

BÖLÜM 44

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE YÖNETİMİ

Mehmet Rifat GÖKLÜ¹

Giriş

Gebelik için artan her başarısız girişim sayısı, takiplerde azalmış gebelik oranlarıyla ilişkilidir. Daha önce gebelik düşünmeyen genç (kadın yaşı 23-37 arası) çiftlerde ilk iki ay içerisinde her ay gebe kalma oranı % 30'dur. Bu oran 6 aydan sonra aylık % 8'e ve 9-12 ayda aylık % 4'e düşer (1).

Kadın yaşı fekundite üzerindeki en etkili faktördür. Bu durum özellikle 35 yaş üzerinde spontan ya da tedavi ile elde edilecek gebelik başarısında çok önem kazanır (2).

İnfertilite düzenli ve korunmasız cinsel birlikteliğe rağmen 12 ay (35 yaş ve üzeri kadınlarda 6 ay) içerisinde klinik olarak tanı konmuş gebeliğin elde edilememesi durumunu ifade eder (3). Herhangi bir nedenin bulunamadığı durumda ise açıklanamayan infertilite tanısı konulur (4).

Tanı-Sıklık

Açıklanamayan infertilite tanısı için normal ovulatuvar fonksiyon (ovulasyon ve yeterli over rezerv varlığı), normal semen analizi ve en az bir patent fallopiyan tüp ile normal uterus kavite varlığı gereklidir (5). Bu basit kriterlerle infertil çift-

lerin % 30-50'sine genel olarak açıklanamayan infertilite tanısı konulmaktadır (6).

Ovulasyon ve over rezervi durumu için hormonal parametreleri içeren kan testleri, erkek faktör için sperm analizi ve anatomi muayenesi için ultrasonografi kullanılabilir. ASRM infertil çiftin değerlendirilmesinde başlangıç olarak (tubal ya da pelvik patolojiyi düşündüren bulguların yokluğunda) laparoskopik değerlendirme yerine histerosonografi ya da pelvik ultrasonu önermektedir.

Klinikte tanısal amaçlı başka bulgularda (yaş, over rezerv ve kalitesi, endometriozis varlığı, uterus faktör, servikal mukus faktör, tubal disfonksiyon, immünolojik faktör, koital zorluklar ve diğer erkek faktörler v. s.) göz ardı edilmemelidir.

Çalışmalarda yukarıda bahsedilen basit kriterler kullanılarak çiftlerin % 75 'inde infertilite nedeni tespit edilmiş geri kalan % 25'inde ise; endometriozis (%8), çeşitli faktörler (% 2) (servikal faktörler, immünolojik faktörler, uterus sineşiler) ve açıklanamayan infertilite (% 15) tanısı konulmuştur (6-8).

¹ Uzm. Dr. Mehmet Rifat GÖKLÜ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü mrghcttp@gmail. com



duğu tespit edilmiştir. İlk iki sikluluk tedaviden sonra canlı doğum oranları klomifen / IUI grubunda % 15, 7, FSH / IUI grubunda % 13, 5 ve erken IVF grubunda % 31, 4 bulunmuştur (41).

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. İyi prognoz düşünülen çiftlerde (erken yaş ve kısa infertilite süresi) ekspektan yaklaşım önerilmelidir.
2. Tubal ya da pelvik patolojiye dair bulgu yoksa açıklanamayan infertilite değerlendirilmesinde laparoskopiye yer yoktur.
3. Doğal siklus sonrası IUI tedavisinin ekspektan yaklaşıma üstünlüğü yoktur ve açıklanamayan infertilite tedavisinde önerilmemelidir.
4. Klomifen sitrat tek başına kullanıldığında ekspektan yaklaşıma üstünlüğü yoktur ve açıklanamayan infertilite tedavisinde önerilmemelidir.
5. Aromataz inhibitörleri tek başına kullanıldığında tek başına kullanılan klomifen sitrat yöntemine
6. üstünlüğü yoktur ve açıklanamayan infertilite tedavisinde önerilmemelidir.
7. Tek başına gonadotropin ile OS tedavisinin açıklanamayan infertilitede uygulanabilirliği konusunda kanıtlar yetersizdir.
8. Oral ilaçlarla OS / IUI açıklanamayan infertilite durumunda uygun bir tedavi yaklaşımıdır ve ekspektan yaklaşıma göre daha etkilidir.
9. Hem klomifen sitrat hem de letrozol OS için oral kullanılabilen etkili ilaçlardır.
10. Gonadotropin / IUI tedavisi açıklanamayan infertilite durumunda önerilebilir.
11. Hastalar gonadotropin / IUI tedavisinin, oral OS / IUI tedavisinden üstün olmakla beraber çoğul gebelik riskinde artış oluşturduğu konusunda bilgilendirilmelidir.
12. IVF açıklanamayan infertilite durumunda etkili bir ilk basamak tedavi olarak önerilebilir.
13. Açıklanamayan infertilite durumunda 3 sikluluk başarısız OS / IUI sonrasında IVF önerilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Zinaman, M. J, Clegg, E. D, Brown, C. C, O'Connor, J. Selevan, S. G. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil. Steril.* 1996; 65: 503–509.
2. Kamel, R. M. Management of the infertile couple: an evidence-based protocol. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2010; 8: 21–28.
3. Zegers-Hochschild, F., Adamson G. D., Dyer, S., Racowsky, C., deMouzon, J., Sokol, R., Rienzi, L., Sunde, A., Schmit, L., Cooke, I. D., Simpson, J. L., vander Poel, S. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Hum. Reprod* 2017;32:1786–1801.
4. Moghissi, K. S., Wallach, E. E. Unexplained infertility. *Fertil. Steril* 1983; 39: 5–21.
5. Crosignani, P. G., Collins, J., Cooke, I. D., Diczfalusy, E., Rubin, B. Recommendations of the ESHRE workshop on 'Unexplained Infertility'. *Anacapri*, August 28–9, 1992. *Hum. Reprod* 1993; 8: 977–980.
6. Collins, J. A., Crosignani, P. G. Unexplained infertility: are view of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1992;39:267–275.
7. Templeton AA, Penney GC. The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril* 1982; 37:175.
8. Guzick DS, Grefenstette I, Baffone K, et al. Infertility evaluation in fertile women: a model for assessing the efficacy of infertility testing. *Hum Reprod* 1994; 9:2306.
9. Blacker CM, Ginsburg KA, Leach RE, et al. Unexplained infertility: evaluation of the luteal phase; results of the National Center for Infertility Research at Michigan. *Fertil Steril* 1997; 67:437.
10. Leach RE, Moghissi KS, Randolph JF, et al. Intensive hormone monitoring in women with unexplained infertility: evidence for subtle abnormalities suggestive of diminished ovarian reserve. *Fertil Steril* 1997; 68:413.
11. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med* 1999; 340:177.
12. Pandian Z, Bhattacharya S, Vale L, Templeton A. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD003357.
13. Hull, M. G., Glazener, C. M., Kelly, N. J., Conway, D. I., Foster, P. A., Hinton, R. A., Coulson, C., Lambert, P. A., Watt, E. M., Desai, K. M. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1985;291:1693–1697.
14. Steures, P, vanderSteeg, J. W, Hompes, P. G., Habbema, J. D, Eijkmans, M. J, Broekmans, F. J., Verhoeve, H. R., Bossuyt, P. M., vanderVeen, F., Mol, B. W. 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: 216–221.
15. Bhattacharya, S., Harrild, K., Mollison, J., Wordsworth, S., Tay, C., Harrold, A., McQueen, D., Lyall, H., Johnston, L., Burrage, J., Grossett, S., Walton, H., Lynch, J.,



- Johnstone, A., Kini, S., Raja, A., Templeton, A. Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial. *Br. Med. J.* 2008;337:a716.
16. Randall JM, Templeton A. Transvaginal sonographic assessment of follicular and endometrial growth in spontaneous and clomiphene citrate cycles. *Fertil Steril* 1991;56:208–12.
17. Hughes, E, Brown, J, Collins, J. J, Vanderkerchove, P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010CD000057.
18. Legro RS, Zhang H, Eunice Kennedy Shriver NICHD Reproductive Medicine Network. Letrozole or clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:1463–4.
19. Badawy A, Shokeir T, Allam AF, Abdelhady H. Pregnancy outcome after ovulation induction with aromatase inhibitors or clomiphene citrate in unexplained infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:187–91.
20. Liu, A., Zheng, C., Lang, J., Chen, W. Letrozole versus clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2014;40:1205–1216.
21. Berker B, Kahraman K, Taskin S, Sukur YE, Sonmezer M, Atabekoglu CS. Recombinant FSH vs. clomiphene citrate for ovarian stimulation in couples with unexplained infertility and male subfertility under going intrauterine insemination: a randomized trial. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:1561–6.
22. Gleicher, N., Oleske, D. M., Tur-Kaspa, I., Vidali, A., Karande, V. Reducing the risk of high-order multiple pregnancy after ovarian stimulation with gonadotropins. *N. Engl. J. Med.* 2000;343:2–7.
23. Deaton, J. L., Gibson, M., Blackmer, K. M., Nakajima, S. T., Badger, G. J., Brumsted, J. R. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil. Steril.* 1990; 54: 1083–1088
24. Farquhar, C. M., Liu, E., Armstrong, S., Arrol, N., Lensen, S., Brown, J. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet* 2018; 391:441–450.
25. Fouda, U. M., Sayed, A. M. 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: 84a.
26. Badawy, A., Elnashar, A., Totongy, M. Clomiphene citrate or aromatase inhibitors for superovulation in women with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination: a prospective randomized trial. *Fertil. Steril.* 2009;92:1355–1359.
27. Diamond, M. P., Legro, R. S., Coutifaris, C., Alvero, R, Robinson, R. D., Casson, P., Christman, G. M., Ager, J., Huang, H., Hansen, K. R., Baker, V., Usadi, R., Seungdamrong, A., Bates, G. W., Rosen, R. M., Haisouleder, D., Krawetz, S. A., Barnhart, K., Trussell, J. C., Jin, Y., Santoro, N, Eisenberg, E., Zhang, H. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Reproductive Medicine Network. Assessment of multiple intrauterine gestations from ovarian stimulation (AMIGOS) trial: baseline characteristics. *Fertil. Steril* 2015; 103:962–973.
28. Veltman-Verhulst, S. M., Hughes, E., Ayeleke, R. O., Cohlen, B. J. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2016CD001838.
29. Dankert, T., Kremer, J. A., Cohlen, B. J., Hamilton, C. J., Pasker-de Jong, P. C., Straatman, H., van Dop, P. A. 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; 22:792–797.
30. Baysoy, A., Serdaroglu, H., Jamal, H., Karatekeli, E., Ozornek, H., Attar, E. Letrozole versus human menopausal gonadotrophin in women undergoing intrauterine insemination. *Reprod. Biomed. Online* 2006;13:208–212.
31. Gregoriou, O., Vlahos, N. F., Konidaris, S., Papadiaz, K., Botsis, D., Creatsas, G. K. Randomized controlled trial comparing superovulation with letrozole versus recombinant follicle-stimulating hormone combined with intrauterine insemination for couples with unexplained infertility who had failed clomiphene citrate stimulation and intrauterine insemination. *Fertil. Steril.* 2008;90:678–683.
32. Oğlak SC, Sakar MN, Özçelik Otçu SM, Ege S, Obut M, Kahveci B, et al. Comparison of the efficacy of letrozole and gonadotropin combination versus gonadotropin alone in intrauterine insemination cycles in patients with unexplained infertility. *Eastern J Med.* 2020;25(3):427–433.
33. Aydin Y, Hassa H, Oge T, Tokgoz VY. A randomized study of simultaneous hCG administration with intrauterine insemination in stimulated cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170:444–8.
34. Rahman SM, Karmakar D, Malhotra N, Kumar S. Timing of intrauterine insemination: an attempt to unravel the enigma. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:1023–7.
35. Custers IM, van Rumste MM, vander Steeg JW, van Wely M, Hompes PG, Bossuyt P, et al. Long-term outcome in couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis initially randomized between expectant management and immediate treatment. *Hum Reprod* 2012;27:444–50.
36. Soliman S, Daya S, Collins J, Jarrell J. A randomized trial of in vitro fertilization vs. conventional treatment for infertility. *Fertil Steril* 1993;59: 1239–44.
37. Goverde AJ, Mc Donnell LJ, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker RJ. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility : a randomised trial and cost effectiveness analysis. *Lancet* 2000;355:13–8.
38. Custers IM, König TE, Broekmans FJ, Hompes PG, Kaaijk E, Oosterhuis J, 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 vs. intrauterine insemination with controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2011;96:1107–11. e1.

39. Nandi A, Bhide P, Hooper R, Gudi A, Shah A, Khan K, et al. Intrauterine insemination with gonadotropin stimulation or in vitro fertilization for the treatment of unexplained subfertility : arandomized controlled trial. *Fertil Steril* 2017;107:1329–35. e2.
40. Van Rumste MM, Custers IM, van Wely M, Koks CA, van Weering HG, Beckers NG, et al. IVF with planned single-embryo transfer vs. IUI with ovarian stimulation incouples with unexplained subfertility: aneconomic analysis. *Reprod Biomed Online*2014;28:336–42.
41. Goldman MB, Thornton KL, Ryley D, Alper MM, Fung JL, Hornstein MD, et al. A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the Forty and Over Treatment Trial (FORT-T). *Fertil Steril* 2014;101:1574–81. e1-2.