal siklusa ovülasyondan hemen önce laparoskopik olarak alınan bir tek oositi in vitro inseminasyon ve fertilizasyondan sonra kültür ortamında geliştirmişler ve oositin alımından 2,5 gün sonra uterin kaviteye yerleştirmişlerdir. Bu başarılı IVF'den günümüze kadar teknik gittikçe geliştirilmiş ve 1.000.000'dan fazla canlı bebek dünyaya gelmiştir.

Yardımla üreme teknikleri (assisted reproductive techniques=ART) servikal faktör, endometriyoz, ovuluar disfonksiyon, maternal antisperm antikor varlığı ve erkeklerle ilgili infertilite faktörleri ile ilişkili tedavilerin tümünü kapsamaktadır.

ART çok pahalı hasta ve hekim açısından zahmetli bir yöntem olmasından dolayı, başarı oranı yani her girişimin

canlı bebekle sonlanması önemlidir. Bu nedenle anestezi tekniğinin ve kullanılacak anestezi ilaçlarının seçiminde anesteziste de büyük sorumluluklar düşmektedir. Anestezist gamet veya embriyoya toksisite potansiyeli olan anestezi ajanlarıyla hastanın karşılaşmasını önleme konusunda maksimum özeni göstermelidir. Optimal anestezi tekniği; minimal yan etki ile iyi cerrahi anestezi, kısa sürede derlenmeye olanak sağlamalıdır.

Günümüzde infertilite tedavisinde kullanılan teknikler:

1- IVF: Oosit spermatozoa ile kültüre edilip, oluşan embriyo tekrar fallop tüpüne veya uterin kaviteye (IVF-ET) transfer edilir. IVF'in avantajı fertilizasyonun gözlemlenmesi ve sperm hareket ve penetrasyonunu geliştiren tekniklerin kullanılmasına olanak sağlamasıdır.

2- GIFT: Oositin transabdominal veya transvaginal alınmasıyla başlayıp, saptanan matür ve kaliteli oositin kocanın spermisi ile yıkanıp bir veya iki fallop tüpünün

distal 3-6 cm'sine enjekte edilmesidir. Tek basamaklı bir girişim olması, IVF gerektirmemesi, embriyonun uterin kaviteye IVF-ET'ye göre daha elverişli durumda geçmesi avantaj; fertilizasyonun tespit edilememesi, en az bir sağlam fallop tüpü ve laparoskopik cerrahi gerektirmesi dezavantajdır.

3- ZIFT: Oositin alınmasıyla başlayan prosedür IVF ile devam eder. Eğer fertilizasyon başarılı ise pronükleer fazdaki zigot tubal transfer edilir. Fertilizasyonun tespit edilmesi, başarısız fertilizasyonda laparoskopiden kaçınılması, embriyonun IVF-ET'ye göre laboratuvar ortamında daha kısa süreli kalması ve uterin kaviteye yerleşmesi avantajları arasındadır. Dezavantajları ise iki prosedürün de zahmet ve maliyetinin ilave olması, laparoskopik cerrahi gerektirmesi ve sağlıklı fallop tüpü bulunma zorunluluğudur.

ART prosedüründen sonra başarılı gebelik olasılığı için maternal yaş belirleyici faktördür. Gebelik ve doğum oranı tubal transferde (GIFT-ZIFT) uterin transferden daha yüksektir (IVF-ET) (2-3).

Anestezinin Üreme Üzerine Etkileri

Genel Etkiler: ART prosedüründe anestezi tekniğinin veya ajanın seçimi fayda sağlar. Daha fazla hemodinamik stabilite, daha az bulantı ve kusma ve daha az psikomotor insitabilite yapan ajan ve teknikler tercih edilmelidir.

Boyers ve ark (6), genel anestezi ve CO₂'e daha uzun süre maruz kalan preovuluar oositlerin, daha az maruz kalan oositlere göre daha düşük oranda fertilize olduklarını bildirmiştir. Maruz kalma süresi 5 dk'yı geçtiğinde fertilizasyon oranı ilk ve son alınan oositler arasında %69'dan %54'e düşmüştür. Son alınan oositlerin daha düşük insidansla fertilize olmasında, intraperitoneal CO₂'in folliküler sıvıyı asidifiye etmesi veya anestezi tekniğinde kullanılan ilaçların oosit üzerine olumsuz etkilerinin rolü düşünülmüştür.

İdeal olarak ART'de kullanılan anestezi ajanları ve teknikler oosit fertilizasyonunu veya embriyonun preimplantasyon gelişimini etkilememelidir. Ne yazık ki çalışmalar (6-7-8) pek çok anestezi ajanının üreme fizyolojisi ile etkileştiğini göstermiştir.

Lokal Anestezi Ajanlar: Lokal anestezi ajanlarının invitro üreme fizyolojisini etkilediğini gösteren deneysel çalışmalar mevcuttur (7-8).

Schnell ve ark (7), maymun oositleri üzerinde yaptıkları çalışmalarında lidokain, bupivakain ve 2-klorprokain gibi lokal anestezi ajanlarının fertilizasyon ve embriyo gelişimini olumsuz etkilediğini göstermiştir. Yine bir başka deneysel çalışmada lidokainin preimplantasyon embriyonunun gelişimini etkilediği bildirilmiştir (8).

Farklı olarak insanlarda lokal anestezi ajanlarının oosit alınması, GIFT veya ZIFT esnasında kullanımını kısıtlayan

herhangi bir veri yoktur. Wikland ve ark. (9) lidokain ile paraservikal blok yapılan kadınlarda transvaginal oosit toplanmasının, oosit fertilizasyonu ve gebelik insidansını azaltmadığını bildirilmiştir. Aynı şekilde GIFT prosedüründe epidural anestezi ile lidokain kullanılan olgularda gebelik oranlarında genel anestezi ile kıyaslandığında azalma saptanmamıştır (10). Yine spinal anestezide lidokaine 10 µg fentanil ilavesi per ve postoperatif narkotik kullanımını azaltarak hasta konforunu artırmıştır (11). IVF'de genel ve lokal anestezinin klevaj ve dölleme oranlarına etkisinin incelendiği 115 prospektif çalışmanın meta-analiz sonuçları da iki teknik arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmadığını göstermiştir (12). Kısacası deneysel çalışmalarla insan çalışmalarının sonuçları korele değildir.

Opioidler, Benzodiazepinler ve Propofol : Fentanil, alfentanil ve remifentanil gibi lipide eriyebilen opioidler, oositin toplanması ve laparoskopik girişimler için sıklıkla kullanılmaktadır. İnsanlarda opioidlerin fertilizasyon veya embriyo gelişimi üzerine zararlı bir etkisi bulunmamaktadır (13).

Midazolam oositin alınması aşamasında sedasyon amacıyla sık kullanılan bir ajandır. Swanson ve ark. (14) farelerde yaptıkları çalışmada midazolamın fertilizasyon veya embriyo gelişimini invivo veya invitro bozmadığını bildirmişlerdir. Aynı zamanda midazolamın anksiyolitik veya sedatif amaçlı ART prosedüründen önce kullanımının terotojen etkisini bildiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

IVF prosedüründe propofol kullanımı da iyi bir seçimdir. Çünkü propofol postoperatif bulantı- kusma insidansını azaltır ve etkisi çabuk geçer. Sedasyon riski minimaldir. Klinik çalışmalar propofolün oosit alınması veya GIFT esnasında kullanımının herhangi bir yan etki oluşturmadığını göstermiştir (15-16). Beilin ve ark. (17) propofol ile GIFT sonrası doğum oranını incelemişler ve oranın hafif yükseldiğini bildirmişlerdir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Oran propofol kullanılan kadınlarda %33 kullanılmayanlarda %30 olarak saptanmıştır. Benzer şekilde Pierce ve ark. (18), GIFT'de anestezi indüksiyonunda propofol ile tiopentali karşılaştırmış gebelik oranlarında bir fark bulmamıştır. Sedasyon amacıyla kullanılan propofol/fentanil, midazolam/remifentanil ile karşılaştırıldığında propofol grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla hasta aynı yöntemi tercih etmiş, ancak daha fazla solunum depresyonu gözlenmiştir. Her iki teknikte de cerrahi başarı ve yan etki açısından fark saptanmamıştır (19).

Farklı olarak ZIFT nedeniyle genel anestezi uygulanan kadınlarda propofol-N₂O anestezisi, tiopental - N₂O ve isofluran anestezisi ile karşılaştırıldığında propofol grubunda %29 olarak saptanan devam eden gebelik oranı, tiopental grubunda %54 bulunmuştur (20).

Christiaens ve ark. (21) anestezi süresi uzadıkça foliküler sıvı propofol konsantrasyonu nun yükseldiğini söylerken, Ben-Shloma ve ark. (22); oosit fertilizasyonu ve erken embriyo kalitesini inceledikleri 130 infertil kadında, propofole maruz kalma süresi ve foliküler sıvıdaki propofol konsantrasyonu açısından ilk ve son aspire edilen oositler arasında fark bulamamışlardır. Fertilizasyon oranı, yarıklanma ve embriyo kalitesi ilk, orta ve son aspire edilen foliküllerde benzer olarak saptanmıştır. Sonuçlardaki farklılıkların denek sayısı, prosedürler arasındaki süre farkı ve kullanılan propofol dozundaki farklılıklardan kaynaklanabilir.

N2O: ART esnasında N2O kullanımı ile ilgili farklı görüşler vardır. N2O hayvan ve insanlarda metionin sentetaz aktivitesini, metilize olmayan folat türevlerini ve DNA sentezini azaltır (23-24). Fertilizasyon ve /veya sellüler bölünme üzerine yan etkiler oluşturabilir. Bununla birlikte laparoskopik yardımcı üreme girişimlerinde, GIFT ve ZIFT esnasında N2O'nun olumlu katkıları saptanmıştır (13-20-25). Örneğin Beilin ve ark. (17), GIFT esnasında N2O kullanılan kadınlarda, kullanılmayanlara göre doğum oranında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte %30'dan %35'e çıkan bir artış saptamıştır. Ancak fayda zarar oranı dikkate alındığında girişimlerde N2O kullanımından kaçınılması gerektiği söylenebilir.

Volatil Halojenli Ajanlar: Bazı çalışmacılar, volatil halojenli ajanların hücre kültürlerindeki DNA sentezi ve mitozu deprese ettiğini bildirmiştir (26-27). Yine bazıları isofluranın invitro embriyo gelişimini kötü yönde etkilediğini saptamışlardır (28-29). ART prosedüründe halotan kullanımını takiben yan etkiler olduğunu bildiren iki klinik çalışmada da, halotan kullanılan olguları enfluran kullananlarla karşılaştırıldıklarında gebelik oranının anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (30-31). Halen en iyi ve en uygun volatil anesteziği saptayan herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte minimal yan etki insidansları nedeniyle inhalasyon anesteziği olarak desfluran ve sevofluran daha fazla tercih edilmektedir.

Anestezi Yöntemi

Ultrason Eşliğinde Transvaginal Oosit Alınması: Pek çok ART prosedüründe oosit alınması anestezi altında gerçekleştirilmez. İV midazolam, fentanil ve propofol bu olgularda uygun analjezi ve sedasyon sağlar. Anestezistler (32-33) monitorizasyon ve uygun sedasyonun yeterliliğini savunmaktadır. Anestezist iğnenin cul-de -sac'ı penetrasyonu ve sonra her bir overe girişi esnasında maksimum cerrahi uyarının oluşacağını bilip bu dönemde ilave propofol ile ağrıyı azaltmalıdır.

Kadınların pek azı spinal anesteziyi tercih eder. Bunun için 50-60 mg hiperbarik lidokain mükemmel intraoperatif anestezi sağlar. Spinal anestezi kullanımı derlenme periodunun uzaması nedeniyle dezavantajlı gibi

görünse de ufak doz %1.5 60 mg (34) lidokain ile bu süre oldukça kısadır.

GIFT ve ZIFT için Laparoskopi: GIFT ve ZIFT pelvik laparoskopi ile gerçekleştirilir. Laparoskopiyle ilişkili gastrik veya intestinal perforasyon, hemoraji, pnömotoraks, pnömoperikardium, mediastinal amfizem, gaz embolisi ve kardiyak arrest gibi komplikasyonlar görülebilir (35-36).

Laparoskopik girişimlerde pnömoperitonium oluşturmak için sıklıkla CO₂ kullanılır. Kandaki yüksek çözünürlülüğü nedeniyle peritoneal boşluktan hızla absorbe olur. Ancak helyum, O₂ ve nitrojen gibi CO₂'inde gaz embolisi riski vardır. Hipokapni, hipotansiyon, S-T segment ve T dalgası değişiklikleri, aritmiler ve 3. kalp sesi gaz embolisi tanısında değerlidir (37-38). Tedavide; gaz girişine son verme, dolaşımın ilaçlarla desteklenmesi gerekir. CVP kateteri takılmayan olgularda sağ atriumdan gaz aspirasyonu gerçekleştirilemediğinden emboli durumunda resüsitasyon başarısızdır.

NO'da CO₂ kadar çözünürlüğe sahip bir gazdır. Bazı klinisyenler uyanık hastalardaki laparoskopik girişimlerde daha az peritoneal ve diyafragmatik irritasyon yapması nedeniyle bu gazı tercih etmektedir (39-40).

Laparoskopik girişimlerde pelvik organları daha iyi görebilmek için Trendelenburg pozisyonu kullanılmaktadır. Bu pozisyonda hastanın operasyon masasından kaymasını önlemek için brakial pleksusu zedelemekten omuzlardan kuşakla stabilizasyon yapılabilir.

Gerek pnömoperitonium gerekse Trendelenburg pozisyonu ortalama arteriyel basınç (MAP), santral venöz basınç (CVP) ve sistemik vasküler dirençte (SVR) artış, strok volüm (SV) ve kalp debisinde (Q) azalmaya neden olur (41). Genellikle kalp hızı değişmemekle birlikte bazen bradikardi, kalp bloğu hatta kardiyak arrest oluşur. Pnömoperitonium Trandelenburg pozisyonunun solunum sistemi üzerine olan olumsuz etkilerini artırır. Sağlıklı kişilerde 20 mmHg altındaki basınçlar tolere edilebilir. Daha yüksek basınçlarda anestezist komplikasyonlar açısından dikkatli olmalıdır.

GIFT ve ZIFT esnasında Anestezik Plan: Pekçok anestezist genel anestezi induksiyonunu deri insizyonundan hemen önce yaparak oositlerin anestetik ajanlarla karşılaşma süresini kısaltır. İndüksiyon lidokain, propofol ve ufak doz fentanil ile yapılır, trakeal entübasyondan sonra mide nazogastrik ile dekompresyon edilir. Anestezi idamesinde desfluran, sevofluran, O₂/hava karışımı içinde kullanılabilir (33). Bazı hastalar spinal veya epidural anesteziyi tercih edebilir (42-43). Çalışmalar sağlıklı ve şişman olmayan hastalarda yüksek torasik (T2-4) spinal veya epidural anestezi altında Trandelenburg pozisyonunun iyi tolere edildiğini göstermiştir (42-44). Kim ve ark. (12), 1966-1999 yılları arasında yayınlanan 115 makalenin meta-analizi

sonrasında, genel veya regional anestezinin IVF prosedüründe bölünme ve doğum oranı açısından benzer sonuçlar sağladığını bildirmişlerdir.

Birtakım araştırmacılar lokal anestezi altında yeterli iv sedasyon ile laparoskopinin yapılabileceğini söylese de (45-46), bu hasta ve hekim açısından pek çok olumsuzluklar taşımaktadır.

Anestezi yönteminin ve seçilen yöntemde kullanılacak medikasyonların belirlenmesi, anesteziğin kişisel deneyimleriyle yakından ilişkilidir. En iyi yöntem ve en ideal ilaç diye bir şey söz konusu olmadığından, sıklıkla en çok deneyimli olduğumuz yöntem ve etkilerini en iyi bildiğimiz medikasyonları tercih ederiz. Ancak biz; operasyon süresini göz önünde bulundurmak koşuluyla; benzodiazepin ve/veya propofol ve opioidler ile sedoanaljezi veya TİVA'nın (total intravenöz anestezi) hasta ve cerrahi konfor, erken ambulasyon ve gamet ile embriyo üzerine minimal yan etki insidansı yönünden avantajlıdır.

Postoperatif Bakım

ART sonrası anestezik ve cerrahi komplikasyon oranı çok düşüktür. Oosit alınmasından sonra hemoperitonium ve senkop hospitalizasyon nedeni olabilir. Bulantı-kusma ve bağırsak yaralanması ise laparoskopi sonrası görülebilecek komplikasyonlardır. Bu gibi durumlarla karşılaşıldığında hospitalizasyon gerekir.

Laparoskopi sonrası insizyon yerinde ağrı, yaygın abdominal ağrı ve diyafragmatik irritasyon nedeniyle omuz ağrısı siktir. Ağrılar CO₂ nedeniyledir ve yüksek volüm CO₂ kullanılan kadınlarda daha fazladır. Bununla birlikte tek doz morfin, fentanil, oral asetaminofen veya kodein yeterli analjezi sağlar. Embriyo implantasyonu için prostaglandin gerektiğinden analjezik olarak non-steroid antiinflamatuvar ajanlar önerilmemektedir (47,48).

KAYNAKLAR

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* ii; 1978; 366.
2. Society for Assisted Reproductive Technology and the American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States and Canada : 1995 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 1998; 69:389-98.
3. Yovich JL, Yovich JM, Edirisinghe WR. The relative chance of pregnancy following tubal or uterin transfer procedures. *Fertil Steril* 1988; 48:858-64.
4. Cohen J. The efficiency and efficacy of IVF and GIFT. *Hum Reprod* 1991; 6: 613-8.
5. Doyle P, Beral V, Maconochie N. Preterm delivery, low birth weight and small-for-gestational age in liveborn singleton babies resulting from in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1992; 7:425-8.
6. Boyer SP, Lavy G, Russell JB, DeCherney AH. A paired analysis of in vitro fertilization and cleavage rates of first-and last-recovered preovulatory human oocytes exposed to varying intervals of 100% CO₂ pneumoperitoneum and general anaesthesia. *Fertil Steril* 1987; 48:969-74.
7. Schnell VL, Sacco AG, Savoy-Moore RT, et al. Effects of oocyte exposure to local anesthetics on in vitro fertilization and embryo development in the mouse. *Reprod Toxicol* 1992; 6:323-7.
8. Del Valle LJ, Orihuela PA. Cleavage and development in cultured preimplantation mouse embryos exposed the lidocaine. *Reprod Toxicol* 1996; 10:491-6.
9. Wikland M, Evers H, Jakobsson AH, et al. The concentration of lidocaine in follicular fluid when used for paracervical block in a human IVF-ET programme. *Hum Reprod* 1990; 5:920-3.
10. Levebvre G, Vauthier D, Seebacher j, et al. In vitro fertilization : A comparative study of cleavage rates under epidural and general anesthesia for gamete intrafallopian transfer. *J In Vitro Fertil Embryo Transf* 1988; 5:305.
11. Martin R, Tsen LC, Tzeng G, Hornstein MD, Datta S. Anesthesia for in vitro fertilization: the addition of fentanyl 1.5% lidocaine. *Anesth Analg* 1999; 88(3):523-6.
12. Kim WO, Kil HK, Koh SO, Kim JI. Effects of general and locoregional anesthesia on reproductive outcome for in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Korean Med Sci* 2000; 15(1):68-72.
13. Bruce DL, Hinkley R, Norman PF. Fentanyl does not inhibit fertilization or early development of sea urchin eggs. *Anesth Analg* 1985; 64:498-500.
14. Swanson RF, Leavitt MG. Fertilization and mouse embryo development in the presence of midazolam. *Anesth Analg* 1992; 75:549-54.
15. Rosenblatt MA, Bradford CN, Bodian CA, Grunfeld L. The effect of propofol-based sedation technique on cumulative embryo scores, clinical pregnancy rates and implantation rates in patients undergoing embryo transfers with donor oocytes. *J Clin Anesth* 1997; 9:614-7.
16. Christiaens F, Janssenswillen C, Van Steirteghem AC, et al. Comparison of assisted reproductive technology performance after oocyte retrieval under general anaesthesia(propofol) versus paracervical local anaesthetic block : A case-controlled study. *Hum Reprod* 1998; 13:2456-60.
17. Beillin Y, Bodian CA, Mukherjee T, et al. The use of propofol, nitrous oxide or isoflurane does not affect the reproductive success rate following gamete intrafallopian transfer (GIFT): A multicenter pilot trial/survey. *Anesthesiology* 1999; 90:36-41.
18. Pierce ET, Smalky M, Alper MM, Hunter JA, Amrhein RL, Pierce E. Comparison of pregnancy rates following gamete intrafallopian transfer (GIFT) under general anesthesia with thio-pental sodium or propofol. *J Clin Anesth* 1992; 4(5):394-8.
19. Casati A, Valentini G, Zangrillo A, Senatore R, Mello A, Airaghi B, Torri G. Anaesthesia for ultrasound guided oocyte retrieval: midazolam/remifentanyl versus propofol/fentanyl regimens. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16(11):773-8.
20. Vincent RD, Syrop CS, Van Voorhis BJ et al. An evaluation of the effect of anesthetic technique on reproductive success after laparoscopic pronuclear stage transfer (PROST): Propofol-nitrous oxide versus isoflurane-nitrous oxide. *Anesthesiology* 1995; 82:352-8.
21. Christiaens F, Janssenswillen C, Verborg C. Propofol concentrations in follicular fluid during general anaesthesia for transvaginal oocyte retrieval. *Hum Reprod* 1999; 14:345-8.
22. Ben-Shlomo I, Moskovich R, Golan J, Eyal V, Tabak A, Shalev Eliezer. The effect of propofol anaesthesia on oocyte fertilization and early embryo quality. *Hum Reprod* 2000; 15(10):2197-99.
23. Baden JM, Serra M, Mazze RI. Inhibition of fetal methionine synthetase by nitrous oxide. *Br J Anaesth* 1984; 56:523-6.
24. Koblin DD, Waskell L, Watson JE et al. Nitrous oxide inactivates methionine synthetase in human liver. *Anesth Analg* 1982; 61:75-8.
25. Rosen MA, Roisen MF, Eger EI et al. The effects of nitrous oxide on in vitro fertilization success rate. *Anesthesiology* 1987; 67:42-4.

26. Sturrock JE, Nunn JF. Mitosis in mammalian cells during exposure to anesthetics. *Anesthesiology* 1975; 43:21-33.
27. Nunn JF, Lovis JD, Kimball KL. Arrest of mitosis by halothane. *Br J Anaesth* 1971; 43:524-30.
28. Warren JR, Shaw B, Steinkampf MP. Inhibition of preimplantation mouse embryo development by isoflurane. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:693-8.
29. Chetkowski RJ, Nass TE. Isoflurane inhibits early mouse embryo development in vitro. *Fertil Steril* 1988; 49:171-3.
30. Fishel S, Webster J, Farratian B, Jackson P. General anesthesia for intrauterine placement of human conceptuses after in vitro fertilization. *J In Vitro Fertil Embryo Transf* 1987; 4:260-4.
31. Critclow BM, Ibrahim Z, Pollard BJ. General anaesthesia for gamete intrafallopian transfer. *Eur J Anaesth* 1987; 8:381-4.
32. Ditkoff ECX, Plump J, Selick A, Sauer MV. Anesthesia practices in the United States common to in vitro fertilization (IVF) centers. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14:145-7.
33. Vincent RD. In vitro fertilization and other assisted reproductive techniques. Chesnut DH, second ed. In *Obst Anest*. Chesnut DH (ed) Mosby press, St. Louis 1999: 249-62.
34. Manica VS, Bader AM, Fragneto R, et al. Anesthesia for in vitro fertilization : A comparison of 1.5% and 5% spinal lidocaine for ultrasonically guided oocyte retrieval. *Anesth Analg* 1993; 77:453-6
35. Murphy AA. Diagnostic and operative laparoscopi. In Thompson JD, Rock JA, editors. *TeLinde's Operative Gynecology*. Philadelphia, JB Lippincott 1992: 361-84.
36. Doctor NH, Hussain Z. Bilateral pneumothorax associated with laparoscopy : A case report of a rare hazard and review of literature. *Anaesthesia* 1973; 28:75-81.
37. Couture P, Boudreault D, Derouin M, et al. Venous carbon dioxide embolism in pigs: An evaluation of end-tidal carbon dioxide, transesophageal echocardiography, pulmonary artery pressure and precordial auscultation monitoring modalities. *Anesth Analg* 1994; 79:867-73.
38. Palmon SC, Moore LE, Lundberg J, Toung T. Venous air embolism : A review. *J Clin Anesth* 1997; 9:251-6.
39. Brown DR, Fishburn JI, Roberson VO, Hulka JF. Ventilatory and blood gas changes during laparoscopy with local anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124:741-5.
40. Alexander GD, Goldrath M, Brown EM, Smiler BG. Outpatient laparoscopic sterilization under local anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116:1065-68.
41. Lenz RJ, Thomas TA, Wilkins DG. Cardiovascular changes during laparoscopy: studies of stroke volume and cardiac output using impedance cardiography. *Anaesthesia* 1976; 31:4-12.
42. Silva PD, Kang SB, Sloane KA. Gamete intrafallopian transfer with spinal anesthesia. *Fertil Steril* 1993; 59:841-3.
43. Chung PH, Yeko TR, Mayer JC, et al. Gamete intrafallopian transfer : Comparison of epidural vs. general anesthesia. *J Reprod Med* 1998; 43:681-6.
44. Ciofolo MJ, Clergue F, Seebacher J, et al. Ventilatory effects of laparoscopy under epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1990; 70:357-61.
45. Padilla SL, Smith RD, Dugan K, Zinder H. Laparoscopically assisted gamete intrafallopian transfer with local anesthesia. *Fertil Steril* 1996; 66:404-7.
46. Milki AA, Hardy RI, Danasouri IE, et al. Local anesthesia with conscious sedation for laparoscopic intrafallopian transfer. *Fertil Steril* 1992; 58:1240-42.
47. von der Weiden RM, Helmerhorst FM, Keirse MJ. Influence of prostoglandins and platelet activating factor on implantation. *Hum Reprod* 1991; 6:436-42.
48. Marshburn PB, Shabanowitz RB, Clark MR. Immunohistochemical localization of prostoglandin H synthase in the embryo and uterus of the mouse from ovulation through implantation. *Mol Reprod Dev* 1990; 25:309-16.

Geliş Tarihi: 01.03.2002

Yazışma Adresi: Dr.Berna ONGUN
Euro Fertil Üreme Sağlığı Merkezi