

## Bölüm 9

# AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

Filiz Gjemalaj ARSLAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

İnfertilite, 12 aylık düzenli korunmasız cinsel ilişkiden sonra gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır. Son yıllarda tanı ve daha da önemlisi üreme bozukluklarının tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Yardımcı üreme teknolojilerinin yaygın kullanımı ile başarı oranları belirgin şekilde iyileşmiştir. Tedavi seçenekleri ve başarı infertilite nedenine göre değişmektedir. Çiftlerin yaklaşık % 15 ile % 30'una teşhis çalışmalarından sonra açıklanamayan infertilite tanısı konacaktır (1).

Açıklanamayan infertilite genellikle dışlama tanısıdır. Bu tanı için diğer tüm olası infertilite etiyojileri dikkate alınmalı, değerlendirilmeli ve onaylanmalıdır. Bu nedenle, tubal açıklık, normal semen parametreleri, düzenli yumurtlama, normal yumurtalık rezervi ve normal endometriyal kavitenin gösterilmesi gibi kapsamlı testlere ve tıbbi incelemeye rağmen, tanımlanabilir bir infertilite nedeninin bulunmaması gerekmektedir (2).

Geçmişte, postkoital servikal mukus örneğinde sperm motilitesini değerlendiren postkoital test (PCT) temel infertilite değerlendirmesinin ayrılmaz bir parçası olarak kabul edilmekteydi fakat yapılan araştırmalar, postkoital sperm motilitesi ile gebelik sonuçları arasında zayıf bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur(3). Günümüzde postkoital testin infertilite araştırmasında rutin testler arasında yer alması önerilmemektedir (4). Luteal faz yetmezliği veya servikal konular artık çoğunlukla“açıklanamayan” grup içinde değerlendirilmektedir.

Bu çiftlerde nihai tedavi amacı normal fertil çiftlerdeki orana yaklaşımdır. Bu çiftlerde de, farklı infertilite teşhisi konmuş diğer çiftlerle benzer şekilde en önemli parametreler kadın partnerin yaşı ve infertilite süresidir.

<sup>1</sup> Uzman Doktor, Priştine Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Priştine/KOSOVA. filizja@hotmail.com

İVF ile devam etme kararı alındıktan sonra, döllenmenin elde edileceği en yararlı yöntem belirlenmelidir: geleneksel inseminasyon veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI). Yüksek implantasyon oranlarının ve yüksek canlı doğum oranlarının raporları, ICSI endikasyonlarını geleneksel erkek faktörü tanılarının ötesine genişletmiş ve açıklanamayan infertiliteye sahip çiftlerde potansiyel olarak yararlı olmuştur. Erkek faktörü olmayan infertiliteye sahip çiftlerde geleneksel inseminasyon veya İCSI sonrası klinik sonuçları karşılaştıran çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmada Bhattacharya ve ark., ICSI'nin İVF'ye göre hiçbir avantaj sunmadığını bulmuşlardır (56). Bu çalışma İVF'in ICSI'ye göre hem daha yüksek implantasyon oranı (sırasıyla % 30'a karşı % 22; RR : 1.35,% 95 CI: 1.04-1.76) hem de siklus başına daha yüksek gebelik oranı (sırasıyla% 33'e karşı % 33; RR: 1.17,% 95 CI: 0.971.35) rapor etmiştir.

## SONUÇ

Çiftleri etkileyen yaygın bir sorun olan açıklanamayan infertilite dışlama tanısı olarak kalmaktadır. Her koşulda çifte yaklaşım, çiftin bireyselliği ve öyküsü, özellikle de infertilite süresi, beklenen sonuç, advers olaylar ve tedavi konusunda çiftin danışmanlığını içermelidir. Bekle-gör yaklaşım ve ovulasyon indüksiyonu ile İÜİ gibi daha az invaziv tedavi seçeneklerinin rolü vardır. Açıklanamayan infertilite yönetiminde invaziv ve maliyetli olmasına rağmen, siklus başına canlı doğum oranlarını iyileştirmesi ve çoğul gebeliği azaltması açısından İVF kanıta dayalı yaklaşım olarak faydasını göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Açıklanamayan İnfertilite, yaklaşım, ovulasyon indüksiyonu, İÜİ, İVF

## REFERANSLAR

1. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. Fertil Steril. 2006;86(5 suppl):S111-S114.
2. Strauss JF, Barbieri RL, Gargiulo AR. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, pathophysiology, and clinical management, 8th ed. New York, NY: Elsevier Inc; 2018:556-581
3. Collins JA, So Y, Wilson EH, et al. The postcoital test as a predictor of pregnancy among 355 infertile couples. Fertil Steril. 1984;41:703-708.
4. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. Fertil Steril. 2006;86 (5 suppl):S264-S267.
5. Greenwood EA, Cedars MI, Santoro N, et al. Antimüllerian hormone levels and antral follicle counts are not reduced compared with community controls in patients with rigorously defined unexplained infertility. Fertil Steril. 2017;108: 1070-1077.
6. CooperTG, NoonanE, vonEckardsteinS, AugerJ, BakerHW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update 2010; 16:231-45.
7. Blacker CM, Ginsburg KA, Leach RE, et al. Unexplained infertility: evaluation of the luteal phase;resultsoftheNationalCenterforInfertility Research at Michigan. Fertil Steril. 1997;67: 437-442.

8. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril.* 1998;70:207–213.
9. Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ, et al. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril.* 2004;81:1333–1343.
10. Coutifaris C, Myers ER, Guzick DS, et al. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil Steril.* 2004;82:1264–1272
11. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril.* 1998;70:207–213.
12. 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;340:177–183.
13. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, et al. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril.* 2010;94:888–899.
14. Tollner T, Venners SA, Hollox EJ, et al. A common mutation in the Defensin DEFEB126 causes impaired sperm function and subfertility. *Sci Transl Med.* 2011;3:92ra65.
15. Barbieri RL. The initial fertility consultation: recommendations concerning cigarette smoking, body mass index, and alcohol and caffeine consumption. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:11681173.
16. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, et al. An internet-based prospective study of body size and time to pregnancy. *Human Reprod.* 2010;25:253–264
17. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, et al. Protein intake and ovulatory infertility. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;18:210.
18. Gaskins AJ, Chavarro JE. Diet and fertility: a review. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218:379–389.
19. 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
20. Steures, P., van der Steeg, J.W., Hompes, P.G., Habbema, J.D., Eijkmans, M.J., Broekmans, F.J., Verhoeve, H.R., Bossuyt, P.M., van der Veen, 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
21. 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
22. American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 2015; 103: e44–e50
23. 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: 217–222
24. Berube, S., Marcoux, S., Langevin, M., Maheux, R. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. The Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *Fertil. Steril.* 1998; 69: 1034–1041
25. Parazzini, F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Hum. Reprod.* 1999; 14: 1332–1334
26. Guzick, D.S., Carson, S.A., Coutifaris, C., Overstreet, J.W., Factor-Litvak, P., Steinkampf, M.P., Hill, J.A., Mastroianni, L., Buster, J.E., Nakajima, S.T., Vogel, D.L., Canfield, R.E. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 177–183

27. Veltman-Verhulst, S.M., Hughes, E., Ayeleke, R.O., Cohlen, B.J. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2016CD001838
28. Hughes, E., Brown, J., Collins, J.J., Vanderkerchove, P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010CD000057
29. Liu, A., Zheng, C., Lang, J., Chen, W. Letrozole versus clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and metaanalysis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2014; 40: 1205–1216
30. Al-Fozan, H., Al-Khadouri, M., Tan, S.L., Tulandi, T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil. Steril.* 2004; 82: 1561–1563
31. 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
32. Ibrahim, M.I, Moustafa, R.A., Abdel-Azeem, A.A. Letrozole versus clomiphene citrate for superovulation in Egyptian women with unexplained infertility: a randomized controlled trial. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 286: 1581–1587
33. Eskew AM1, Bedrick BS, Hardi A, Stoll CRT, Colditz GA, Tuuli MG, Jungheim ES. Letrozole Compared With Clomiphene Citrate for Unexplained Infertility: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2019 Mar;133(3):437-444
34. Barroso G, Menocal G, Felix H, Rojas-Ruiz J, Arslan M, Oehninger S. Comparison of the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole and clomiphene citrate as adjuvants to recombinant follicle-stimulating hormone in controlled ovarian hyperstimulation: a prospective, randomized, blinded clinical trial. *Fertil Steril* 2006;86:1428–31.
35. Diamond M, Legro R, Coutifaris C, Alvero R, Robinson R, Casson P, et al. Letrozole, gonadotropin, or clomiphene for unexplained infertility. *N Engl J Med* 2015;373:1230–40.
36. Fouda U, Sayed A. 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.
37. Diamond M, Mitwally M, Casper R, Ager J, Legro R, Brzyski R, et al. Estimating rates of multiple gestation pregnancies: sample size calculation from the assessment of multiple intrauterine gestations from ovarian stimulation (AMIGOS) trial. *Contemp Clin Trials* 2011;32:902–8
38. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:119–29.
39. 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
40. 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
41. 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
42. 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
43. 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., Haisoneleder, 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
44. Veltman-Verhulst, S.M., Hughes, E., Ayeleke, R.O., Cohlen, B.J. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2016CD001838

45. Berker, B., Kahraman, K., Taskin, S., Sukur, Y.E., Sonmezer, M., Atabekoglu, C.S. 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: 1561–1566
46. 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
47. 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
48. Gregoriou, O., Vlahos, N.F., Konidaris, S., Papadias, 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
49. N A Danhof, R Wang, M van Wely, F van der Veen, B W J Mol, M H Mochtar. IUI for unexplained infertility—a network meta-analysis. *Human Reproduction Update*, pp. 1–15, 2019
50. NICE Guidelines Fertility. 2004 Assessment and treatment for people with fertility problems, Clinical guideline. RCOG press London
51. NICE (National Institute for Clinical Excellence) Fertility. 2013 Assessment and treatment for people with fertility problems. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg1562013>
52. Dovey S, Sneeringer RM, Penzias AS. Clomiphene citrate and intrauterine insemination: analysis of more than 4100 cycles. *Fertil Steril.* 2008;90: 2281–2286.
53. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, et al. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril.* 2010;94:888–899.
54. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, et al. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet.* 2000;355:13–18.
55. Goldman MB, Thornton KL, Ryley D, 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;101:1574–1581.e1–e2.
56. Bhattacharya S, Hamilton MP, Shaaban M, et al. Conventional in-vitro fertilisation versus intracytoplasmic sperm injection for the treatment of non-male-factor infertility: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2001;357:2075–2079.