

## Bölüm 35

# AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE TANISI NASIL KONULUR?

Selçuk YETKİNEL<sup>1</sup>

### GİRİŞ

35 yaşın altında 12 ay, 35 yaşın üzerinde 6 aydan daha fazla, düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edemeyen çiftler infertilite açısından değerlendirilmelidir (1). Temel infertilite değerlendirme tetkikleri sonucunda belirlenebilen bir sebep bulunamazsa bu çiftlerin infertilite nedeni “açıklanamayan infertilite” olarak tanımlanır (2).

Temel infertilite değerlendirme tetkiklerinde çiftlerin öyküsü dikkatle gözden geçirilmeli, kadın partnerin ovülasyonu, en az bir normal fallopian tüpü ve normal bir uterin kavitesi olduğu ayrıca yeterli over oosit rezervi olduğu dökümanite edilmelidir. Erkek partnerin ise normal semen analizi sonucu olduğu gösterilmektedir. İnfertilite nedeniyle başvuran hastaların yaklaşık %30'luk bir kısmı bu gruba girer (3).

İnfertil çift değerlendirilirken öyküde:

- İnfertilite süresi, önceki infertilite değerlendirmeleri sonuçları ve tedavileri
- Menstruel hikayesi
- Gebelik öyküsü
- Önceki kontrasepsiyon yöntemleri
- Coit sıklığı ve zamanlaması
- Geçmiş cerrahileri
- Jinekolojik öyküsü (pelvik enflamatuvar hastalık, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, endometriozis, myomlar)
- Tiroid bozuklukları, galaktore, hirsütizm, disparoni, dismenore sorgulaması
- Smear öyküsü
- Aile fertilitte sorgulaması
- Nikotin, alkol ya da diğer madde kullanımını sorulmalıdır.

<sup>1</sup> Öğr. Gör., Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, syetkinel@hotmail.com

Fizik muayenede ise:

- Kilo, vücut kitle endeksi, kan basıncı ve nabız
- Tiroid bezinin büyüklüğü ve nodülerite varlığı,
- Meme sekresyonları ve karakterleri
- Hirsutizm bulguları
- Meme tanner evrelemesi, pubik ve aksiller kıllanma varlığı
- Vajinal ve servikal anormallikler, sekresyonlar ve akıntılar
- Uterus şekli, boyutu, mobilitesi
- Adneksiyal veya douglasta kitle, dolgunluk veya nodülerite varlığı incelenmelidir.

Açıklanamayan infertilite, tanımında da belirtildiği üzere aslında tam bir tanı değildir. Dışlama kriterleri sonrası varılan bir durumdur. Bu tanıyı koyarken amaç tedavi edilebilen sebepleri gözden geçirmek ve prognoz hakkında bilgi olmaktır.

### **Erkek faktörün değerlendirilmesi**

Semen analizi infertil çiftin tetkiklerinde mutlak değerlendirilmesi gereken bir parametredir. İnfertil çiftlerin yaklaşık %40 nedenini oluşturur. Erkek partnerin değerlendirilmesinde hikaye ve semen analizi minimal tetkik için yeterlidir. Hikaye ve analizdeki herhangi bir anormallik durumunda ileri değerlendirme için gerekli uzmana refere edilmelidir.

Hikayede koit sıklığı ve zamanlaması, erektil disfonksiyon veya ejakülasyon bozuklukları, infertilite süresi, varsa önceki fertilitate bilgisi sorgulanmalıdır. Çocukluk çağı hastalıkları, şu anki sistemik hastalıklar, geçirilmiş cerrahiler, kullanılan ilaçlar (supplementler, steroid), gonodal travma ya da toksin öyküsü hikayede edinilmelidir.

Semen analizi için 2-5 gün cinsel perhiz optimaldir. İdeali semen örneğinin laboratuvarında verilmesidir ancak örnek evden getirilecekse oda sıcaklığında 1 saat içinde laboratuvara ulaştırılmalıdır. Semen analiz sonuçları %28-34 oranında variabilite gösterir ki bu nedenle anormal sonuçlar en az 15 gün arayla bakılan iki örnekle konfirme edilmelidir (4). Daha önce yapılan bir çalışmada da tek bir semen analizi ile %10 yanlış pozitif test oranının, testlerin tekrarlanması ile %2'ye düştüğü gösterilmiştir (5).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2021 yılında fertil çiftlerden erkek partnerlerin semen analizleri dikkate alınarak %5 percentil semen analiz sonuçlarını güncellemiştir. Bu güncellenen yeni sonuçlara göre referans değerler tabloda belirtilmiştir (tablo 1).

**Tablo 1. DSÖ semen analiz referans değerleri**

Parametre	Referans değer (5 percentil)
Semen volümü	1.4 mL
pH	≥ 7.2
Sperm konsantrasyonu	16 milyon/mL
Total sperm sayısı	39 milyon/ejekülat
Total motilite	%42
Progresif motilite	%30
Sperm morfolojisi	Normal form alt limit %4

DSÖ bu verilerine rağmen semen analiz sonuçlarının fertiliteye ulaşma konusunda kesin sınır değerlerinin olmadığı unutulmamalıdır.

Semen analizi dışında rutinde istenmeyen diğer erkek faktör değerlendirme testleri arasında sperm DNA hasarı ve sperm antikörleri gibi immünolojik faktör testleri yer almaktadır. Seksüel disfonksiyon infertil çiftler arasında sık görülür ve çiftlere soru olarak yöneltilmedikçe sıklıkla tartışılmaz. Bu nedenle hikaye sırasında koital problemler, erektil disfonksiyonlar, disparoni ve seksüel ilişki sıklığı direkt olarak sorulmalıdır.

### **Ovülasyon değerlendirilmesi**

Ovülasyon overden matür oositin salınmasına denilir. Gebelik oluşması hariçi ovülasyonun kesin bir belirteci yoktur. Diğer ovülasyon belirteç testleri bazal vücut ısısı artışı, luteinize hormon artışı, serum progesteron artışı, seri ultrasonografi incelemelerinde foliküler büyümenin izlenmesi ve sonrasında corpus luteumun oluşumunun görülmesidir. Midluteal progesteron değerinin >3ng/mL üzeri olması ovülasyonu gösteren ve en sık kullanılan objektif ovülasyon testlerinden biridir. Maliyet etkinliği en yüksek olan testtir. Ancak genellikle infertil çiftin hikayesi alınırken regüler menstrüel siklusu olan bir kadının ovülatuvar olduğu kabul edilir (6). Bu nedenle çoğu kadında menstrüel hikaye ovülasyonun değerlendirilmesinde yeterlidir. 25-35 gün arasında düzenli menstrüel siklus öyküsü düzenli ovülasyonu gösterir. Ancak normal menstrüel sıklusa sahip anovülatuvar hastaların da olabileceği unutulmamalıdır. Hiç bir ovülasyon testi salınan oositin kalitesini belirleyemez.

Obezite, hipotalamohipofizer bozukluklar, tiroid hastalıkları ve hiperprolaktinemi gibi bir çok neden ovülasyonu bozabilir. DSÖ anovülasyonu tedavileri ve prognozlarına göre sınıflamıştır. Sınıf I anovülasyon (hipogonadotropik hipogonadizm) hipotalamo-hipofizer bozukluklar nedeni oluşur ve gonadotropinler ile

ovülasyon indüksiyonu yapılarak tedavi edilebilir. %10'luk kısmı oluşturur. Normogonadotropik normogonadizmde (sınıf II) polikistik over sendromu gibi ovülasyonu ve menstrüel siklusu bozan diğer hastalıklar yer almaktadır. %85 oranında en çok hasta sayısının bulunduğu gruptur. Sınıf III anovülasyonda ise genetik ya da edinimsel olarak ovaryan yetmezlik hastalıklarının yer aldığı gruptur (%5) (7).

### **Over rezervinin değerlendirilmesi**

Overlerin reproduktif potansiyeli kadın yaşı ile mutlak ilişkilidir. Doğumdan menapoza kadar over rezervi progresif olarak azalır. Bunun sonucunda da fertilité oranı 30 yaşına kadar giderek azalır, 35 yaşından sonra ise hem natürel konsepsiyon hem de in vitro fertilizasyon (IVF) gibi yardımla üreme teknikleri başarısı hızla düşer. Over rezervinin azalmasını, over kalitesinin azalması ve embriyo anöploidi oranının artması izler (8). Azalmış oosit kalitesi de fertilizasyon potansiyelini, embriyo gelişimini ve implantasyonunu kötü yönde etkiler (9).

Over rezervini objektif olarak değerlendirmek için bazı testler mevcuttur. Over rezerv testleri over stimülasyonu sonuçlarını öngörmede oldukça faydalı olsa da kötü veya zayıf cevap öyküsü her zaman canlı doğuma ulaşmayı öngörmeyebilir. Antral folikül sayısı her iki overdeki 2-10 mm boyutları arasındaki foliküllerin sayımıdır. 5-7 folikülden az olması ile over stimülasyonuna kötü yanıt arasında ilişki mevcuttur. Ancak nispeten gebelik ve canlı doğumu ön görmede rölatif olarak zayıf bir prediktördür. Serum anti-müllerien hormon (AMH) düzeyi antral folliküllerdeki granüloza hücrelerinden salgılanır ve bu nedenle over rezervi öngörülmesinde kullanılabilir. Tüm menstrüel siklus boyunca nerdeyse stabildir. Serum AMH seviyesi antral folikül sayıları kadar değerli bir over rezerv prediktördür. 1 ng/mLden düşük olması düşük over rezervini gösterir. Menstrüel siklusun 2-4. günleri arasında bakılan folikül stimüle edici hormon (FSH) düzeyinin >10 IU/L ve estradiol (E2) düzeyinin <60 pg/mL olması da düşük over rezervini predikte eder. Daha önce IVF tedavisi alan bir kadında IVF stimülasyon protokolüne düşük sayıda folikül gelişimi ve düşük oosit sayısı elde edilmesi de (<4 oosit) over rezervinin azaldığını gösterebilir (10).

### **Tubal faktör**

Spontan gebelik gelişimi için en az bir tüpün sağlıklı ve açık olmasının mutlak gereği vardır. Fallop tüplerinin değerlendirilmesinde histerosalpingografi (HSG), histerosalpingo-kontrast sonografi ve laparoskopi kullanılabilir. HSG tubal açıklığın değerlendirilmesinde en sık kullanılan metottur. Floroskopi altında radyopak madde verilerek uterus ve fallop tüplerinin izlenmesini sağlayan basit bir pro-

sedürdür. Bir meta-analiz sonucunda bu testin negatif prediktif değeri %94'lere kadar ulaşırken, pozitif prediktif değeri %38 olarak saptanmıştır (11). Yani HSG sonucunda tubal blok saptanması durumunda çok daha güvenilir bir görüntüleme yöntemi olan laparoskopi ile confirmasyon gerekir.

Histerosalpingo-kontrast sonografi ise transservikal kateter yardımı ile verilen sıvı sayesinde tubal patensin değerlendirilmesine olanak tanır. HSG'ye göre operatör tecrübesine bağlıdır. Sensitivitesi %95, spesifitesi ise %93'tür (11).

Yapılan çalışmalarda da gösterildiği üzere bu testler tubal oklüzyonların tamamını %100 göstermede yetersiz kaldıklarından dolayı bazı tubal faktör nedenli infertilite hastaları kaçırılmaktadır ve bu hastalar da açıklanamayan infertilite tanısı almaktadırlar.

Laparoskopi ise tubal açıklığın gösterilmesinde, tubal açıklıkla ilişkili pelvik ve tubal patolojilerin gösterilmesinde en değerli testtir. Ancak maliyetli ve invaziv bir prosedür oluşu nedeniyle rutin olarak yapılmamaktadır (12). Laparoskopi genellikle hikayede, muayene ya da tetkikler sonucunda pelvik patoloji, adhezyon ya da endometriozis gibi şüphelenilen bir patolojik durumda yapılmaktadır.

Tubal faktör değerlendirilmesi sonrası bilateral tubal oklüzyon saptanması durumunda infertilite nedeni saptanmış olur. Bu durumda ya cerrahi ya da IVF gerekir. Unilateral tubal oklüzyon durumunda ise teorik olarak fekundite normal bir kadına göre yarı yarıya düşer. Bu hastaların bir kısmı açıklanamayan infertilite grubunda düşünülebilir. Bunun yanında tubal faktör değerlendirilmesinde kullanılan hiçbir yöntem açıklanamayan infertilite olası nedenlerinden biri olan tubal silier fonksiyonların fonksiyonunu gösteremez (11).

### **Uterin faktör**

Uterus başarılı bir konsepsiyonun son basamağı olan implantasyon ve sonrasında fetusun gelişimi için gereklidir. İnfertil çiftlerin %10-15'inde polip, myom, adhezyonlar ve konjenital uterin anomaliler gibi uterin faktörü oluşturan patolojik sebepler mevcuttur (13).

Bu lezyonlar rutin infertilite değerlendirilmesi sırasında 2 boyutlu ultrasonografide veya HSG'de kaçırılabilir. Bu nedenle bu lezyonların tanısında sonohisterografi, manyetik rezonans veya histeroskopi gerekebilir.

Gelişen embriyonun implante olabilmesi için reseptif bir endometrium da gereklidir. İmplantasyon penceresi adı verilen bu dönemde endometriumda hormonal etkilerle morfolojik, fonksiyonel ve moleküler değişiklikler olur (14). Eğer embriyo ile endometrium implantasyon penceresi zamanında senkronize olamazsa implantasyon oluşamaz. Yakın zamanlarda endometrial reseptivite ana-

liz cihazları ile “next-generation sequencing (NGS)” gen ekspresyon testleri ile implantasyon penceresi zamanları bulunmaya çalışmakta ve bu yönde çalışmalar yapılmaktadır (15).

Diagnostik histeroskopi endometrial polip, uterin sineşi ve submukozal myom değerlendirmesinde en etkili yöntemdir ancak bu yöntem de yüksek maliyetlidir.

## **Açıklanamayan infertilite hastalarında olası nedenler**

### **Endometriozis**

Endometriozis infertil hasta grubunda prevalansı %9-50 arası saptanan peritoneal adhezyonlara ve pelvik anatomi bozukluklarına yol açan endokrin bir bozukluktur (16). Endometriozis mutlak infertiliteye neden olmasa da fertilitiyi etkilemektedir. IVF süreçlerinde dahi foliküler gelişimi, oosit kalitesini ve embriyo oluşumunu in vivo ortamlarda dahi kötü yönde etkilemektedir (17).

### **Diğer faktörler**

Diğer olası açıklanamayan infertilite nedenleri arasında servikal mukus sorunları, uterin peristaltizm problemleri ve immünolojik faktörler olabilir. Bununla birlikte erkek ve kadın partnerlerin hayat tarzları da fertilitate konusunda etkili rol oynar. Obezite, stres, alkol ve sigara içiciliği, uyuşturucu madde kullanımı bu nedenler arasında sayılabilir. Bu etkenler endokrin ve oksidatif mekanizmalarla libido azalışı, DNA hasarı, bozulmuş foliküler gelişim, fertilizasyon ve implantasyonda kötü etkilerle implantasyon başarısızlıklarına neden olabilir. Bu nedenlerin hiç birinin doğrudan kanıtlanmış bir etkisi ve etkin bir yönetimi bulunmamaktadır. Bu nedenlerden bir yana açıklanamayan infertilite hastalarının bir kısmının ise sadece yeterli zaman ile gebe kalabileceği, bu çiftlerin spontan gebelik ihtimalinin menstrüel siklus başına gebelik ihtimallerinin %2-4 arası olduğu unutulmamalıdır (18).

Rutinde istenmemesi gereken infertilite testleri (19):

- Açıklanamayan infertilite için laparoskopi
- İleri sperm fonksiyon testleri (DNA fragmantasyon testleri, oosit penetrasyon testleri vb)
- Postkoital testler
- Trombofili testleri
- İmmünolojik testler
- Karyotip
- Endometrial biyopsi
- Prolaktin

## KAYNAKLAR

1. Practice Committee of tAmerican Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(5 Suppl):S60. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.065. PMID: 19007647.
2. Fernando Zegers-Hochschild, G David Adamson, Silke Dyer, Catherine Racowsky, Jacques de Mouzon, Rebecca Sokol, Laura Rienzi, Arne Sunde, Lone Schmidt, Ian D Cooke, Joe Leigh Simpson, Sheryl van der Poel, The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017, *Human Reproduction*, Volume 32, Issue 9, September 2017, Pages 1786–1801, <https://doi.org/10.1093/humrep/dex234>
3. P.G. Crosignani, J. Collins, I.D. Cooke, E. Diczfalusy, B. Rubin, The recommendations of the ESHRE workshop on ‘Unexplained Infertility’, held in Anacapri, August 28–29, 1992, are given below. P.G.Crosignani, J.Collins, I.D.Cooke, E.Diczfalusy and B.Rubin prepared the guidelines on behalf of the group., Unexplained infertility, *Human Reproduction*, Volume 8, Issue 6, June 1993, Pages 977–980, <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138177>
4. Leushuis E, van der Steeg JW, Steures P, et al. Reproducibility and reliability of repeated semen analyses in male partners of subfertile couples. *Fertil Steril* 2010;94(07):2631–2635
5. Opsahl MS, et al. Single vs. multiple semen specimens in screening for male infertility factors. A comparison. *J Reprod Med*. 1996;41:313Y315.
6. Prior JC, NaessM, Langhammer A, Forsmo S. Ovulation prevalence in women with spontaneous normal-length menstrual cycles—a population-based cohort from HUNT3, Norway. *PLoS One* 2015; 10(08):e0134473
7. WHO Scientific Group (1975) The epidemiology of infertility. Technical Report Series No. 582.
8. National Institute for Health Care Excellence Fertility Problems: Assessment and Treatment NICE Clinical Guidelines [CG156]. United Kingdom: NICE; 2017
9. Ebner T, Moser M, Shebl O, Sommergruber M, Yaman C, Tews G. Blood clots in the cumulus oocyte complex predict poor oocyte quality and post-fertilization development. *Reprod Biomed Online* 2008;16(06):801–807
10. Committee Opinion No. 618, *Obstetrics & Gynecology*: January 2015 - Volume 125 - Issue 1 - p 268–273 doi: 10.1097/01.AOG.0000459864.68372.ec
11. Maheux-Lacroix S, Boutin A, Moore L, et al. Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod* 2014;29(05): 953–963
12. National Institute for Health Care Excellence Fertility Problems: Assessment and Treatment NICE Clinical Guidelines [CG156]. United Kingdom: NICE; 2017
13. Tur-Kaspa I, Gal M, Hartman M, Hartman J, Hartman A. A prospective evaluation of uterine abnormalities by saline infusion sonohysterography in 1,009 women with infertility or abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril* 2006;86(06):1731–1735
14. Ant n AG, Velasco JAG. Role of endometrial receptivity in unexplained infertility. In: *Unexplained Infertility*. Springer; 2015:185–191
15. Galliano D, Pellicer A. Potential etiologies of unexplained infertility in females. In: *Unexplained Infertility*. Springer; 2015:141–147
16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98(03):591–598
17. Smith S, Pfeifer SM, Collins JA. Diagnosis and management of female infertility. *JAMA* 2003;290(13):1767–1770
18. Polyzos NP, et al. Treatment of unexplained infertility with aromatase inhibitors or clomiphene citrate: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv*. 2008;63:472Y479.
19. Infertility Workup for the Women’s Health Specialist, *Obstetrics & Gynecology*: June 2019 - Volume 133 - Issue 6 - p e377–e384 doi: 10.1097/AOG.0000000000003271