



Açıklanamayan İnfertilitede Yönetim Management of Unexplained Infertility

Özgür Kan¹, Ayşegül Alkılıç¹, Tuncay Yüce¹, Bülent Berker¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Turkey

ÖZET

İnfertilite, reproduktif çağda olan bir çiftin herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaksızın, en az bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır. Yaklaşık olarak çiftlerin %13-15' ini etkilemektedir. Açıklanamayan infertilite ise sperm analizi, ovulasyon testleri, tubal patolojileri değerlendiren tetkiklerinde herhangi bir anormallik saptanamayan olgularda tanımlanan durumdur. Açıklanamayan infertilite prevalansı %22-28 arasında değişmektedir. Açıklanamayan infertilite etiyojisi; immünolojik, endokrinolojik ve genetik faktörleri de içeren geniş bir heterojeniteye sahiptir. Tedavi planlamasında, daha az kaynak gerektiren ve yan etki profili daha dar olan opsiyonlar ile başlanmalı, cevap alınamaması durumunda daha agresif ve kapsamlı tedavilere geçilmesi akılcı yaklaşım olacaktır. Tedavi yönetiminde ilk aşamada ekspektan yaklaşım ve yaşam tarzı değişiklikleri denenmelidir. Yanlızca klomifen sitrat ya da yanılcıca intrauterin inseminasyon kullanımının etkili olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle hastanın yaşı ve over rezervi de göz önüne alınarak, ekspektan tedaviyi takiben, kullanılması gereken ilk basamak tedavi klomifen sitrat ile intrauterine inseminasyon kombinasyonudur. Bu yaklaşım ile siklus başına gebelik oranı yaklaşık %10'lara çıkmaktadır. Yönetimde temel yaklaşım; nedenin izahından çok, fertilitite ihtimalini arttıran tedavi modaliteleri arasından, daha basit ve maliyeti düşük olandan, daha kapsamlı ve agresif olan seçeneklere basamak basamak geçilmesi ve tedavilerin çiftler bazında bireyselleştirilmesidir.

Anahtar kelimeler: Açıklanamayan infertilite, intrauterin inseminasyon, invitro fertilizasyon

ABSTRACT

Infertility is defined by the failure to achieve a successful pregnancy after 12 months, timed unprotected intercourse. Almost 13-15 percent of the couples suffer from infertility. Unexplained infertility is the term of determining no abnormalities in sperm analysis, ovulatory and tubal function examinations. The prevalence of unexplained infertility varies between 22 and 28 percent.



Immunological, endocrinological and genetic factors which are widely heterogeneous, can cause unexplained infertility. While planning the treatment programme, the options which need lesser resource and have lesser side effects must be chosen at first step. In failure, more aggressive and exhaustive treatment options must be tried. In the management of the unexplained infertility, the initial treatment must be observational approach and changing the life style. It is demonstrated that using only the clomiphene citrate or intrauterine insemination is not effective. For this reason, as the patients age and ovarian reserve considered, after the observational approach, the initial treatment must be the combination of clomiphene citrate and intrauterine insemination. With this approach, pregnancy rate is rises to 10 percent for a cycle. Management wise, choosing the cheapest effective treatment for increased fertilization should be the priority, before moving onto more expensive and aggressive approaches. Apart from the diagnostic work-up, which more or less the same for every patient, treatment protocol should be individualised for every infertile couple.

Key words: Unexplained infertility, Intrauterine insemination, in vitro fertilization

Giriş

İnfertilite, üreme çağında olan bir çiftin herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaksızın, en az bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edememesi olarak tanımlanır^{1,2}. İnfertilite tüm dünyada sıkça karşılaşılan klinik bir problem olup, yaklaşık olarak çiftlerin %13-15' ini etkilemektedir. Korunmasız geçen 12 aylık süre sonrasında çiftlerin yaklaşık %84'ü, 2 yıl sonrasında ise %92'si gebelik elde edebilmektedir³⁻⁵.

Açıklanamayan infertilite terimi ise sperm analizi, ovulasyon testleri, tubal patolojileri değerlendiren tetkiklerinde herhangi bir anormallik saptanmayan olgularda tanımlanan (belki de tanımlanamayan) durumdur. Açıklanamayan infertilite prevalansı %22- 28 arasında değişmektedir^{6,7}. Daha yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise fertilité kliniklerine başvuran çiftlerde prevalansın; 35 yaş altında %21 , 35 yaş üstünde ise %26 olduğu gösterilmiştir⁸.

Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) ve Ulusal Sağlık ve Bakım Enstitüsü (NICE) tarafından belirlenmiş olan, temel infertilite değerlendirmesinde yer alması gereken tetkikler; Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerinde yer alan parametreleri içeren semen analizi, ovulasyon varlığını tespit eden tetkikler (menstrual öykü, bazal vücut ısısı ölçümü, üriner luteinize hormon (LH) ölçümü, midluteal serum progesteron ölçümü, endometrial biyopsi), ovaryen rezervin değerlendirilmesi (menstruel siklusun 3. gününde yapılan folikül stimüle edici hormon (FSH) ve estrojen düzeyleri ölçümü, klomifen sitrat testi (CCCT) ve ultrasonografik

olarak antral folikül sayımı), uterus ve fallop tüplerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan histerosalpingografidir. Laparoskopinin gerekliliği ile ilgili tartışmalar devam etmekle beraber, ASRM'ye göre laparoskopi; adheziv tubal hastalıktan ve ciddi endometriozisten şüphelenilen hastalarda temel değerlendirme içinde yer almalıdır⁹.

Açıklanamayan infertilite olgularında tedavi yaklaşımı açısından çok yönlü düşünmek gerekmektedir. Bu durum özellikle hastalar değerlendirilirken bireyselleştirilerek, maliyetlerde gözönünde bulundurularak yapılmalıdır. Bu makalede tedavi seçenekleri etkinlik ve maliyet açısından detaylı olarak değerlendirilmiştir.

Açıklanamayan İnfertilitenin Olası Nedenleri

Standart fertilité araştırmasında yer alan testler, üreme sistemin değerlendirilmesinde kapsayıcı olmaktan uzaktır ve minimal anomalileri değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. Açıklanamayan infertilite nedeni; immünolojik, endokrinolojik ve genetik faktörleri de içeren geniş bir heterojeniteye sahiptir¹⁰. Ürogenital yolaktaki birçok basamak hakkında hala yeterli bilgiye sahip olmamakla beraber, infertilite ile ilişkili olabileceğini düşündüğümüz akrozom reaksiyonu, zona pellusida penetrasyonu, spermatozoanın fertilizasyon profili ile ilgili testlerin bulunmaması da birçok infertilite nedeninin tanımlanamamasına sebep olmaktadır.

Servikal faktör ilişkili nedenler, sperm ve ovum transportu ile ilgili problemler, luteal faz defektleri, hafif ovulatuvar disfonksiyon, erken embryo implantasyonunda endometrial reseptivite bozukluğu, minimal ya da orta derece endometriozis, luteinize rüptüre olmamış folikül sendromu, artmış peritoneal makrofaj aktivitesi, peritoneal sıvıdaki antioksidan fonksiyon bozukluğu, sperm-oosit ya da zona pellusidaya karşı oluşan antikorlar gibi nedenlerin de açıklanamayan infertiliteye neden olabileceği belirtilmiştir¹¹⁻¹⁴.

Bunların dışında, açıklanamayan infertilite nedeniyle fertilité kliniklerine başvuran çiftlerin önemli bir kısmında da altta yatan nedenin birden çok faktöre bağlı olduğu (35 yaş üstü kadın hasta ve erkekte semen parametrelerinin normalin alt sınırında olması, gibi) ortaya konulmuştur.

Açıklanamayan İnfertilitede Yönetim

Bu grup hastalarda temel yaklaşım, bazal infertilite tetkiklerini takiben, fertilité ihtimalini arttıran tedavi protokolleri üzerine yoğunlaşmıştır. Tedavi planlamasında, daha az kaynak

gerektiren ve yan etki profili daha dar olan seçenekler ile başlanmalı, cevap alınamaması durumunda daha agresif ve kapsamlı tedavilere yönelinmesi akılcı yaklaşım olacaktır. Hastanın yaşı ve infertilite süresi esas alınarak, uygunluk halinde bekleme yaklaşımını takiben, klomifen sitrat (CC) ile intrauterin inseminasyon (IUI) kombinasyonu, yine cevap alınamaması halinde gonadotropinlerin kullanıldığı siklusları takiben in vitro fertilizasyon (IVF) denenebilir. Bahsedilen bu basamaklar sırası ile 2-4'er siklus denenmeli ve başarısızlık halinde bir sonraki ve daha kapsamlı tedavilere geçilmelidir¹⁵.

Bir diğer akılda tutulması gereken ve izlenecek tedavi yöntemi kararını etkilemesi gereken parametre ise ekonomik maliyettir. Amerika Birleşik Devletleri' nde yapılan bir çalışmada açıklanamayan infertilite nedenli tedavi gören çiftlerde canlı doğum başına maliyet hesabı yapılmış ve CC+IUI gebelik başına 10.000 \$, FSH+ IUI gebelik başına 17.000 \$ ve IVF tedavisi ile gebelik başına maliyetin yaklaşık 50.000 \$ olduğu hesaplanmıştır¹⁶. Bu çalışmada düşük kaynak gerektiren tedavi modalitelerinden başlanarak, sonuç alınamaması durumunda daha pahalı ve agresif tedavi seçeneklerine geçilmesi gerektiği ana fikrini desteklemektedir.

Amerikan Üreme Tıbbı Derneği' nin (ASRM) 1998 yılında yaptığı metaanalizde siklus başına klinik gebelik oranları karşılaştırılmış ve sonuç olarak açıklanamayan infertilite tedavisinde seçilmesi gereken ilk tedavi seçeneği CC ile IUI kombinasyonu olduğu rapor edilmiştir. Başarısızlık halinde gonadotropin ve IUI kombinasyonu, takiben de IVF' e geçilmesinin en akılcı yaklaşım olduğu belirtilmiştir. Guzik ve arkadaşlarının 1999' da yaptığı bir başka çalışmada ise hastalar intraservikal inseminasyon (ICI), IUI, KOH/ICI veya KOH/IUI tedavileri planlanarak gruplandırılmıştır¹⁷. Sonuç olarak ise KOH/IUI kombinasyonunun en etkin tedavi seçeneği olduğu raporlanmıştır.

Bekleme Yaklaşımı

Açıklanamayan infertilite tanısı almış çiftlerin yaklaşık % 1-3 'ü her ay gebelik elde etmektedir¹⁸. Hollanda' da yapılan bir çalışmada, IVF tedavisi için 1 sene bekleyen çiftlerin gebe kalma oranı %13 olarak bulunmuştur¹⁹. Bu sonuçlar ışığında, etkili bir fertilitate tedavi yönteminin bu bazal gebe kalabilme oranından daha yüksek bir gebelik oranı oluşturması gerekmektedir.

Bekleme tedavisi yönteminde kadın yaşı da gebelik oranını etkileyen en önemli parametrelerden biridir⁷. Açıklanamayan infertilite nedenli takip edilen ve 37 yaşın üstündeki

kadın hastaların ancak %1' inden azı siklus başına gebelik elde etmektedir. Randomize çalışmalarda, 6 ay süreli bekleme tedavisi yaklaşımı, fertilité açısından iyi prognozlu çiftlerde (genç yaş, tubal hastalık olmayışı, semen analizi normal), gonadotropin+ IUI kullanımı ile karşılaştırılabilir derecede gebelik oranları olduğu izlenmiştir^{20,21}. Bu yaklaşımla 32 yaş altında olan ve oosit rezervinde ani bir azalma beklenmeyen hastalarda bekleme yaklaşımı rahatlıkla ilk seçim olabilir. Ancak 37 yaş ile beraber oosit rezervinde ani ve belirgin azalma olduğu akıldá tutulmalı ve bu gibi hastalarda birincil problemin ovaryen yaşlanma ve oosit rezervinin tükenmesi olacağı hatırlanarak bekleme yaklaşımı denenmemelidir.

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Epidemiyolojik çalışmalar, sigara kullanımının, anormal vücut kitle indeksinin (VKİ) ve aşırı alkol ve kafein tüketiminin kadınlarda fertilitéyi azalttığını göstermiştir. Çiftler, sigara kullanımı ile infertilite arasındaki ilişki hakkında bilgilendirilmeli ve bu grup hastalarda sigara kullanımının bırakılması hedeflenmelidir. Kadın partnerin VKİ'ni 20-27 kg/m² arasında tutmaya çalışması, kafein tüketimini günde 250 mg ile sınırlandırması ve alkol alımının haftada 4 alkollü içecek ile sınırlandırması önerilmektedir²². Bu değişiklikler hem doğal sağlık hem de üreme sağlığı açısından faydalı olacaktır^{23,24}.

Intrauterin İnseminasyon (IUI)

IUI'un amacı, yıkanmış spermilerin ovulasyon zamanında uterin kavite içersine yerleştirilmesidir. Ovaryen hiperstimülasyon kullanılmadan IUI kullanımı ile ilgili az sayıda veri mevcuttur. 1991'de Kirby ve arkadaşlarının yaptığı randomize çalışmada, 73 çift IUI ve zamanlanmış cinsel ilişki gruplarına ayrılmış olup konsepsiyon oranları sırası ile %4.1 ve %2.4 olarak izlenmiştir²⁵.

Yukarıda da bahsi geçen, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından yapılan çalışmada, çiftler randomize edilerek 4 ayrı gruba ayrılmıştır. Bunlar; intraservikal sperm enjeksiyonu (ICI), IUI, FSH+ ICI ve FSH+ IUI gruplarıdır. ICI amacı doğal ilişkiye benzer bir kontrol grubu sağlamak, IUI amacı ürogenital yola büyük miktarda sperm yönlendirmek, FSH enjeksiyonlarının amacı ise birçok folikülün gelişimini sağlamak ve bir siklusta fertilizasyon için daha çok sayıda uygun oosit oluşturmaktır. Araştırmacılar ICI yapılan grupta siklus başına gebelik oranlarını %2 bulmuş ve bu sonuç yaklaşık olarak bekleme tedavisi ile benzerdir. IUI

yapılan grupta %5 izlenmiştir. FSH+IUI protokolü izlenen hastalarda ise yaklaşık siklus başına gebelik oranı %9 olarak bulunmuştur.

Klomifen Sitrat (CC) Kullanımı

CC tek başına ovulatuvar problemi olan infertil hastalarda tedavide etkinliği gösterilmiş bir ajandır. Açıklanamayan infertilitede ise IUI ile beraber kullanılmadığı takdirde aynı etkinliği gösterememektedir. 2010 da yapılan bir metaanalizde CC ile plasebo tedavileri, açıklanamayan subfertil hastalarda karşılaştırılmış ve gebelik oranları arasında anlamlı fark izlenmemiştir²⁶. 1998' de yapılan ve 45 çalışmayı içeren retrospektif bir analizde ise CC ile gebelik oranları %5.6 iken, tedavi görmeyen grupta bu oranın %1.3 ile %4.1 arasında değiştiği izlenmiştir. Bu verilerin ışığında, ASRM, açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde CC' in tek başına kullanımının önerilmemesini ve bu konuda daha çok çalışmanın gerekli olduğunu vurgulamıştır.

CC kullanımının temel komplikasyonu artmış çoğul gebelik riskidir. Bu risk 2369 CC ile indüklenen gebelikte değerlendirilmiş ve ikiz olma riski %7, üçüz olma riski %0.5, dördüz gelişme riski ise %0.3 bulunmuştur²⁷. Cantineau ve arkadaşlarının yaptığı karşılaştırmalı çalışmada ise CC' in, gonadotropin enjeksiyonları kadar etkili olmadığı gösterilmiştir²⁸.

Klomifen Sitrat (CC) + İntrauterin İnseminasyon (IUI) Kullanımı

Açıklanamayan infertilite olgularında, CC ve IUI'un beraber kullanımı, tek başlarına kullanımlarından daha yüksek gebelik oranları sağlamaktadır. Bu etkinliği orta derece ovulasyon anomalilerinde ve oosit- sperm fonksiyonlarında iyileşme sağlayarak gerçekleştirmektedirler²⁹. Güncel bir çalışmada, açıklanamayan infertilitesi olan 580 kadın hastaya, randomize olarak sadece CC, sadece IUI veya bekleme tedavileri uygulanmış ve sonuçta tek başına CC veya tek başına IUI kullanımının yeterli etkinliği olmadığı raporlanmıştır³⁰. Buna karşılık bir diğer randomize çalışmada; 67 çift izlem ya da CC ile IUI kombinasyonu olarak ayrılmış ve %3.3' e karşılık %9.5 siklus başına gebelik oranları izlenmiştir³¹.

Reindollar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 3 siklus boyunca klomifen ve IUI kombinasyonu tedavisi görmüş çiftlerde, siklus başına klinik gebelik oranları %10.9 (1.siklus), %8.3 (2.siklus) ve %9.5 (3.siklus) olarak bulunmuştur. Daha önemlisi, 3 siklus CC/IUI tedavisi

sonrası kümülatif klinik gebelik oranı %27 olmuştur. Bu bilgiler ışığında, açıklanamayan infertilite tedavisinde CC ve IUI kombinasyonunun ilk basamak tedavide kullanılabilir¹⁴.

IUI uygulama zamanlaması üriner LH izlendiğinde yapılmalıdır. IUI zamanlaması için bir diğer yöntem olan ultrasonografi ile foliküler gelişim takibine kıyasla daha ucuz olan ancak bir o kadar etkili olan bu metodun etkinliği, maliyet hesabı yapılmamış olan Kosmas ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile desteklenmiştir²⁸.

15.000 IUI siklusunu içeren çokmerkezli bir çalışmada ise 1-9 siklus arası IUI kullanımında siklus başına kabul edilebilir gebelik oranları izlenmiştir. Bu hastaların %51'inde CC+ IUI, %19 unda gonadotropin + IUI ve %30'unda yalnızca IUI kullanılmıştır. Kümülatif gebelik oranları 3, 6 ve 9. aylarda sırası ile %18, 30 ve 41 bulunmuştur³³. Ancak yine de izlenmesi gereken yöntem, 4 siklus bir tedavi modalitesi kullanımından sonra alternatif opsiyonların değerlendirilmesidir.

Ancak kadın yaşının fertilité üzerindeki önemi hatırlanmalı ve çoklu tedavi sikluslarının daha yaşlı kadınlarda etkin ve akılcı olmayacağı unutulmamalıdır. Dovey ve arkadaşlarının yaptığı ve 4100 siklus içeren bir çalışmada kümülatif gebelik oranlarının 35 yaş altında %24.2, 35-37 yaş arasında %18.5, 38-40 yaş arasında %15.1 ve 42 yaş üstünde %1.8 olarak bulunmuştur (55 hastada yalnızca 1 adet gebelik)³³. 41 yaş ve üstü kadınlarda bu çalışmada 4 siklus üzerinde gebelik izlenmemiştir.

Gonadotropin Kullanımı

Klomifenin tek başına ya da IUI ile kombine kullanımı sonrasında gebelik elde edilemeyen çiftlerde, gonadotropin kullanımının etkili olabileceği gösterilmiştir^{16,28}. Randomize çalışmalardan oluşan bir derlemede gonadotropin enjeksiyonlarının IUI ile birlikte kullanımın her iki modalitenin yalnız kullanımından daha etkili olduğu sonucu rapor edilmiştir³⁴. 62 çifti içeren ve hastaların randomize olarak yalnızca IUI, yalnızca gonadotropin enjeksiyonları ya da gonadotropin ve IUI kombinasyonu şeklinde gruplara ayrıldığı çalışmada siklus başına gebelik oranları sırası ile %2.2, %6.1 ve %26 olarak bulunmuştur³⁵.

Cantineau ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer sistematik derleme de IUI yapılacak hastalarda gonadotropinlerin birbirine karşı ikna edici etkinlik farkı gözlenmemiştir. Gonadotropin enjeksiyonlarının kullanımının temel komplikasyonları; beklendiği üzere, artmış çoğul gebelik

ve ovaryen hiperstimülasyon riskidir. Çoğul gebelik oranları %14-39 arasında değişmektedir³⁶.

GnRH agonist ve antagonist eklenmesinin etkinlikleri literatürde birbirinden farklı sonuçlar vermektedir. Sistemik bir derlemede; gonadotropin/IVI sikluslarına GnRH analogu eklenmesinin gebelik oranlarına etkisi olmadığı ve çoğul gebelik riskini arttırdığı belirtilmiştir. Ancak farklı iki çalışmada ise önde giden folikülün 16 mm' ye ulaştığı FSH/IVI sikluslarında GnRH analoglarının eklenmesinin gebelik oranlarını arttırdığı öne sürülmüştür^{37,38}.

Birçok araştırmacı gonadotropin/IVI kullanımının 3 siklus ile sınırlandırılması gerektiğine inanmaktadır. Bunun nedeni elde edilen gebeliklerin çoğu bu tedavi yöntemi ile ilk 3 siklusa gerçekleşmesidir³⁹. Bu basamağın direkt olarak atlanabileceğini gösteren çalışmalarda mevcuttur⁴⁰. ASRM bu konu ile ilgili olarak fikrini 'Çoğul gebelik riski nedeniyle; CC/IVI' dan direkt olarak IVF' a geçilebileceği akılda tutulmalıdır' şeklinde belirtmiştir. Bu fikri destekleyecek şekilde; 3 siklus CC/IVI, takiben 3 siklus FSH/IVI, takiben 6 siklus IVF yapılan çiftler ile 3 siklus CC/IVI takiben IVF' a geçilen hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada; çiftlerin yaklaşık %25'inin CC/IVI kullanımı ile gebe kaldığı izlenmiştir. FSH/IVI kullanımının atlanması ile gebe kalma süresinde anlamlı kısalma izlenmiş, böylece daha az tedavi siklusu kullanılmış ve gebelik ve çift başına oluşan maliyette azalma izlenmiştir. Kümülatif gebelik oranları hızlandırılmış grupta biraz daha yüksek olmakla beraber, 11 ay sonunda geleneksel yöntem ile de aynı oranlara ulaşılmıştır. Çoğul gebelik oranları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

In Vitro Fertilizasyon (IVF)

IVF en kısa zamanda, siklus başına en çok gebelik sağlayan tedavi seçeneğidir. Aynı zamanda en maliyetli ve çoğul gebelik riskini en çok arttıran tedavi seçeneğidir⁴¹. 2012 de yapılan Cochrane analizinde, açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde IVF diğer tedavi yöntemleri ile etkinlik açısından karşılaştırılmış, canlı doğum oranları IVF de bekleme yaklaşımına göre belirgin yüksek bulunmuştur. (%45.8 vs %3.7) Ancak aktif tedavilerle olan karşılaştırmalarda, canlı doğum oranlarında çalışmaların yeterli sayıda hasta içermemesi ve heterojen oluşları nedeniyle belirgin farklılık gözlenmemiştir⁴².

Açıklanamayan infertilitede 2006 Yardımcı Üreme Teknolojisi Topluluğu (SART) verilerinde, 126.726 tamamlanan siklusa 35 yaş altındaki kadınlarda canlı doğum oranı %40.4, 35-37 yaş

aralığında ise %38.9 olarak bulunmuştur. Avrupa Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) 'nin 1991' de yaptığı çalışmada yalnızca gonadotropin kullanılan sikluslarda gebelik oranı %15.2, gonadotropin ve IUI kombinasyonu kullanılan sikluslarda %27.4, IVF sikluslarında ise %27.8 gebelik oranları bulunmuştur⁴³.

Tedavi protokolü belirlenmesinde faydalanılan bir diğer çalışmada ise 3 siklus boyunca gonadotropin/IUI kullanımı ve gebelik elde edilmemesi durumunda IVF planlanan hastalarda sonuçlar değerlendirilmiştir⁴⁴. Gebelik oranları FSH/IUI kullanılan grupta hasta başına 29.8 iken, IVF'e giden hastalarda %36.7 olarak izlenmiştir.

Sonuç

Açıklanamayan infertilite; infertilite nedenlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Yönetimde temel yaklaşım; nedenin izahından çok, fertilitate ihtimalini arttıran tedavi seçenekleri arasından, daha basit ve maliyeti düşük olandan, daha kapsamlı ve agresif olan seçeneklere basamak basamak geçilmesi ve tedavilerin çiftler bazında bireyselleştirilmesidir. Açıklanamayan infertilitede, yalnızca klomifen sitrat ya da yalnızca intrauterin inseminasyon kullanımının etkili olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle hastanın yaşı ve over rezervi de göz önüne alınarak, bekleme tedavisini takiben, kullanılması gereken ilk basamak tedavi CC ile IUI kombinasyonudur. Bu yaklaşım ile siklus başına gebelik oranı yaklaşık %10'lara çıkmaktadır. Düşük yan etki profili ve maliyeti ile, bu kombinasyonun 3-4 siklus denenebileceği belirtilmektedir. Gebelik elde edilemez ise gonadotropin enjeksiyonları kullanımına geçilebileceği gibi, CC ile IUI kombinasyonundan direkt olarak IVF tedavisine de geçilebilir. Gonadotropin ve IUI kombinasyonu ile kabul edilebilir gebelik oranları elde edilmekle beraber, çoğul gebelik oranları ve ovaryen hiperstimülasyon riski belirgin artmaktadır. Bu nedenle çoğul gebelik riskinin kontrol edilebildiği IVF tedavisine geçmenin toplam maliyeti azaltacağı ve istenilen sonuç olan gebeliğe ulaşma süresini kısaltacağı akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2008;90 (5 Suppl):60.
2. Gurunath S, Pandian Z, Anderson RA, Siladitya Bhattacharya. Defining infertility: a systematic review of prevalence studies. *Hum Reprod Update*. 2011;17: 575–88.

3. te Velde ER, Eijkemans R & Habbema HD. Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction. *Lancet*. 2000;355:1928–9.
4. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod*. 2003;18:1959-66.
5. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril*. 2003;79:577-84.
6. Collins JA, Rowe TC. Age of the female partner is a prognostic factor in prolonged unexplained infertility: a multicentre study. *Fertil Steril*. 1989;52:15–20.
7. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, Coulson C. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291:1693–7.
8. Maheshwari A, Hamilton M & Bhattacharya S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Hum Reprod*. 2008;23:538–42.
9. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril*. 2006;86:264-7.
10. Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohi J, Simon C. The follicular and endocrine environment in women with endometriosis: local and systemic cytokine production. *Fertil Steril*. 1998;70:425–31.
11. Blacker CM, Ginsburg KA, Leach RE, Randolph J, Moghissi KS. Unexplained infertility: evaluation of the luteal phase; results of the National Center for Infertility Research at Michigan. *Fertil Steril*. 1997;67:437-42.
12. Leach RE, Moghissi KS, Randolph JF, Reame NE, Blacker CM, Ginsburg KA et al. Intensive hormone monitoring in women with unexplained infertility: evidence for subtle abnormalities suggestive of diminished ovarian reserve. *Fertil Steril*. 1997;68:413-20.
13. Pandian Z, Bhattacharya S, Vale L, Templeton A. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD003357.
14. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, Levine BS, Thornton KL, Alper MM, Goldman MB. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril*. 2010;94:888–99.
15. Speroff L, Fritz MA, editors *Female Infertility Clinical gynecologic endocrinology and infertility* Lippincott Williams & Wilkins. 2011;1185-9.
16. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril*. 1998; 70:207-13.
17. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med*. 1999;340:177–83.

18. Evers JL. Female subfertility. *Lancet*. 2002;360:151-9.
19. Eijkemans MJ, Lintsen AM, Hunault CC, Bouwmans CA, Hakkaart L, Braat DD et al. Pregnancy chances on an IVF/ ICSI waiting list: a national prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2008;23:1627-32.
20. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, Habbema JD, Eijemans MJ. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. *Lancet* 2006;368:216-21.
21. Custers IM, van Rumste MM, van der Steeg JW, van Wely M. Long-term outcome in couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis initially randomized between expectant management and immediate treatment. *Hum Reprod*. 2012;27:444-50.
22. Barbieri RL. The initial fertility consultation: recommendations concerning cigarette smoking, body mass index, and alcohol and caffeine consumption. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:1168-73.
23. Wittemer C, Ohl J, Bailly M, Bettehar-Lebugle K, Nisand I. Does body mass index of infertile women have an impact on IVF procedure and outcome? *J Assist Reprod Genet*. 2000;17:547-52.
24. Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjerkke S, Oldereid N et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod*. 2004;19:2523-8.
25. Kirby CA, Flaherty SP, Godfrey BM, Warnes GM, Matthews CV. A prospective trial of intrauterine insemination of motile spermatozoa versus timed intercourse. *Fertil Steril*. 1991;56:102-7.
26. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vanderkerchove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD000057.
27. Merrill Dow Pharmaceuticals. Product information Bulletin. Cincinnati Ohio 1972.
28. Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman MJ. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD005356.
29. Huang KE. The primary treatment of luteal phase inadequacy: progesterone versus clomiphene citrate. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155:824-8.
30. Wordsworth S, Buchanan J, Mollison J, Harrild K, Robertson L, Tay C et al. Clomifene citrate and intrauterine insemination as first-line treatments for unexplained infertility: are they cost-effective? *Hum Reprod*. 2011;26:369-75.
31. Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril*. 1990;54:1083-8.
32. Custers IM, Steures P, Hompes P, Flierman P, van Kasteren Y, van Dop PA et al. Intrauterine insemination: how many cycles should we perform? *Hum Reprod*. 2008;23:885-8.

33. Dovey S, Sneeringer RM, Penzias AS. Clomiphene citrate and intrauterine insemination: analysis of more than 4100 cycles. *Fertil Steril.* 2008;90:2281-6.
34. Veltman-Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD001838.
35. Serhal PF, Katz M, Little V, Woronowski H. Unexplained infertility the value of Pergonal superovulation combined with intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 1988;49:602-6.
36. Kaplan PF, Patel M, Austin DJ, Freund R. Assessing the risk of multiple gestation in gonadotropin intrauterine insemination cycles. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:1244-7.
37. Gómez-Palomares JL, Acevedo-Martín B, Chávez M, Manzanares MA, Ricciaerelli E, Hernandez ER. Multifollicular recruitment in combination with gonadotropin-releasing hormone antagonist increased pregnancy rates in intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril.* 2008;89:620-4.
38. Bakas P, Konidaris S, Liapis A, Gregoriou O, Tzanakaki D, Creatsas G. Role of gonadotropin-releasing hormone antagonist in the management of subfertile couples with intrauterine insemination and controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril.* 2011;95:2024-8.
39. Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Abdrazek A, Amin Y, Rhodes C. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertil Steril.* 2001;75:88-91.
40. Custers IM, König TE, Broekmans FJ, Hompes PG, Kaaijck PE, Oosterhuis J et al. Couples with unexplained subfertility and unfavorable prognosis: a randomized pilot trial comparing the effectiveness of in vitro fertilization with elective single embryo transfer versus intrauterine insemination with controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril.* 2011;96:1107-11.
41. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Multiple gestation associated with infertility therapy: an American Society for Reproductive Medicine Practice Committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;97:825-34.
42. Kansal-Kalra S, Milad MP, Grobman WA. In vitro fertilization (IVF) versus gonadotropins followed by IVF as treatment for primary infertility: a cost-based decision analysis. *Fertil Steril.* 2005;84:600-4.
43. Crosignani PG, Walters DE, Soliani A. The ESHRE multicentre trial on the treatment of unexplained infertility: a preliminary report. *European Society of Human Reproduction and Embryology. Hum Reprod.* 1991;6:953-8.
44. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, El Helw BA, Shaarawy M. Management of long-standing unexplained infertility: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:371-5.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Tuncay Yüce

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı.

Ankara, Turkey

e-mail: drtuncayyuce@gmail.com