



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTESİ OLAN KADINLARDA
HİSTEROSKOPİ SONRASI İLK BİR YIL İÇİNDE GEBELİK
ORANLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Melih DEMİR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet Sühha BOSTANCI

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 24/05/2019 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

.../.../.....

Dr. Melih DEMİR

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda ihtisas eğitimim boyunca bilgi, fikir ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanı Sayın Hocam Prof. Dr. Selçuk ÖZDEN'e; Sayın Hocam Prof. Dr. Arif Serhan CEVRİOĞLU'na, Sayın Hocam Prof. Dr. Orhan ÜNAL'a ve Sayın Hocam Prof. Dr. Nermin AKDEMİR'e en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Kadın doğum kliniğimizde olsun, klinik dışında olsun, tez yazım aşamalarında olsun hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, bilgi, tecrübesiyle ve göstermiş olduğu sabırla bana çok şey kattığı için, samimiyetini benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da değerli bilgilerinden faydalanacağına inandığım, büyük emeğe sahip olan tez danışmanım Sayın Hocam Doç. Dr. M. Sühha BOSTANCI'ya sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Bilgisi, tecrübesi ile her zaman yanımda olan; bilimsel anlamda destek ve teşvikleri, samimi yardımları için Sayın Dr. Öğretim Üyesi Hilal USLU YUVACI'ya; bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemediği için teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ndeki birlikte çalıştığım başta eş kıdemlilerim olmak üzere tüm kıymetli Asistan Hekim arkadaşlarıma; kliniğimizin değerli Uzman Hekimlerine; her zaman en içten samimiyetleriyle yanımda olduklarını hissettiren kliniğimizin sevgili hemşireleri, ebeleri, sekreterleri ve personellerine teşekkür ederim.

Her zaman desteğiyle benim için sonsuz bir güç kaynağı olan ve bu yolda benimle beraber yorulan, elimi hiçbir zaman bırakmayan sevgili eşim Dr. Yaprak DEMİR'e, ve beni bugünlere getiren, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, her anımı sizlerin gurur duyması için yaşadığım Canım ANNEM'e, Bitanem Kızkardeşime ve her daim kendime örnek aldığım canım BABAM'a sonsuz şükranlarımı sunuyorum ve sizleri çok seviyorum.

Saygılarımla
Dr. Melih DEMİR
SAKARYA, 2019

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	İ
TEŞEKKÜR	İİ
KISALTMA VE SİMGELER.....	VI
ŞEKİLLER	İX
GRAFİKLER	XI
GİRİŞ VE AMAÇ	1
1. GENEL BİLGİLER.....	3
2. İNFERTİLİTEYE YOL AÇAN NEDENLER	4
2.1. İNFERTİL ÇİFT DEĞERLENDİRİLMESİNDE DİKKAT EDİLECEK HUSUSLAR.....	5
2.1.1. Hikaye - Öykü (Anamnez).....	5
2.1.1.1. İnfertilitenin ana nedeni (Primer-Sekonder)	6
2.1.1.2. Evlilik süresi ve infertilite süresi.....	6
2.1.1.3. Yaş	6
2.1.1.4. Adet düzeni	6
2.1.1.5. Alışkanlıkların sorgulanması	6
2.1.1.6. Özgeçmiş.....	7
2.1.1.7. İnfertilite tedavileri.....	7
2.1.1.8. Soygeçmiş	7
2.1.2. FİZİK MUAYENE.....	7
2.1.2.1. İnspeksiyon- palpasyon.....	7
2.1.2.2. Jinekolojik muayene	7
2.1.3. Laboratuvar tetkikleri.....	8
2.1.4. Ultrasonografi (USG).....	8
2.1.5. Histerosalpingografi (HSG)	8
2.1.6. Salin-İnfüzyon sonogram (SIS)	9
2.1.7. Laparoskopisi(L/S)	10
2.1.8. Histeroskopi	11

2.1.9. Yumurtalık (Over) rezervi	11
2.1.9.1. Yumurtalık follikül rezervinin değerlendirilmesinde yardımcı testler	11
2.2. OVULASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ	13
2.2.1. Anovulasyon ve anovulasyonun klasifikasyonu	13
2.2.2. Ovulasyon indüksiyonu.....	17
2.2.2.1. Oral preparatlar	17
2.2.2.2. Gonadotropinler ile ovülasyon indüksiyonu	23
2.3. ERKEK (MALE) FAKTÖRÜN DEĞERLENDİRİLMESİ	25
2.3.1. Spermioqram	28
2.3.2. Erkek faktör değerlendirilirken fertilitiyi olumsuz etkileyen ilaçlar	30
2.4. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE	31
2.4.1. Açıklanamayan infertilitede olası sebepler	31
2.4.2. Tedavi yöntemleri	31
2.4.3.3. İnseminasyon başarısında etkisi olan faktörler	36
2.4.4. Açıklanamayan infertilitede tedavi protokolünün belirlenmesi.....	37
2.6. HİSTEROSKOPI	38
2.6.1. Histeroskopinin tarihçesi.....	38
2.6.2. Histeroskopi enstrümanları	39
2.6.2.1. Histeroskoplar	40
2.6.2.2 Işık sistemleri	42
2.6.2.3. Yardımcı ekipmanlar.....	43
2.6.2.4. Histeroskopide kullanılan sıvı mediumlar	43
2.6.3 Histeroskopi endikasyonları.....	44
2.6.4. Histeroskopide Kontrendikasyonlar.....	44
2.6.5. Komplikasyonlar	44
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA	72
6. ÖZET.....	78

8.SONUÇ	79
9. SUMMARY	81
KAYNAKLAR	83
ÖZGEÇMİŞ	94



KISALTMA VE SİMGELER

A	: Abortus
AF	: Antral Follikül
AFC	: Antral Follicule Count
AFS	: Antral Follikül Sayısı
AMH	: Anti-Müllerian Hormon
ASA	: Anti-sperm Antikor
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
B-HCG	: Human Koryonik Gonadotropin
BMI	: Body Mass Index
K	: Küretaj
CC	: Clomiphene Sitrata
CCCT	: Clomiphene Citrate Challenge Test
CO ₂	: Karbondioksit
COMET	: Single Cell Gel Electrophoresis
DF	: Dominant Follikül
DFS	: Dominant Follikül Sayısı
DHEA-S	: Dihidroepiandrostenedion Sülfat
DM	: Diyabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
E	: Ektopik
E2	: Östradiol
ESH	: European Society for Hysteroscopy
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
FSH	: Follikül Stimulan Hormon
G	: Gravida
GIFT	: Gamet Intrafallopian Transfer
GAST	: Gonadotropin Releasing Hormon Analogu Stimulasyon Testi
GN	: Gonadotropin
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
H/S	: Histeroskopi

HMG	: Human Menopausal Gonadotropin
HSG	: Histerosalpingografi
ICSI	: İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IU	: International Unit
IUI	: İntrauterin İnseminasyon
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
KBY	: Kronik Böbrek Yetersizliği
KOH	: Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon
KS	: Klomifen Sitrat
L/S	: Laparoskopi
LH	: Luteinizan Hormon
MG	: Miligram
ML	: Mililitre
MM	: Milimetre
NICE	: The National Institute for Health and Care Excellence
OHSS	: Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu
Oİ	: Ovulasyon İndüksiyonu
P	: Parite
PID	: Pelvic İnflamatuvar Disease
PKO	: Polikistik Over
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
RIA	: Rahim İçi Araç
R-FSH	: Rekombinant Follikül Stimülan Hormon
SCSA	: Sperm Chromatin Structure Test
SCT	: Sperm Chromatin Test
SIS	: Salin İnfüzyon Sonogram veya Sonohisterogram
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TFT	: Tiroid Fonksiyon Testleri
TORCH	: Toxoplasma, Rubella, Sitomegalovirüs, Herpes ve diğerleri
TPMSS	: Total Progresif Motil Sperm Sayısı
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TV-USG	: Transvajinal ultrasonografi

TUNEL	: Terminal Deoxynucleotidyl Transferase dUTP Nick End Labeling
USG	: Ultrasonografi
u-FSH	: Üriner Follikül Stimülan Hormon
uFSH-HP	: Highly Purified Üriner Follikül Stimülan Hormon
u-HMG	: Üriner Human Menopausal Gonadotropin
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: World Health Organisation
Y	: Yaşayan Çocuk
YÜT	: Üremeye Yardımcı Teknikleri
ZIFT	: Zigot Intrafallopian Transfer



ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1** : Salin infüzyon sonogram kateter çeşitleri
- Şekil 2** : Yardımcı histeroskopi ekipmanları
- Şekil 3** : Kliniğimizde kullanılan histeroskopi modeli ve özellikleri



TABLULAR

- Tablo 1** : Anovulasyonun DSÖ klasifikasyonu
- Tablo 2** : Kombine klomifen sitrat uygulamaları
- Tablo 3** : Aromataz inhibitörlerin jenerasyonları
- Tablo 4** : Klomifen sitrat ile aromataz inhibitörlerin farkları
- Tablo 5** : DSÖ'nün 2010 semen analizi referans alt sınır değerleri
- Tablo 6** : DSÖ'ne göre 5-95 persentil en düşük referans güvenlik aralığı
- Tablo 7** : Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı
- Tablo 8** : Özgeçmişe göre gebeliğe ilişkin dağılımlar
- Tablo 9** : Gebeliğe ilişkin elde edilen sonuçların dağılımları
- Tablo 10** : H/S endikasyonların dağılımları
- Tablo 11** : H/S sonrası gebeliğe ilişkin elde edilen sonuçların dağılımları
- Tablo 12** : HSG ve USG sonuçlarının dağılımı
- Tablo 13** : Hastaların demografik verilerine ilişkin dağılımlar
- Tablo 14** : Hormon profiline ilişkin yapılan ölçümlere göre dağılımlar
- Tablo 15** : Gebelik durumuna göre yaş, BMI ve infertilite sürelerinin değerlendirilmesi
- Tablo 16** : Gebelik durumuna göre gravida, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayılarının değerlendirilmesi
- Tablo 17** : Gebelik Durumuna Göre FSH, LH ve E2 Ölçümlerinin Değerlendirilmesi
- Tablo 18** : HS Sonuçlarına Göre Gebelik Durumunun Değerlendirilmesi
- Tablo 19** : HSG ve USG Sonuçlarına Göre Gebelik Durumunun Değerlendirilmesi

GRAFİKLER

- Grafik 1** : İnfertilite nedenlerinin yüzde olarak dağılımları
- Grafik 2** : İnfertilitede kadın faktörü nedenlerinin yüzde olarak dağılımı
- Grafik 3** : Sperm yapımında azalmaya yol açan nedenler
- Grafik 4** : Obstrükte duktal kanala yol açan nedenler
- Grafik 5** : Boşaltımdan kaynaklı problemler
- Grafik 6** : Semen bozuklukları
- Grafik 7** : IVF uygulanan çiftlerde siklus başına canlı doğum oranlarının dağılımı
- Grafik 8** : Hastaların infertilite tiplerine göre dağılımı
- Grafik 9** : Yıllara göre olguların dağılımı
- Grafik 10** : H/S sonuçlarının dağılımı
- Grafik 11** : HS Sonrası Gebelik Durumu

GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite toplumda yüksek prevalansta görülen bir durumdur. 1 yıl boyunca korunma olmaksızın haftada 2-3 kez düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalınmaması infertilite olarak tanımlanır.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 5 yıllık düzenli ilişkisi olan çiftlerde kadınların %10'u infertildir. Bu durum çiftleri psikolojik olarak etkilemekte depresif bozukluklara, boşanmalara, hatta aile içi şiddet gibi sorunlara yol açabilmektedir. İnfertilite durumu hem çiftlere hem de ülkeye maddi olarak yükü her geçen yıl daha da artmaktadır. Tedavi için hastalığın etiyopatogenezinin iyi belirlenmesi gerekir. Tanı koyabilmek için fizik muayene, ovulasyonun saptanması, spermiyogram (erkek faktörünün değerlendirilmesi için), tubal açıklığın değerlendirilmesi amacıyla histereosalpingografi (HSG), uterus, overlerin anatomik olarak değerlendirilmesi ve antral follikül sayımı için ultrasonografi (USG) yapılmalıdır. Tedavide etiyojiye göre tedavi planı belirlenmekle birlikte etiyojide herhangi bir sebebin bulunmadığı "açıklanamayan infertilite" grubu ise tüm infertil hasta grubunun %15-22 kadarını kapsamaktadır. Bu grupta çiftin fertilitate başarısının artırılması için yardımcı üreme teknikleri (YÜT) kullanılmaktadır.

YÜT maliyetinin sağlık bakanlığınca hazırlanan raporlarda gebelik elde edilemeyen denemeler de dahil edildiğinde 1 yıllık toplam maliyetinin 300 milyon doları bulunduğu bildirilmiştir. Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) başarısızlığında ise ofis histeroskopi endikasyonu oluşmaktadır ve histeroskopi sonrasında gebelik başarısının arttığına dair çalışmalar yapılmıştır. Yapılan her işlemin hastaya yarar-zarar ilişkisi ve maliyeti düşünüldüğünde ofis histeroskopi ile infertilitede başarısızlığa sebep olan patolojilerin giderilebildiği ve başarı oranlarını arttırabildiği göz önünde bulundurularak kaviteyi daha iyi değerlendirebilmek için infertil çiftlerde değerlendirmede ilk basamak testlerden biri olmasını destekleyen görüşler bulunmaktadır. Günümüz literatüründe yapılan bu ofis histeroskopilerin sonuçlarını ve sonrasındaki yıllar içerisinde sağlanan gebelik başarılarını değerlendiren çalışmalar mevcuttur, ancak ofis histeroskopi sonrası ilk 1 yıl içerisinde gebelik başarılarını değerlendiren benzer çalışma bulunmamaktadır. Ofis histeroskopi ile endometriyumun daha net değerlendirilmesi ve gebeliği engelleyebilecek ultrasonografide her zaman görüntülenemeyen polip, adezyon vb. durumların düzeltilmesi ile hem spontan gebelik hemde yüt başarısının artabilmesi nedeniyle

histeroskopinin rutin infertilite tarama testleri arasına girmesi önerilmekte ancak bunun için yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ofis histeroskopinin spontan gebelik sağlanması üzerine etkinliğini gözlemlemek ve diğer tetkiklerle saptanamamış olası uterin patolojileri araştırmak için bu çalışmayı planlamaktayız.



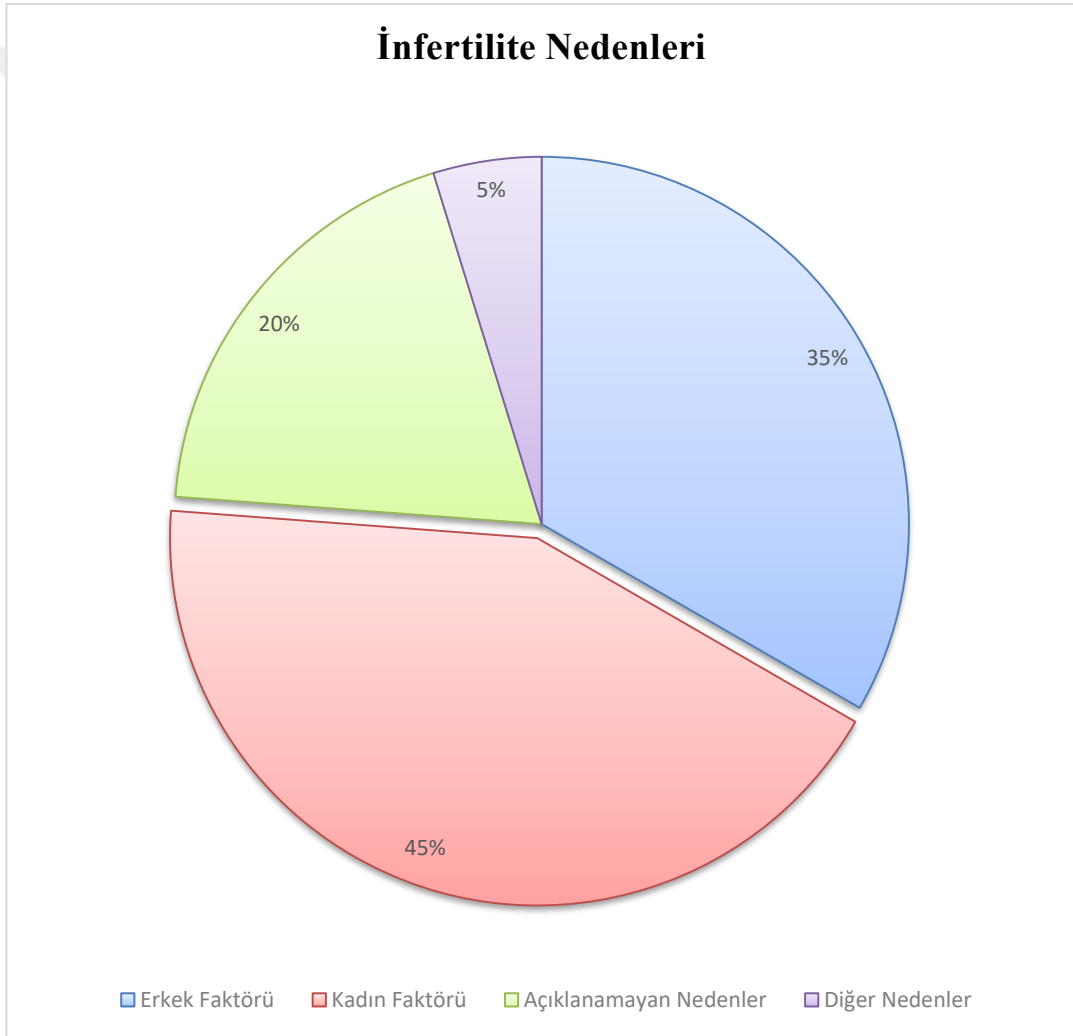
1. GENEL BİLGİLER

İnfertilite tanım olarak en az 1 yıllık sürede çiftlerin herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaksızın düzenli cinsel ilişkide bulunmalarına rağmen çocuk sahibi olamamalarıdır (1). Primer infertilite hiç gebelik oluşmamasına, sekonder infertilite ise daha önce gebe kalmış doğurmuş veya düşük yapmış bir kadının tekrar gebe kalmak istemesine rağmen gebe kalamaması durumuna denmektedir. Sterilite, üreme kapasitesinin tümüyle kaybı ile sonuçlanan bir ifade olup, tedavi ile bile gebe kalınmaması durumudur. Yardımcı üreme teknikleri sayesinde bu terim daha az kullanılır hale gelmiştir. Reprodüktif dönemdeki çiftlerde görülen infertilite sorunları %10- 15 oranında görülmektedir ve her yıl yaklaşık iki milyon çiftin bu tabloya eklendiği tahmin edilmektedir (2,3). Yaşın fertilité üzerinde etkisi yadsınamayacak olup ilerleyen yaş ile beraber, kadınlarda daha baskın olmak üzere erkeklerde de fertilité azalmaktadır (4). Teknolojik gelişmeler ışığında infertil çiftlerin tedavideki beklentileri ve başarı oranları artmış ve bu teknikler sayesinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. YÜT'ne başlamadan önce tedavi için infertiliteye neden olan etiyolojik nedenler belirlenmeli ve tedavi planı bu yönde şekillendirilmelidir.

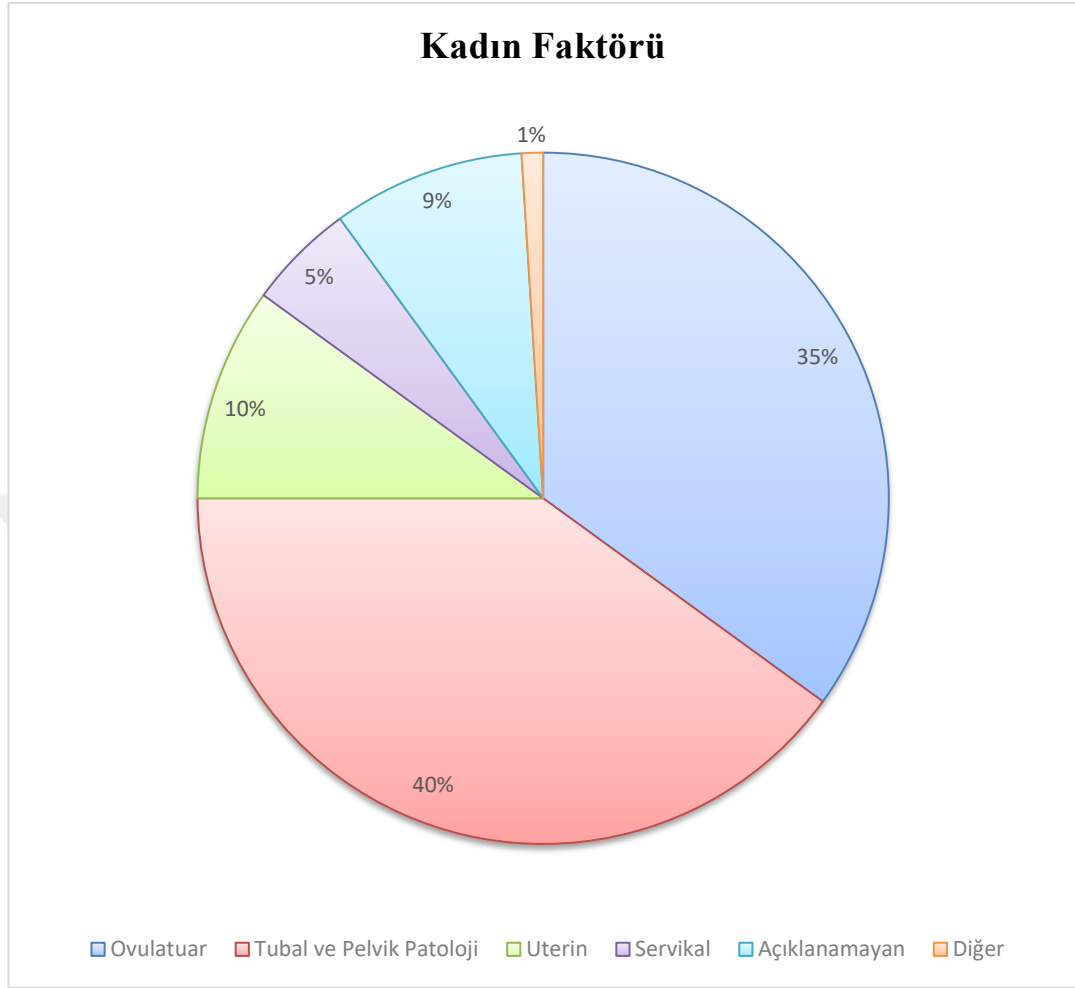
2. İNFERTİLİTEYE YOL AÇAN NEDENLER

İnfertil çiftlerde öncelikli olarak yapılması gereken etiyolojinin araştırılmasıdır. Etiyolojiyi değerlendirirken hem kadın hem erkek birlikte değerlendirilmelidir. Etiyolojide kadına ait faktörler %40-45'i oluştururken, %30-35'ini erkek faktörü oluşturmaktadır. Hem kadın hem de erkeğe ait patolojiler ise yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Kadın infertilitesinin en sık nedenleri; ovulatuvar düzensizlikler, tubal ve/veya peritoneal patolojiler, uterin anomaliler ve servikal anomalilerdir (5).

Grafik 1. İnfertilite nedenlerinin yüzde olarak dağılımları



Grafik 2. İnfertilitede kadın faktörü nedenlerinin yüzde olarak dağılımı



2.1. İNFERTİL ÇİFT DEĞERLENDİRİLMESİNDE DİKKAT EDİLECEK HUSUSLAR

2.1.1. Hikaye - Öykü (Anamnez)

İnfertil çiftlerin bazılarında alınan iyi anamnez infertilite nedenini ortaya çıkarabilmektedir. İnfertil bir çiftten alınan anamnezde şunlara dikkat edilmelidir;

Evlilik süresi, infertilite süresi, kontrasepsiyonun olup olmadığı varsa süresi, halihazırdaki evlilikten veya önceki evlilikten gebeliğin oluşup, oluşmadığı, menarş yaşı, menstrüel siklus düzeni, koital aktivitenin sıklığı, bilinen kronik, sistemik bir hastalığın olup, olmadığı, geçirilmiş (özellikle abdomino-pelvik) operasyon gibi faktörlere dikkat edilmelidir. (6).

2.1.1.1. İnfertilitenin ana nedeni (Primer-Sekonder)

Daha önce geçirilmiş gebeliğin varlığı, ne kadar sürdüğü, terme ulaşmış ulaşmadığı ve birden fazla düşük veya kürtajın varlığı anamnezde bizlere daha ileri araştırmaların gerekli olup olmayacağı ile ilgili önemli detaylar sunar.

2.1.1.2. Evlilik süresi ve infertilite süresi

İnfertil çiftleri değerlendirirken bu iki faktör birlikte irdelenmelidir. Çünkü çiftler örneğin; 5 yıllık evlilikte 4,5 yıl kontrasepsiyon yöntemleri uyguladıysa infertilite süresi henüz 6 ay olarak değerlendirilmelidir. Fakat infertilite süresinin (35 yaş altında 1 yıl, 35 yaş üstünde 6 ay) uzamasıyla fekundabilite oranları da azalmaktadır bu da unutulmamalıdır.

2.1.1.3. Yaş

İlerleyen yaşla birlikte kadınlarda yumurtalık rezervlerinin azaldığı bilinmektedir. Bu durum gebelik oranını ve uygulanan tedavilerin başarı şansında önemli bir azalmaya yol açmaktadır. Yaş ilerledikçe erken abortuslara neden olabilen kromozom anomalileri riski artmakta, anovülasyon olasılığı artış göstermekte ve endometrial reseptivite azalmaktadır. Erkeklerde 35 yaşından sonra infertilitenin arttığına dair yayınlar bulunsa da henüz kanıtlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bundan dolayı erkeklerin fertilizasyonunun yaşla doğrudan alakalı olmadığı genel kanı olarak kabul görmektedir.

2.1.1.4. Adet düzeni

Anamnez alırken adet düzeni sorgulanmalı anovulatuvar bir durum varsa ortaya konulmalıdır. Çünkü düzenli bir menstruel siklus sağlıklı bir hipotalamus-hipofiz-over aksının olduğu ile ilgili fikir verebilir. Aksi durumda tedavi protokollerinin buna göre belirlenmesi gerekebilir. Dismenore, dispareni gibi rahatsızlıklar ise endometriozis açısından anlamlı olabilmektedir.

2.1.1.5. Alışkanlıkların sorgulanması

Çiftlerde sigara, alkol, uyuşturucu vb. gibi alışkanlıkların sorgulanması çok önemlidir. Bu tarz bağımlılık yapan kötü alışkanlıklar hem kadın hem de erkekte fertilitiyi olumsuz yönde etkilemektedir.

2.1.1.6. Özgeçmiş

Daha önce geçirilmiş operasyon, enfeksiyon (tüberküloz, epididimit vs.) olumsuz yönde etkilenmeye yol açabileceği bilinmektedir. Sistemik hastalıklar da sorgulanmalıdır. Doku perfüzyonunu bozan kronik rahatsızlıklar hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi, infertilite açısından anlamlı olabilmektedir. Hastada muayenede görülen veya son zamanlarda artan kıllanma (hirsütizm), galaktore hipo-hipertiroidi durumlarının da sorgulanması gerekir.

2.1.1.7. İnfertilite tedavileri

Hastanın başvurusunda varsa geçirilmiş tedavileri de sorgulanmalıdır. Daha önceki tedavilerinde hangi ajanların kullanıldığı, hangi dozda kullanıldığı ve overlerin verdiği yanıt, planladığımız tedavi düzenini önemli oranda şekillendirebilir (6).

2.1.1.8. Soygeçmiş

Çiftlerin soygeçmişi sorgulandığında kadının menapoz yaşını öngörmede, endometriozis yatkınlığını olup olmadığını anlamada, erkekte olası tanı konmamış varikozel durumunu ortaya çıkartabilmekte ve açıklanamayan infertilite durumunu aydınlatmaya yardımcı olabilmektedir.

2.1.2. FİZİK MUAYENE

Sistemik muayenede henüz tanı konmamışqu hastalıklara tanı koymak açısından ehemmiyet arz etmektedir.

2.1.2.1. İnspeksiyon- palpasyon

Vücut yapısı ve gelişim şekli, hirsütizm durumu, yüzde ve diğer vücut parçalarında aknelerin varlığı, meme gelişimi, tiroid bezinin boyutları gibi muayenelerle endokrinolojik problemler ortaya konabilmektedir.

2.1.2.2. Jinekolojik muayene

Dış genitalerin gelişimi ve durumu, serviksin yapısı ve pozisyonu, uterusun yerleşimi ve boyutları, herhangi adneksiyel patolojinin varlığı ve pelvis anatomisi hakkında fikir verir.

2.1.3. Laboratuvar tetkikleri

Temel olarak bakılan testler arasında Follikül Stimulan Hormon (FSH), Lüteinize edici Hormon (LH), Estradiol (E2) ve Prolaktin mevcuttur. Bu hormonal tetkiklerin yanı sıra Tiroid Stimulan Hormon (TSH), serbest T4, 17-Hidroksi Progesteron, Dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEA-S), androstenedion, serbest testosteron, İnhibin-B gibi testler kapsamlı endokrinolojik değerlendirme sunmaktadır. Çiftlerden serolojik testler de istenmektedir bu testlerle toxoplazma, rubella, sitomegalovirüs ve herpes (TORCH) enfeksiyonları hakkında bilgi edinilebilir. Aynı zamanda hepatit (Anti-Hbs, Hbs-Ag, Anti-HCV) markerları da geçirilmiş veya aktif enfeksiyon varlığını tespit edilmesine yardımcı olmaktadır.

2.1.4. Ultrasonografi (USG)

Anatomik olarak boyut, yerleşim ek patoloji hakkında bilgi verir. Uterusun boyutları, yerleşim yeri değerlendirilebilir. Herhangi bir lezyon mevcudiyeti ve bulunduğu yer saptanabilir. Myometrium ve endometrium homojenitesi değerlendirilebilir ve herhangi patoloji durumunda (myoma uteri, adenomyozis, endometrial polip vs.) tanı koyabilir ve tedavi planlanabilir.

Ayrıca adneksiyel yapılar değerlendirilebilir. Tek taraflı veya bilateral ovaryen veya paraovaryen patolojiler saptanabilir. Follikül gelişimi, follikül olgunlaşması ve ovulasyon USG ile takip edilebilir.

2.1.5. Histerosalpingografi (HSG)

Histerosalpingografi tubal faktörün ve uterin anomalilerin (müllerian anomaliler) değerlendirilmesinde halen ilk basamak seçenektir. HSG, endometrial patolojileri (endometrial polipler, myomlar, sineşiler vb.), tubaların açıklığını, uzunluğunu, trasesesini, hidrosalpenks gibi patolojileri gösterir. Ayrıca tubal ektaziler veya mukoza patolojileri olası peritoneal adezyonlar hakkında fikir verir. HSG çekimleri sırasında radyopak maddenin tubalardan peritona dağılması fimbrial fonksiyon hakkında maalesef bilgi vermemektedir. Tubalar açık olsa bile fimbrial fonksiyon kaybı olabilmektedir.

HSG çekimi menstruel siklusun 6 – 12. Günleri arasında (folliküler fazda) yapılmalıdır. Çünkü bu folliküler faz döneminde gebelik ihtimali oldukça düşüktür. Mümkünse hasta

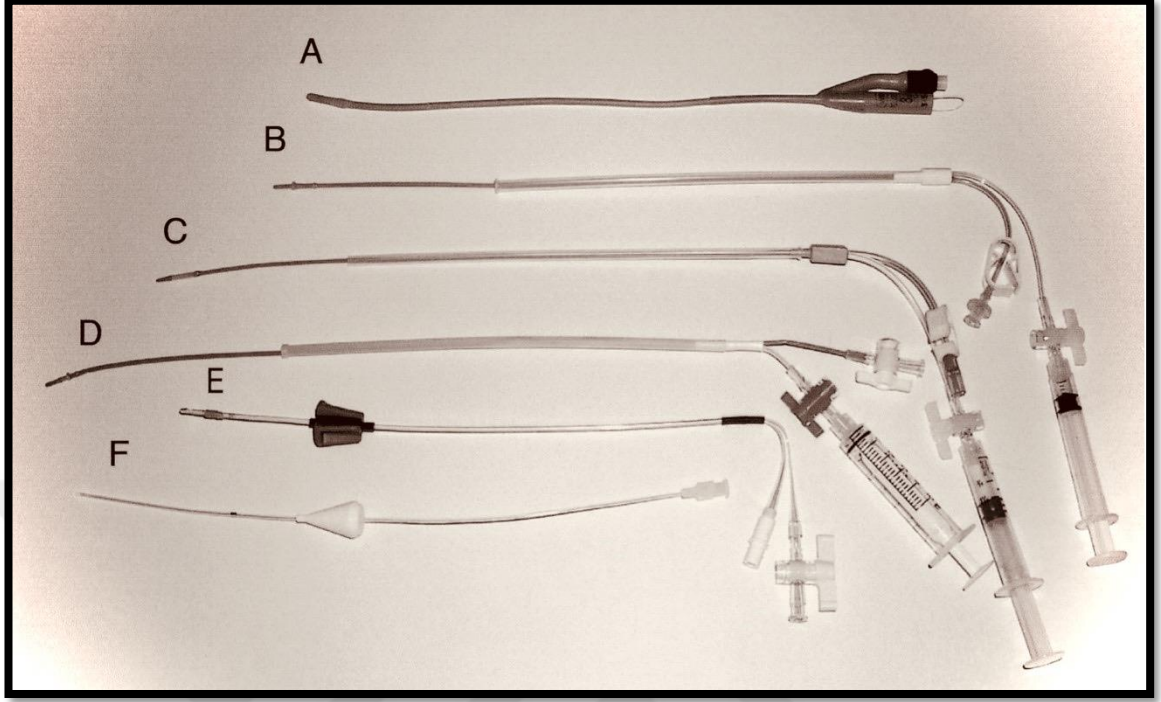
jinekolojik masaya uzandırılır. Eğer mümkün değilse tilt hareketli skopi masasına uzandırılarak da çekim yapılabilir. Hastanın alt ekstremiteleri fleksiyona alınarak jinekolojik pozisyon verilir. Vajinal spekulumu takılmasını takiben vajen ve serviks antiseptik solüsyon ile temizlenir. Serviks vizualize edildikten sonra tenekulum yardımıyla saat 12 veya 6 hizasından tespit edilerek hafif traksiyona alınır. Bu traksiyon işlemi uterin anatomiyi daha iyi anlayabilmek amacıyla yapılır. Serviksten internal os'a doğru rubin kanülü yerleştirilir ve tenekulumla tespit edilir. Radyopak madde (yağda eriyen veya suda eriyen) kanül yardımıyla uterin kaviteye verilir. Radyopak maddenin uterin kaviteyi doldurması ve tubalardan geçip peritona dağılması skopi altında kayıt altına alınır. HSG çekimi sonrası hasta aynı gün taburcu edilir.

Tubal değerlendirme için günümüzde en sık değerlendirme yöntemi olan HSG, tuba ve fimbriaların fonksiyonunu değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. Bizlere silier mobilizasyon hakkında bilgi verememektedir.

2.1.6. Salin-İnfüzyon sonogram (SIS)

Endometrial kavitede patoloji saptandığında veya şüphelenildiğinde transvajinal ultrasound (TV-USG) eşliğinde kaviteye %0,9 'luk serum fizyolojik enjekte edilerek yapılır. Bu işlem esnasında yardımcı ekipmanlar kullanılır. Gauze, No: 8 Fr foley kateter, forseps, enjektör (50cc çam uçlu), spekulum, 50 ml %0,9 SF ve antiseptik solüsyon bunların arasında sayılabilir. Hasta jinekolojik masaya alınarak pozisyon verilir. Servikal eksternal osu visualize edebilmek için spekulum vajene yerleştirilir. Foley kateter servikal internal ostan geçirilerek kaviteye ulaştırılır ve foley cuff 2cc şişirilerek kateter tespit edilir. Spekulum yerine TVUSG probu vajene yerleştirilir ve kateterden 50-100mmHg basınçla distansiyon sağlanarak kavite görünür hale gelir. SIS ofis şartlarında anestezi ihtiyacı olmadan yapılabilir. Uterin patolojilerden septum ve bikornus uteri farkını anlamamıza olanak sağlar. Ancak görüntüleme sırasında biyopsi alma veya tedavi imkanı sağlamaz. SIS'te maliyeti ucuz olmasından ve kolay ulaşılabilir olmasından dolayı foley kateter daha sık kullanılmaktadır, bunun yanında Hysca HSG kateteri, ZUI-2.0 kateter, Goldstein kateter ve PBN Balon HSG kateteri de kullanılmaktadır.

Şekil 1. SIS kateter çeşitleri



A. Foley kateteri; **B.** Hysca Histerosalpinografi kateteri; **C.** Histeroskopi kateter seti;
D. PBN balon Histerosalpinografi kateteri; **E.** ZUI-2.0 kateter; **F.** Goldstein kateter

2.1.7. Laparoskopi(L/S)

Yapılan tetkikler arasında standart olmasa da laparoskopinin yeri yadsınamaz derecede önem arz etmektedir. Laparoskopi ile detaylı bir tubal patoloji ve yer kaplayan uterin lezyon veya lezyonları tespit etmek mümkün olabilmektedir. Hastanın daha önce çekilmiş HSG'sinde herhangi bir tubal proksimal/distal tıkanıklık veya hidrosalphenks durumunu teyit ve tedavi etmede faydalı olabilmektedir. Daha önce HSG'de obstrükte olarak değerlendirilen tuba uterinalar, kornual spazm nedeniyle obstrükte görünüm verdiği kanaatine varılabilmektedir. Laparoskopi sırasında kısaca şunlar değerlendirilebilir;

Peritonun kalınlığı, homojenitesi peritondaki endometriotik odaklar, douglas (rektouterin resesus) boşluğu, tuba uterinaların uzunluğu, varsa king yapmış bölümleri, fimbriaların durumu, over dokusu, kistik yapılar, overlerin hacmi, uterusun boyutları, anomali durumları ve servikal kanül yoluyla verilen metiler mavisinin kromopertubasyonu değerlendirilebilmesine olanak sağlamaktadır.

2.1.8. Histeroskopi

Uterin kavitenin transservikal yol ile endoskopik incelenmesidir. Sıklıkla HSG ve SIS sonrası görülen endometrial patolojilerin kesin tanısını koymak amacıyla yapılır. Diagnostik veya minör cerrahiler (polipektomi, septum rezeksiyonu v.s.) için kullanılabilir. Detaylı bilgi histeroskopinin gelişimi ve tarihçesi ile ilgili genel bilgilerde verilecektir.

2.1.9. Yumurtalık (Over) rezervi

Kadınlarda ilerleyen yaşla korele oositteki yaşlanma, infertilite sebepleri arasında tek başına bile önem arz edebilmektedir. Bu durumda ileri yaşlarda artmış düşük riski ise bir diğer etmendir. Premenopozal dönemde negatif yönde değişikliklerde hızlanma yaşanır, follüküler kayıp artar, mensesin fazlarında; follükülerin fazın kısılması ve luteal faz yetmezliğinin gelişmesi gibi olumsuz durumlar meydana gelir. Bazı hastalar azalmış ovaryen rezerv için risk grubundandır, bu hastalarda fekundite de azalmıştır. Anamnez alınırken düşük over rezerv riski açısından alert olunacak hasta grupları;

- 35 yaş üstündeki hastalar,
- Açıklanamayan infertilitesi olan hastalar
- Aile özgeçmişinde erken menapoz öyküsü olan hastalar
- Tedavide GN kullanımına yanıtının az olması,
- Ovaryen cerrahi öyküsü olan hastalar (özellikle; ooferektomi),
- Kemoterapi veya radyoterapi öyküsü olan hastalar,

olarak sıralanabilir.

Yumurtalık rezervinde azalma, tedavide IVF gerekliliğini ve kullanılan gonadotropin ajanların dozajında yüksek değerler kullanılmasını beraberinde getirmektedir. Buna rağmen ovaryan stimülasyon sonrasında ölçülen E2 seviyeleri daha düşük ve elde edilen oosit sayısı ve kalitesi daha az olmaktadır.

2.1.9.1. Yumurtalık follükül rezervinin değerlendirilmesinde yardımcı testler

- **Bazal FSH değeri:** Siklusun 2-4. Günlerinde alınan FSH'nin 8 IU/ml'nin üstünde olması subfertilite açısından anlamlıdır. Spontan gebelik oranı her 1 IU/ml FSH artışında, %7'ye yakın azalma göstermektedir. Tek yüksek olarak ölçülen FSH değeri (>20 IU/ml) takip eden siklularda prognozu olumsuz etkilemektedir. Fakat FSH değerleri oldukça variabilite göstermektedir ve siklus başına gebelik oranlarını belirlemede sensitivitesi düşüktür. Bundan dolayı infertil çiftlerde yalnızca FSH değeri ile YÜT kararı verilmesinden kaçınılmalıdır.
- **Bazal E2(Estradiol) değeri:** Siklusun 2-4. Günleri arasında alınan estradiol değeri bize antral follikül gelişimi ile ilgili fikir vermektedir. Ovulatuvar fonksiyonu normal olan kadınlarda E2 düzeyi <80 pg/ml olmalıdır. Düşük ovaryen rezervi olan kadınlarda bu değer daha yüksek olarak ölçülebilir. Bunun nedeni artmış ovaryen steroidogeneze bağlı olarak artan FSH ve buna karşılık azalan inhibin B düzeyleridir.
- **Klomifen sitrat değerlendirme testi (CCCT):** Klomifen 100mg/gün menstrüel siklusun 5. ve 9. günleri arasında 5 gün süre ile ağızdan verilerek uygulanır. İşleme başlamadan önce siklusun 3. Gününde ve işlem bitiminde siklusun 10. gününde FSH ve E2 düzeyleri bakılır.10. günde ölçülen FSH <14 IU/L veya D3 ve D10'da ölçülen FSH değerlerinin toplamı <26 IU/L olmalıdır.
- **Serum AMH (AntiMüllerian Hormon):** Sentezlenmesi antral ve preantral folliküllerin granülosa hücrelerinden olmaktadır. Yaşla ters orantılı olarak düzeyleri azalma gösterir. Overdeki oosit sayıları, rezervi hakkında bilgi verse de niteliği hakkında bilgi vermemektedir (7). Diğer yumurtalık rezerv testleri menstrüel siklus bağımlı iken AMH seviyeleri siklustan bağımsızdır (8). Normal AMH referans değerleri: 2-6,8 ng/ml veya 14,28-48,55 pmol/l
- **Serum inhibin B:** Glikoprotein olan inhibinler iki subünitten oluşmaktadır, A ve B olmak üzere. İnhibin A bir polipeptiddir ve luteal fazda salgılanır. İnhibin B ise ovaryan folliküllerin granülosa hücrelerinden sentezlenir. Ayrıca follikül kohortunun boyutu hakkında da fikir verir. İnhibin B seviyeleri düşük ovaryan rezerv ile doğru orantılıdır. İnhibin B bazal seviyesi >45 pg/ml olmalıdır. Bu seviyenin altındaki değerlerde üreme yardımcı teknikleriyle gebelik oranlarının düşük ve tedavi sırasındaki siklusun sonlandırılma riskinin arttığı gösterilmiştir (6). Sağlıklı fertil kadınlarda da düşük sonuç verebilir. Bu yüzden prediktivite oranı

düşüktür. Ancak klomifen sitrat değerlendirme testi ile birlikte kullanıldığında prediktivite oranı artar.

- **Antral follikül sayımı (AFC) TVUSG ile:** Primordiyal follikül sayısı 20w fetüste 8 milyon, doğumda 1-2 milyon, puberteye gelindiğinde 250bin-400bin civarındadır. 37 yaşına gelindiğinde yaklaşık 25bin ve menopozal dönemde <1000 civarındadır. Yaş ile en iyi korelasyon gösteren testtir. (9). Her iki overin antral follikül sayısına transvajinal ultrason ile bakılır. Siklusun 2. - 4. günlerinde ölçülen 2-12mm arasındaki folliküller sayılır. Antral follikül ile bazı parametreler arasında anlamlı istatistiksel korelasyon saptanmıştır. Örneğin; Yaş, ovulasyon indüksiyonu için kullanılan ilaç dozajı, hCG trigger günü ölçülen estradiol seviyesi, elde edilen oosit sayısı (metafazII aşamasındaki oositler), geliştirilebilen follikül sayısı ve gebelik oranları gibi (6,10). AFC PKOS (polikistik over sendromu) olan hastalarda artış göstermektedir. Total 3-6 arasında sayılan düşük AFC IVF'de kötü ovaryan stimülasyon yanıtı hakkında bilgi verirken gebelik başarısı hakkında bilgi vermemektedir.
- **GAST (GnRH analogu stimülasyon testi):** Siklusun 2. Günü GnRH agonisti verilerek siklusun 2. Ve 3. Günlerinde estradiol düzeyleri ölçülür. Eğer E2 seviyesi bazale göre 2 kat veya daha fazla artar ve bu artış devam ederse ovaryan rezervin iyi olduğu düşünülür. Ancak pratikte kullanımı çok yaygın değildir.

2.2. OVULASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

İnfertilite sorunları değerlendirilirken ovulatuvar disfonksiyonun yaklaşık %30-40 oranında rastlandığı görülmektedir. Ovulatuvar faktör, siklus içerisinde ovüle olan follikül ve postovulatuvar luteal fazdan meydana gelir. Hipotalamo-hipofizer aks ile overler arasındaki feedback mekanizması olgunlaşmış oosit için hayati önem arz etmektedir. Bu bahsettiğimiz aks (hipotalamus-hipofiz-over) üzerinde rastgele bir noktada problem meydana gelebilmektedir. Bu sorunu yönetirken doğru tanı koymalı, olabilecek diğer infertilite tanılarını ekarte edilmelidir. Eğer ovülasyon indüksiyon planlanacak ise anovülasyon iyi ele alınmalı ve aksın hangi noktasında problem olduğu ortaya konmalıdır.

2.2.1. Anovülasyon ve anovülasyonun klasifikasyonu

Anovulasyon hastanın folliküllerinde gelişimde bir kusur bulunması veya hiç follikül gelişmemesi durumudur. Ancak kadınların belirli dönemlerinde fizyolojik olarak anovulasyon durumu söz konusudur ve patolojik olarak ele alınmamaktadır.

Fizyolojik anovülasyon dönemleri;

- **Perimenopozal dönem:** Premenopozal dönemde, gonadotropinlere olan duyarlılık azalma gösterir. Overde E2 ve progesteron yapımının bozulduğu postmenopozal dönemde neredeyse hiç follikül yoktur ya da fonksiyonunu kaybetmiştir.
- **Hamilelik:** FSH salınımı baskılanır bu dönemde. Nedeni ise plasental E2 ve progesterondur. Bu iki hormonun plasentadan salgılanması hipotalamus hipofiz aksında negatif feedback etkisi oluşturur.
- **Pre-pubertal dönem:** Bu dönemde gonadotropin yapımı az olduğundan follikül gelişemez ve ovülasyon sağlanamaz.
- **Peri-menarş:** Mensesin başladığı erken dönemlerde pubertal matürasyonun son aşaması olan E2 pozitif feedback mekanizması henüz yeterli seviyeye ulaşmadığından gonadotropin eğrisi meydana gelmeyebilir (11).

Yukarıda bahsedilen durumlar kadınların fizyolojik sınırlar içinde kalarak anovulasyon olması durumudur. Ancak bunların dışında bazı patolojik anovulasyon durumları mevcuttur. Bunun için Dünya Sağlık Örgütü bir sınıflama geliştirmiştir. Bu sınıflama DSÖ tarafından anovulatuvar olguların gonadotropin, estrojen ve prolaktin düzeylerine bakılarak yapılmıştır (12, 13).

Tablo 1. Anovulasyonun Dünya Sağlık Örgütü klasifikasyonu (14)



GRUP	TANIMLAMA	ÖZELLİKLER	ÖRNEKLER
WHO Class I %5-10	Hipogonadotropik-hipogonadal anovulasyon	Bu kadınların serum FSH düzeyleri düşük ya da normale yakın düşüktür ve serum E2 konsantrasyonları düşüktür. Bunun sebebi hipotalamik GnRH sekresyonlarının azalmasına veya hipofiz bezinin GnRH'a yanıtızlarına bağıdır. Hipotalamik amenore diye de adlandırılır.	Kallman sendromu, Sheehan sendromu, Stres veya egzersiz, anoreksiya nervozaya bağılı amenore, hipogonadotropik hipogonadizm,
WHO Class II %70-85	Normogonadotropik normoestrojenik anovulasyon (hipotalamo-hipofizer disfonksiyon)	Bu hastalar normal seviyelerde gonadotropin ve esrojen salgılayabilir. Bununla beraber, siklusun folliküler fazındaki FSH salgısı anormaldir. Bu grup PCOS'lu kadınları da içerir. Özellikle oligomenoresi olanlar ara sıra da olsa ovule olabilmektedir.	Polikistik ovaryen sendromu
WHO Class III %10-30	Hipergonadotropik hipoestrojenik anovulasyon (primler ovaryen yetmezlik)	Birincil sebep prematür ovaryen yetmezlik (erken menopoza bağılı olarak folliküllerin olmayışı) ve ovaryen rezistans. Yüksek gonadotropinler, düşük estrojen	Turner sendromu, prematür/otoimmün ovaryen yetmezlik, KT ve/veya RT'ye bağılı ovaryen hasar.
Hiperprolaktinemi	Hiperprolaktinematik anovulasyon	Ayrı bir kategori; Hiperprolaktinemi gonadotropinleri inhibe eder bundan dolayı da estrojen salgısını. Normal veya azalmış gonadotropinler.	Prolaktinoma, primer hipotiroidizm, KBY

2.2.2. Ovulasyon indüksiyonu

YÜT'nin bilinçli olarak kullanıma girmesi 1950'li yılların sonuna doğru başlamıştır. Modern YÜT'nin ilerlemesiyle birlikte subkütan uygulanabilen gonadotropin içeren rekombinant DNA preparatları ovulasyon indüksiyonunda baş rolü almıştır. Öncesinde sadece oral preparatlar kullanılmaktaydı. Modern halini almadan önceki zamanlarda bazı teknikler kullanılıyordu. Örneğin; E2 ve Progesteron ya da tek başına Progesteron kullanımı sonrasında rebound ovulasyon, cerrahi olarak Wedge rezeksiyon (PKOS olan hastalarda), glikokortikoid kullanımı (sürenal kaynaklı hiperandrojenizm olan hastalarda) gibi, ve bu ovulasyon indüksiyon yöntemleri yalnızca belirli hasta gruplarında uygulanmaktaydı. Ancak yıllar içerisinde YÜT'nin bir parçası haline geldi.

2.2.2.1. Oral preparatlar

Ovulasyon indüksiyonu yapılırken 50 yıl öncesinden itibaren klomifen sitrat nerdeyse tek oral preparat idi ve baş rolü oynuyordu. Oral preparat kullanımında bazı avantajlar ve dezavantajlar mevcuttur.

Avantajlar;

- Maliyetinin düşük olması
- Kolay kullanım sağlaması
- Enjektabl preparatlara oranla daha az yan etki
- Daha kısa süreli kullanım

Dezavantajlar;

- Enjektabl preparatlara kıyasla etkinliğinin az olması
- Antiestrojenik etki (Endometriuma, servikal mukus üzerine ve periferiye)

Klomifen sitrat sonrasında aromataz inhibitörleri de ovulasyon indüksiyonunda oral kullanılan preparatlar olarak kullanıma girmiştir.

Klomifen Sitrat

Kullanımına ilişkin ilk başarılı yayım 60 yıl öncesine 1961 yılına kadar uzanmaktadır. 1961 yılında Robert Greenblatt ve arkadaşları klomifen ile ilk başarılı ovulasyon indüksiyonunu ve elde edilen gebelikleri raporladılar (15,16). Bunca süre kullanımda kalmasına rağmen infertil hastalar üzerindeki hamilelik başarı oranları değişim göstermemektedir. Moleküler yapısı incelendiğinde steroid dışı Trifeniletlen türevi olup

2 izomeri mevcuttur. Zoklomifen ve enklomifen (ana potent olan ve anti-estrojenik etkiye sahip olan izomer).

Klomifen sitratın follikül gelişimi sırasında üretilen E2 hipotalamo-hipofizer aks üzerine negatif feedback etkisi olmaktadır. Klomifen sitrat follikülden salınan endojen E2 ile yarışmaya girerek bu etkiyi baskılamaktadır. Bu yarışma sonucunda estrojen reseptör düzeyi azalır ve yalancı bir tablo meydana gelir. Bu anti-estrojenik etki induksiyonun temelini oluşturmaktadır. Hipotalamusta oluşan yalancı anti-estrojenik tablo neticesinde endojen gonadotropin serbestleştirici hormon serum seviyesi yükselir ve sonuç olarak folliküllerde büyüme ve gelişme başlar. Klomifen sitrat etki mekanizması içerisinde anti-estrojen ve zayıf estrojen etkisi ile mevcut olup bir SERM (selektif estrojen reseptör modülatörü)'dir. Natürel siklus ile klomifen sitrat kullanmış hastaların karşılaştırıldığı çalışmalarda, FSH ve LH düzeylerinin KS kullananlarda daha uzun sürede yüksek kaldığı ortaya konmuştur.

Vücutta artan estrojen seviyeleri feedback mekanizmasını pozitif yönde etkileyerek LH pikine ve ovülasyona yol açar. KS, GİS'ten emilir ve KC'den metabolize olarak feçesle atılmaktadır. KS yarılanma ömrü 5 ila 20 gün arasında değişmekle birlikte izomerleri haftalarca serumda kalabilmektedir.

Kullanım alanları içerisinde DSÖ'nün yaptığı anovulasyon sınıflamasında Sınıf II içine dahil olan hastalarda kullanım başlıca endikasyondur. Bunun yanı sıra açıklanamayan infertilite de endikasyonlar arasında bulunmaktadır. Ancak serum estrojen düzeyleri yetersiz olduğundan Sınıf I ve III'te KS yetersiz kalmaktadır.

YAN ETKİLER

KS tedavisi esnasında istediğimiz sonucu elde etme yolunda ilerlerken bazı istenmeyen etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bunların arasında over kistleri, bulantı, baş ağrısı, kilo artışı gerginlik, abdominal distansiyon, saç dökülmesi, allerjik reaksiyonlar sayılabilir. Ek olarak servikal mukus kalınlaşması ve endometrial çizginin incelmeye gibi durumlar anti-estrojenik yapısından kaynaklanabilir. Bu sonuçlar tedavinin başarısını da olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Yapılan histopatolojik incelemelerde KS kullanan hastalarda alınan kesitler incelendiğinde vakuollü hücrelerin daha sık rastlanır olduğu ve bez içeren yapıların ise seyrekleştiği gözlemlenmiştir. Fakat bu advers etkiler her hastada olmamaktadır bunun sebebinin ise ER (estrojen reseptör) rejenerasyonun kişiye özgü

farklılık göstermesidir. KS başarısı değerlendirildiğinde hamilelik sonuçlarının hasta gruplarıyla ilgili değişiklik gösterdiği görülmektedir. Polikistik over sendrom'lu hastalarda, açıklanamayan infertilitesi olanlara göre daha iyi gebelik sonuçları olduğu bilinmektedir.

KOMBİNE KLOMİFEN SİTRAT UYGULAMALARI

Klinik pratiğimizde bazen tek başına KS kullanımı bize yeterli sonuca ulaştıramayabilmektedir. Bunun için başka preparatlarla kombine edilebilmektedir. Yapılan bu kombinasyon sayesinde gebelik başarı şansı da arttırılabilmektedir. Aynı zamanda bazı kombinasyonlar sayesinde daha maliyetli ve daha komplike tedavilere geçilmeden hastalar için istenen sonuçlar elde edilebilmektedir. Aşağıdaki tabloda geçmişten günümüze kombine KS uygulamaları yer almaktadır.

Tablo 2. Kombine klomifen sitrat uygulamaları

hCG ile kombinasyon	KS kullanımında TVUSG ile takipler sırasında follikül boyutu yeterli seviyeye ulaştığında tek doz olacak şekilde subkütan uygulanır. 5000IU veya 10000IU şeklinde dozaj ayarlanabilir. Klinik pratiğimizde 6500IU'ye eşdeğer 250mcg/0,5ml'lik preparat kullanılmaktadır.
HMG ve hCG ile kombinasyon	Tek başına KS'ye yanıt alınmayan hastalarda uygulanabilir. Bu uygulamada HMG kullanım dozu azalırken tedaviye olan yanıt artmaktadır. Tedavi şemasında KS ilk olarak kullanılır sonrasında tedaviye HMG eklenir. Follikül olgunluğu sağlandıktan sonra hCG ile ovülasyon sağlanır.
Glikokortikoidler ile kombinasyon	Androjenlerin baskılanması amacıyla tek başına KS'ye cevap vermeyen hiperandrojenizmi olan hastalarda uygulanabilir. 5mg prednizolon ya da 0,5mg deksametazon, mensesin folliküler fazında yapılabilir. Tek doz olarak uygulanır.
Bromokriptin ile kombinasyon	Prolaktin seviyeleri normal olan KS yanıtızsız hastalarda kullanılır. Uygulama şekli, günde 5mg bromokriptin 10 gün boyunca KS'ye ek olarak tatbik edilir.
GnRH ile kombinasyon	LH eğrisinde ovülasyonu oluşturmak amacıyla hCG ile replase edilir. Sık uygulanmayan bir protokoldür.
Estrojenler ile kombinasyon	Mensesin 8. Ve 15. Günleri arasında günde 0,625mg- 2,5mg konjuge estrojen kullanılarak uygulanır. KS'nin anti-estrojenik yapısından kurtulmak için yapılır. Fakat süperestrojenik etkinin ovülasyonu baskılayabileceği de dikkate alınmalıdır.

Aromataz inhibitörleri

Aromataz enzimi 2 adet polipeptidten oluşmaktadır ve henüz menopoza girmemiş kadınlarda baskın olarak overden salgılanmaktadır. Bu durum menopoz ile birlikte ağırlığını yağ dokuya kaydırmaktadır. Estrojen metabolizmasında önemli rol oynayan aromataz enzimi mikrozomaldır ve Cyt-P450 içerisinde yer almaktadır. Aromataz'ın testosteron ve andrestenedionu, estron ve E2'ye katalize etme gibi önemli bir rolü de mevcuttur.

Salgılandığı dokular (17);

- Over'in granüloza hücrelerinden
- Meme
- Beyin
- Karaciğer
- Kas dokusu
- Osteoblastlar
- Fibroblastlar
- Plasenta
- Yağ doku

Ovülasyon indüksiyonu yanında klinikte önemli başka kullanım alanları da mevcuttur. Klinik kullanımda en önemli yeri yaklaşık 30 küsür yıldır meme kanseri almaktadır. Bunun dışında endometriozis ve endometrium ca'da da kullanılmaktadır. Aromataz inhibitörlerinin ovulasyon indüksiyonu amacıyla kullanılma endikasyonları arasında; açıklanamayan infertilite, KS rezistans (3 veya daha fazla tedaviye rağmen yanıt alınamayan) hastalar, indüksiyona kötü yanıtı hastalar, üreme yardımcı tekniklerinde destek tedavi amacıyla, fertilizasyonunu kaybetmek istemeyen kanser öyküsü olan hastalar bulunmaktadır.

Tablo 3. Jenerasyonlarına göre aromataz inhibitörleri

1. Jenerasyon	Aminoglutetimid
2. Jenerasyon	Fadrozol ve Formestan
3. Jenerasyon	<i>Nonsteroid</i> ; Letrozol, Anastrozol (reversible inhibisyon) <i>Steroid</i> ; Exemestan (irreversible inhibisyon)

Yaklaşık 30 yıl kadar önce 1. Jenerasyon AI (aromataz inhibitörü) aromataz aktivitesini inhibe etmesi amacıyla bulunmuştur. 1. Jenerasyondan 15 yıl kadar sonra ise 2. Jenerasyon denenmiş ancak aminoglutetimid ve formestan'ın advers etkileri beklenen potent etkilerinin üstüne çıkması sonucu regüler bir klinik uygulama olamamıştır. 3. Jenerasyonun potent etkisi aminoglutetimid'e göre yaklaşık 1000 kat daha fazladır.

Letrozol: Reversible bir AI'dir. Yarılanma ömrü 45-46 saat civarındadır. Anastrozol'e göre granüloza hücrelerine daha spesifiktir. Serum estrogen yoğunluğunu %76-95 azaltır ve aromataz aktivitesine olan negatif etkisi yaklaşık %18'dir (18). DSÖ sınıflamasında Class II olgularında tercih edilmesi uygun olan bir preparattır. Meme kanserinde anastrozol ile birlikte serum estrogen seviyelerini azaltmak için uygulanırlar. Letrozol'ün ovülasyon indüksiyonundaki rolü estrogeni serumda azaltmak üzerinedir. Azalmış estrogen ile inhibe olmuş negatif feedback, GnRH seviyesini artırır. Estrogen, SSS (santral sinir sistemi)'de negatif etkisini azaltarak, aktivin yapımında artış ve sonuç olarak FSH salınımında çok daha fazla artış meydana gelir. Ayrıca granülosit hücrelerinde FSH sensitivitesi de artar. Ek olarak KS ile kombine kullanımı da mevcuttur. Bu kombinasyonun avantajları; estrogen reseptörleri deplasman olmaz, hipotalamo-hipofizer aks intakt kalır, servikal mukus ve endometrium üzerine negatif etki oluşturmaz ve monofoliküler gelişim sağlar. OHSS ve multiple gebelik riski azalır.

Pozoloji: Menstrüel siklusun 3- 7. Günleri arasında 2.5mg/gün olarak kullanılabilir ya da siklusun 3. Günü 20mg tek doz kullanımı mevcuttur. Halen daha birçok yayın ve çalışmada optimum doz ve süre açısından henüz karara varılmış değildir. Bazı yayınlarda 5mg/gün kullanımının gebelik başarısında 2.5mg/gün'e nazaran daha fazla pozitif sonuç olduğunu ortaya koymuş ancak daha yüksek dozların endometrial line'da incelmeye yol açtığı sonucuna varılmıştır.

2001 yılında Mitwally, Casper ve arkadaşlarının yaptığı 12 hastalık bir çalışmada 2.5mg/gün siklusun 3- 7. Günleri arasında KS yanıtız hastalara uygulanmış ve ovülasyon gerçekleşen hastaların %75, ovüle olan hastaların da %25'inde gebelik oluşmuş (19).

Elnashar ve arkadaşlarının 2006 de yayınladığı bir çalışmada; KS dirençli 44 hastada, 2,5mg/gün letrozol, siklusun 3. Ve 7. Günleri arasında kullanılmış. Ovülasyon oranı %54,6 olarak elde edilmiş. Ovülasyon gerçekleşen hastaların %25'inde gebelik elde edilmiş (20).

Yine KS dirençli açıklanamayan infertilitesi olan 12 hastalık bir çalışmada %75 ovülasyon elde edilmiş. Ovülasyon gerçekleşen hastalarda %10 oranında gebelik elde edilmiştir (21).

Uzun dönem yan etki sonuçları arasında konjenital anomaliler klinisyenlerin dikkate aldığı ve önemsedığı nokta haline gelmiştir. Bu nedenle yaklaşık 50 yıldır kullanılan KS

güvenilir kullanım aralığı sunmaktadır. Buna rağmen KS'ye göre daha güncel kullanımda olan AI'ler için gerekli detaylı çalışmalar henüz yoktur. Konjenital anomali konusunda hatta daha detaylı olarak kardiyak anomali açısından yayınlanmış tek çalışma Montreal'de 2005 yılında ASRM'nin yaptığı oturumda paylaşılmıştır. AI'lerinin konjenital anomali sıklığının artmış olduğunu söyleyen başka bir çalışma henüz yoktur.

Tablo 4. Klomifen sitrat ile aromataz inhibitörleri arasındaki farklar

	Klomifen Sitrat	Aromataz İnhibitörü
Estrojen reseptörü	Birleşir	Birleşmez
Endometrial kalınlık	Azalabilir	Fark etmez
Yarılanma süresi	Uzun	Kısa
Estradiol seviyeleri	Artar	Azalar

2.2.2.2. Gonadotropinler ile ovülasyon indüksiyonu

Ovülasyon indüksiyonunda oral preparatlara yanıt alınamaması üzerine genelde 2. Seçenek olarak başvuru alanlardır. Klomifen sitrata nazaran daha yakın zamanda kullanıma girmiş olmasına karşın günümüz düzenli klinik uygulamasında yerini almıştır. Hipofiz bezinin genital sistem üzerinde etkin olduğu yaklaşık 110 yıl önce 1909 yılında köpeklerde yapılan deney sonucunda anlaşılmıştır. Yapılan çalışmada hipofiz bezi parsiyel olarak eksize edilmiş, erişkin olanlarda genital atrofi ve genç olanlarda ikincil seks karakterlerinin gelişmemesi sonucu elde edilmiştir (22). Bu bilgiler ve gelişmeler ışığında yapılan araştırmalar sonucunda gonadotropinler ile yapılan ovülasyon indüksiyonu sonrası bildirilen ilk gebelik 1962 yılında olmuştur. Gemzell ve ark. (1958) ve Borth ve ark. (1961), insan hipofizinden elde edilen veya postmenopozal kadınların idrarından elde edilen gonadotropinlerle olan potent ovülasyon stimülasyonunu tariflediler. Lunenfeld ve ark., postmenopozal kadınların idrarından u-hMG (Human Menopozal Gonadotropin) elde etmişlerdir. Bu elde edilen hMG 75 IU LH (Lüteinize eden Hormon) ve 75 IU FSH (Follikül Stimüle eden Hormon) ihtiva etmektedir. LH eğrisi

için ise hCG (500 IU, 1500IU veya 5000 IU) kullanılmaktadır. Kullanılan bu preparatların dışında yalnızca FSH içeren, saf preparatlar mevcuttur. Bunların içeriğinde LH miktarı 0,1 IU'den daha azdır. İlerleyen teknolojik laboratuvar gelişmeler sayesinde highly-purified üriner FSH (uFSH-HP) elde edilmiştir. Bu özel olarak pürifiye edilmiş preparat 0,001 IU LH ve <%1 protein (mg protein başına 9000 IU FSH) içermektedir. Son yıllarda ortaya çıkan rekombinant teknolojisi üzerine yapılan araştırmalar sayesinde antijenik proteinlerden arındırılmış (mg protein başına >10000 IU FSH) preparatlar elde edilmiştir. Hastalar gonadotropinlerin kullanılmaya başlandığı yıllarda serum E2 seviyeleriyle veya TVUSG ile takip edilemiyordu, bunun yerine bi-manuel değerlendirme ve servikal mukus kullanılıyordu. Teknolojik yetersizliklerin oluşturduğu dezavantajlar neticesinde klinisyenler artmış OHSS riski ile karşı karşıya kalmaktaydı (23). Günümüzde halen daha OHSS riski azımsanamayacak seviyelerdedir, bununla beraber bu yan etki günümüz imkanları ile öngörülebilir hale gelmiştir.

Gonadotropinlerin ovülasyon indüksiyonu amacıyla kullanım endikasyonları;

- **Hipogonadotropik hipogonadizm:** Bu hasta grubunda FSH ve E2 düşüklüğü mevcuttur. Anovulasyon görülen hastaların %5- 10'unda rastlanır (24). Bazı çalışmalarda bu hasta grubunda Oİ öncesinde estrojen ve progesteron desteğinin gonadotropin cevabını iyileştirdiğini savunmaktadır. KS ve benzeri preparat kullanımı hipotalamus – hipofiz – over aks'ının işleyişinin bozuk olmasından dolayı önerilmemektedir. Anamnezin önemi bu hasta gruplarında vurgulanmaktadır, eğer hasta ağır egzersiz yapan ya da yoğun stres yükü altında çalışan bir birey ise ona göre değerlendirilip herşeyden önce gerekli değişiklikler yapılmalıdır ve tedavi kararı bu yönde verilmelidir.
- **PKOS:** DSÖ'nün sınıflamasında grup II'de yer alan hasta grubudur. Gonadotropinlerin öncesinde KS denemesi önerilmektedir. İnfertil hastaların %70-85'ine anovulasyon eşlik etmektedir. PKOS tanısı Rotterdam kriterleri kullanarak konulmaktadır. (25). Serum E2 düzeyi normal olup LH/FSH oranı normal veya LH lehine yükselmiş olabilmektedir. Yine bu hasta grubunda da anamnezin iyi alınması ve hastanın bir bütün olarak değerlendirilmesi tedavi başarısında önem arz etmektedir çünkü anovulatuvar hasta grubunda obezite, insülin direnci ve hatta Tip

II DM insidansı artmaktadır. Olası bir gebelik durumunda kontrolsüz seyreden serum glukozu istenmeyen fetal anomalilere hatta intra uterin fetal ölümlere yol açabilir.

- **Klomifen rezistans anovulasyon:** PKOS tanısı almış hastaların yaklaşık %25 gibi bir grupta KS ile Oİ'ü sağlanamamaktadır. LH/FSH oranı artmış hastalarda bu direnç daha fazla olabilmektedir. Oİ sağlanması açısından gonadotropin kullanımını daha uygundur.
- **Açıklanamayan infertilite:** Herhangi bir altta yatan patoloji ortaya konulamayan özellikli bir hasta grubudur (26). Oral ajanlar ilk basamak tedavi olarak kullanılsa da gonadotropinlerin gebelik başarı şansını arttırmada daha önde olduğu çalışmalar mevcuttur. Bu hasta grubunda herhangi bir jinekolojik, endokrinolojik vs. patoloji saptanmaması dolayısıyla artan dozda gonadotropin kullanımına yol açmaktadır ve bu durumda multiple gebelik oranında artış oluşmaktadır. (Daha detaylı olarak ilerleyen bölümlerde bahsedilecektir).
- **Endometriozis:** İnfertil hastalar değerlendirilirken endometriozisli hastalar özellikli bir grupta yer alır çünkü bu hastalarda medikal tedavinin yanına cerrahi yaklaşım da eklenerek birlikte harmanlanmalıdır. Endometriozisin tanısında altın standart laparoskopidir (27). Ancak bu her endometriozis düşünülen hastada cerrahi girişim uygulanacağı anlamına gelmez. Bundan dolayı hafif ve orta dereceli endometriozisli hastalarda medikal yaklaşım ön planda kalarak Oİ yapılmalıdır.

2.3. ERKEK (MALE) FAKTÖRÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

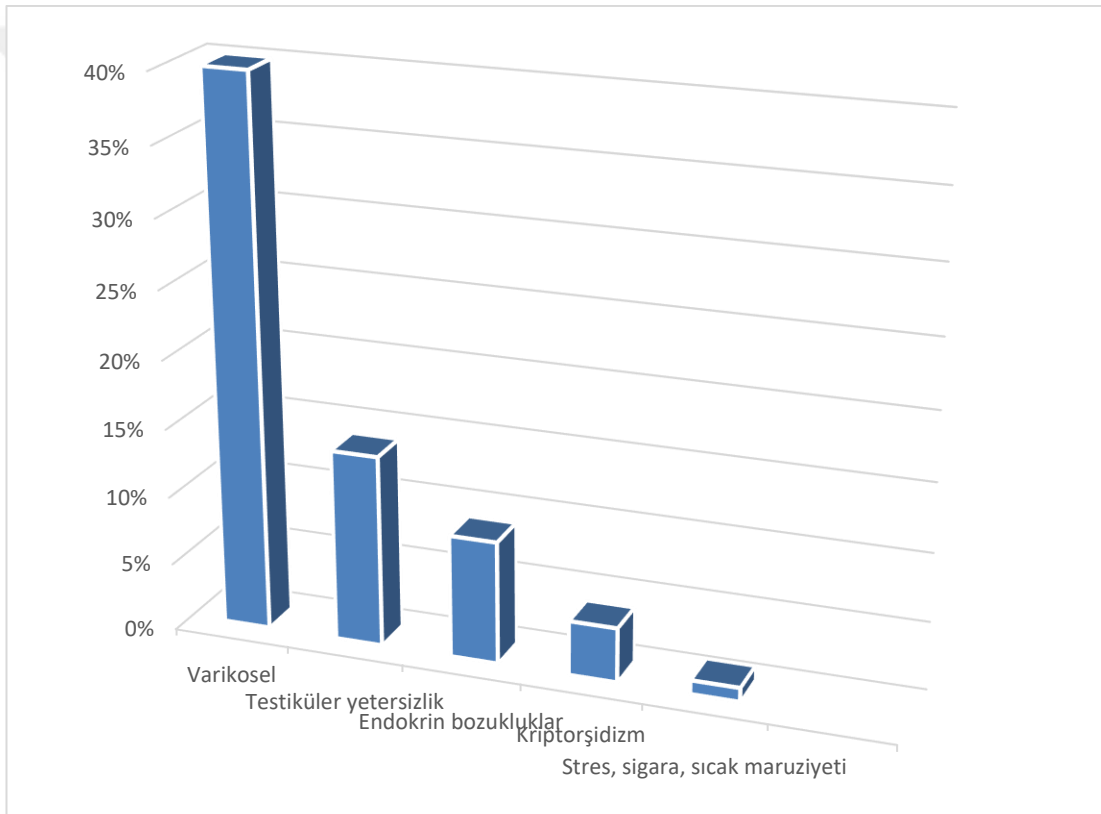
İnfertil çiftler değerlendirilirken kadın tek başına değerlendirilmemelidir. Erkek faktörü infertilite değerlendirilmesinin ayrılmaz ve öncelik gerektiren bir parçasıdır. Bununla beraber bu değerlendirme kolay ve maliyet açısından ucuzdur. Erkek faktörün ortaya konmasında en sık kullanılan ve en sık uygulanan testlerden birisi spermogramdır. Bunun yanında gerekli görülürse aşağıdaki testler de yapılabilmektedir;

- Spermatozoa fertilizasyon kapasite testleri
- Antisperm antikor (ASA) serumdan veya plazmadan ölçümü
- Postkoital test

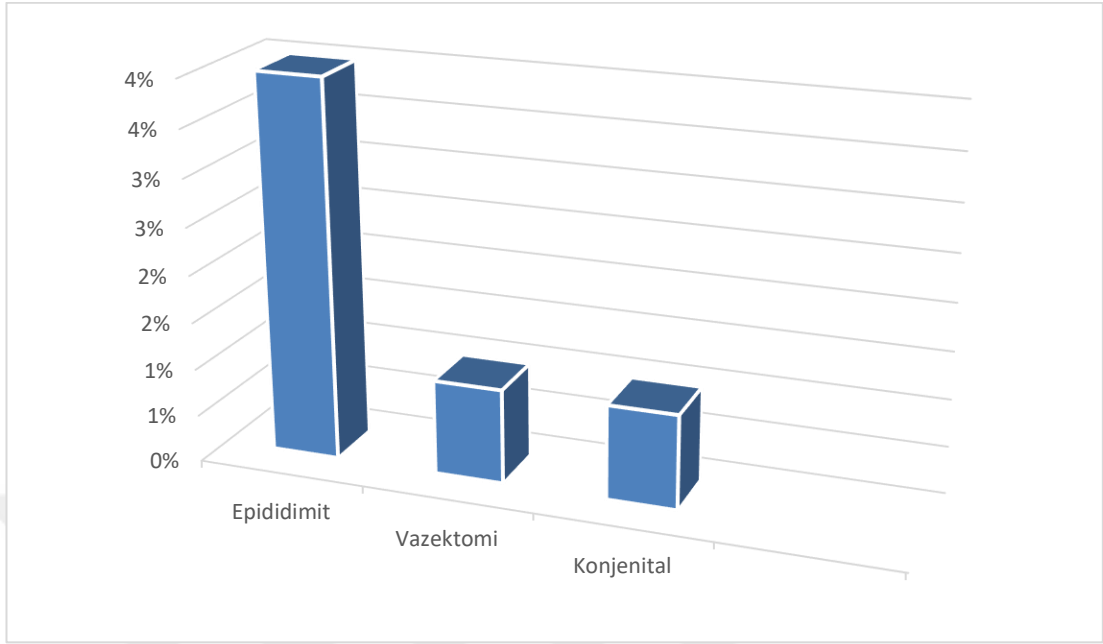
- MannoZ floresan testi
- Hemizona testi

Bunların yanı sıra rutin olarak kullanılsa da DNA hasarının tespiti için kullanılan testler mevcuttur. Bunları; Sperm kromatin parçalanma testi (SCT), tek hücre jel elektroforez testi (COMET), terminal uç deoksinükleotit transferaz etiketleme testi (TUNEL), sperm kromatin yapı testi (SCSA) olarak sıralayabiliriz (28). Erkeklerde infertiliteye yol açabilecek nedenler grafiklerde gösterilmiştir.

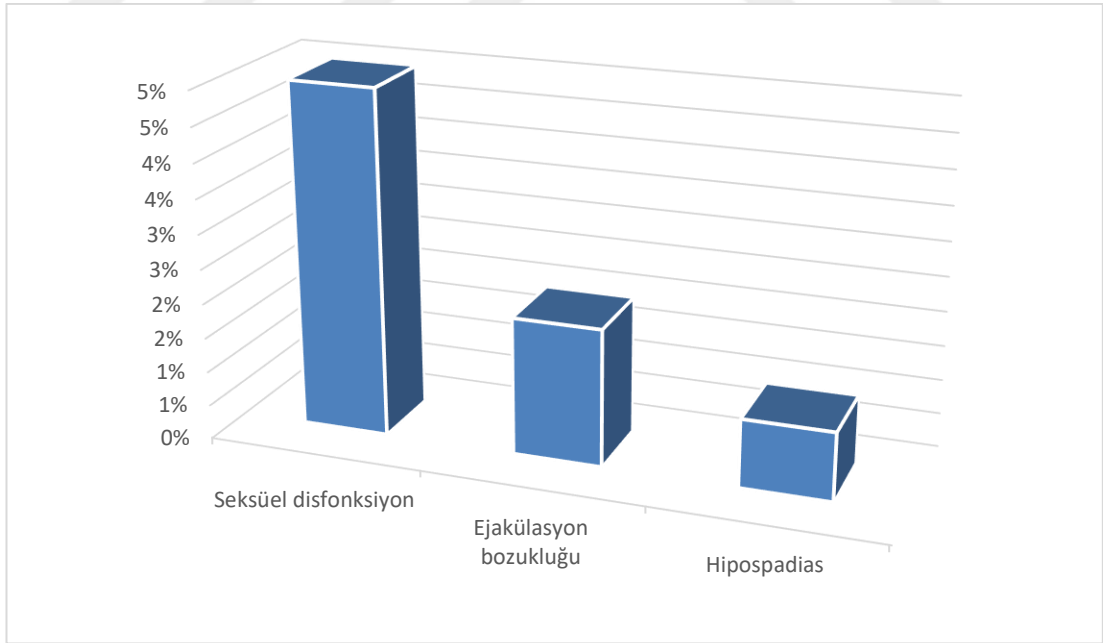
Grafik 3. Sperm yapımında azalmaya yol açan nedenler



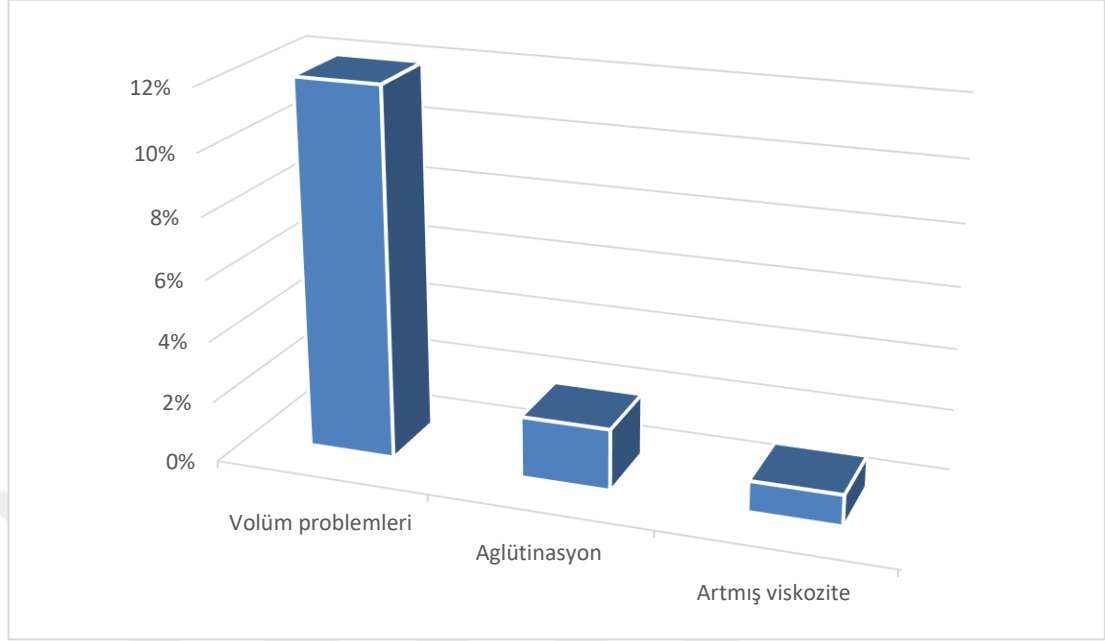
Grafik 4. Obstrükte duktal kanala yol açan nedenler



Grafik 5. Boşaltımdan kaynaklı problemler



Grafik 6. Semen bozuklukları



Erkeklerde infertiliteye yol açtığı bilinen nedenlerin yüzde dağılımı grafiklerdeki gibidir. Bunlara ek olarak idiopatik olarak düşünülen nedenler ise erkek infertilitesinin %5'ini oluşturmaktadır.

2.3.1. Spermiogram

Çiftler değerlendirildiğinde ortaya konulan problemin nerdeyse %50'ye yakını erkek faktörden kaynaklanmaktadır. Bundan dolayı erkek faktörün değerlendirilmesi öncelikli olmalıdır. Spermiyogram ise bunu değerlendirmede en basit olan tekniktir. Sperm örneği alınmadan önce cinsel perhiz uygulanır bu süre tercihen 2-5 gündür. Sperm örneğinin Üroloji hekimi tarafından değerlendirmesi gerekir.

Spermiogram sonucunda kullanılan başlıca terminolojik terimler;

- Normospermi: Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) referans aralığında olan normal değerlerdeki sperm örneği.
- Oligospermi: Sperm sayısında azlık (<15milyon/ml)
- Astenospermi: Progresif hareketli spermin az olması (<%32)
- Nekrospermi: Tüm spermatozoaların ölü olarak bulunmasıdır. Hareketsiz spermlerden ayırt edebilmek adına vitalite testi yapılmalıdır.

- Teratozoospermi: Sperm morfolojisinin normalden az olması (<%4).
- Azospermi: Ejakulatta spermatozoa mevcudiyetinin olmaması.
- Aspermi: Ejakülatta hiç semen olmamasıdır.

Tablo 5. DSÖ'nün 2010 yılında yayınladığı semen analizi referans alt değerler

Hacim	1,5-5,0 ml
pH	>7.2
Viskosite	<3 (0-4 arasında derecelendirilir)
Sperm konsantrasyonu	>20 milyon/ml
Total sperm sayısı	>40 milyon/ejekülata
Motilite yüzdesi	>%50
İleri hareket	>2 (0-4 arasında) derece 0-1: progresif olmayan derece 2: yavaş derece 3-4: hızlı hareket eden)
Normal morfoloji	>%14 Normal
Yuvarlak hücre	<5 milyon/ml
Sperm aglütinasyonu	<2 (0-3 arasında)

(World Health Organization: Laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed. Geneva: WHO Press, 2010)

Tablo 6. Fertil erkeklerde DSÖ'ne göre 5. – 95. persentil en düşük referans güvenlik aralığı

Hacim (ml)	1.5 (1.4-1.7)
Total sperm sayısı (10⁶)	39 (33-46)
Sperm konsantrasyonu (10⁶ / ml)	15 (12-16)
Total hareket (PR+NP, %)	40 (38-42)
Progresif hareket (PR, %)	32 (31-34)
Canlı sperm (Vitalte, %)	58 (55-63)
Normal sperm morfolojisi (%)	4 (3.0-4.0)
pH	>7.2
Peroksidaz-pozitif lökosit (10⁶ per ml)	<1.0
MAR testi (%)	<50
Immunobead testi (%)	<50
Semen Zn (µmol/ejakülat)	>2.4
Fruktoz (semen) (µmol/ejakülat)	>13
Nötral glukozidaz (semen) (mU/ejakülat)	>20

2.3.2. Erkek faktör değerlendirilirken fertilitiyi olumsuz etkileyen ilaçlar

- Sperm kalitesini bozanlar; sigara, alkol, kokain, kafein.
- Erektile disfonksiyona yol açan ilaçlar; metokloropamid, beta blokerler ve diüretikler (Tiazid grubu)
- Hipofiz bezinde supresyona yol açanlar; GnRH analogları ve testosteronlar
- Spermatogenezde bozulma yapanlar; kolşisin, KT ajanları, nitrofurantoin, metotreksat ve sulfasalazin,
- Ejakulasyonu bozanlar; antidepressanlar, fenotazinler ve alfa blokerler,
- Antiandrojenik etkisi olanlar; spironolaktonlar ve simetidin.

2.4. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

Açıklanamayan infertilite tanısı standart fertilitte araştırmaları kullanılarak yaygın infertilite nedenleri hariç tutulduktan sonra yapılabilir. Altta yatan herhangi bir patolojik neden bulunamamış çiftlerde düzenli cinsel ilişkiye rağmen, 35 yaş altındaki çiftlerde en az 12 ay, 35 yaş üstündeki çiftlerde en az 6 ay gebelik elde edilememesi açıklanamayan infertilite olarak kabul edilir. Standart bir doğurganlık değerlendirmesinin infertil çiftlerin yaklaşık %15 ila %30'unda bir anormallik tespit edemeyeceği tahmin edilmektedir. Açıklanamayan infertilite araştırmasında temel infertilite faktörlerinin araştırılması için yapılması gereken testlerden bazıları şunlardır; Semen analizi (Spermiogram), yumurtlama fonksiyonu, normal uterus boşluğu ve bilateral tubal açıklığın kanıtıdır. Geçmişte tanı ayrıca “pozitif” postkoital test (servikal faktöre bağlı infertiliteyi dışlamak için) ve endometriyal biyopsi gerektiriyordu (luteal faz eksikliğini dışlamak için), ancak artık testlerin geçersiz olduğu kanıtlandı. Bu testler gebelikle korelasyon gösterdikleri için seçilmiştir.

2.4.1. Açıklanamayan infertilitede olası sebepler

Açıklanamayan infertilite olguları spontan aylık fekundite hızları düşük olgulardır (%1,3-4,1), 32 yaşın üzerinde ve infertilite süresi 3 yıl ve üzerinde primer infertil hastalarda aylık fekundite ve tedavisiz gebelik şansı azalmaktadır.

Bu olgularda dikkati çeken olası sebepleri řu şekilde ifade edebiliriz; Spermiyogram tahlilinde normalin alt sınırında hareket ve konsantrasyon veya standart laboratuvar tahlilleri ile saptanamayan sperm veya oosit fonksiyon bozuklukları (Örneğin; prematüre zona sertleşmesi, mitokondriyal disfonksiyon v.b.), sperm ve oosit transportunda bozukluklar veya servikal faktörler, şüpheli geçirilmiş veya tanı konulamamış enfeksiyonlar, azalmış endometrial perfüzyon, embriyonun implantasyon başarısızlığı, peritoneal makrofaj aktivitesinin bozulması, luteal faz anormalliklerdir (29).

2.4.2. Tedavi yöntemleri

Tedavi yöntemleri nedenden çok fertilitte oranlarını ampirik olarak arttırmaya yöneliktir. Açıklanamayan infertilitede tedavi alternatifleri en temelden başlar. Önce yaşam değişikliği önerilir; sigara alışkanlığını bırakmak, kilo vermek, koital aktivite sıklığını arttırmak vs. gibi sonrasında veya beraberinde aşağıdaki yöntemlere başvurulur.

- 1) Ekspektan yaklaşım
- 2) Oral kullanılan ajanlar (Klomifen sitrat, aromataz inhibitörleri) (Tek başına veya IUI ile birlikte)
- 3) Enjektabil ajanlar (Gonadotropinler) (Tek başına veya IUI ile birlikte)
- 4) İn-utero inseminasyon (Tek başına veya ovulasyon indüksiyonu ile birlikte)
- 5) İn-vitro fertilizasyon

Açıklanamayan infertilite insidansı, infertil popülasyonda tanı kriterlerine bağlı olarak %10 ila 30 arasında değişmektedir (30,31).

Açıklanamayan infertilitede ve hafif male subfertilitede gebelik oranları (32,33,34,35,36)

- Ekspektan yaklaşım: %2- 4
- İn-utero inseminasyon (IUI): %2- 4
- Klomifen sitrat (Ampirik): %2- 4
- Gonadotropin (Ampirik): %5- 7
- Klomifen sitrat ve IUI: %5- 10
- Gonadotropin ve IUI: %7- 10
- İn-vitro fertilizasyon: %25- 45

Ekspektan yaklaşım: Açıklanamayan infertilitesi olan hastalar tedavisiz izlenirse her ay %1-3'ü gebe kalabilir (37 farquar). Bu yöntemde kadının yaşı önem arz etmektedir (<32). 37 yaşın üzerinde ay gebelik oranı %1'in altına düşmektedir.

Klomifen sitrat (CC): Özellikle oligoanovulasyon veya anovulasyonda etkinliği tek başına gösterilmiştir. Mensesin 4.-7. günleri arasında 50mg veya 100mg oral yolla 5 gün süre ile alınır. Daha sonra 1 hafta süre ile mensesin 10. gününden itibaren zamanlanmış cinsel ilişki önerilir. Maliyeti düşük bir yöntem olması avantaj sağlasa da klomifen sitrat plasebo karşılaştırmasında fekundabilitenin artmadığı bildirilmiştir (38).

Klomifen sitrat ve IUI: İnseminasyon öncesi yapılan sperm yıkama işleminde spermi konsantre etme, prostoglandinlerden arındırma ve transportu kolaylaştırma gibi yararlar gösterilmiştir. Mensesin 4.-7. Günleri arasında 50mg veya 100mg oral yolla 5 gün süre ile alınır. Yapılan transvajinal ultrasonografi takiplerinde follikül büyüklüğü 17-20mm'ye ulaştığında human koryonik gonadotropin (hCG) 5.000 – 10.000 IU intramuskuler veya subkütan olarak uygulanır. Bu işlemden 32-36 saat sonrasında yıkanmış spermler ile IUI gerçekleştirilir.

Aromataz inhibitörleri: Açıklanamayan infertilite olgularında yapılan bir çalışmada klomifen sitrat ve letrozol karşılaştırılmıştır. Fertilite ve gebelik oranlarında farklılık olmazken klinik gebelik oranları letrozolde daha yüksek olarak bildirilmiştir (39). Oral preparatların kullanım sıklığı YÜT'in gelişmesiyle ve infertil çiftlerin gün geçtikçe daha fazla YÜT'ne başvurması nedeniyle önemini yitirmeye başlamış gibi bir tablo çizmektedir. Fakat artan IVF uygulamaları korele olarak artan maliyet anlamına gelmektedir. Maliyetin artmasıyla birlikte çiftler için kümülatif bir hale bürünerek tedavi uyumunda ciddi sıkıntılar doğurabilmekte ve tedavinin elde edilme ihtimali azalmaktadır.

Gonadotropin ve IUI: Gonadotropinlerin, IUI ile kullanımı tek başına kullanımından daha etkili olduğu gösterilmiştir (40). Ovaryan hiperstimulasyon sendromu (OHSS) ve multiple gebelik en önemli komplikasyonlarıdır. Tek başına gonadotropin ve gonadotropin/IUI tedavilerini karşılaştıran birçok prospektif çalışma mevcuttur. Bilgi havuzunda gonadotropin/IUI kullanan 231 çift ve yalnızca gonadotropin kullanan 246 çift karşılaştırılmış ve çalışmalar gonadotropin/IUI kullanımının çift başına yalnızca gonadotropin kullanımına göre daha yüksek gebelik oranları olduğunu göstermiştir (40)(Veltman-Verhulst et al. 2016)(Veltman-Verhulst et al. 2016)(Veltman-Verhulst et al. 2016)

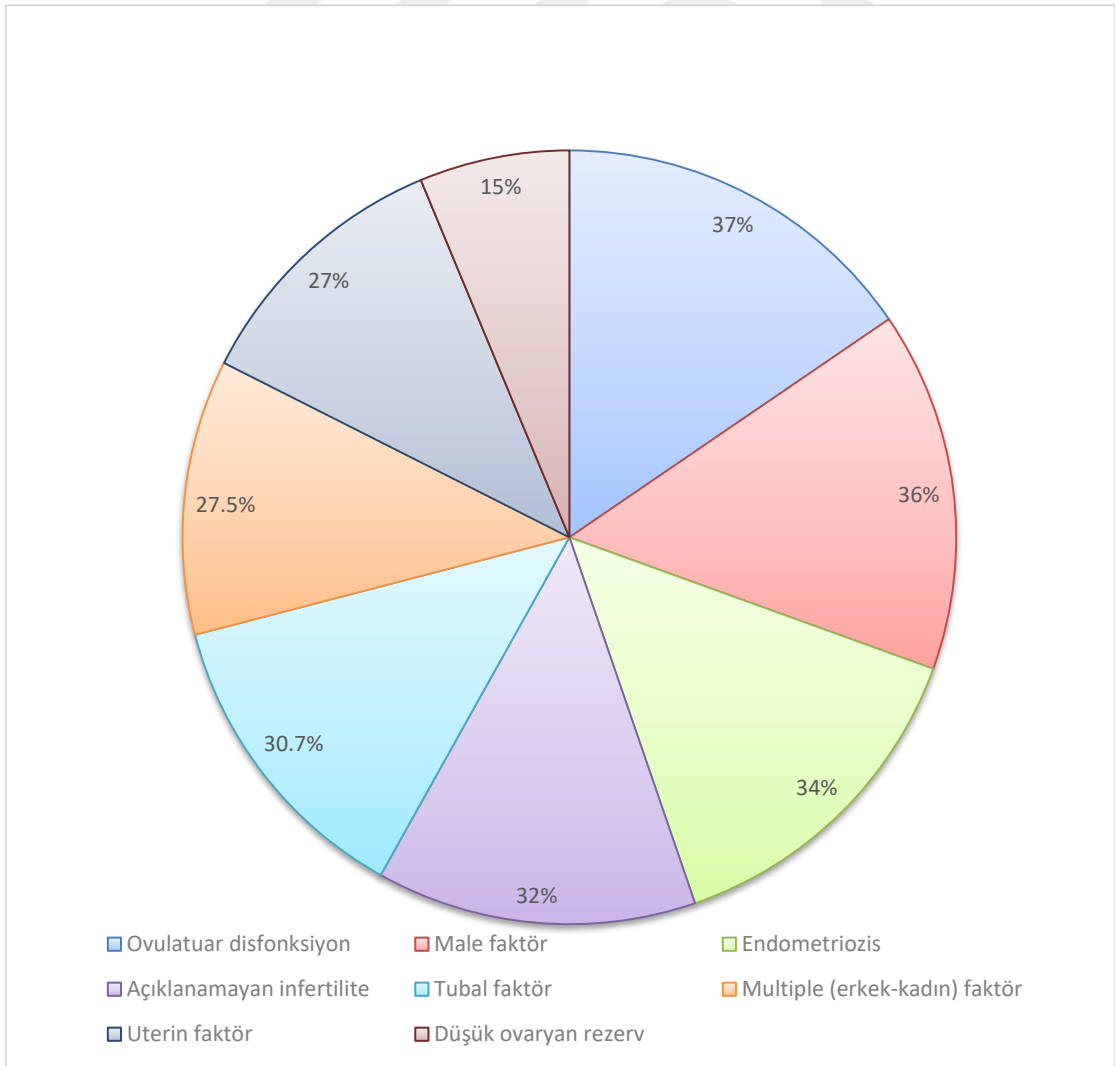
İn-vitro fertilizasyon (IVF): Kadının yaşı YÜT başarısında en önemli faktörlerden biridir. Beklendiği gibi tüm tedavi seçeneklerinde kadının yaşının artmasıyla başarı şansı progresif olarak azalmaktadır. Açıklanamayan infertiliteye sahip çiftler arasında IVF tedavisi bazıları için tercih edilen, diğerleri için ise son çare olmaktadır. Her iki durumda da IVF açıklanamayan infertilitesi olan çiftler için en etkili tedavi yöntem olarak kabul edilmektedir. YÜT ile tedavi gören hastaların yaklaşık %12'ni açıklanamayan infertilitesi olan hastalar oluşturmaktadır. YÜT'te gamet intrafallopian transfer (GIFT),

intrasitoplasmic sperm enjeksiyonu (ICSI), Zigot intrafallopian transfer (ZIFT) ve İn-vitro fertilizasyon (IVF) yapılabilmektedir.

IVF uygulanan çiftlerde siklus başına canlı doğum oranları

- **Ovulatuvar disfonksiyon** **%37**
- **Male faktör** **%36**
- **Endometriozis** **%34**
- **Açıklanamayan infertilite** **%32**
- **Tubal faktör** **%30,7**
- **Çoklu (erkek-kadın) faktörler** **%27,5**
- **Uterin faktör** **%27**
- **Düşük ovaryan rezerv** **%15**

Grafik 7. IVF uygulanan çiftlerde siklus başına canlı doğum oranlarının dağılımı



2.4.3. Ovülasyon indüksiyonu (ampirik) ve in-utero inseminasyon (IUI)

İlk olarak, açıklanamayan infertilite tedavisinde klomifen sitrat veya letrozol ile ovülasyon indüksiyonu ile IUI kombinasyonu planlanır. Eğer gebelik elde etmede başarısız olunursa 3 veya 4 siklus sonra gonadotropinlere geçilerek tedaviye devam edilir.

2.4.3.1 IUI endikasyonları:

- Koital problemi olan çiftler
- Eretil disfonksiyon
- Açıklanamayan infertilite
- Hafif derece endometriozis
- Hafif male faktör
- Oligoanovulasyon
- Servikal faktör

2.4.3.2. IUI kontrendikasyonları

- Aktif servisit
- Servikal atrezi
- Endometrit
- Bilateral tubal obstrüksiyon
- Ciddi oligospermi

2.4.3.3. İnseminasyon başarısında etkisi olan faktörler

İnseminasyon başarısını etkileyen birden fazla faktör vardır. Bunlar arasında hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, infertilite tanısı, ovulasyon indüksiyonunda kullanılan tedavinin şekli ve dozu, luteal destek ihtiyacı, sperm parametreleri, inseminasyon metodları ve teknik zamanlama sayılabilir.

2.4.4. Açıklanamayan infertilitede tedavi protokolünün belirlenmesi

Açıklanamayan infertilitesi olan hastaların tedavi seçimlerine bakacak olursak hastalar basitten komplekse doğru yol alırken aynı zamanda düşük maliyetli ve etkin olanı tercih etme eğilimindedir. Ancak günümüzde hem etkin hem basit hem de ucuz bir tedavi seçeneği maalesef bulunmamaktadır. Ampirik olarak KS tedavisi ilk basamak tedavisi anovülasyonu olan kadınların çoğuna etkin olarak önerilmektedirken, açıklanamayan infertilitesi olan kadınlara önerilmemektedir. Hatta siklik fekdite, KS ve ZCT kombinasyonunda ekspektan yaklaşıma oranla artmamaktadır. Yine ekspektan yaklaşıma oranla, KS ve IUI kombinasyonunda çiftlerde siklik fekdite artmaktadır. KS'in yan etkileri genel olarak hafif seyretmektedir ve tolere edilebilmektedir. KS tedavisinin yan etkisi olarak ana risk çoğul gebelik insidansının artmasıdır (41). Açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde tedavi kararı verilirken uygun olan başlangıç tedavisi, çiftin klinisyenlerinin uygun gördüğü ve onaylanmış oral preparatlar ile yapılan ovülasyon indüksiyonu ile birlikte IUI olmalıdır. İleri yaşlardaki açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda en iyi sonuç için beklenmeden IVF tedavisi uygulanmalıdır (41,42).

2013 yılında yayınlanan bir çalışmada açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda ovaryan stimülasyon yaparken KS, letrozole gibi oral preparatlar önerilmemekte hatta tek başlarına kullanımda gebelik veya canlı doğum ihtimalini arttırmadığını söylemektedir. Burada yapılan çalışmada herhangi bir patoloji saptanmayan çiftlere toplamda 2 yıl düzenli korunmasız ilişkide bulunmaları, sonrasında eğer gebelik elde edilmezse doğrudan IVF tedavilerine başvurmaları önerilmektedir (48).

İngiltere'de NICE kılavuzundan sonra 2014 yılında yapılan geri bildirimde; klinisyenlerin %16'sı 1. Basamak tedavi olarak IVF'yi tercih edeceklerini, %27'si NICE kılavuzuna göre tedavi protokollerini düzenleyeceklerini, %30'u ise kanıt düzeyi daha yüksek çalışmalar yapıncaya kadar herhangi bir değişiklik yapmayacaklarını bildirdiler (49).

IUI tedavisi daha ucuz ve daha zahmetsiz olmasına rağmen, infertilite için en etkin tedavi IVF'dir. Ancak halen daha günümüzdeki tedavilerin maliyetini, protokollerini, genel etkinliğini değerlendirmek için yönetim çalışmalarına ihtiyaç vardır (50). Halen daha birçok klinisyen açıklanamayan infertilitede öncelikli tedavi olarak oral preparatları ampirik kullanmaktadır.

2.6. HİSTEROSKOPI

2.6.1. Histeroskopinin tarihçesi

Histeroskopi kelimesi grekçeden gelmektedir. Hystero-histero: uterus-rahim ve skopō: görmek, görüntülemek, kökeninden gelmektedir. Histeroskopi serviksten doğruca uterin kaviteye bakmayı ve değerlendirmeyi sağlayan bir tekniktir. Histeroskopi uygulamalarından önce uterusu değerlendirmek için kullanılan standart prosedür histerosalpingografi ile birlikte dilatasyon küretaj uygulamasıydı. (44,45). 1805 yılında ilk olarak Philipp Bozzini yaşayan bir denek üzerinde üretradan içeri görüntüleme yaptı ve bu günümüz modern endoskopik cerrahiye kadar gelişen endoskopik ile başlangıcı oldu.

İlk başarılı histeroskopi 1869 yılında Pantaleoni tarafından yapılmıştır. 12mm çapında bir tüp kullanılmıştır Pantaleoni tarafından. Tüpü kaviteye koymuş ve iç bükey yansıtıcı ile uterusun içini gözlemlemiştir. Pantaleoni bu uygulamayı medikal tedaviye dirençli postmenopozal 60 yaşında bir hastaya uygulamış ve polipoid yapıda multiple oluşumlara rastlamış ve gümüş nitrat ile koterize etmişti. O dönemde yapılan histeroskopinin dezavantajları vardı; Uterus merceğ mesafesi çok kısaydı ve görüntü netliği kan ve mukus benzeri salgılar ile sürekli bozulmaktaydı.

İnternal ışık ve lens sistemi olan sistoskop ile endometrial kaviteyi inceleyen Charles David bu işlemi 1908 yılında gerçekleştirdi. David eğer optik kaviteye serviks dilatasyonu sonrasında kaviteyi travmatize etmeden yerleştirilirse oluşan kanamanın daha az olacağını keşfetti. Charles David'in farklı büyüklükte, uzunlukta ve çapta histeroskopi aletleri mevcuttu. Dönemin hekimleri mayi veya hava kullanmayı istemiyorlardı çünkü uterin kavitede olan olası patolojilerin tubalardan batına yayılmasından korkuyorlardı. Sıvı akışı içeren yeni bir histeroskopi aleti 1914 yılında Alfred Heinberg tarafından yapıldı.

Histeroskopinin dönüm noktası 1925 yılında Dr. I. C. Rubin tarafından gerçekleştirildi. Rubin sabit basınçla uterusu insufle eden, CO2 kullanılan bir sistem geliştirdi. CO2 absorpsiyonu peritondan hızlı olması nedeniyle tercih edilmişti. Hatta ek bir kanal yapısı kullanarak biyopsi materyalinin de alınabileceğini ortaya koydu.

Genel anestezi uygulaması altında histeroskopiye Rubin ile aynı senelerde Dr. Harold F. Seymour gerçekleştirdi. Endometrial biyopsi uygulamasını ise 1927 senesinde ilk olarak Mikolicz Radecki kayıt altına almıştır ve tubal ostiumları, koterizasyon kullanarak sterilizasyon girişimlerinde bulunmuştur. Ancak histeroskopik sterilizasyonu 1934 senesinde ilk Dickinson raporlayarak kayıt altına almıştır. Histeroskopi görüntülemesinde 1934 senesinde ilk görüntüyü kayıt altına alan Cari Schroeder olmuştur. Schroeder intrauterin kavitede basınç oluşturabilmek için yüksekliği kullanmıştır. 25-30 mmHg basınç elde edebilmek için 650mm yükseklikten, 35mmHg basınç elde edebilmek için ise 950mm yükseklikten sıvı akışını sağlayarak bu verileri elde etmiştir. Yine tuba uterinler aracılığı ile peritoneal dağılımını sağlamak için 55mmHg basıncı yenmesi gerektiğini keşfetmiştir. 1949 senesinde Norment bu sisteme intrauterin balon ekleyerek geliştirmeyi amaçlamış ancak etkili olamamıştır. Vulmiere, Fourestier ve Glader fiberoptik soğuk ışık sistemini histeroskopide kullanarak devrim niteliğinde gelişme kaydettiler. 1966 senesinde gebelerde diagnostik olarak histeroskopiye Aguero, Lopez ve Aure kullanmıştır. Menken 1968 senesinde luriscol %4 (Polivinilpirolidon) K90 kullanmıştır ve uterin kaviteyi genişletmek için kullanılan viskozitesi yoğun ilk solüsyondur.

Von Midulicz, Radecka ve Freund, yıkama sisteminde ayrılmış kanallarda giriş ve çıkış olarak salini kullandı. Edstrom ve Ternstrom 1970 senesinde yüksek viskozitesinden ve kanla karışmamasından dolayı distansiyon medium olarak %32'lik Dekstran 70 kullandı. Yine 70'li yıllarda uterin distansiyon amacıyla H. J. Lindemann CO2 kullanımından bahsetmiştir ve uterin kaviteyi gözlemleyebilmek ancak 200 mmHg basınçla olabileceğini aktarmıştır.

Bu gelişmelere son şeklini veren, 80'li yılların başlarında 4mm'lik skopi cihazını diagnostik kılıf içine yerleştirip, CO2 distansiyon mediumunu kaviteye vererek görüntü sağlayan ve mikro-histeroskopiye geliştiren Fransız Jacques Hamou olmuştur.

2.6.2. Histeroskopi enstrümanları

Endometrial kavitenin görüntülenebilmesi için distansiyonun sağlanması gerekmektedir, bunun için sıvı mediumlar ve gazlar distansiyonda yardımcı olmaktadır. Bu sıvı ve gazları kaviteye ileten, aspire eden ve görüntülemeyi sağlayan yardımcı ekipmanlar histeroskopinin temel sistemlerini oluşturmaktadır. Bu sistem şunlardan oluşmaktadır; teleskop, metal kılıf sistemi (histeroskop), rezektoskop (operatif histeroskopi), gas

insuflator, sıvı iletim ve aspirasyon sistemi, ışık kaynağı ve kablosu, kamera ve monitörler.

2.6.2.1. Histeroskoplar

Histeroskopide kullanılan aletler çözünürlük ve çap olarak farklılıklar içermektedir. Skopiler içinde Hopkins sistemine göre kurulanlar rijit olanlardır (Optical Principle of the endoscope. In Bercy Endoscopy. Appleton New York, Hopkins HH., 1976). Işık kapasitesini kaybetmeden elde edilen optimal görüntü performansı için skopi boyutu sınırı 4mm'dir. Histeroskop terminal lens yol gösteren çelik kısmı meydana getirmekte ve göz merceği barındırmaktadır. Birçok kullanılan lens panoramik görünümü 60 ila 90 derece aralığında sağlamaktadır genişletici ortam kaynaklı olarak (Optical Principle of the endoscope. In diagnostic and operative hysteroscopy Gardner FM, 1989). Skopinin 0° olması için dış lens histeroskopinin merkezinde olmalı uzun aks boyunca. Bu durumda histeroskopi kendi eksenini etrafında tam tur (360°) çevrilse bile görüntü değişmez. Bazen de daha geniş görüntü elde etmek için rotasyonu kullanmak gerekebilmektedir, bunu için lens skopinin ekseninden 12°, 25° veya 30°'ye set edilir.

2.6.2.1.1 Diagnostik histeroskopiler

Endoservikal kanaldan servikal dilatasyon ihtiyacı kalmadan kaviteye ulaşabilmektedir. İlk olarak Corson tarafından ortaya konmuştur. Bu histeroskopi 3mm çapındadır ve 30° ön arka görüntü sağlamaktadır. Büyütme oranı 80 kata kadar çıkmaktadır. Diagnostik amaçlı kullanılan ofis histeroskopiler endometrial kaviteye ulaşıldığında 30°'ye sahip teleskop orta hatta tutulur 180°'lik hareketlerle kavite değerlendirilir.

Rijit histeroskoplar

Geniş açıya sahip (30°-180°) ve yüksek çözünürlükte cihazlardır. 4 ila 6mm'lik metal kılıf içerisinde 3 ila 4mm'lik teleskoptan oluşan endoskoplardır. Daha önce de bahsedildiği gibi 3mm'lik teleskopu olan histeroskoplar dilatasyon ihtiyacı içermez bu avantajının yanında virgo hastalarda da kullanım olanağı sunmaktadır. Yıllar içerisinde elde edilen gelişmeler neticesinde gaz kullanılan sistemlerin yerini sıvı mediumlar almıştır. Bu sıvı sistemler uterin kavitenin basıncının sabit bir seviyede kalması sağlamakta. Sıvı kullanılan sistemlerde çift kanal yapısı olmakta ve bunun yanı sıra giriş ve çıkış kanallarından ayrı olarak ek bir kanal yapısı mevcuttur. Bu bahsedilen kanal, operasyon

esnasında histeroskopi makası ve grasper aletlerinin geçişi için kullanılır. Farklı aıdaki histeroskoplarda 30°'ye sahip olanlar rotasyon ile tubal ostiumlar daha rahat görüntülenirken, 180°'ye sahip olan teleskoplarda geniş görüntüye sahip olmasına rağmen tubal ostiumlar daha zor incelenmektedir.



Fleksible histeroskoplar

Çapları genellikle 3.3mm olup dilatasyon işlemi gerekmemektedir. Görüntüleme alanları rijit histeroskopiler oranla daha fazladır. Uterus yan duvarları, fallopian tüplerin intramural parçalarının ve uterotubal bileşkenin görüntülenmesini sağlar. İntrauterin kavitede 120° ila 160° arasında hareket kabiliyeti mevcuttur. Aynı zamanda hasta konforu açısından da avantaj sağlar hem ağrı hem de servikal adaptasyon nedeniyle. Fleksible histeroskoplar manevra kabiliyetinin yüksek olması herhangi intrakaviter patolojinin daha detaylı incelenmesini ve de örnek alınmasını sağlar. Ancak dezavantajları da vardır. Bunların içerisinde yüksek maliyet ve görüntü kalitesinin rijit skopilerden kötü olması sayılabilir.

Mikrohisteroskoplar

CO2 veya düşük yoğunluktaki sıvıların kullanıldığı 3mm çaplı veya daha düşük çaplı, mikroskop imaj elde ederler büyütebilme nitelikleri sayesinde. Tabii ince olmalarının olumsuz yanı mikroskopik imajların değerlendirilmesinin güç olmasıdır.

2.6.2.1.2. Operatif histeroskoplar

7mm (çalışma kılıfı ile birlikte) boyutundadır ve rijit bir enstrüman (3mm) içerisinden geçebilmektedir. 0° ve 30° lensleri mevcuttur. Mercek operatif kanala sağ açılıdır. İşlem öncesinde servikal dilatasyon gerektirir. Ofis histeroskopilere göre daha geniş çapa sahip olduklarından myoma uteri gibi lezyonların eksizyonunda avantaj sağlar. Ancak myoma uterilerin yerleşim yerine göre yapılan Avrupa Histeroskopi Cemiyeti'nin (ESH) yaptığı sınıflandırmada; Tip0, Tip 1 ve Tip 2 gruplarındaki myomlara uygulanabilir (51). Operatif histeroskopi fertilitte istemiyle başvuran septumların eksizyonunda da yaygın olarak kullanılabilir.

2.6.2.2 Işık sistemleri

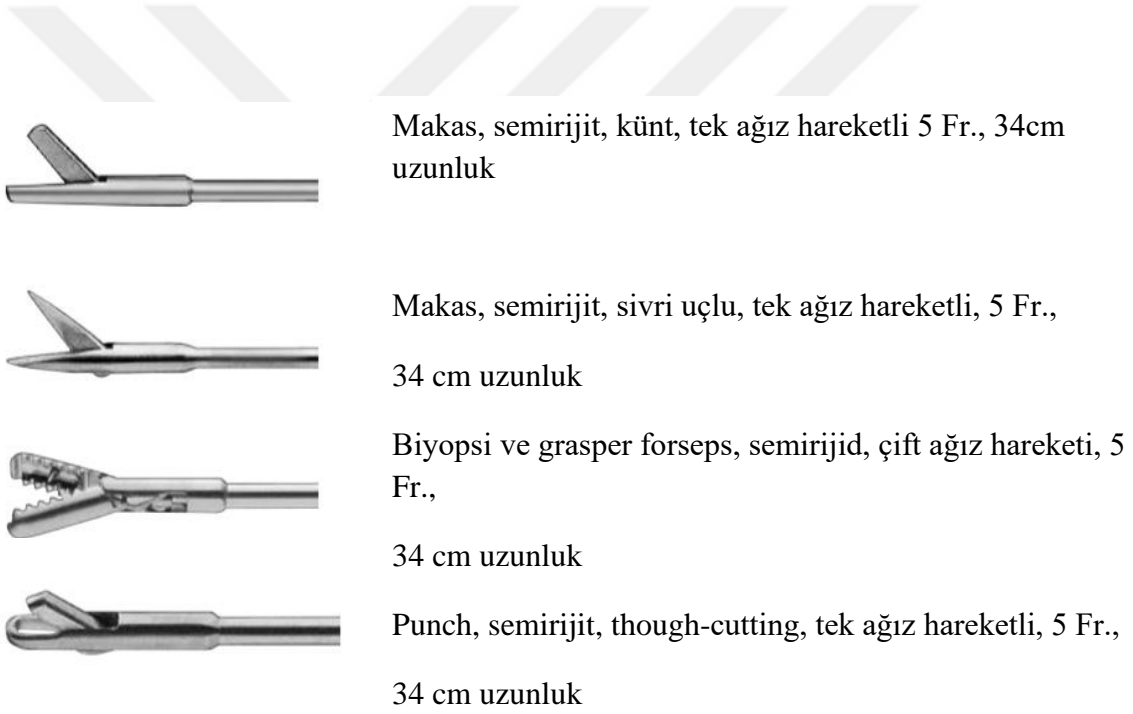
Kamera kullanımı için yeterli olmasa da 50 watt'lık halojen 3400K° renkli ısı veren bir sistem histeroskopi için kafidir. Eğer video sistemi kullanılacaksa Tungsten halojen 250 watt lamba tercih edilmelidir çünkü intrauterin kavite kırmızı refle vermektir. Lamba tercihleri göz önünde bulundururken operatif işlem gerekliliği de göz ardı edilmemelidir. Bunun için Xenon 300Watt hava lambası en uygun olanıdır. Işık transferi, ışık kaynağına ve histeroskopa takılan fiberoptik kablo ile yapılır. 180cm'lik bir fiberoptik kablo uygun

olacaktır. Kablonun sterilizasyonu için gaz ihtiva eden sterilizasyon ajanları kullanılmalıdır.

2.6.2.3. Yardımcı ekipmanlar

Ofis histeroskopi esnasında kavitede USG’de tanı konulamayan lezyonlar gözle görülebilir, bu lezyonlardan tanısal amaçlı biyopsi almak için bazı yardımcı enstrümanlar kullanılabilir. Enstrümanlar içerisinde makas, forseps, punch biyopsi forseps ve grasper sayılabilir.

Şekil 2. Yardımcı histeroskopi ekipmanları (Karl Storz kataloğundan alınmıştır)



2.6.2.4. Histeroskopide kullanılan sıvı mediumlar

Histeroskopi esnasında farklı ihtiyaçlara göre kullanılan birçok sıvı medium bulunmaktadır. Başlıca sıvı mediumlar %1,5 Glisin (komplikasyonları hemoliz, hiponatremi ve amonyemidir), %3 Sorbitol (komplikasyonları sıvı yüklenmesi, elektrolit ve glukoz imbalasıdır), %5 Mannitol (komplikasyonları kristalizasyondur), %70 – 32 Dekstran (komplikasyonları akciğer ödemi ve tıkanma olabilmektedir), %5 Dekstran (komplikasyonu karamelizasyondur) ve %0,9’luk serum fizyolojiktir.

2.6.3 Histeroskopi endikasyonları

- İntrauterin yabancı madde varlığında, (yabancı maddelerin ve kayıp RİA'ların tespitinde tanı amaçlı, RİA, kayıp RİA parçalarının veya yabancı cisimlerin gözlemlenerek çıkarılmasında tedavi amaçlı kullanılabilir)
- Anormal uterin kanamalarda, (premenopozal ve postmenopozal kanamalarda tanı amacıyla kullanılabilir, tedavi amacıyla endometrial polip eksizyonu, ablasyon, submüköz myomektomi ve endometrial örnekleme yapılabilir)
- Tekrarlayan gebelik kayıplarında ve infertilitede (uterin kavitenin adhezyonlarını değerlendirmede, Müllerian anomalilerin tespitinde ve HSG'de tespit edilen patolojilerin direk bakı ile değerlendirilmesinde tanı amacıyla, Müllerian anomalilerde rezeksiyon nedeniyle ve endometrial adezyolizis yapmak için tedavi amacıyla kullanılabilir) uygulanabilir. (46, 47)

2.6.4. Histeroskopide Kontrendikasyonlar

- Aktif PID varlığında,
- Gebelik (relatif kontrendikedir, keşfedildiği yıllarda ilk kullanım alanlarında gebelik sırasında da kullanılmıştır, günümüzde pek tercih edilmemektedir)
- Servikal veya endometrial malignansi varlığında,
- Abondan uterin kanamalarda,
- Yakın zamanda geçirilmiş uterin perforasyon varlığında,
- Histeroskopi esnasında kullanılan mayi'yi tolere edemeyecek düzeyde kalp ve damar hastalıkları ve sistemik hastalıklar

2.6.5. Komplikasyonlar

- Kanama
- Servikal yaralanma veya sekonder yabancı pasaj oluşumu
- Enfeksiyon
- Uterin perforasyon (farkedilmediğinde beraberinde komşu organ yaralanması)

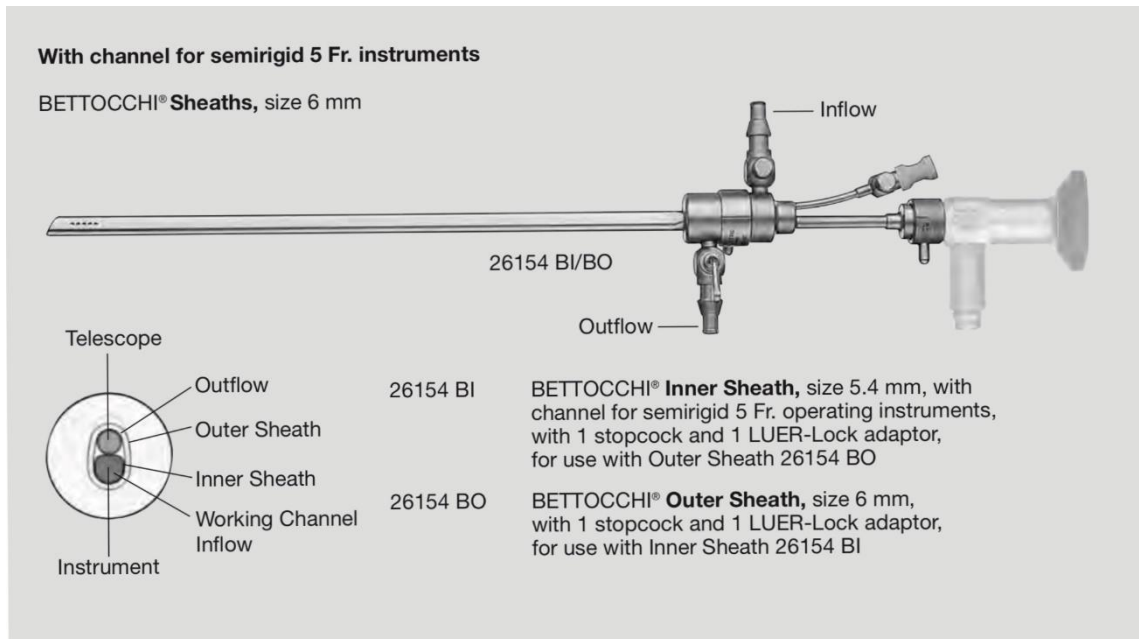
- Hiponatremik ensefalopati
- Kardiyovasküler (asistoli, aritmi)
- Hiperkarbi
- Asidozis
- Gaz (CO₂) ve sıvı embolisi
- Allerjik reaksiyonlar (özellikle dextran kullanımında)



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümü infertilite polikliniğine 01.01.2015 ve 01.01.2018 tarihleri arasında çocuk istemi ile başvuran başvuran hastalar arasından açıklanamayan infertilite tanısı alıp ofis histeroskopi yapılmış 157 kadın dahil edildi. Çalışmaya katılan kadınların özgeçmiş, infertilite süresi, folliküler fazda çekilen HSG, TVUSG ile endometriyal kalınlık, endometriyal düzen, uterin homojenitesi, overlerin durumu follikül sayıları, yer kaplayan lezyon, laboratuvar tetkikleri gibi klinik bilgilerine SEAH veritabanındaki epikrizlerden ve muayene dosyalarından ulaşıldı. Bu çalışmada retrospektif olarak, açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda yapılan ofis histeroskopinin gebelik sonuçlarıyla olan ilgisini ve aynı zamanda infertiliteye yol açabilecek, standart testlerle saptanamayan diğer patolojileri ortaya koymayı amaçladık. Ofis histeroskopi yapılan hastalarda işlem menstrüel kanama sonrasında adet 6. – 12. günleri arasında uygulandı. Kullanılan histeroskopi; çalışma kanallı, iç kılıfı 5,4mm, dış kılıfı 6 mm çapında ve 30° açılı görüntü sağlayan, bipolar H/S (Karl-Storz, BETTOCCHI Endoskope) sistemidir. Hastalarda spekulum, tenekulum veya buji dilatatör uygulanmaksızın intrauterin kaviteye ulaşıldı. Sırasıyla ektoservikal kanal, endoservikal kanal, uterin kavite ve bilateral tubal ostiumlar %0,9 SF ile 25-35 mmHg basınç altında değerlendirildi.

Şekil 3. Kliniğimizde kullanılan histeroskopi modeli ve özellikleri (Karl Storz kataloğundan alınmıştır)



Hastaların demografik (kilo, boy, yaş, VKİ, ek hastalık, gravida, parite, yaşayan çocuk, abortus, ektopik gebelik, küretaj, kimyasal gebelik, infertilite süresi, endometriozis, önceki tedavileri gibi) verileri, menstrüel siklusun 2-4. günü bazal hormon değerleri, 21. Günündeki progesteron değeri, eşlerinin spermiyogram sonuçları dosyalarından ulaşılarak kayıt altına alındı.

Açıklanamayan infertilite tanısı alan bu hastalarda, 18-39 yaş arasında, ovülasyonu düzenli olan, en az unilateral tubal geçişi histerosalpingografide mevcut olan, herhangi bir uterin anomali veya fertilitiyi engelleyecek yer kaplayıcı lezyonu olmayan kadınlar ve TPMSS 10 milyon'un üzerinde spermiogram sonucu olan çiftler dahil edildi.

Endokrinolojik (Hiperprolaktinemi, aktif TFT bozuklukları vs gibi) problemi olan hastalar, HSG'de bilateral tubal patolojisi, şiddetli endometriozis tanısı olan, özellikler kavite ile ilişkili 1cm'den büyük myomu olan, majör uterin cerrahisi olan, PKOS tanısı alan, evre III-IV endometriozisi olan, POF tanısı almış olan, kromozomal anomalisi olan ve 39 yaşın üzerinde olan hastalar ve TPMSS'i 10 milyonun altında olan çiftler çalışmaya dahil edilmedi.

ASRM (American Society for Reproductive Medicine)'nin pratik komitesinin yayınladığı rehberine göre semen analizi, ovülasyonun değerlendirilmesi, eğer gerekli ise over rezerv testleri ve laparoskopiyi içeren standart infertilite değerlendirilmesi normal olarak sonuçlanırsa klinisyenler tarafından açıklanamayan infertilite taraması konulmaktadır (78).

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarda, tercihen menstrüel siklusun 2. – 4. günleri arasında alınan basal hormon tahlilleri (FSH, LH, E2), VKİ hesaplamaları, ofis histeroskopi sonrasındaki patoloji sonuçları, gebelik başlangıç tarihleri, gebelik oluşma şekli ve sonuçları, H/S endikasyonları ve sonuçları kayıt altına alındı.

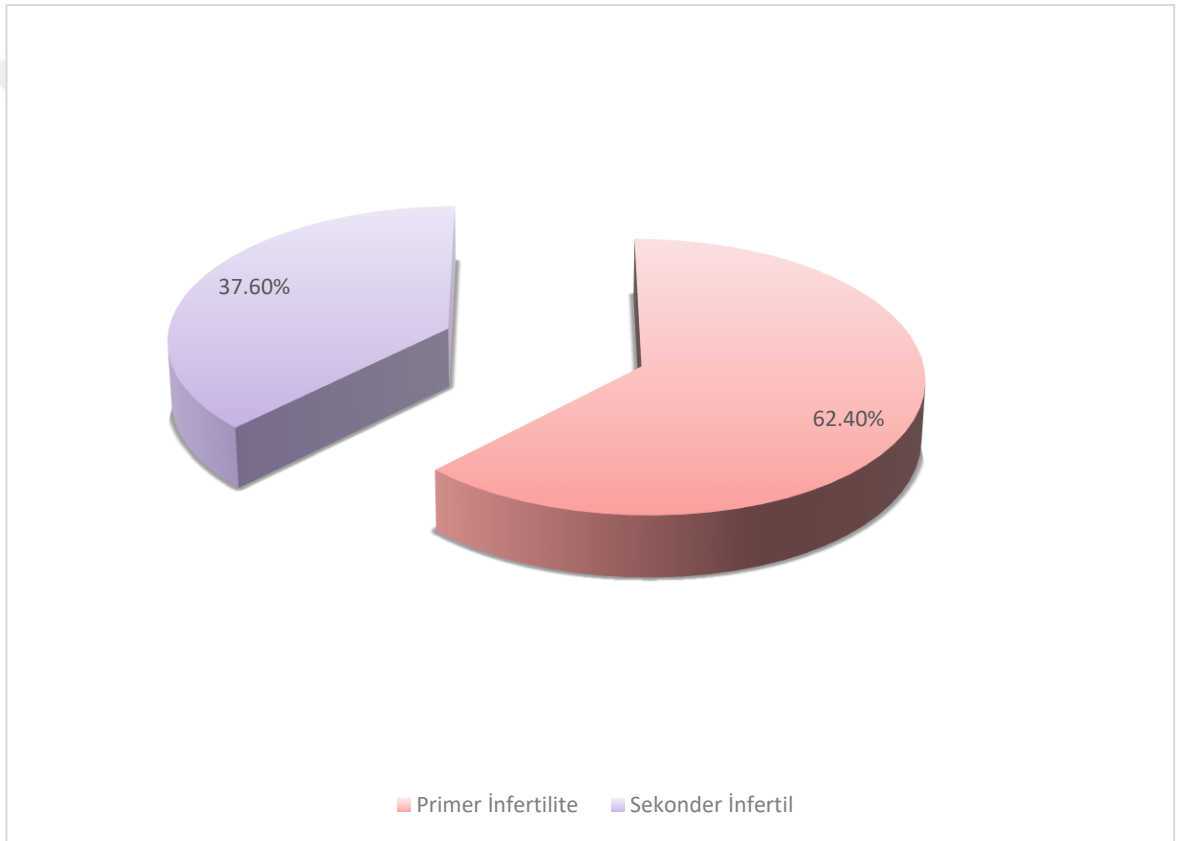
İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student-t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test ve Fisher-Freeman-Halton exact test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma 01.01.2015 – 01.01.2018 tarihleri arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yaşları 18 ile 39 arasında değişmekte olan, ortalama $31,17 \pm 4,90$ yaş olan toplam 157 olgu ile yapılmıştır. Çalışmaya alınan olguların %31,8 (n=50) 2015; %33,2'i (n=52) 2016 yılında ve %35'i (n=55) 2017 yılında başvuru yapmıştır. Açıklanamayan infertilite nedeniyle ofis histeroskopi yapılan hastaların % 62,4'ü primer infertil (n= 98), %37,6'sı sekonder infertildi (n= 59).

Grafik 8. Hastaların infertilite tiplerine göre dağılımı



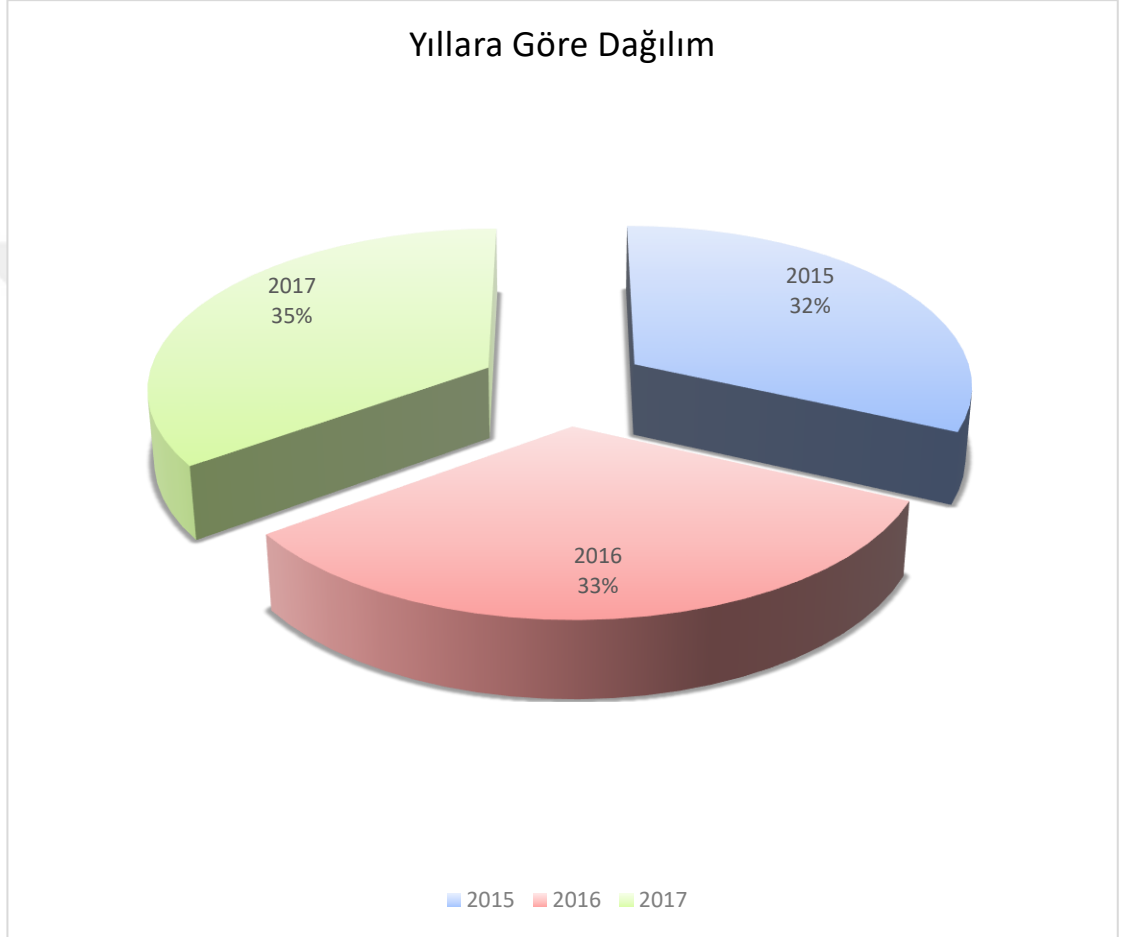
Tablo 7. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

Yaş	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	18-39 (32)	
	<i>Ort±Ss</i>	31,17±4,90	
		<35 Yaş	105 (66,9)
		≥35 Yaş	52 (33,1)
Boy (cm)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	155-178 (164)	
	<i>Ort±Ss</i>	164,13±5,41	
Kilo (kg)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	53-89 (70)	
	<i>Ort±Ss</i>	70,54±7,49	
BMI (kg/m²)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	19,49-33,69 (26,30)	
	<i>Ort±Ss</i>	26,21±2,70	
		18,5-24,9 kg/m²	48 (30,6)
		25-29,9 kg/m²	98 (62,4)
		≥30 kg/m²	11 (7,0)
Yıl; n(%)	2015	50 (31,8)	
	2016	52 (33,1)	
	2017	55 (35,0)	

Olguların boy uzunlukları 155 ile 178 cm arasında değişmekte olup, ortalama 164,13±5,41 cm olarak, kilo ölçümleri 53 ile 89 kg arasında değişmekte olup, ortalama 70,54±7,49 kg olarak, BMI ölçümleri 19,49 ile 33,69 kg/m² arasında değişmekte olup, ortalama 26,21±2,70 kg/m² olarak saptanmıştır. Olguların %30,6'sının (n=48) BMI düzeyinin 18,5 ile 24,9 kg/m² arasında olduğu, %62,4'ünün (n=98) 25-29,9 kg/m² arasında ve %7'sinin (n=11) 30 kg/m² ve üzerinde olduğu gözlenmiştir.

Olguların %31,8'inin (n=50) geliş tarihi 2015 yılı, %33,1'inin (n=52) 2016 yılı ve %35'inin (n=55) 2017 yılı şeklindedir.

Grafik 9. Yıllara göre olguların dağılımı



Tablo 8. Özgeçmişe göre gebeliğe ilişkin dağılımlar

		n (%)
Gravida	Yok	98 (62,4)
	Var	59 (37,6)
	1 Kez	35 (59,3)
	2 Kez	8 (13,6)
	3 Kez	11 (18,6)
	≥4 Kez	5 (8,5)
Parite	Yok	136 (86,6)
	Var	21 (13,4)
	1 Kez	19 (90,5)
	2 Kez	2 (9,5)
Abortus	Yok	113 (72,0)
	Var	44 (28,0)
	1 Kez	22 (50,0)
	2 Kez	11 (25,0)
	3 Kez	6 (13,6)
	4 Kez	5 (11,4)
Yaşayan Çocuk	Yok	138 (87,9)
	Var	19 (12,1)
	1 Çocuk	17 (89,5)
	2 Çocuk	2 (10,5)

Çalışmaya katılan olguların %37,6'sında (n=59) gravida görülmekte olup, gravidası olan olguların %59,3'ünün (n=35) gravida sayısının 1, %13,6'sının (n=8) 2 kez, %18,6'sının (n=11) 3 kez, %8,5'inin (n=5) gravida sayısının 4 ve üzeri olduğu gözlenmiştir.

Olguların %13,4'ünde (n=21) parite görülmekte olup, olguların %90,5'inin (n=19) parite sayısının 1 kez, %9,5'inin (n=2) 2 kez olduğu gözlenmiştir.

Olguların %28'inde (n=44) abortus gözlenmiş olup, olguların %50'sinde (n=22) 1 kez, %25'inde (n=11) 2 kez, %13,6'sında (n=6) 3 kez ve %11,4'ünde (n=5) 4 kez abortus gözlenmiştir.

Olguların %12,1'inde (n=19) yaşayan çocuk gözlenirken, olguların %89,5'inde (n=17) 1 yaşayan çocuk, %10,5'inde (n=2) 2 yaşayan çocuk olduğu gözlenmiştir.

Tablo 9. Gebeliğe İlişkin elde edilen Dağılımlar

		n (%)
Gebelik	Yok	85 (54,1)
	Var	72 (45,9)
Gebelik Şekli (n=72)	IUI	11 (15,3)
	IVF	23 (31,9)
	Spontan	38 (52,8)
İnfertilite Süresi	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	1-18 (4)
	<i>Ort±Ss</i>	4,46±3,15
İnfertilite Tipi	Primer	98 (62,4)
	Sekonder	59 (37,6)

Olguların %45,9'unda (n=72) gebelik gözlenmiştir. Gebelik gözlenen olguların %15,3'ünün (n=11) gebelik şeklinin IUI, %31,9'unun (n=23) IVF ve %52,8'inin (n=38) spontan şekilde olduğu gözlenmiştir.

Olguların infertilite süreleri 1 ile 18 arasında değişmekte olup, ortalama 4,46±3,15 olarak saptanmıştır.

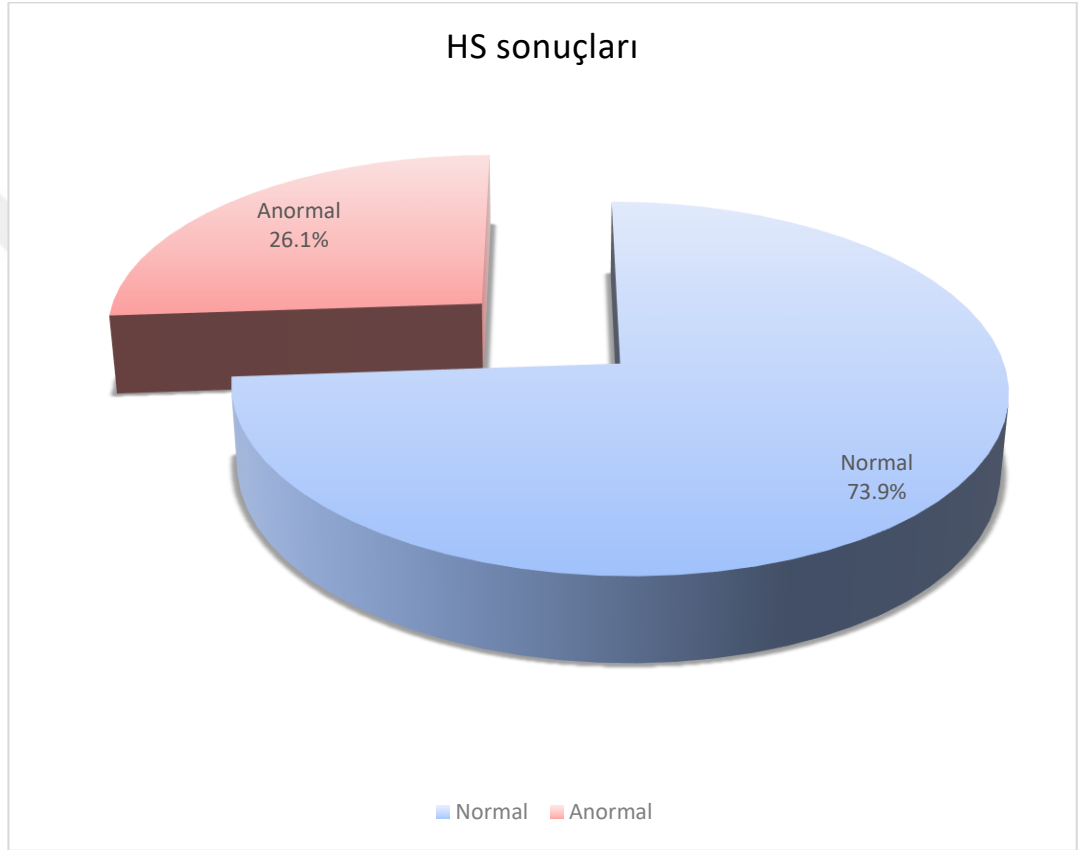
Tablo 10. H/S Endikasyonlarının Dağılımı

		n (%)
HS Endikasyonu	Endometrial Polip	8 (5,1)
	Endometrial Sineşi	2 (1,3)
	HSG: Arcuat Uterus	3 (1,9)
	HSG: Intrauterin Kavitede Dolum Defekti	29 (18,5)
	IVF Başarısızlığı	3 (1,9)
	Infertilite	95 (60,5)
	Habitüel Abortus	3 (1,9)
	RIF	3 (1,9)
	Sekonder Infertilite	10 (6,4)
	Servikal Dolum Defekti	1 (0,6)
HS Sonucu	Normal	116 (73,9)
	Anormal	41 (26,1)
	Arcuat Uterus	2 (4,9)
	Endometrial Kalınlık Artışı	1 (2,4)
	Endometrial Polip	27 (65,9)
	Endometrial Sineşi-Adezyon	5 (12,2)
	İndentasyon	1 (2,4)
	Kavitede Polipoid Saçaksı Yapılar	1 (2,4)
	Minimal Konkavite	2 (4,9)
	Pin-Point Servikal OS	1 (2,4)
	Servikal Polip	1 (2,4)

Çalışmaya katılan olguların %5,1'inin (n=8) HS endikasyonu endometrial polip, %1,3'ünün (n=2) endometrial sineşi, %1,9'unun (n=3) HSG: Arcuat uterus, %18,5'inin

(n=29) HSG: intrauterin kavitede dolun defekti, %1,9'unun (n=3) IVF başarısızlığı, %60,5'inin (n=95) infertilite, %1,9'unun (n=3) habitüel abortus, %1,9'unun (n=3) RIF, %6,4'ünün (n=10) sekonder infertilite ve %0,6'sının (n=1) servikal dolun defekti olduğu gözlenmiştir.

Grafik 10. HS sonuçlarının dağılımı



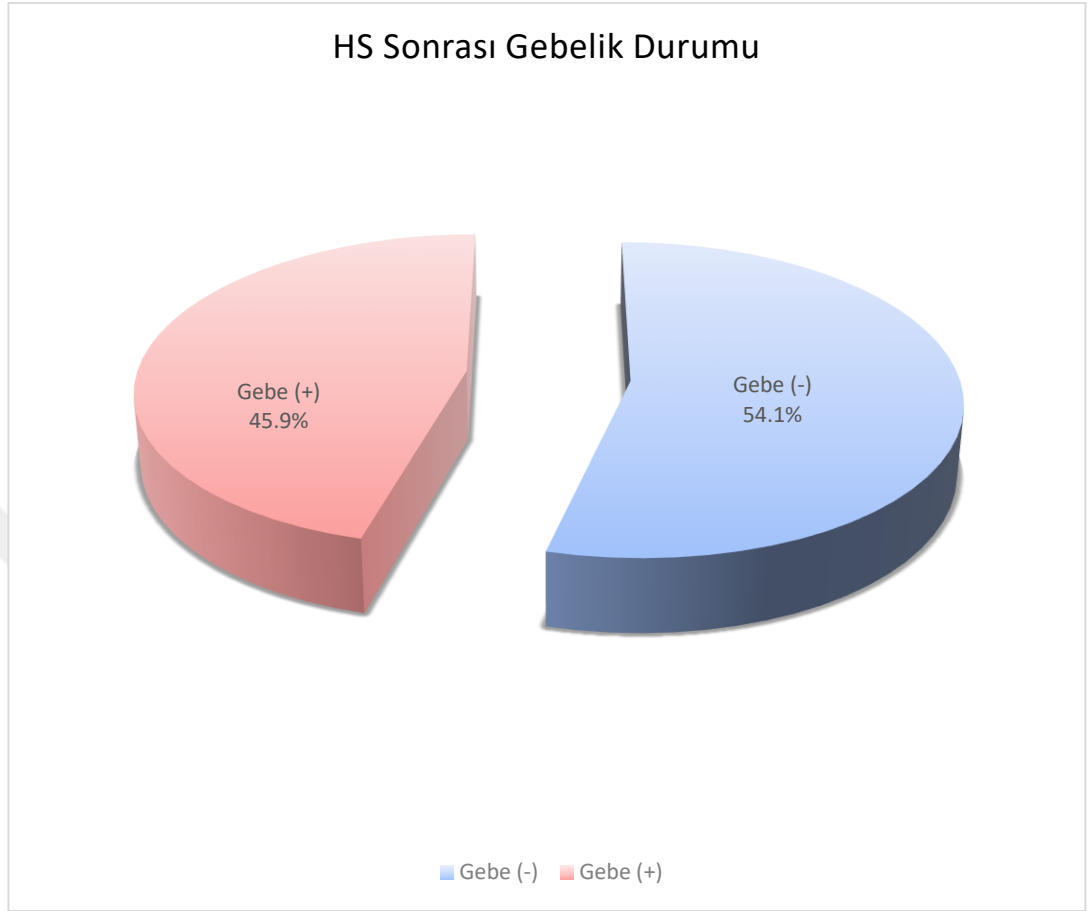
Tablo 11. H/S Sonrası Gebeliğine İlişkin elde edilen sonuçların Dağılımları

		n (%)
Gebelik	Yok	85 (54,1)
	Var	72 (45,9)
Gebelik Sonucu	Miad canlı doğum	47 (66,2)
	Abortus	14 (19,7)
	Anembriyonik gebelik	1 (1,4)
	Ektopik gebelik	2 (2,8)
	Kimyasal gebelik	2 (2,8)
	Preterm eylem canlı doğum	3 (4,2)
	Takipsiz	2 (2,8)
İkinci Gebelik	Yok	152 (96,8)
	Var	5 (3,2)
İkinci Gebelik Sonucu	Abortus	1 (20,0)
	Miad Canlı Doğum	3 (60,0)
	Miad Canlı İkiz Doğum	1 (20,0)

Olguların %45,9'unda (n=72) gebelik olduğu gözlenmiştir. Gebelik gözlenen olguların %66,2'sinin (n=47) gebelik sonucunun miad canlı doğum, %19,7'sinin (n=14) abortus, %1,4'ünün (n=1) anembriyonik gebelik, %2,8'sinin (n=2) ektopik gebelik, %2,8'inin (n=2) kimyasal gebelik, %4,2'sinin (n=3) preterm eylem canlı doğum ve %2,8'inin (n=2) takipsiz olduğu gözlenmiştir.

Olguların %3,2'sinde (n=5) ikinci gebelik gözlenmiştir. İkinci gebelik gözlenen olguların %20'sinin (n=1) gebelik sonucunun abortus, %60'ının (n=3) miad canlı doğum ve %20'sinin (n=1) miad canlı ikiz doğum olduğu gözlenmiştir.

Grafik 11. HS Sonrası Gebelik Durumu



Tablo 12. HSG Sonuçlarının Dağılımı

		n (%)
HSG	Yok	29 (18,5)
	Var	128 (81,5)
HSG Bulgusu (n=128)	Normal	48 (37,5)
	Anormal	80 (62,5)
		Dolum Defekti 49 (61,3)
		Unilateral Tubal Geçiş Problemi 8 (10,0)
		Anomali Şüphesi 1 (1,3)
		Arcuat Uterus 7 (8,8)
		Endometrial Sineşi 5 (6,3)
		Fundal Konkavite 2 (2,5)
		Uterin Kavitede Düzensizlikler 4 (5,0)
		Septat Uterus Şüphesi 2 (2,5)
		T Shape Uterus 2 (2,5)

Olguların %81,5'ine (n=128) HSG çekildiği gözlenmiştir. HSG çekilen olguların %62,5'ünün (n=80) sonucunun anormal olduğu gözlenmiştir. HSG sonucu anormal olan olguların %61,3'ünün (n=49) HSG bulgusunun dolum defekti olduğu, %10'unun (n=8) unilateral tubal geçiş problemi, %1,3'ünün (n=1) anomali şüphesi, %8,8'inin (n=7) arcuat uterus, %6,3'ünün (n=5) endometrial sineşi, %2,5'inin (n=2) fundal konkavite, %5'inin (n=4) uterin kavitede düzensizlikler, %2,5'inin (n=2) septat uterus şüphesi ve %2,5'inin (n=2) T shape uterus olduğu gözlenmiştir.

Tablo 13. USG Sonuçlarının Dağılımı

		n (%)
USG Sonucu	Normal	146 (93,0)
	Anormal	11 (7,0)
	Arcuate Uterus Şüphesi	1 (9,1)
	Endometrial Polip Görüntüsü	4 (36,3)
	Endometrial Sineşi	1 (9,1)
	Endoservikal Kanal Düzensizliği	1 (9,1)
	PCO (Bilateral)	1 (9,1)
	Servikal Polip Şüphesi	1 (9,1)
	Myoma Uteri	1 (9,1)
	Retrovert Uterus	1 (9,1)

Olguların %7'sinin (n=11) USG sonucunun anormal olduğu gözlenmiştir. USG sonucu anormal olan olguların %9,1'inin (n=1) USG bulgusunun arcuate uterus şüphesi olduğu, %36,3'ünün (n=4) endometrial polip görüntüsü, %9,1'inin (n=1) endometrial sineşi, %9,1'inin (n=1) endoservikal kanal düzensizliği, %9,1'inin (n=1) PCO (Bilateral), %9,1'inin (n=1) servikal polip şüphesi, %9,1'inin (n=1) myoma uteri ve %9,1'inin (n=1) retrovert uterus olduğu gözlenmiştir.

Tablo 14. Hastalara İlişkin Dağılımlar

		n (%)
Önceki İnfertilite Tedavisi (n=73)	IVF	19 (26,0)
	IUI	42 (57,5)
	IVF+IUI	12 (16,4)

Çalışmaya katılan olguların %26'sının (n=19) önceki infertilite tedavisinin IVF olduğu, %57,5'inin (n=42) IUI ve %16,4'ünün (n=12) IVF + IUI olduğu gözlenmiştir.

Tablo 15. Hastaların Demografik Verilerine İlişkin Dağılımları

		n (%)
Öz Geçmiş	Yok	121 (77,1)
	Var	36 (22,9)
	Bıçakla yaralanma	1 (2,8)
	Blighted ovum	1 (2,8)
	Diag L/S	6 (16,7)
	Graves hastalığı	1 (2,8)
	Habitüel abortus	6 (16,7)
	L/S kistektomi	1 (2,8)
	L/S myomektomi, hipotiroidi	1 (2,8)
	Laparoskopi	5 (13,9)
	LOD	3 (8,3)
	Mükerrer sezeryan	1 (2,8)
	Myomektomi	1 (2,8)
	Ohss	1 (2,8)
	Preterm doğum	1 (2,8)
	Sezaryen	6 (16,7)
	Vajinal septum eksizyonu, sezaryen	1 (2,8)

Olguların %22,9'unun (n=36) öz geçmişi olduğu gözlenmiştir. Öz geçmişi olan olguların 2,8'inin (n=1) bıçakla yaralanma, %2,8'inin (n=1) blighted ovum, %16,7'sinin (n=6) diag L/S, %2,8'inin (n=1) graves hastalığı, %16,7'sinin (n=6) habitüel abortus, %2,8'inin (n=1) L/S kistektomi, %2,8'inin (n=1) L/S myomektomi, hipotiroidi, %13,9'unun (n=5) laparoskopi, %8,3'ünün (n=3) LOD, %2,8'inin (n=1) mükerrer sezaryen, %2,8'inin (n=1) myomektomi, %2,8'inin (n=1) OHSS, %2,8'inin (n=1) preterm doğum, %16,7'sinin (n=6) sezaryen ve %2,8'inin (n=1) vajinal septum eksizyonu, sezaryen olduğu gözlenmiştir.

Olguların %59,2'sinde (n=93) HS sonrasında tedavi olduğu gözlenmiştir. HS sonrası tedavi olan olguların %59,1'inde (n=55) IVF, %33,3'ünde (n=31) IUI ve %7,5'inde (n=7) IVF + IUI olduğu gözlenmiştir.

Olguların %0,6'sında uterin rüptür komplikasyonu gözlenmiştir.

Tablo 16. Hastalara İlişkin Dağılımlar

		n (%)
Patoloji Sonucu	Normal	134 (85,4)
	Anormal	23 (14,6)
	Endometrial polip	18 (78,3)
	Endoservikal polip	2 (8,7)
	Kronik endometrit	1 (4,3)
	Kronik endometrit, progesteron etkisinde endometrium	1 (4,3)
	Myoma uteri	1 (4,3)

Olguların %14,6'sının (n=23) patoloji sonucunun anormal olduğu gözlenmiştir. Patoloji sonucu anormal olan olguların %8,7'sinin (n=2) endoservikal polip, %4,3'ünün (n=1) kronik endometrit, %4,3'ünün (n=1) kronik endometrit, progesteron etkisinde endometrium, %4,3'ünün (n=1) myoma uteri, %78,3'sinin (n=18) endometrial polip, olduğu gözlenmiştir.

Tablo 17. Hormon profiline ilişkin Biyokimya Ölçümlerinin Dağılımı

FSH	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	2,43-14,31 (5,4)
	<i>Ort±Ss</i>	5,66±1,66
LH	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	1,4-28,33 (4,77)
	<i>Ort±Ss</i>	5,65±3,48
FSH/LH	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0,24-4,32 (1,17)
	<i>Ort±Ss</i>	1,30±0,74
	<2; n(%)	130 (83,9)
	≥2; n(%)	25 (16,1)
E2	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	10-250 (41)
	<i>Ort±Ss</i>	47,11±30,08
Prolaktin (n=107)	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	4,59-46,38 (15,92)
	<i>Ort±Ss</i>	17,80±8,42
AMH	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0-11,67 (0)
	<i>Ort±Ss</i>	0,30±1,23

Olguların FSH ölçümleri 2,43 ile 14,31 arasında değişmekte olup, ortalama 5,66±1,66 olarak, LH ölçümleri 1,4 ile 28,33 arasında değişmekte olup, ortalama 5,65±3,48 olarak saptanmış; FSH/LH oranı ise 0,24 ile 4,32 arasında değişmekte olup ortalaması 1,30±0,74 dür. FSH/LH oranını 2 cut off göre sınıfladığımızda ise %83,9 u 2 nin altında; %16,1'i ise 2 ve üzerindedir.

E2 ölçümleri 10 ile 250 arasında değişmekte olup, ortalama 47,11±30,08 olarak, prolaktin ölçümleri 4,59 ile 46,38 arasında değişmekte olup, ortalama 17,80±8,42 olarak ve AMH ölçümleri 0 ile 11,67 arasında değişmekte olup, ortalama 0,30±1,23 olarak saptanmıştır.

Tablo 18. Gebelik Durumuna Göre Yaş, BMI ve İnfertilite Sürelerinin Değerlendirilmesi

		Gebelik		Test Değeri
		Gebe (-)	Gebe (+)	<i>p</i>
Yaş	<i>Min-Maks</i>	18-39 (32)	20-39 (33)	t:0,371
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	31,31±4,85	31,01±5,00	^b0,711
<35 Yaş		56 (65,9)	49 (68,1)	
≥35 Yaş		29 (34,1)	23 (31,9)	
BMI	<i>Min-Maks</i>	19,5-32,3	20,3-33,7	t:-1,870
	<i>(Medyan)</i>	(26,3)	(26,5)	
	<i>Ort±Ss</i>	25,84±2,53	26,64±2,85	^b0,063
18,5-24,9 kg/m²		31 (36,5)	17 (23,6)	
25-29,9 kg/m²		52 (61,2)	46 (63,9)	
≥30 kg/m²		2 (2,4)	9 (12,5)	
İnfertilite Süresi	<i>Min-Maks</i>	1-18 (4)	1-15 (3)	Z:-2,454
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	5,02±3,36	3,80±2,76	^c0,014*

^bStudent-t Test

^cMann Whitney U Test

**p*<0,0

Gebelik durumuna göre olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (*p*>0,05).

Gebelik durumuna göre olguların BMI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (*p*>0,05).

Gebe (+) olan olguların infertilite süresi, gebe (-) olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (*p*=0,014; *p*<0,05).

Tablo 19. Gebelik Durumuna Göre Gravida, Parite, Abortus ve Yaşayan Çocuk Sayılarının Değerlendirilmesi

		Gebelik		Test Değeri
		Gebe (-) (n=85)	Gebe (+) (n=72)	<i>p</i>
Gravida	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0-4 (0)	0-5 (0)	Z:-2,222
	<i>Ort±Ss</i>	0,51±0,93	0,88±1,27	<i>°0,026*</i>
Parite	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0-1 (0)	0-2 (0)	Z:-1,164
	<i>Ort±Ss</i>	0,11±0,31	0,19±0,46	<i>°0,244</i>
Abortus	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0-4 (0)	0-4 (0)	Z:-1,672
	<i>Ort±Ss</i>	0,40±0,85	0,67±1,15	<i>°0,094</i>
Yaşayan Çocuk	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0-1 (0)	0-2 (0)	Z:-1,168
	<i>Ort±Ss</i>	0,09±0,29	0,18±0,45	<i>°0,243</i>

°Mann Whitney U Test

**p<0,05*

Gebe (+) olan olguların gravida sayıları, gebe (-) olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,026; p<0,05).

Gebelik durumuna göre olguların parite, abortus ve yaşayan çocuk sayılarının dağılımları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 20. Gebelik Durumuna Göre FSH, LH ve E2 Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Gebelik		Test Değeri
		Gebe (-) (n=85)	Gebe (+) (n=72)	p
FSH	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	2,71-14,31 (5,39)	2,43-11,19 (5,43)	t:0,139
	<i>Ort±Ss</i>	5,68±1,73	5,64±1,59	^b 0,889
LH	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	1,4-16,72 (4,73)	1,82-28,33 (4,84)	Z:-0,361
	<i>Ort±Ss</i>	5,47±2,98	5,86±4,02	^c 0,718
E2	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	18-250 (42)	10-199 (40,5)	Z:-0,821
	<i>Ort±Ss</i>	48,81±31,42	45,10±28,51	^c 0,412
		n (%)	n (%)	
FSH/LH	<2	69 (53,1)	61 (46,9)	χ^2 :1,010
	≥2	16 (64,0)	9 (36,0)	^a 0,315

^bStudent-t Test^cMann Whitney U Test

Gebelik durumuna göre olguların FSH, LH ve E2 ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Gebelik durumuna göre olguların FSH/LH dağılımları incelendiğinde; 2'nin altında olanlarda %46,9 oranında ve 2 ve üzeri olanlarda ise %36 oranında gebelik saptanmış olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 21. HS Sonuçlarına Göre Gebelik Durumunun Değerlendirilmesi

		Gebe (-)	Gebe (+)	Test Değeri
		n (%)	n (%)	p
HS Sonucu	Normal	64 (55,2)	52 (44,8)	$\chi^2:0,191$
	Anormal	21 (51,2)	20 (48,8)	^a0,662
	Arcuat Uterus	1 (4,8)	1 (5,0)	
	Endometrial Kalınlık Artışı	1 (4,8)	0 (0,0)	
	Endometrial Polip	16 (76,2)	12 (60,0)	
	Endometrial Sineşi-Adezyon	0 (0,0)	5 (25,0)	
	İndentasyon	0 (0,0)	1 (5,0)	
	Minimal Konkavite	1 (4,8)	1 (5,0)	
	Pin-Point Servikal OS	1 (4,8)	0 (0,0)	
	Servikal Polip	1 (4,8)	0 (0,0)	
HS Sonrası Tedavi	IVF	32 (58,2)	23 (41,8)	$\chi^2:0,452$
	IUI	19 (61,3)	12 (38,7)	^d0,846
	IVF + IUI	5 (71,4)	2 (28,6)	

^aPearson Chi-Square Test^dFisher Freeman Halton Test

HS sonuçlarına göre olgularda gebelik görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gebe (+) olguların %5'inin (n=1) HS sonucu arcuat uterus, %60'ının (n=12) endometrial polip, %25'inin (n=5) endometrial sineşi-adezyon, %5'inin (n=1)

indentasyon ve %5'inin (n=1) minimal konkavite olduğu gözlenmiştir. HS sonrası tedavi şekillerine göre olgularda gebelik görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 22. HSG Sonuçlarına Göre Gebelik Durumunun Değerlendirilmesi

		Gebe (-)	Gebe (+)	Test Değeri
		n (%)	n (%)	p
HSG Sonucu	Normal	25 (52,1)	23 (47,9)	$\chi^2:0,210$
	Anormal	45 (56,3)	35 (43,8)	^a0,647
	Dolum Defekti	28 (62,2)	21 (60,0)	
	Unilateral Tubal Geçiş	6 (13,3)	2 (5,7)	
	Anomali Şüphesi	0 (0,0)	1 (2,9)	
	Arcuat Uterus	3 (6,7)	4 (11,4)	
	Endometrial Şinesi	2 (4,4)	3 (8,6)	
	Fundal Konkavite	2 (4,4)	0 (0,0)	
	Uterin Kavitede Düzensizlikler	0 (0,0)	4 (11,4)	
	Septat Uterus Şüphesi	2 (4,4)	0 (0,0)	
	T Shpae Uterus	2 (4,4)	0 (0,0)	

^aPearson Chi-Square Test

^dFisher Freeman Halton Test

HSG sonuçlarına göre olgularda gebelik görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 23. USG Sonuçlarına Göre Gebelik Durumunun Değerlendirilmesi

		Gebe (-)	Gebe (+)	Test Değeri
		n (%)	n (%)	p
USG	Normal	80 (54,8)	66 (45,2)	$\chi^2:0,452$
	Anormal	5 (45,5)	6 (54,5)	<i>^d0,846</i>
	Arcuate Uterus Şüphesi	0 (0,0)	1 (16,7)	
	Endometrial Polip Görüntüsü	1 (20,0)	3 (50,0)	
	Endometrial Sineşi	1 (20,0)	0 (0,0)	
	Endoservikal Kanal Düzensizliği	1 (20,0)	0 (0,0)	
	PCO (Bilateral)	1 (20,0)	0 (0,0)	
	Servikal Polip Şüphesi	0 (0,0)	1 (16,7)	
	Myoma Uteri	0 (0,0)	1 (16,7)	
	Retrovert Uterus	1 (20,0)	0 (0,0)	

USG sonuçlarına göre olgularda gebelik görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 24. HSG Sonuçlarına Göre HS Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		HSG		Test Değeri
		Normal	Anormal	
		n (%)	n (%)	p
HS Sonucu	Normal	40 (83,3)	55 (68,8)	$\chi^2:3,334$
	Anormal	8 (16,7)	25 (31,3)	<i>0,068</i>
Arcuat Uterus		0 (0,0)	1 (4,0)	
Endometrial Kalınlık Artışı		1 (12,5)	0 (0,0)	
Endometrial Polip		5 (62,5)	17 (68,0)	
Endometrial Sineşi-Adezyon		1 (12,5)	3 (12,0)	
İndentasyon		0 (0,0)	1 (4,0)	
Kavitede Polipoid Saçaksı Yapılar		1 (12,5)	0 (0,0)	
Minimal Konkavite		0 (0,0)	2 (8,0)	
Servikal Polip		0 (0,0)	1 (4,0)	

HSG sonuçlarına göre olguların HS sonuçlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 25. USG, HSG ve HS Sonuçlarına Göre Gebelik Varlığının Değerlendirilmesi

		USG& HSG& HS		Test Değeri
		Normal	Anormal	
		n (%)	n (%)	p
Gebelik	Gebe (-)	20 (51,3)	50 (56,2)	$\chi^2:0,262$
	Gebe (+)	19 (48,7)	39 (43,8)	<i>^a0,608</i>

^aPearson Chi-Square Test

USG, HSG ve HS sonuçlarına göre gebelik görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 26. HSG ve HS Sonuçlarına Göre Gebelik Varlığının Değerlendirilmesi

		HSG& HS		Test Değeri
		Diğer	HSG(-) HS (+)	
		n (%)	n (%)	p
Gebelik	Gebe (-)	66 (55,0)	4 (50,0)	$\chi^2:0,076$
	Gebe (+)	54 (45,0)	4 (50,0)	<i>^e1,000</i>

^eFisher's Exact Test

HSG ve HS sonuçlarına göre gebelik görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 27. HS Sonuçlarına Göre Gebelik Durumunun Değerlendirilmesi

		İnfertil		Test
		Primer	Sekonder	Değeri
		n (%)	n (%)	<i>p</i>
HS Sonucu	Normal	73 (74,5)	43 (72,9)	$\chi^2:0,049$
	Anormal	25 (25,5)	16 (27,1)	^a0,824
	Arcuat Uterus	2 (8,0)	0 (0,0)	
	Endometrial Kalınlık Artışı	1 (4,0)	0 (0,0)	
	Endometrial Polip	17 (68,0)	10 (62,5)	
	Endometrial Sineşi-Adezyon	1 (4,0)	4 (25,0)	
	İndentasyon	0 (0,0)	1 (6,3)	
	Kavitede Polipoid Saçaksı Yapılar	1 (4,0)	0 (0,0)	
	Minimal Konkavite	1 (4,0)	1 (6,3)	
	Pin-Point Servikal OS	1 (4,0)	0 (0,0)	
	Servikal Polip	1 (4,0)	0 (0,0)	
Gebelik	Gebe (-)	60 (61,2)	25 (42,4)	$\chi^2:5,271$
	Gebe (+)	38 (38,8)	34 (57,6)	^a0,022*

^aPearson Chi-Square Test

* $p<0,05$

İnfertil şekline göre olguların HS sonuçlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sekonder infertil olan olgularda gebe (+) görülme oranı, primer infertil olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,022$; $p<0,05$).



5. TARTIŞMA

İnfertilite üreme çağındaki çiftleri psikososyal açıdan, maliyet açısından etkileyen kimi zaman ise aile bütünlüğünü tehlikeye atmaya varan toplumsal bir sorundur. İnfertilite'nin görülme sıklığı üreme çağındaki çiftlerde %10-15, bununda %15-22 kadarını henüz bir nedene bağlanamamış olan açıklanamayan infertilite tanısı alan çiftler oluşturmaktadır. Açıklanamayan infertilite olgularında standart infertilite değerlendirme yöntemleri ile herhangi bir sebep bulunamadığından nedene yönelik tedaviler uygulanamamaktadır. Ampirik tedaviler bu durum neticesinde öne çıkmakta ve başlangıç tedavisinin birçok klinisyen için tedavinin temelini oluşturmaktadır. Ofis histeroskopinin minimal invaziv olması, komplikasyon riskinin düşük olması, HSG ile tanı konulamayan endometriyal patolojilerin doğrudan tanı konabilmesi ve eş zamanlı müdahale imkanı sunması avantaj sağlamaktadır. Bu özellikleri ile uterin kavitenin gözlemlenmesinde ilk tercih olarak kullanılması önerilmektedir (52, 53). Uterin patolojiler embriyo transferi sonrasında implante olmasına ve endometriyumun embriyo ile etkileşimine negatif yönde tesir edebilmektedir. Diagnostik amaçlı yapılan histeroskopiler bu patolojilerin kesin tanısında yarar sağlamaktadır. Tanı amaçlı yapılan yöntemler içerisinde, özellikle HSG'ye göre intrauterin patolojilerin tanısında histeroskopinin daha hassas sonuç verdiği görülmüştür ve infertilite değerlendirmesinin bir parçası olduğu kanısına varılmıştır (54). Rapor edilen literatürde ofis histeroskopi yapılmış önceki çalışmalarda rastlanan anormal bulgular (myoma uteri, adezyonlar ve uterin malformasyonlar dahil) %20-50 arasında değişmektedir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda histeroskopi sonuçlarının %26,1'inde anormal bulgular tespit edildi. Bu oran, literatür ile çalışmamızın uyumlu olduğu anlamına gelmektedir. 1992 yılında Dicker ve arkadaşlarının yaptığı 110 hastalık bir çalışmada 20 (%18,2) olguda anormal histeroskopik bulgulara rastlanmış (Dicker et al.), yine 530 hastalık bir çalışmada olguların 151'inde (%28,5) anormal bulgulara rastlanmıştır. Ekim 1997 ile Haziran 2000 tarihleri arasında, 106 primer infertil ve 115 sekonder infertil toplam 221 hastada uygulanan ofis histeroskopi sonrasında primer infertil hastalarda %26, sekonder infertil hastalarda %31 oranında anormal bulgulara rastlanmış ve çalışmamızdaki gibi her iki grup arasında anlamlı farka rastlanmamıştır (55). Yaşla birlikte intrauterin patolojilerin de arttığı düşünülmektedir (56). T. Perez-Medina ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 215 infertil hastanın 145'ine HSG ile endometriyal polip tanısı konulabilmiş, fakat 70 hastada tanı konulamamış ve sensitivitesi %67,4 olarak hesaplanmış. İnfertil hastalarda herhangi bir patoloji belirlenemeyen

idiopatik (açıklanamayan infertil) olarak değerlendirilen infertil hastalarda %48,5 oranında polip'e rastlanmıştır (56, 60). Daha önce bahsedildiği gibi infertil hastalardaki histeroskopik patolojik bulguların %20-50 arasında olduğundan klinisyenler simultane operatif yönetim için infertilite çalışmasının bir parçası olarak histeroskopiye, laparoskopi ve tubal geçiş kontrolü ile birlikte uygulanmasını önerme eğiliminde olmalıdır (57,58,59). Ofis histeroskopi önceki çalışmalarda kolayca uygulanabilen cerrahi prosedür olduğu gösterilmiştir. Nagele ve arkadaşlarının ve Vercellini ve arkadaşları uygulama prosedürlerinin karşılaştırılabilir başarı oranını %98 olarak bulmuşlardır (59,62). Çalışmamızda da ofis histeroskopi ile diagnostik ve eş zamanlı olarak minimal invazif operatif prosedürleri uygulayabildik. Adezyolizis ve polip eksizyonları, grasper ve histeroskopi makası ile gerçekleştirildi. Yapılan önceki çalışmalarda polip eksizyonu sonrasında gebelik oranlarının da arttığı tespit edilmiştir (60,61). Bununla beraber, histeroskopide intrauterin patolojinin rastlanmadığı olgularda uterin kavitenin SF ile irrigasyonunun embriyo implantasyonunu ve gebelik oranlarını arttırdığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir (63, 64, 65). Çalışmamızda tüm hastalarda endometriyal polip insidansı %17,2 iken, anormal bulgular içinde %65,9 olarak bulunmuş ve polip eksizyonu sonrasında 12 hastada pozitif gebelik sonucu elde edilmiş. Normal H/S sonucundaki gebelik oranları %44,8 iken, patolojik sonuçlarda %48,8, bu patolojik sonuçların pozitif gebeliklerde polipektominin etkisi %60 olarak hesaplanmıştır. Ancak herhangi patoloji rastlanmayan olgulardaki gebelik oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun için daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir. Anormal uterin bulguların olmadığı hastaların, olan hastalardan daha yüksek IVF tedavi sonrası gebelik oranlarının olduğu gösterilmiştir (71). Geleneksel olarak çoğu YÜT merkezinde histerosalpingografi tanısıl amaçlı uterin kavite değerlendirmesinde öncelikli olarak kullanılmaktadır (66). Son on yılda HSG prosedürünün sensitivitesi ve spesifitesi çalışmalar tarafından sorgulanmıştır. Yapılan bir çalışmada HSG ile değerlendirilen vakaların üçte ikisinin histeroskopi sonuçlarıyla uyumlu olmadığı gösterilmiştir (67, 68, 69). Aynı zamanda HSG ile intrauterin adezyon tanısı konulan hastaların %50'den fazlasında histeroskopide adhezyona rastlanmamıştır (69). Salin infüzyon sonogram uterin kaviteyi görüntüleme daha etkin bir teknik olarak önerilmiş. Ancak histeroskopiden daha az sensitivite ve spesifitesi olduğu yapılan çalışmalarca gösterilmiştir (70). Ofis histeroskopinin birçok çalışmada kolayca uygulanabilen yüksek cerrahi doğrulama oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (59). Çalışmamızda da ofis histeroskopinin uygulanabilirliği ve güvenilirliği oldukça yüksek olarak bulunmuştur.

Yalnızca 1 hastada komplikasyon olarak uterin perforasyon gelişmiştir. Hiçbir hastada monitörizasyon ihtiyacı, günlerce hastane yatışı veya sıvı yüklenmesi olmamıştır. Post operatif dönem komplikasyonlardan endometrit ve PIH (pelvik inflamatuvar hastalık) gibi durumlar da preoperatif dönemde profilaktik antibiyotik kullanımı ile önlenebilmiştir.

Ofis histeroskopi IVF tedavisi gören hastalarda implantasyonu engelleyebilecek intrauterin patolojilerin değerlendirilmesinde etkin tanısal prosedür olarak hala değerini korumaktadır. Hastalar tarafından tolere edilebilmesi, güvenli ve uygulanabilir olması IVF hastalarında intrauterin kavite değerlendirmesinde ideal prosedür olarak görülmektedir.

Histeroskopinin klinisyenler arasında uygulama farklılıkları da mevcut olabiliyor, bazı klinisyenler sedasyon ile anestezi uygulanmasını tercih ederken, bir kısım klinisyenler hastaları ayaktan kabul ederek bu işlemi uygulamayı tercih edebiliyorlar. Anestezi ve ameliyathane şartları ihtiyacından dolayı klinisyenler birinci basamak test olarak tercih etmeyebilmektedirler.

Ofis histeroskopi sonrasında gebelik oranlarının artması, endometrial poliplerin, polipoid endometriumun, submüköz myomların eksize edilmesi ve endometrial sineşilerin adezyolizis yapılmasına bağlanabilir, bu risk altındaki popülasyonda implantasyonun artması sonucunu gösterir.

Açıklanamayan infertil hastalarda erkek faktörü değerlendirmek doğru irdelemek başarıya giden yolda önemli adımlar arasındadır. Post koital servikal mukus değerlendirmesinde, üzerine konulan sperm örneğinin hareketine bakılarak yapılmaktaydı temel infertilite değerlendirmesinde. Ancak geçmiş araştırmalar göstermiştir ki post koital sperm motilitesi ile gebelik sonuçları arasında zayıf bir ilişki vardır (73).

Spermiogram ya da semen analizi kendi sınırlamalarına rağmen erkek faktörü araştırmasında en önemli tahlildir. Post koital test (PKT) değerlendirilmekteydi önceleri. Çiftlerin yaklaşık %30'unda erkek faktörü tek infertilite nedeni olabilmektedir. İnfertil çift değerlendirmesinde erkek faktör yalnızca spermiogram ile değil anamnezi ile birlikte bütün olarak ele alınmalıdır. Anamnez alınırken hastanın infertilite araştırmasında,

önceki evlilikten çocuğunun varlığı, kriptorşidizm öyküsü, tıbbi özgeçmiş, geçirilmiş cerrahisinin olup olmadığı, seksüel disfonksiyonun varlığı, tütün, alkol ve/veya uyuşturucu kullanımı gibi durumlar ile fizik muayene bulguları (bilateral veya unilateral varikosel mevcudiyeti, vas deferens kanallarının olmaması vs.) dikkat edilecek hususlar arasında önem arz etmektedir. Spermogram sonucu anormal olarak gelirse daha doğru, kesin sonuçtan emin olmak için DSÖ'nün önerisine göre 1 ay sonra tekrar edilmelidir. Guzick ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkekleri subfertil, belirli olmayan fertil ve fertil olarak sınıflamak için sperm konsantrasyon değerleri, hareketi ve morfolojisi için eşik değer belirlemişlerdir ancak ölçümlerin hiçbiri infertilite için tanısal değildi (72).

Yapılan çalışmalarda tercihen mensesin 3. gününde ölçülen hormon değerleri ile elde edilen gebelik başarısı arasında doğrudan korelasyon mevcut olduğu gösterilmiştir. Özellikle artmış FSH/LH oranlarında, düşük ovaryen rezervi ve artmış GN ihtiyacını öngörmeye yararlı olduğu bildirilmiştir. Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FSH/LH oranlarının diğer over rezerv ölçümlerine göre klinik gebelik sonuçları ile korele olduğunu gözlemlemişlerdir (74). Ancak gebelik oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Barosso ve arkadaşları (75) ve Shrim ve arkadaşları (76) da benzer sonuçları raporlamışlar artmış FSH/LH oranları ile ilgili olarak. Mukherjee ve arkadaşları 14 hastalık bir çalışmada FSH/LH >3,6 oranını baz alarak, azalmış ovaryan yanıt ve düşük gebelik oranlarını raporlamışlar (77). Çalışmamızda açıklanamayan infertilitesi olan hastalar yer aldığı için düşük ovaryen rezervi olan hastalar bu çalışmanın dışında bırakılmıştır. FSH/LH oranı <2 olan olguların sayısı 130 (%83,9) iken, FSH/LH oranı ≥ 2 olan olguların sayısı 25'tir (%16,1). Gebelik elde edilen hastalarda FSH/LH oranı <2 olan olguların gebelik oranı %46,9 (61) iken, FSH/LH oranı ≥ 2 olanlarda %36 (9) olarak karşımıza çıkmıştır. Bu sonuç daha önceki çalışmalarını desteklemekle beraber kanıt düzeyi açısından yetersiz kalmaktadır. Özellikle bir hasta grubu üzerinde yapıldığından daha geniş çaplı ve farklı hasta gruplarında çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

İnfertilite tedavi yaklaşımlarında hastalara çift olarak yaşam biçimi önerilerinde bulunmak tedavinin temelini oluşturmaktadır. Herhangi bir bağımlılık yapan sigara, alkol veya uyuşturucu gibi maddelerin gerekli ise destek alınarak bırakılması, eğer obezite gibi bir durum varsa bu durumun iç hastalıkları uzmanı ve diyetisyen eşliğinde sağlıklı sınırlara çekilmesi önerilmektedir. Yine ağır egzersiz gibi vücut yağ dengesini oldukça

düşük seviyelere indirecek kadar bozan bir durum ya da endokrinolojik rahatsızlık varsa giderilmesi hem hastanın sağlığına kavuşmasına yardım edecek hem de infertilite için altta yatan ancak ortaya konulamamış açıklanamamış infertilite nedeni aydınlığa kavuşturmada yardımcı olacaktır. Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda obezite (BMI>29,9) ile ovulasyon düzeni ve infertilite arasında ilişki olduğu bilinmektedir (79). Çalışmamızda hastaların %30,6'sı BMI düzeyi 18,5-24,9, %62,4'ü 25-29,9 ve obezite sınırının üzerinde olan hasta grubu %7 olarak gelmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda morbid obez sınırının üzerinde hasta mevcut değildir. Van der Steeg JW ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BMI 29'un üzerinde gebelik başarı şansının ünite başına %5 azaldığını raporlamışlardır (80). Yaptığımız çalışmada gebelik oranları ile BMI değerleri arasında istatistiki anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Hastaların infertilite sürelerinin uzaması hem psikolojik hem sosyal hem de maddi olarak süre ile ters orantılı bir şekilde gebelik ihtimallerini etkilemektedir. İnfertilite süresi uzadıkça artan stres ile birlikte anksiyete bozuklukları ve depresyon gibi durumlar ortaya çıkabilmektedir. Bu durum da gebelik sonuçlarını kümülatif olarak negatif yönde etkilemektedir. Çalışmamızda da gebelik elde edilen olguların infertilite süreleri, gebelik elde edilemeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır.

Daha önce en az 1 kez gebelik öyküsü olan hastalar tekrar çocuk istemi ile başvurduklarında 1 yıl korunmasız ilişkiye rağmen gebelik oluşmazsa sekonder infertil olarak değerlendirilmektedir. Sekonder infertilitesi olan hastalarda, primer infertil hastalara göre gebelik başarı oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Collins ve arkadaşlarının yaptığı 1297 çiftin dahil edildiği çalışmada 36 aylık kümülatif gebelik oranları, sekonder infertil olgularda %55,8 ± %3,7 iken, primer infertil olgularda %44,3 ± %1,9 olarak gelmiştir (81). Yaptığımız çalışmada hastaların 1 yıllık sonuçları takip edilmiştir. Çalışmamızda da sekonder infertilitesi olan olguların gebelik sonuçları primer infertil olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek gelmiştir.

Açıklanamayan infertil hastalarda rutin testlerle saptanamayan patolojileri anlamak ve mümkünse tanı konan patolojilere müdahale amacıyla ileri tetkiklere başvurmak gerekli olabilmektedir. Bunun için ofis histeroskopi minimal invazif olarak ideal bir tetkiktir. İnfertil hastalara bazı klinisyenler YÜT'ü uygulama öncesinde rutin histeroskopi yapılmasını tercih etmektedir. Bazı klinisyenler ise tedavi öncesinde ampirik olarak

klomifen sitrat ile veya GN'ler ile inseminasyon sonrasında gebelik elde edilemezse histeroskopiye başvurmaktadırlar. Yapılan önceki çalışmalarda histeroskopide polip saptanan hastalarda eş zamanlı rezeksiyon sonrasında hastalar uzun dönem takip edilmiş ve kümülatif gebelik sonuçlarının önemli oranda artmış olduğu bulunmuştur (82). Çalışmamızda polip eksizyonu sonrasında gebelik oranları gebelik elde edilen hastalar içerisinde %16,1 olarak bulunmuştur. H/S sonucunda patoloji saptanan olguların oranı %26,1 olarak tespit edilmiş ve bunların çoğunluğunu endometrial polip oluşturmaktadır (%65,9). Herhangi bir patoloji saptanmayan olguların oranı %73,9 olarak saptanmıştır. H/S sonucu normal olan hastalarda gebelik oranı %44,8, tüm hastalara göre %33,3 olarak gelmiştir.

Yaptığımız çalışmanın bazı sınırlamaları mevcut idi. Öncelikle retrospektif çalışma neticesinde zaman içinde bazı datalarda kayıp olmuş veya bazı veriler yanlış kaydedilmiş olabilir. Bunların teyit edilmesi imkansız olup prospektif çalışmalar ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışma ile ilgili her ne kadar benzer yayınlar olsa da literatürde, çalışmamızla paralel kaynaklar kısıtlı sayıdadır. Özellikle bir hasta grubu olması nedeniyle açıklanamayan infertilite olgularında hasta sayısı yeterli olmayabilmektedir. Bunun için daha ileri araştırmalar yapabilmek adına yüksek hasta sayısı ile birlikte birden fazla merkez odaklı çalışmalar gerekmektedir.

6. ÖZET

İnfertilite toplumda yüksek prevalansta görülen bir durumdur. 1 yıl boyunca korunma olmaksızın haftada 2-3 kez düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalmamaması infertilite olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 5 yıllık düzenli ilişkisi olan çiftlerde kadınların %10'u infertildir. Tanı koyabilmek için fizik muayene, ovulasyonun saptanması, spermiyogram (erkek faktörün değerlendirilmesi için), tubal açıklığın değerlendirilmesi amacıyla histereosalpingografi (HSG), uterus, overlerin anatomik olarak değerlendirilmesi ve antral follikül sayımı için ultrasonografi (USG) yapılmalıdır. Tedavide etiyojolojiye göre tedavi planı belirlenmekle birlikte etiyojijide herhangi bir sebebin bulunamadığı “açıklanamayan infertilite” grubu ise tüm infertil hasta grubunun %15-22 kadarını kapsamaktadır. Yapılan her işlemin hastaya yarar-zarar ilişkisi ve maliyeti düşünüldüğünde ofis histeroskopi ile infertilitede başarısızlığa sebep olan patolojilerin giderilebildiği ve başarı oranlarını arttırabildiği göz önünde bulundurularak kaviteyi daha iyi değerlendirebilmek için infertil çiftlerde değerlendirmede ilk basamak testlerden biri olmasını destekleyen görüşler bulunmaktadır. Histeroskopi sonrasında gebelik başarısının arttığına dair çalışmalar yapılmıştır. Gerek Ofis H/S'nin gebelik sonuçları üzerine olan etkisini araştırmak gerekse rutin testlerle herhangi patoloji saptanamamış açıklanamayan infertil olgularında varsa uterin patolojileri ortaya koymak adına çalışmamızı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümü infertilite polikliniğine 01.01.2015 ve 01.01.2018 tarihleri arasında çocuk istemi ile başvuran başvuran hastalar arasından açıklanamayan infertilite tanısı alıp ofis histeroskopi yapılmış 157 kadın dahil edildi. Retrospektif olarak planlanan bu çalışmaya katılan kadınların özgeçmiş, infertilite süresi, folliküler fazda çekilen HSG, TVUSG ile endometriyal kalınlık, endometriyal düzen, uterin homojenitesi, overlerin durumu follikül sayıları, yer kaplayan lezyon, laboratuvar tetkikleri gibi klinik bilgilerine SEAH veritabanındaki epikrizlerden ve muayene dosyalarından ulaşıldı.

Anahtar Kelimeler: Açıklanamayan infertilite, ofis histeroskopi

SONUÇ

Açıklanamayan infertilite nedenli ileri tetkik amacıyla yapılan Ofis H/S’de hastaların 72’sinde (%45,9) ilk 1 yıl içerisinde gebelik saptandı. Gebelik gözlemlenen olguların 11’inde (%15,3) gebelik şeklinin IUI ile, 23’ünde (%31,9) IVF ile ve 38’inin de (%52,8) spontan olarak gerçekleştiği saptanmıştır. Gebelik ile gerçekleşen olguların 47’si (%66,2) miad canlı doğum, 14’ü (%19,7) abortus, 3’ü (%4,2) preterm eylem canlı doğum, 2’si (%2,8) ektopik gebelik, 2’si (%2,8) kimyasal gebelik ve 1’i (%1,4) de anembriyonik gebelik ile sonuçlanmıştır. Olguların 5’inde (%3,2) ise aynı yıl içerisinde 2. Gebelik gerçekleşmiştir. 157 hastanın 98’i (%62,4) primer infertil, 59’u (%37,6) sekonder infertil olarak bulundu. Sekonder infertil olgularda sonraki takiplerde ilk 1 yıl içerisinde gebelik oranı primer infertil olgularına göre anlamlı olarak yüksek bulundu. İnfertilite süresi 15 yılın altında olan hastalarda gebelik oranı anlamlı olarak yüksek saptandı. Yapılan HSG sonucunda patoloji saptanan 80 olgunun 25’inde (%31,3) H/S’de patoloji saptandı, 55’inde (%68,8) patoloji saptanmadı. H/S’de patoloji saptanmayan hastaların sayısı 116 (%73,9), patoloji saptanan hastaların sayısı ise 41 (%26,1). H/S’de patoloji saptanan hastaların büyük çoğunluğunu endometrial polipli olgular oluşturmaktadır. Endometrial polip görülen olgu sayısı 27’dir (tüm hastalarda %17,2, patoloji saptananların içinde %65,9). Polipektomi yapılan hastalarda gebelik oranı %16,1 olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA: Çalışmamızda açıklanamayan infertilite nedeniyle 2015, 2016 ve 2017 yıllarında histeroskopi yapılan hastalarda sonraki 1 yıllık takiplerinde gebelik sonuçları değerlendirilmiştir. 1 yıl içerisinde gerçekleşen gebelik sayısı 72 (%45,9), gebelik oluşmayan hasta sayısı 85 (%54,1) olarak bulunmuş. Gerçekleşen gebeliklerin çoğunluğunu spontan gebelikler oluştururken, yardımcı üreme tekniklerinden IVF ile gerçekleşen gebelik oranı IUI’ya göre 2 kat fazla bulunmuştur (IUI %15,3 (n=11), IVF %31,9 (n=23) ve spontan %52,8 (n=38)). Ancak çalışmanın retrospektif olmasından dolayı hastaların tedavi basamakları ileriye yönelik takip edilememiştir. Bazı hastalar kliniğimize başvurmadan önce dış merkezde YÜT’e başvurmaktadır ve uygulanan tedaviler hakkında fikir sahibi olunamamaktadır. Açıklanamayan infertil hastalarda rutin testler (Anamnez, hormon profili, USG, HSG) etiyolojiye yönelik tanı koymada yetersiz kalabilmektedir. Histeroskopi açıklanamayan patolojileri aydınlatmada yardımcı olabilmektedir. Çalışmamızda HSG normal olan 48 hastanın 8’inde (%16,7) H/S ile patoloji saptanmış ve HSG anormal olan 80 hastanın 55’inde (%68,8) H/S’de patoloji

saptanmamıştır. Ancak histeroskopinin endometrial patolojilere tanı koyup tedavi edebilme özelliklerinin yanında, gebeliğe olan diğer katkılarının da (uterin kavitenin serum fizyolojik ile irrigasyonun implantasyona etkisi vb. gibi) araştırılması için çok daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. SUMMARY

INTRODUCTION: Infertility prevalence is high in the community. Infertility is defined as inability to conceive despite regular regulated intercourse 2-3 times a week without protection for 1 year. According to WHO reports, 10 percent of the women whom has a 5 year relationship as a couple are infertile. In order to make a diagnosis, a physical examination, ovulation detection, spermogram (for the evaluation of male factor), hystereal imaging (HSG) for the evaluation of tubal patency, anatomical evaluation of the uterus, and antral follicle count ultrasonography (US) are performed. Treatment has to planned due to etiology, however in the “unexplained infertility” group which no reason can be found, covers 15-22% of the entire infertility. The benefit and harm of the patient should be considered in each operation, office hysteroscopy can be used to eliminate pathologies that cause failure in infertility and success rates can be increased. There are some arguments supporting the improvement of first step tests in evaluating infertile couples for better evaluation of uterine cavity. There have been studies that show that pregnancy success increases after hysteroscopy. We aimed to investigate the effect of Office H/S on pregnancy outcomes and to reveal uterine pathologies in unexplained infertile cases that could not be detected by routine tests.

MATERIAL AND METHODS: The study included 157 women who were diagnosed as unexplained infertility who were admitted to the infertility outpatient clinic of the Obstetrics and Gynecology Department of Sakarya Egitim and Arastirma Hospital between 01.01.2015 and 01.01.2018. In this retrospective study, the history of infertility, HSG taken during follicular phase, endometrial line, with TVUSG, endometrial order, uterine homogeneity, ovarian status, follicle count, ground-covering lesion, laboratory investigations were obtained from the epicrisis in the SEAH database.

RESULTS: In office H/S, which was performed for further examination with unexplained infertility, 72 (45.9%) of patients had pregnancy within the first 1 year. It was found that 11 (15.3%) of these cases had IUI, 23 (31.9%) of the case had IVF and 38 (52.8%) had spontaneous pregnancy outcomes. 47 (66.2%) of the cases with pregnancy were term live birth, 14 (19.7%) cases had abortion, 3 (4.2%) cases had preterm labor live birth, 2 (2.8%) cases ectopic pregnancy, 2 (2.8%) cases chemical pregnancy and 1 (1.4%) case anembryonic pregnancy resulted. In 5 of the cases (3.2%), the second pregnancy occurred in the same year. Of 157 patients, 98 (62.4%) were found to be primary infertile

and 59 (37.6%) were secondary infertile. In secondary infertile cases, the pregnancy rate was significantly higher in the first 1 year in subsequent follow-up sequencing compared to primary infertile cases. The pregnancy rate was significantly higher in patients with an infertility period below 15 years. Of the 80 patients pathology was detected with HSG, 25 (31.3%) also had pathology in H/S and 55 (68.8%) had no pathology. The number of patients who did not have pathology in H/S was 116 (73.9%), and the number of patients with pathology was 41 (26.1%). The majority of patients with pathology in H/S are cases with endometrial polyps. The number of cases with endometrial polyps was 27 (17.2% among all the patients, 65.9% among those with pathology). Pregnancy rate in patients undergoing polypectomy %16,1 has been identified.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In our study, pregnancy outcomes were evaluated in the following 1-year follow-up in patients with hysteroscopy in 2015, 2016 and 2017 due to unexplained infertility. The number of pregnancies occurred within 1 year was 72 (45.9%), and the number of patients without pregnancy was 85 (54.1%). While spontaneous pregnancies occurred in the majority of pregnancies, the rate of pregnancy with assisted reproductive techniques such as IVF was found to be twice as high as IUI, (IUI 15.3% (n=11), IVF 31.9% (n=23) and spontaneous 52.8% (n=38). However, due to the retrospective nature of the study, the treatment steps of the patients could not be monitored prospectively. Some patients apply to ART in the external center before referring to our clinic and there is no data about the treatments applied. Routine tests (Anamnesis, hormone profile, USG, HSG) may be inadequate in diagnosing etiology in unexplained infertile patients. Hysteroscopy may help to clarify unexplained pathologies. In our study, 8 (16.7%) of 48 patients with normal HSG detected pathology with H/S and 55 (68.8%) of 80 patients with HSG abnormalities had no pathology in H/S. However, in addition to the ability to diagnose and treat endometrial pathologies of hysteroscopy, other contributions to pregnancy (such as the effect of uterine cavity on implantation of saline and irrigation) are much more extensive studies are needed.

Key Words: Unexplained infertility, Office hysteroscopy

KAYNAKLAR

1. Gnoth, C., E. Godehardt, P. Frank-Herrmann, K. Friol, Jürgen Tigges, and G. Freundl. 2005. "Definition and Prevalence of Subfertility and Infertility." *Human Reproduction*. doi:10.1093/humrep/deh870.
2. Collins, Aila, Ellen W. Freeman, Andrea S. Boxer, and Richard Tureck. 1992. "Perceptions of Infertility and Treatment Stress in Females as Compared with Males Entering in Vitro Fertilization Treatment**Supported by Grants from the Swedish Medical Research Council (Project No. 21F-9211), Stockholm, Sweden, and by the Emily B. H. Mudd Research Fund, Philadelphia, Pennsylvania." *Fertility and Sterility*. doi:10.1016/s0015-0282(16)54844-4.
3. Mosher, W. D., and W. F. Pratt. 1991. "Fecundity and Infertility in the United States: Incidence and Trends." *Fertility and Sterility*.
4. Dunson, David B., Donna D. Baird, and Bernardo Colombo. 2004. "Increased Infertility with Age in Men and Women." *Obstetrics and Gynecology*. doi:10.1097/01.AOG.0000100153.24061.45.
5. Miller, J. Heath, Ruth K. Weinberg, Nancy L. Canino, Nancy A. Klein, and Michael R. Soules. 1999. "The Pattern of Infertility Diagnoses in Women of Advanced Reproductive Age." In *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. doi:10.1016/S0002-9378(99)70331-5.
6. Forti, Gianni, and Csilla Krausz. 1998. "Clinical Review 100: Evaluation and Treatment of the Infertile Couple." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. doi:10.1210/jcem.83.12.5296.
7. Tremellen, Kelton, and Michelle Kolo. 2010. "Serum Anti-Mullerian Hormone Is a Useful Measure of Quantitative Ovarian Reserve but Does Not Predict the Chances of Live-Birth Pregnancy." *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. doi:10.1111/j.1479-828X.2010.01232.x.
8. Broer, Simone L., Benwillem Mol, Madeleine Dólleman, Bart C. Fauser, and Frank J M Broekmans. 2010. "The Role of Anti-Müllerian Hormone Assessment in Assisted Reproductive Technology Outcome." *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. doi:10.1097/GCO.0b013e3283384911.

9. Haadsma, M. L., A. Bukman, H. Groen, E. M.A. Roeloffzen, E. R. Groenewoud, M. J. Heineman, and A. Hoek. 2007. "The Number of Small Antral Follicles (2-6 Mm) Determines the Outcome of Endocrine Ovarian Reserve Tests in a Subfertile Population." *Human Reproduction*. doi:10.1093/humrep/dem081.
10. Carmina E, Lobo RA. In In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), Reproductive endocrinology. Pennsylvania: Elsevier Inc. 5th ed, 2004, 939-961
11. Benjamins, Laura J. 2009. "Practice Guideline: Evaluation and Management of Abnormal Vaginal Bleeding in Adolescents." *Journal of Pediatric Health Care*. doi:10.1016/j.pedhc.2009.02.003.
12. Sperof L, Glass R.H, Kase N.G, eds. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 6 th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins,1999:487-522 and 1013-1132
13. National Collaborating Center for Women's and Children's Health. 2013. *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. NICE CLinical Guidelines*. doi:10.3399/bjgp14X676609.
14. Dhont, Marc. 2005. "WHO-Classification of Anovulation: Background, Evidence and Problems." *International Congress Series*. doi:10.1016/j.ics.2004.12.028.
15. Greenblatt, Robert B., William E. Barfield, Edwin C. Jungck, and Albert W. Ray. 1961. "Induction of Ovulation with MRL/41: Preliminary Report." *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. doi:10.1001/jama.1961.03040410001001.
16. Greenblatt, Robert B., "Chemical Induction of Ovulation" : *The Journal of Fertility and Sterility* doi: 10.1016/S0015-0282(16)34261-3 Volume 12, Issue 5, September–October 1961, Pages 402-404
17. Palomba, Stefano. 2015. "Aromatase Inhibitors for Ovulation Induction." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. doi:10.1210/jc.2014-4235.
18. Azim, Amr A., Maria Costantini-Ferrando, K. Lostritto, and Kutluk Oktay. 2007. "Brief Report: Relative Potencies of Anastrozole and Letrozole to Suppress Estradiol in Breast Cancer Patients Undergoing Ovarian Stimulation

- before in Vitro Fertilization.” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. doi:10.1210/jc.2007-0247.
19. Mitwally, Mohamed F M, and Robert F. Casper. 2001. “Use of an Aromatase Inhibitor for Induction of Ovulation in Patients with an Inadequate Response to Clomiphene Citrate.” *Fertility and Sterility*. doi:10.1016/S0015-0282(00)01705-2.
 20. Elnashar, Aboubakr, Hany Fouad, Magy Eldosoky, and Naser Saeid. 2006. “Letrozole Induction of Ovulation in Women with Clomiphene Citrate-Resistant Polycystic Ovary Syndrome May Not Depend on the Period of Infertility, the Body Mass Index, or the Luteinizing Hormone/Follicle-Stimulating Hormone Ratio.” *Fertility and Sterility*. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.08.016.
 21. Mitwally, M. F.M., and R. F. Casper. 2003. “Aromatase Inhibition Reduces Gonadotrophin Dose Required for Controlled Ovarian Stimulation in Women with Unexplained Infertility.” *Human Reproduction*. doi:10.1093/humrep/deg311 188:1588-1597.
 22. Crowe, S.J., Cushing, H. and Homans, J. (1909) Cited in Lunenfeld, B. and Donini, P. (1966) Historic aspects of gonadotrophins. In Greenblatt, B. (ed.) *Ovulation*, pp. 9-34. Toronto: Lippincott
 23. BUXTON, C. L. 1953. “The Pitfalls of Clinical Research.” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. doi:10.1210/jcem-13-2-231.
 24. Souza, Mary Jane De, B. E. Miller, A. B. Loucks, A. A. Luciano, L. S. Pescatello, C. G. Campbell, and B. L. Lasley. 1998. “High Frequency of Luteal Phase Deficiency and Anovulation in Recreational Women Runners: Blunted Elevation in Follicle-Stimulating Hormone Observed during Luteal-Follicular Transition.” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. doi:10.1210/jc.83.12.4220.
 25. Fauser, Bart C.J.M. 2004. “Revised 2003 Consensus on Diagnostic Criteria and Long-Term Health Risks Related to Polycystic Ovary Syndrome.” *Fertility and Sterility*. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.

26. Moghissi, KS, and EE Wallach. 1983. "Unexplained Infertility. [Review] [81 Refs]." *Fertility & Sterility*.
27. Tanahatoe, Sandra J., Peter G.A. Hompes, and Cornelis B. Lambalk. 2003. "Accuracy of Diagnostic Laparoscopy in the Infertility Work-up before Intrauterine Insemination." *Fertility and Sterility*. doi:10.1016/S0015-0282(02)04686-1.
28. Samplaski, Mary K., Ashok Agarwal, Rakesh Sharma, and Edmund Sabanegh. 2010. "New Generation of Diagnostic Tests for Infertility: Review of Specialized Semen Tests." *International Journal of Urology*. doi:10.1111/j.1442-2042.2010.02619.x.
29. Pandian, Zabeena, Ahmed Gibreel, and Siladitya Bhattacharya. 2015. "In Vitro Fertilisation for Unexplained Subfertility." *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.CD003357.pub4.
30. Dodson WC, Whitesides DB, Hughes Jr CL, Easley III HA, Haney AF, Superovulation with intrauterine insemination in the treatment of infertility: a possible alternative to gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization, *Fertil Steril* 48:441, 1987.
31. . Crosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfalusy E, Rubin B, Recommendations of the ESHRE workshop on 'Unexplained Infertility'. Anacapri, August 28-9, 1992, *Hum Reprod* 8:977, 1993.
32. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Steinkampf MP, Efficacy of treatment for unexplained infertility, *Fertil Steril* 70:207, 1998.
33. 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* 337:a716, 2008.
34. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, Bossuyt PM, Habbema JD, Eijkemans MJ, Schols WA, Burggraaff JM, van der Veen F, Mol BW, Effectiveness of

intrauterine insemination in subfertile couples with an isolated cervical factor: a randomized clinical trial, *Fertil Steril* 88:1692, 2007.

35. Fisch P, Casper RF, Brown SE, Wrixon W, Collins JA, Reid RL, Simpson C, Unexplained infertility: evaluation of treatment with clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin, *Fertil Steril* 51:828, 1989.
36. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, Hill JA, Mastroianni Jr L, Buster JE, Nakajimi ST, Vogel DL, Canfield RE, for the National Cooperative Reproductive Medicine Network, Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility, *New Engl J Med* 340:177, 1999.
37. Farquhar, Cynthia M., Emily Liu, Sarah Armstrong, Nicola Arroll, Sarah Lensen, and Julie Brown. 2018. "Intrauterine Insemination with Ovarian Stimulation versus Expectant Management for Unexplained Infertility (TUI): A Pragmatic, Open-Label, Randomised, Controlled, Two-Centre Trial." *The Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(17)32406-6.
38. Hughes, Edward, Julie Brown, John J Collins, and Patrick Vanderkerchove. 2010. "Clomiphene Citrate for Unexplained Subfertility in Women." *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd000057.pub2.
39. Liu, Aihai, Chao Zheng, Junzhe Lang, and Wenbing Chen. 2014. "Letrozole versus Clomiphene Citrate for Unexplained Infertility: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. doi:10.1111/jog.12393.
40. Veltman-Verhulst, Susanne M., Edward Hughes, Reuben Olugbenga Ayeleke, and Ben J. Cohlen. 2016. "Intra-Uterine Insemination for Unexplained Subfertility." *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.CD001838.pub5.
41. "Use of Clomiphene Citrate in Infertile Women: A Committee Opinion." 2013. *Fertility and Sterility*. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.05.033.
42. Allahbadia, Gautam N. 2016. "Oral Drugs for Unexplained Infertility." *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. doi:10.1007/s13224-015-0805-7.

43. Goldman, Marlene B., Kim L. Thornton, David Ryley, Michael M. Alper, June L. Fung, Mark D. Hornstein, and Richard H. Reindollar. 2014. "A Randomized Clinical Trial to Determine Optimal Infertility Treatment in Older Couples: The Forty and over Treatment Trial (FORT-T)." *Fertility and Sterility*. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.03.012.
44. Brooks, Philip G., and Scott P. Serden. 1988. "Hysteroscopic Findings after Unsuccessful Dilatation and Curettage for Abnormal Uterine Bleeding." *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. doi:10.1016/0002-9378(88)90367-5.
45. Valli, Edoardo, Errico Zupi, Daniela Marconi, Eugenio Solima, Giuseppe Nagar, and Carlo Romanini. 1998. "Outpatient Diagnostic Hysteroscopy." *Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. doi:10.1016/S1074-3804(98)80054-6.
46. Stock RF, Kanboura. Pre Hysterectomy curettage: And evaluation. *Obstet Gynecol* 1975; 45:537
47. Valle, R. F. 1981. "Hysteroscopic Evaluation of Patients with Abnormal Uterine Bleeding." *Surgery Gynecology and Obstetrics*. 153:521
48. National Institute for Health and Care Excellence. 2013. *Fertility Problems: Assessment and Treatment. National Institute for Health and Care Excellence Guideline*.
49. Nandi, Anupa, Anil Gudi, Amit Shah, and Roy Homburg. 2015. "An Online Survey of Specialists' Opinion on First Line Management Options for Unexplained Subfertility." *Human Fertility*. doi:10.3109/14647273.2014.948081.
50. Beyer, D. A. 2009. "Intrauterine Insemination (IUI): The ESHRE Capri Workshop Group." In *Gynakologische Endokrinologie*. doi:10.1007/s10304-009-0320-y. pp. 265-277
51. Emanuel, Mark H., Marion J. Verdel, Kees Wamsteker, and Frits B. Lammes. 1995. "A Prospective Comparison of Transvaginal Ultrasonography and Diagnostic Hysteroscopy in the Evaluation of Patients with Abnormal Uterine

- Bleeding: Clinical Implications.” *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. doi:10.1016/0002-9378(95)90571-5.
52. Golan A, Eilat E, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Bukovsky I. Hysteroscopy is superior to hysterosalpingography in infertility investigation. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1996;75(7):654-6
 53. Cholkeri-Singh A, Sasaki KJ. Hysteroscopy for infertile women: a review. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2015;22(3):353-62
 54. Shushan et al., Asher Shushan, Nathan Rojansky, Should hysteroscopy be a part of the basic infertility workup, *Human Reproduction*, Volume 14, Issue 8, August 1999, Pages 1923–1924
 55. Pansky, Moty, Michal Feingold, Ron Sagi, Arie Herman, David Schneider, and Reuvid Halperin. 2006. “Diagnostic Hysteroscopy as a Primary Tool in a Basic Infertility Workup.” *JSLs: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons / Society of Laparoendoscopic Surgeons*.
 56. Koskas, Martin, Jean-Luc Mergui, Chadi Yazbeck, Serge Uzan, and Jacky Nizard. 2010. “Office Hysteroscopy for Infertility: A Series of 557 Consecutive Cases.” *Obstetrics and Gynecology International*. doi:10.1155/2010/168096.
 57. Bozdog, G., Aksan, G., Esinler, I., & Yarali, H. (2008). What is the role of office hysteroscopy in women with failed IVF cycles? *Reproductive BioMedicine Online*. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60226-X](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60226-X)
 58. Cohen, M. J., Rosenzweig, T. S., & Revel, A. (2007). Uterine abnormalities and embryo implantation: Clinical opinion altered by peer debate. *Reproductive BioMedicine Online*. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)61045-0](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)61045-0)
 59. Nagele, F., O’Connor, H., Davies, A., Badawy, A., Mohamed, H., & Magos, A. (1996). 2500 Outpatient diagnostic hysteroscopies. *Obstetrics and Gynecology*. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(96\)00108-1](https://doi.org/10.1016/0029-7844(96)00108-1)
 60. Pérez-Medina, Tirso, José Bajo-Arenas, Francisco Salazar, Teresa Redondo, Luis Sanfrutos, Pilar Alvarez, and Virginia Engels. 2005. “Endometrial Polyps and Their Implication in the Pregnancy Rates of Patients Undergoing

- Intrauterine Insemination: A Prospective, Randomized Study.” *Human Reproduction*. doi:10.1093/humrep/deh822.
61. Bosteels, J., Kasius, J., Weyers, S., Broekmans, F., Mol, B., & D’Hooghe, T. (2015). Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *The Cochrane Library*.
 62. Vercellini, P., Cortesi, I., Oldani, S., Moschetta, M., De Giorgi, O., & Crosignani, P. G. (1997). The role of transvaginal ultrasonography and outpatient diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with menorrhagia. *Human Reproduction*. <https://doi.org/10.1093/humrep/12.8.1768>
 63. Van Dongen, H., De Kroon, C. D., Jacobi, C. E., Trimbos, J. B., & Jansen, F. W. (2007). Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding: A systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01326.x>
 64. Demirel, A., & Gurgan, T. (2004). Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. *Reproductive BioMedicine Online*. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)61108-X](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)61108-X)
 65. Lorusso, F., Ceci, O., Bettocchi, S., Lamanna, G., Costantino, A., Serrati, G., & Depalo, R. (2008). Office hysteroscopy in an in vitro fertilization program. *Gynecological Endocrinology*. <https://doi.org/10.1080/09513590802246232>
 66. Rowe, P.J., Comhaire, F.H., Hargreave, T.B., et al., 1993. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. The Press Syndicate of the University of Cambridge, Cambridge.
 67. Kessler, I., & Lancet, M. (1986). Hysterography and hysteroscopy: A comparison. *Fertility and Sterility*. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)49655-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)49655-X)
 68. Valle, R. F. (1990). Hysteroscopic Removal of Submucous Leiomyomas. *Journal of Gynecologic Surgery*. <https://doi.org/10.1089/gyn.1990.6.89>
 69. Valle, R. F. (1999). Office hysteroscopy. *Clinical obstetrics and gynecology*, 42(2), 276-289.

70. Brown, S. E., Coddington, C. C., Schnorr, J., Toner, J. P., Gibbons, W., & Oehninger, S. (2000). Evaluation of outpatient hysteroscopy, saline infusion hysterosonography, and hysterosalpingography in infertile women: A prospective, randomized study. *Fertility and Sterility*. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01541-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01541-7)
71. Balmaceda, J. P., & Ciuffardi, I. (1995). Hysteroscopy and assisted reproductive technology. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10007-1028>
72. Guzick, David S., James W. Overstreet, Pam Factor-Litvak, Charlene K. Brazil, Steven T. Nakajima, Christos Coutifaris, Sandra Ann Carson, et al. 2001. "Sperm Morphology, Motility, and Concentration in Fertile and Infertile Men." *New England Journal of Medicine*. doi:10.1056/NEJMoa003005.
73. Collins, J. A., Y. So, E. H. Wilson, W. Wrixon, and R. F. Casper. 1984. "The Postcoital Test as a Predictor of Pregnancy among 355 Infertile Couples." *Fertility and Sterility*. doi:10.1016/S0015-0282(16)47835-0.
74. Liu, Kimberly E., and Ellen M. Greenblatt. 2008. "Elevated Day 3 Follicle-Stimulating Hormone/Luteinizing Hormone Ratio ≥ 2 Is Associated with Higher Rates of Cancellation in in Vitro Fertilization-Embryo Transfer Cycles." *Fertility and Sterility*. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.06.038.
75. Barroso, Gerardo, Sergio Oehninger, Ana Monzó, Paul Kolm, William E. Gibbons, and Suheil J. Muasher. 2001. "High FSH:LH Ratio and Low LH Levels in Basal Cycle Day 3: Impact on Follicular Development and IVF Outcome." *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. doi:10.1023/A:1016601110424.
76. Shrim, Alon, S. E. Elizur, D. S. Seidman, J. Rabinovici, A. Wisner, and J. Dor. 2006. "Elevated Day 3 FSH/LH Ratio Due to Low LH Concentrations Predicts Reduced Ovarian Response." *Reproductive BioMedicine Online*. doi:10.1016/S1472-6483(10)61993-1.
77. Muasher, S. J., S. Oehninger, S. Simonetti, J. Matta, L. M. Ellis, H. C. Liu, G. S. Jones, and Z. Rosenwaks. 1988. "The Value of Basal and/or Stimulated Serum Gonadotropin Levels in Prediction of Stimulation Response and in Vitro

- Fertilization Outcome.” *Fertility and Sterility*. doi:10.1016/S0015-0282(16)60077-8.
78. The practice committee of the american society for reproductive medicine, authors. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil steril*. 2006;86(5 suppl):s264–s267
79. Hartz, A. J., P. N. Barboriak, A. Wong, K. P. Katayama, and A. A. Rimm. 1979. “The Association of Obesity with Infertility and Related Menstrual Abnormalities in Women.” *International Journal of Obesity*.
80. Steeg, Jan Willem Van Der, Pieter Steures, Marinus J.C. Eijkemans, J. Dik F. Habbema, Peter G.A. Hompes, Jan M. Burggraaff, G. Jur E. Oosterhuis, Patrick M.M. Bossuyt, Fulco Van Der Veen, and Ben W.J. Mol. 2008. “Obesity Affects Spontaneous Pregnancy Chances in Subfertile, Ovulatory Women.” *Human Reproduction*. doi:10.1093/humrep/dem371.
81. Collins, J. A., C. A. Rand, E. H. Wilson, W. Wrixon, and R. F. Casper. 1986. “The Better Prognosis in Secondary Infertility Is Associated with a Higher Proportion of Ovulation Disorders.” *Fertility and Sterility*. doi:10.1016/S0015-0282(16)49330-1.
82. Varasteh, Nicole N., Robert S. Neuwirth, Bruce Levin, and Martin D. Keltz. 1999. “Pregnancy Rates after Hysteroscopic Polypectomy and Myomectomy in Infertile Women.” *Obstetrics and Gynecology*. doi:10.1016/S0029-7844(99)00278-1.

EKLER

EK -1 : Etik Kurul Onay Belgesi



ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Melih DEMİR
Doğum yeri ve tarihi : Sakarya/Adapazarı / 1986
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
İletişim adresi : melihdemir@yahoo.com
Yabancı dili : İngilizce

Eğitimi

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı 2015-2019

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakóltesi 2004-2012

Mesleki Deneyimi

Sakarya İl Sağlık Müdürlüğü ve Sakarya İl Halk Sağlığı Müdürlüğü Erenler Toplum Sağlığı Merkezi, Pratisyen Hekim (2012-2015)

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Asistan Hekim (2015-2019)