

## Bölüm 20

# NEDENİ AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

Cihan KABUKÇU<sup>1</sup>

### Giriş

Nedeni açıklanamayan infertilite, gebelik arzusu ile tedavi alan çiftlerde sıklıkla görülmektedir. Açıklanamayan infertilite bir “dışlama tanısı” olup çiftlerde ovulatuvar fonksiyon, tubal açıklık ve semenin değerlendirilmesinden sonra herhangi bir neden saptanamadığında bu tanı düşünülür (1). Hangi testlerin standart infertilite değerlendirmesinde yer aldığı konusunda evrensel bir fikir birliği olmadığı ve açıklanamayan infertilite tedavisi için tanımlanmış evrensel protokoller olmadığı için, açıklanamayan infertilitenin prevalansı büyük ölçüde değişmektedir. Basit kriterlere göre infertil çiftlerin %10-30’unda açıklanamayan infertilite olduğu tahmin edilmektedir (2).

Standart tanı testlerinde sonuçların normal olmasına rağmen çocuk sahibi olamayan çiftlerdeki klinik durumu, iki farklı şekilde yorumlayabiliriz: 1) Bu çiftlerde gerçekten bir anormallik yoktur ve muhtemelen kadın yaşı veya ilerlemiş yaşlanmadan dolayı, çiftin doğal fertilitesi azalmıştır. 2) belirli bir neden vardır, ancak elimizdeki tanı testleri sorunu belirleyememektedir. Bu durum ile ilişkili olarak, günlük klinik uygulamada, tanısal değerlendirmenin yetersizlikleriyle sıklıkla karşılaşmaktayız. Yaş, yumurtalık rezervi, oosit kalitesi, endometriozis, uterin faktörler, servikal mukus faktörleri, tubal disfonksiyon, immünolojik faktörler, genetik faktörler, cinsel disfonksiyon, diğer kötü faktörler ve başarısız dölleme açıklanamayan infertil hasta grubunda infertiliteye katkıda bulunmaktadır (3).

Kuşkusuz, kadın yaşı doğurganlık oranlarını etkiler. Kadın yaşı, 35 yaşından sonra hem doğal hem de tedaviye bağlı canlı doğum oranını belirleyen güçlü bir göstergedir. Yaşa bağlı fertilitedeki doğal azalma nedeniyle 2 yıllık sürede infertil olan kadınlarda, yanlış pozitif tanı almış açıklanamayan infertilite oranının, 35 yaş öncesi gebelik isteyen kadınlarda %9,8 iken, 40 yaşlarında gebe kalmaya çalışan kadınlarda %80,1’e çıktığı, matematiksel modelleme ile gösterilmiştir (4). Sonuç olarak, doğurganlık yaşla birlikte azaldığından, açıklanamayan infertilite ile yaşa bağlı infertiliteyi ayırt etmek kadının yaşı arttıkça daha da zorlaşmaktadır.

<sup>1</sup> Doç. Dr., Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, cihankabukcu@yahoo.com

Açıklanamayan infertiliteye katkıda bulunan çok sayıda potansiyel faktör vardır. Bunlar, tubal transport problemleri, gamet ve implantasyon bozuklukları, luteal faz yetmezliği olabilir. Olası diğer senaryolar arasında, bireysel olarak nispeten zararsız olabilen multiple subklinik infertilite sorunlarının çiftlerde bir araya gelip gebe kalma olasılığını önemli ölçüde azaltmasıdır (5). Evre I veya II endometriozisin ne tıbbi ne de cerrahi tedavisinin doğurganlıkta klinik olarak anlamlı artışlar sağladığı kanıtlanmadığından, bu evrelerdeki endometriozis varlığı hala açıklanamayan infertilite olarak kabul edilir (5).

Açıklanamayan infertilitede neden bilinmediği için uygulanacak tedaviler de nedene yönelik olamayacaktır. Uygulanan tedavi seçeneği zorunlu olarak ampiriktir. Tarihsel olarak, en az invaziv, en ucuz ve en risksiz tedavilerle başlayan ve aşamalı olarak yardımcı üreme teknolojilerine ilerleyen bir yaklaşım tercih edilmektedir. Bu amaçla kullanılan en yaygın tedaviler klomifen sitrat veya gonadotropinler ile ovaryan stimülasyon, intrauterin inseminasyon (IUI) ve nihai olarak invitro fertilizasyon (IVF – ICSI)'dur.

### **Bekleme (bekle-gör) Yöntemi:**

Bekleme yönetimi, iyi prognozlu çiftlerde bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Evlilik süresi kısa ve kadın yaşı genç ise etkili bir yaklaşım olduğunu gösteren kanıtlar vardır. 2 yıl boyunca kümülatif gebelik oranı genç kadınlarda %72'ye kadar çıkabilirken, 35 yaş üstü kadınlarda ancak %45'e ulaşmaktadır. 5 yıldan daha uzun süre infertil olan çiftlerde %30'a düştüğü gösterilmiştir (6). Tüp bebek tedavisi için bekleme listesinde bulunan yaklaşık 6000 çifti gözlemleyen bir çalışma, açıklanamayan infertiliteye sahip çiftlerin %13'ünün bir yıllık bekleme sırasında hamile kaldığını ve gebelik şansının genç kadın yaşı ve kısa infertilite süresinde daha yüksek olduğunu belirtmiştir (7). İyi prognoza sahip çiftlerle ilgili sadece iki randomize kontrollü klinik çalışma, bekleme yönetimini değerlendirmiş ve her iki çalışma da makul canlı doğum oranları göstermiştir. Steures ve arkadaşlarının iyi prognozlu çiftlerde (ortalama yaş 33, infertilite süresi 2 yıl) yaptığı çok merkezli çalışmada, hemen tedaviye alınan 127 çift ile bekleme yöntemi seçilen 126 çift karşılaştırıldığında, 6 ay sonra tedavi olmaksızın %32'lik gebelik pozitifliği, tedavi grubunda ise %33'lük pozitiflik rapor edilmiştir. Bekleme grubu, hemen tedavi grubu ile karşılaştırıldığında, gebe kalma zamanında bir gecikme olmamıştır (8). Bhattacharya ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada 580 çift (ortalama yaş 32, infertilite süresi 2,5 yıl) 3 farklı grupta incelenmiş. 193 çifte bekleme yöntemi, 194 çifte sadece oral klomifen sitrat, 193 çifte stimüle edilmeden 6 ay boyunca IUI uygulanmış. Altı ay sonra canlı doğum oranı gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermemiş, bekleme grubunda 32/193

(%17), klomifen sitrat grubunda 26/192 (%14) ve IUI grubunda 43/191 (%23) olarak rapor edilmiş (9). Bu sonuçlar bize, prognozu iyi olan kadınların (yaş ve infertilite süresine göre) bekleme yönetimi ile gebe kalma olasılığının olduğunu göstermektedir. Fakat bir çift iki yıl veya daha uzun süredir gebe kalamıyorsa veya kadın yaşı 35'ten büyük ise daha agresif bir başlangıç tedavisi uygulamak gerekir.

### **İntrauterin İnseminasyon (Doğal Siklusta IUI)**

Birçok çalışma IUI'nin doğal siklusta etkinliğini incelemiş olsa da, mevcut çalışmalarındaki dizayn farklılıklardan kaynaklanan sorunlar nedeniyle meta-analizler çalışmaların hiçbirinin yeterince güvenilir veri sağlamadığı sonucuna varmıştır (10-12). Açıklanamayan infertilitede tek başına IUI'nin yararını değerlendiren çalışmada; tek başına intraservikal inseminasyon, tek başına IUI, gonadotropinler ile intraservikal inseminasyon veya gonadotropinler ile IUI gruplarına randomize edilmiş 932 hastanın verileri incelenmiş ve stimulusuz IUI yapılan grupta siklus başına %5 gebelik, çift başına %18 gebelik rapor edilmiştir (13). Bekleme yönetimine karşı tek başına IUI'yi inceleyen tek randomize kontrollü çalışmada, 6 aylık bekleme yönetiminden sonra %16 ve tek başına IUI'dan sonra %23 kümülatif canlı doğum oranları tespit edilmiş ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (9). Mevcut kanıtlara göre, doğal siklularda IUI, bekleme yöntemine göre herhangi bir avantaj sağlamamaktadır bu nedenle açıklanamayan infertilitede bir tedavi opsiyonu olarak sunulmamalıdır.

### **Sadece Oral Ajanlar ile Ovaryan Stimulasyon:**

Birçok çalışma, açıklanamayan infertilitesi olanlarda IUI uygulanmadan klomifen sitrat tedavisinin etkinliği incelemiştir. 2010 yılında açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda klomifen sitratın etkinliğini inceleyen bir Cochrane incelemesinde yedi çalışmadan 1159 hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. Canlı doğum oranları açısından, klomifen sitratın bekleme tedavisinden daha etkili olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunamamıştır (OR=0,79, CI=0,45-1,28) (14).

Letrozol gibi aromataz inhibitörleri, açıklanamayan infertil çiftlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Açıklanamayan infertilitede, tek başına letrozol ve tek başına klomifen sitrat kullanımının karşılaştırıldığı bir sistematik derleme ve meta-analizde klinik gebelik oranlarında, düşük oranlarında, çoğul gebelik oranlarında, yan etki insidansında ve dominant folikül sayısında benzer etkinlik bulunmuştur. Bu meta-analizde letrozol kullanımı 199/809 (%24,5) gebelik oranı ile ilişkilendirilirken klomifen sitrat kullanımı 201/967 (%20,8) gebelik oranı ile ilişkilendirilmiş ve aradaki fark anlamlı değildir (RR=1,26, CI=0,89-1,80) (15).

Mevcut kanıtlara göre, sonuç olarak açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde, sadece klomifen sitrat kullanımı, bekleme yönetimine göre ek bir fayda sağlamamaktadır. Aromataz inhibitörleri de klomifen sitrata kıyasla ek bir yarar göstermemiştir. Bu nedenle açıklanamayan infertilitede bir tedavi yöntemi olarak kullanılmamalıdır.

### **Sadece Gonadotropinler ile Ovaryan Stimulasyon:**

Açıklanamayan infertilitede “IUI uygulamadan gonadotropin tedavisi”, fertilizasyon için mevcut oosit sayısının artmasının klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını artıracığı hipotezine dayanarak 1990’larda popüler hale geldi. IUI uygulamadan gonadotropin ile over stimülasyonu açıklanamayan infertilite tedavisinde fayda sağlayabilirken, yüksek çoğul gebelik riski ile ilişkili bulunmuştur (16). Açıklanamayan infertilitede IUI uygulamadan sadece gonadotropin tedavisi kullanımına ilişkin yayınlanmış çok az veri vardır ve ovaryan stimülasyonu gonadotropinler ve bekleme yönetimiyle karşılaştıran hiçbir randomize kontrollü çalışma yoktur. Sonuç olarak, her ne kadar, hiç tedavi uygulanmamasına kıyasla, sadece gonadotropin uygulanması, siklus fekundibilitesini artırabilse de açıklanamayan infertilite tedavisinde tek başına yani IUI uygulamadan gonadotropin önermek için yeterli kanıt yoktur.

### **Oral Ajanlar ile Ovaryan Stimulasyon ve IUI:**

Açıklanamayan infertilitesi olan çiftler için, klomifen sitrat ve IUI ile kombine tedavisinin etkinliğine ilişkin kanıtlar sınırlıdır. Açıklanamayan infertilitesi olan hastalardan oluşan 8 çalışmanın değerlendirildiği derlemede, tahmini siklus fekunditesi klomifen ile %5,6 iken klomifen ve IUI ile %8,3 olarak bulunmuştur (17). Bazı prospektif çalışmalarda oral ajanlar ile stimülasyonu takiben IUI sonuçları değerlendirilmiştir. Klomifen sitrat ve IUI’nin bekleme yönetimiyle karşılaştırıldığı çalışmada (ortalama yaş 33, infertilite süresi 3,5 yıl), siklus başına gebelik oranı, klomifen sitrat/IUI grubunda %9,4 ve tedavi almayan bekleme grubunda %3,3 olarak rapor edilmiştir (18). Daha yakın tarihli bir çalışmada; açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde, tedavi verilmeden izlenen kadınlar ile klomifen veya letrozol ile stimülasyonu takiben IUI yapılan kadınlar randomize edilerek 3 siklus boyunca kümülatif canlı doğum oranları karşılaştırılmıştır. 201 kadının randomize edildiği çalışmada, oral ajan/IUI grubunda kümülatif canlı doğum oranı %31 ve tedavi verilmeden izlenen kadınların grubunda canlı doğum oranı %9 olarak rapor edilmiştir (RR=3,41, CI=1,71-6,79) (19).

Açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda, klomifen sitrat/IUI ile letrozol/IUI etkinliğini karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır. 214 açıklanamayan infertil ka-

dın (ortalama yaş 26, infertilite süresi 3,5 yıl) randomize edilerek incelendiğinde, siklus başına letrozol/IUI ile %18 ve klomifen sitrat/IUI ile %11 klinik gebelik oranı elde edilmiştir (20). Klomifen sitrat/IUI'yi letrozol/IUI (ve gonadotropin/IUI) ile karşılaştıran en büyük randomize kontrollü çalışma, çok merkezli Assessment of Multiple Intrauterine Gestations From Ovarian Stimulation (AMIGOS) çalışmasıdır. Bu çalışmada, 900 hasta (ortalama yaş 32, infertilite süresi 2,9 yıl) üç tedavi kolundan birine toplam dört siklus 12 ay boyunca randomize edildi; 1) letrozol/IUI, 2) klomifen sitrat/IUI ve 3) FSH/IUI. Kümülatif canlı doğum oranı, klomifen sitrat/IUI ile %23,3, letrozol/IUI ile %18,7 olarak rapor edildi. Açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda letrozol ile over stimülasyonu, gonadotropine göre daha düşük canlı doğum oranı verirken, klomen ile kıyaslandığında daha düşük gebelik oranı olsa da ikisi arasındaki fark istatistiksel anlamlı olarak rapor edilmedi (21).

Sonuç olarak; kolaylığı, maliyeti göz önüne alındığında, açıklanamayan infertilitesi olan iyi prognozlu kadınlarda oral ajanlarla IUI standart birinci basamak tedavi olarak değerlendirilebilir. Oral ajanlarla IUI, açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde uygun bir tedavidir ve bekleme yönetiminden daha etkilidir. Çünkü büyük prospektif ve retrospektif çalışmalarda gözlenen siklus fekundibilitesi, açıklanamayan infertilitesi olan tedavi edilmemiş kadınlardaki gebelik oranlarından anlamlı olarak daha yüksektir.

### **Gonadotropinler ile Ovaryan Stimülasyon ve IUI:**

Açıklanamayan infertilitenin tedavisi için yaygın olarak gonadotropin stimülasyonu ile IUI kombine edilir. Gonadotropin/IUI tedavisi, tedavisiz izlenenlere göre daha yüksek gebelik oranlarına sahiptir. Açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde gonadotropinler ile stimülasyonu takiben IUI sonuçlarını değerlendiren birçok randomize kontrollü çalışma vardır. Gonadotropin/IUI'yi tek başına gonadotropin ile karşılaştıran Cochrane meta-analizinde, gonadotropin/IUI'nin daha yüksek gebelik oranı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (OR=1,69, CI=1,14-2,53) (10).

Gonadotropin/IUI ve klomifen sitrat/IUI'yi karşılaştıran üç tane randomize kontrollü çalışma mevcuttur (21-23). Bu çalışmalardan birisi yakın zamanda yapılan çok merkezli AMIGOS çalışmasıdır. Gonadotropin, klomifen veya letrozol ile ovaryan stimülasyonun karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmadır. Bu çalışmada, 900 hasta (ortalama yaş 32, infertilite süresi 2,9 yıl) üç tedavi kolundan birine toplam dört siklus 12 ay boyunca randomize edildi. Klinik gebelikler kadınların sırasıyla %35,5, %28,3 ve %22,4'ünde, canlı doğum sırasıyla %32,2, %23,3 ve %18,7'sinde tespit edildi. Gonadotropin ile gebelik oranları, letrozol oranlarından anlamlı olarak daha yüksek iken, tek başına klomifen ile elde edilenden daha

yüksek değildi. Siklus başına gebelik oranları ise sırasıyla %12,3, %7,9, ve %6,2 idi. Gonadotropin tedavisinin, klomifene göre daha olumlu sonuçlarına rağmen daha yüksek çoğul gebelik ile ilişkili bulundu. Klomifen ve letrozol grubunda üçüz gebelik tespit edilmemesine rağmen, gonadotropin grubunda çoğul gebelikleri yaklaşık üçte biri üçüz gebelikti. AMIGOS çalışmasının kanıtlarına göre, letrozol, açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda ovaryan stimülasyon/IUI siklusları için tercih edilmemesi gerektiğini açık olarak göstermektedir. Elde edilen veriler gonadotropin/IUI'nı, özellikle daha yüksek dozlarda başladığında, klomifen sitrat/IUI veya letrozol/IUI'dan daha yüksek canlı doğum oranı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bu daha yüksek canlı doğum oranı, gonadotropin/IUI'da artan çoğul gebelik oranı ile ilişkilidir (21).

Sonuç olarak; gonadotropin/IUI'da, daha yüksek bir gonadotropin dozu, daha yüksek çoğul gebelik oranı ve daha yüksek canlı doğum oranı ile ilişkilidir. Açıklanamayan infertilitesi olan çiftlere gonadotropin/IUI önerilebilir. Hastalar gonadotropin/IUI'nın oral ajanlarla IUI'ya göre siklus başına daha yüksek gebelik oranı ve daha yüksek çoğul gebelik oranı ile ilişkili olduğu konusunda bilgilendirilmelidirler.

### **Yardımcı Üreme Teknikleri (IVF – ICSI):**

Üzerinde anlaşılmış bir tanımı ve nedeninin ne olduğu hakkında kesin fikrimizin olmaması, açıklanamayan infertilitede tedaviyi çok tartışmalı bir konu haline getirmektedir. Bu tartışma, 2013 yılında açıklanamayan iki yıllık infertiliteden sonra IUI'nın tamamen gözardı edilerek IVF'in yapılması gerektiğini belirten NICE yönergelerinden sonra giderek arttı (24). Açıklanamayan infertilitede IUI'nın IVF'e göre birçok avantajı olduğundan IVF, IUI'nın yerini tamamen doldurmalıdır diye düşünülmemelidir. Çünkü IVF tedavisinin maliyeti ve yükü düşünüldüğünde tüm çiftler için uygun bir seçenek olmayabilir. Elbette hastalara uygulanan yardımcı üreme tedavi sikluslarının gözlenmesi ve değerlendirilmesi bizlere çiftlerin olası infertilite nedenleri hakkında fikir verebilir. Çünkü embriyoloji laboratuvarında uygulanan prosedürler, oosit, sperm, embriyo gelişimi hakkında bilgi verir ve sonuçta embriyonun endometrial kavite ile buluşması sağlanır. Fakat bu basamakların tanımlanması buzdağının ortaya çıktığını göstermez.

Tedavi seçeneklerinin karşılaştırılması, en iyi ve en güvenli sonuçları elde etmek için optimal protokoller kullanıldığında daha anlamlı olur. Açıklanamayan infertilite tedavisi için gonadotropin/IUI'nın, doğal sıklusa veya klomifen veya letrozol ile kullanımına göre daha üstün olduğu ortaya konulmuştur (25). Çoğul gebelikleri önleyebilmek için ise 14 mm'den büyük üçten fazla folikül üretildiğinde siklus iptali gibi sert iptal kriterleri uygulanmalıdır. Kadın yaşı infertilite için

önemli bir kriter olduğu için 38 yaşın üzerinde, IUI muhtemelen birinci basamak tedavi olmamalıdır.

Açıklanamayan infertilitede birinci basamak tedavi için IVF ve IUI arasındaki sonuçlar bire bir siklus temelinde kıyaslandığında IVF de daha fazla canlı doğum oranı vardır. Üç siklus IUI çoğunlukla bir siklus IVF ile karşılaştırılmıştır ve bu karşılaştırma sonuçları eşitlemektedir. Çok sayıda iyi tasarlanmış kanıta dayalı çalışmalar, IUI'ı birinci basamak tedavi olarak desteklemektedir. Üç randomize kontrollü çalışmada, IUI ve IVF'yi karşılaştırılmıştır (26-28). Çok merkezli Hollanda araştırmasında, 602 kadın, elektif tek embriyo transferli 3 siklus IVF'ye, 6 modifiye doğal IVF siklusuna veya 6 siklus ovaryan stimülasyonlu IUI'ya randomize edilmiş ve sırasıyla %52, %43 ve %47'lik benzer kümülatif canlı doğum oranları rapor edilmiştir (26). Başka birçok merkezli çalışmada, 116 hasta 1 siklus elektif tek embriyo transferi yapılan IVF uygulamasına veya 3 siklus ovaryan stimülasyon ve IUI uygulamasına randomize edilmiş ve her iki grupta benzer devam eden gebelik oranı (sırasıyla %24, %21) rapor edilmiştir (27). İngiltere'den yapılan bir çalışmada 207 kadın, 1 siklus IVF veya 3 siklus ovaryan stimülasyonlu IUI'ya randomize edilmiş ve çift başına sırasıyla %33,9 ve %28,7 benzer kümülatif canlı doğum oranları elde edilmiştir (28).

Daha önce hiç tedavi almamış kadınlara ait verilerin analiz edildiği Cochrane meta-analizinde, gonadotropin/IUI ile IVF arasında canlı doğum oranlarında bir fark olduğuna dair kesin bir kanıt bulunmamıştır (29). Sekiz randomize kontrollü çalışmayı içeren çok yakın tarihli meta-analizde daha önce tedavi görmemiş 38 yaşından küçük kadınlarda canlı doğum oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (RR=1,01, CI=0,88-1,15). Bununla birlikte, kadınların yaşı 38'in üzerinde olduğunda IVF grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek canlı doğum oranı izlenmiştir (RR=2,15, CI=1,16-4,0). Aynı meta-analizde birleştirilmiş sonuçlar, IVF grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek klinik gebelik oranı göstermiştir (RR=1,66, CI=1,02-2,7). Özellikle yaşlı kadınlarda açıklanamayan infertilitesi olan çiftler için IVF tedavisi gonadotropin/IUI'ya göre daha yüksek gebelik oranı göstermektedir (30).

Sonuç olarak, yardımcı üreme teknikleri açıklanamayan infertilitesi olan çiftler için en etkili tedavidir. Fakat hangi çiftlerin ovaryan stimülasyon/IUI yerine IVF'den yararlanabileceği belirsizdir (31). IVF, açıklanamayan infertilitede etkili birinci basamak tedavi olarak önerilebilir. Tercihen kadın yaşı 18 ile 38 arasında olan açıklanamayan infertiliteye sahip çiftler için IVF yerine IUI birinci basamak tedavi olarak düşünülebilir.

## Sonuç;

Bilinen bir nedeni olmayan açıklanamayan infertilitenin tedavisi, doğal olarak tartışmalı bir konudur. Birinci basamak tedavi için önerilen alternatifler, bekleme yönetimi, ovaryan stimülasyon, ovaryan stimülasyonlu veya stimülasyonsuz intrauterin inseminasyon veya IVF'dir. Tekrarlayan gonadotropin/IUI uygulamasının canlı doğum oranları IVF tedavisiyle kıyaslanabilir olduğu iyi tasarlanmış çalışmalarda gösterilmiştir. IUI daha az invaziv, hasta için daha rahat, belirgin şekilde daha ucuz ve yüksek uyum oranı ile güvenli bir tedavidir. Kadın yaşı 38'den büyük olmayan çiftlerde açıklanamayan infertilitenin birinci basamak tedavisi için önerilmelidir. Fakat IVF, siklus başına en etkili tedavi yöntemidir. Bu nedenle, infertilite danışmanlığının dikkatlice yapılması, çiftin yaşı, infertilite süresi, önceki tedavi ve gebeliklerinin sonuçları, over rezervi dikkate alınmalıdır. Ayrıca çiftler tedavi maliyetleri, riskler ve sonuçlar hakkında bilgilendirilmelidir. Bu bilgilendirme yapılırken T.C. Sağlık Uygulama Tebliği'nde belirtilen, açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerin yardımcı üreme yöntemlerinden yararlanabilmeleri için gerekli şartlarda göz önünde bulundurulmalı ve hasta bilgilendirilmelidir. Sonuçta mevcut tıbbi kanıtlar ve çift ile alınacak ortak kararlar doğrultusunda seçilecek tedavi yöntemi belirlenmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Crosignani PG, Collins J, Cooke ID, et al. The recommendations of the ESHRE workshop on 'Unexplained Infertility'. Anacapri, August 28–29, 1992. *Hum Reprod*;8(6):977–80.
2. Stewart JD, Pasternak MC, Pereira N, et al. Contemporary Management of Unexplained Infertility. *Clin Obstet Gynecol*. 2019;62(2):282–92.
3. Buckett W, Sierra S. The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(4):633–40.
4. Somigliana E, Paffoni A, Busnelli A, et al. Age-related infertility and unexplained infertility: an intricate clinical dilemma. *Hum Reprod*. 2016;31(7):1390–6.
5. Hatasaka H. New perspectives for unexplained infertility. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(4):727–33.
6. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J*. 1985;291(6510):1693–7.
7. Eijkemans MJC, Lintsen AME, Hunault CC, et al. Pregnancy chances on an IVF/ICSI waiting list: a national prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2008;23(7):1627–32.
8. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PGA, et al. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2006;368(9531):216–21.
9. Bhattacharya S, Harrild K, Mollison J, et al. Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a716.
10. Veltman-Verhulst SM, Hughes E, Ayeleke RO, et al. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane database Syst Rev*. 2016;2:CD001838.
11. Wang R, Danhof NA, Tjon-Kon-Fat RI, et al. Interventions for unexplained infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev*. 2019;9(9):CD012692.
12. Ayeleke RO, Asseler JD, Cohlen BJ, et al. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane database Syst Rev*. 2020;3:CD001838.



13. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med.* 1999;340(3):177–83.
14. Hughes E, Brown J, Collins JJ, et al. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane database Syst Rev.* 2010;2010(1):CD000057.
15. Liu A, Zheng C, Lang J, et al. Letrozole versus clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(5):1205–16.
16. Gleicher N, Oleske DM, Tur-Kaspa I, et al. Reducing the risk of high-order multiple pregnancy after ovarian stimulation with gonadotropins. *N Engl J Med.* 2000;343(1):2–7.
17. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril.* 1998;70(2):207–13.
18. Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, et al. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril.* 1990;54(6):1083–8.
19. Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, et al. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet.* 2018;391(10119):441–50.
20. Fouda UM, Sayed AM. Extended letrozole regimen versus clomiphene citrate for superovulation in patients with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;9:84.
21. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, et al. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1230–40.
22. Berker B, Kahraman K, Taskin S, et al. Recombinant FSH versus clomiphene citrate for ovarian stimulation in couples with unexplained infertility and male subfertility undergoing intrauterine insemination: a randomized trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284(6):1561–6.
23. Dankert T, Kremer JAM, Cohlen BJ, et al. A randomized clinical trial of clomiphene citrate versus low dose recombinant FSH for ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination cycles for unexplained and male subfertility. *Hum Reprod.* 2007;22(3):792–7.
24. NICE (National Institute for Clinical Excellence) Fertility. 2013 Assessment and treatment for people with fertility problems. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156> (Accessed 7th February 2022).
25. Cantineau AE, Rutten AG, Cohlen BJ. Agents for ovarian stimulation for intrauterine insemination (IUI) in ovulatory women with infertility. *Cochrane database Syst Rev.* 2021;11(11):CD005356.
26. Bendsdorp AJ, Tjon-Kon-Fat RI, Bossuyt PMM, et al. Prevention of multiple pregnancies in couples with unexplained or mild male subfertility: randomised controlled trial of in vitro fertilisation with single embryo transfer or in vitro fertilisation in modified natural cycle compared with intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation. *BMJ.* 2015;350:g7771.
27. Custers IM, König TE, Broekmans FJ, et al. Couples with unexplained subfertility and unfavorable prognosis: a randomized pilot trial comparing the effectiveness of in vitro fertilization with elective single embryo transfer versus intrauterine insemination with controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril.* 2011;96(5):1107–11.e1.
28. Nandi A, Bhide P, Hooper R, et al. Intrauterine insemination with gonadotropin stimulation or in vitro fertilization for the treatment of unexplained subfertility: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2017;107(6):1329–1335.e2.
29. Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane database Syst Rev.* 2015;2015(11):CD003357.
30. Nandi A, Raja G, White D, et al. Intrauterine insemination + controlled ovarian hyperstimulation versus in vitro fertilisation in unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2021; doi: 10.1007/s00404-021-06277-3. Epub ahead of print
31. Tjon-Kon-Fat RI, Tajik P, Zafarmand MH, et al. IVF or IUI as first-line treatment in unexplained subfertility: the conundrum of treatment selection markers. *Hum Reprod.* 2017;32(5):1028–32.