



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

**İNTRA UTERİN İNSEMİNASYON YAPILACAK AÇIKLANAMAYAN
İNFERTİLİTE TANILI HASTALARDA DİAGNOSTİK OFİS H/S NİN
GEBELİK SONUÇLARINA ETKİSİ**

Dr. Sevde Nur MERT

UZMANLIK TEZİ

BURSA 2020



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

**INTRA UTERIN INSEMINASYON YAPILACAK AÇIKLANAMAYAN
INFERTİLİTE TANILI HASTALARDA DIAGNOSTİK OFİS H/S NİN
GEBELİK SONUÇLARINA ETKİSİ**

Dr. Sevde Nur MERT

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Işıl KASAPOĞLU

BURSA - 2020

İÇİNDEKİLER

| | |
|--------------------------------------------|----|
| ÖZET..... | ii |
| İNGİLİZCE ÖZET..... | iv |
| GİRİŞ..... | 1 |
| İnfertilite..... | 3 |
| Kadın İnfertilitesi Nedenleri..... | 3 |
| Erkek İnfertilitesi..... | 7 |
| Açıklanamayan İnfertilite..... | 9 |
| İntra Uterin İnseminasyon..... | 10 |
| Ofis Histeroskopi..... | 16 |
| Histeroskopi Ekipmanları..... | 16 |
| Histeroskop Çeşitleri..... | 16 |
| Işık Kaynağı..... | 17 |
| Distansiyon Ortamları..... | 18 |
| Uygulama Tekniği..... | 20 |
| Ofis Histeroskopi Endikasyonları..... | 22 |
| Ofis Histeroskopi Kontrendikasyonları..... | 23 |
| GEREÇ VE YÖNTEM..... | 26 |
| BULGULAR..... | 31 |
| TARTIŞMA VE SONUÇ..... | 37 |
| KAYNAKLAR..... | 43 |
| EKLER..... | 53 |
| Kısaltmalar ve Simgeler..... | 53 |
| Şekil Listesi..... | 54 |
| Tablo Listesi..... | 54 |
| TEŞEKKÜR..... | 55 |
| ÖZGEÇMİŞ..... | 56 |

ÖZET

Giriş ve Amaç: İnfertilite; genel popülasyonun %10-15 ini etkileyen önemli bir sorundur. İnfertilitenin birçok farklı sebebi mevcuttur, fakat kapsamlı değerlendirmelere rağmen infertilite sebebi bulunamayan %10-30 luk bir hasta grubu vardır. Açıklanamayan infertilite tanılı hastaların bir kısmında henüz tanısı koyulamamış uterin patolojiler olabileceği, endometrial reseptivite ya da tubal geçişin göreceli olarak azalmış olabileceği üzerinde de durulmaktadır. Bizim çalışmamızın amacı IUI tedavisi uygulanacak açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda, siklus başında yapılacak ofis histeroskopinin gebelik sonuçlarına etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Ocak 2019- Nisan 2020 tarihleri arasında, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite bölümüne başvuran, açıklanamayan infertilite tanısı alarak intra uterin inseminasyon planlanan 91 hasta dahil edilerek prospektif olarak yürütüldü. Açıklanmayan infertilite tanılı hastaların 41 ine, IUI uygulanacak siklusun başında ofis H/S uygulandı (çalışma grubu, Grup 1), 50 hastaya ise ofis H/S uygulanmadan siklus başlandı ve kontrol grubu (Grup 2) olarak adlandırıldı. Her iki grubun; biyokimyasal gebelik, implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranları karşılaştırıldı.

Bulgular: İki grup arasında biyokimyasal gebelik (sırasıyla %15,4 ,%14 (p:0,854)) implantasyon oranı (sırasıyla %12,8, %14 (p: 0,872)) klinik gebelik (sırasıyla %12,8, %14 (p: 0,872)) ve canlı doğum (sırasıyla %10,3, %10 p:1)) açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Yalnızca BMI çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlılık seviyesinde yüksek bulunmuş, fakat p değeri 0,05 hesaplandığından çok güvenilir olarak değerlendirilmemiştir.

Sonuç: Transvajinal ultrason bulguları olmayan asemptomatik infertil hastalarda IUI siklusu öncesinde ofis H/S yapılmasının gebelik sonuçlarına

olumlu etkisi bulunamamıştır. Fakat histeroskopik olarak patoloji bulunup düzeltilen hastalarda gebelik sonuçlarının arttığına dair çalışmalar mevcuttur.

Anahtar kelimeler: Ofis H/S, İnfertilite, Açıklanamayan infertilite, Operatif histeroskopi

SUMMARY

THE EFFECT OF DIAGNOSTIC OFFICE H/S ON PREGNANCY OUTCOMES IN PATIENTS WITH DIAGNOSIS UNEXPLAINED INFERTILITY FOR INTRAUTERIN INSEMINATION

Introduction and Aim: Infertility; It is an important problem affecting 10-15% of the general population. There are many different causes of infertility, but there is a group of 10-30% of patients whose cause of infertility cannot be found despite extensive evaluations. It is also emphasized that some patients with a diagnosis of unexplained infertility may have undiagnosed uterine pathologies, and that endometrial receptivity or tubal transmission may have decreased relatively. The aim of our study is to investigate the effect of office hysteroscopy at the beginning of the cycle on pregnancy outcomes in patients with unexplained infertility who will be treated with IUI.

Materials and Methods: This study was carried out prospectively by including 91 patients who were admitted to the Department of Reproductive Endocrinology and Infertility at Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology between January 2019 and April 2020, and who were diagnosed with unexplained infertility and planned for intra-uterine insemination. In 41 of the patients with undisclosed infertility, office H / S was applied at the beginning of the IUI cycle (study group), 50 patients started the cycle without the application of office H / S and were assigned as a control group.

Both groups; biochemical pregnancy, implantation, clinical pregnancy and live birth rates were compared.

Results: Biochemical pregnancy between the two groups (15.4%, 14% (p: 0.854), respectively) implantation rate (12.8%, 14% (p: 0.872), respectively) clinical pregnancy (12.8%, 14%, respectively) (p: 0.872)) and live birth (10.3%, 10% p: 1, respectively)). Only the BMI was found to be statistically significant in the study group, but it was not considered very reliable since the p value was calculated as 0.05.

Conclusion: In asymptomatic infertile patients without transvaginal ultrasound findings, no positive effect of office H / S on pregnancy outcomes before IUI cycle was found. However, there are studies showing that pregnancy outcomes increase in patients with hysteroscopic pathology and correction.

Keywords: Office H / S, Infertility, Unexplained infertility, Operative hysteroscopy

GİRİŞ

İnfertilite; 35 yaşın altında bir yıl, 35 yaşın üzerinde ise 6 ay korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalınmaması olarak tanımlanmaktadır. Sağlıklı genç çiftlerin yaklaşık %85-90 ı, çoğunlukla altı ay olmak üzere bir yıl içinde gebe kalmaktadır. Korunmayan 100 çiftin 25 i ilk ay gebelik elde eder ve buna her ay 10 çift eklenir. Altıncı ayın sonunda gebelik oranı %65'e, bir yılın sonunda ise bu oran %85 lere çıkar. Genel popülasyonun %10-15 lik kısmı infertildir ve bu durum, klinisyenler için büyük önem taşımaktadır (1).

İnfertilitenin ana nedenleri ovulatuvar işlev bozuklukları (%30), tubal ve peritoneal patolojiler (%25), erkek faktörü (%25), servikal faktörler (%5), koital disfonksiyon (%5) dir (2). Uterin patolojiler göreceli olarak nadirdir ve geri kalan infertil hastaları da büyük ölçüde açıklanamayan infertilite oluşturmaktadır. İnfertilitenin nedenlerinin sıklığı yaşla birlikte değişmektedir. Ovulatuvar disfonksiyon ile tubal ve peritoneal faktörler daha genç yaştaki çiftlerde daha sık görülmekteyken, erkek faktörü ile açıklanamayan infertilite ileri yaştaki çiftlerde biraz daha sık izlenmektedir (3).

İnsanlarda fertilité sürecinin birkaç temel basamağı vardır. Öncelikle sperm, ovulatuvar dönemde servikste veya servikse yakın yerde bulunmalı, tubalara ulaşmalı ve oositi fertilize etme kapasitesine sahip olmalıdır. Matür bir oositin ovulasyonu gerçekleşmelidir. Sperm servikal kanaldan geçerek, uterus ve tubalara ulaştırılmalıdır. Uterus embriyo implantasyonu için reseptif olmalıdır ve implantasyon sonrası embriyonun büyüme ve gelişmesini destekleyebilecek özellikte olmalıdır. Tuba uterinalar ovüle olan ovumları yakalayabilmeli, sperm ve embriyoları etkin bir biçimde uterin kaviteye ulaştırabilmelidir (2).

İnfertilite değerlendirmesi, her bir ögeyi mümkün olabildiğince ayırabilmek, anatomik yapıların bütünlüğünü kontrol etmek ve gebelik elde edilmesini engelleyebilecek herhangi bir anormalliği saptamak üzere

tasarlanmıştır. Değerlendirmenin basamakları ve kapsamı çiftin yaşına, infertilite süresine, tıbbi öyküye, fizik muayene bulgularına göre kişiselleştirilmelidir. Bir yıl veya daha uzun süre korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamayan bütün çiftlere değerlendirme yapılmalıdır ama bir yıllık infertilite değerlendirme için ön koşul değildir. Anormal uterin kanaması olan, pelvik enfeksiyon ya da endometriozis öyküsü olan, semen analizi anormal olan ya da olmasından şüphe edilen kadınlarda daha erken değerlendirme yapılabilir. 35 yaşın üzerindeki kadınlarda da bir yıl beklenmemeli, 6 aylık korunmasız ilişki sonrası gebe kalınmadığında değerlendirmeye başlanmalıdır.

Açıklanamayan infertilite; sistematik değerlendirmeler sonucunda infertiliteye sebep olabilecek herhangi bir patoloji tesbit edilememesi durumudur. Bu tanım, en az normal semen analizi, düzenli ovulasyon, normal bir uterin kavite ve işlevsel tubaların çift taraflı var olduğuna dair kanıt gerektirmektedir. Açıklanamayan infertilitenin iki olası açıklaması vardır; 1. Gerçekte bir patoloji yoktur ve çiftin fertilitesi, muhtemelen eşlerin yaşına ya da üremeye ilgili yaşlanmaya bağlı olarak, normal aralığın en alt seviyesindedir. 2. Özgül bir sebep vardır ancak var olan tanı testleri ile saptanamamaktadır. Tedavisinde ise genel prensip, doğru zamanda doğru yerde, olağandan daha fazla sayıda sperm ve oositi biraraya getirmektir. Bu amaçla en sık uygulanan tedaviler; ovaryan stimülasyon ve İntra Uterin İnseminasyon (IUI) veya In Vitro Fertilizasyon (IVF) dur (1).

Açıklanamayan infertiliteli hastalarda, tanı amaçlı uygulanan histerosalpingografi (HSG) ve histeroskopi gebelik sonuçlarını arttırabilir. Yapılan çalışmalarda, hsg işleminde verilen kontrast maddenin film adhezyonları açarak tubal geçiş üzerine etki ettiği ve daha yüksek gebelik oranlarına ulaşılmasına neden olduğu düşünülmüştür. Serviksten gönderilen küçük bir optik yardımı ile kavitenin gözleendiği ofis histeroskopi işleminde ise, hem endometrial reseptivite artışı, hem tanı koyulan patolojilerin tedavisi sebebiyle gebelik oranlarının arttığına dair çalışmalar mevcuttur (4, 5).

Bu tez çalışmasının amacı; IUI tedavisi uygulanacak açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda, siklus başında yapılacak ofis histeroskopinin gebelik sonuçlarına etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

1.1. İnfertilite

1.1.1. İnfertilite tanımı

İnfertilite; bir çiftin korunmasız ilişkiye rağmen kadın yaşı 35'in altında olduğunda 12 ay, 35-40 yaş arasında 6 ay süre ile gebelik elde edememesi olarak tanımlanmaktadır ve önemli psikolojik, ekonomik, demografik ve tıbbi sonuçları olan yaygın bir sorundur (6). Sağlıklı genç çiftlerin yaklaşık %85-90 ı, çoğu 6 ay içinde olmak üzere, bir yıl içinde gebe kalmaktadır (7,8). İnfertilite bu nedenle çiftlerin yaklaşık %10-15 ini etkilemektedir ve pek çok hekim için klinik pratiğin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Siklus fekundabilitesi bir siklusun gebelikle sonuçlanması olasılığıdır ve fekundite bir siklusun canlı doğumla sonuçlanması olasılığıdır (1).

1.1.2. İnfertilite nedenleri

DSÖ nün 8500 infertil çift üzerinde yaptığı bir çalışmada, gelişmiş ülkelerde infertil çiftlerin %37 inde kadın faktör nedenli, %8 inde erkek faktör nedenli, %35 inde ise hem kadın hem erkek faktör nedenli infertilite saptanmıştır (3).

1.1.2.1. Kadın infertilitesi nedenleri

En yaygın tanımlanabilir kadın infertilitesi nedenleri; ovulatuvar bozukluklar (%25), tubal faktörler (%22), endometriozis (%15), pelvik adezyonlar (%12), hiperprolaktinemi (%7) olarak sıralanabilir. Ayrıca kadın yaşı ilerledikçe, yaşa bağlı infertilite sıklığı da artmaktadır. Genel olarak doğurganlık oranları 25-29 yaş kadınlarda %4-8, 30-34 yaşta kadınlarda %15-19, 35-39 yaş kadınlarda %26-46 ve 40-45 yaş kadınlarda da %95 daha düşüktür.

1.1.2.1.1. Ovaryan faktörler

1.1.2.1.1.1. Ovulatuvar disfonksiyon

Genel olarak ovulasyon bozuklukları, infertil çiftlerde saptanan sorunların yaklaşık %20 sinden sorumludur. Ovulasyon ile ilgili işlev bozuklukları, gebe kalınmasını engelleyecek kadar ciddi (anovulasyon) ya da sadece katkıda bulunan bir faktör (oligo-ovulasyon) şeklinde olabilmektedir. Dünya sağlık örgütü anovulasyonu 3 sınıfa ayırmış, hiperprolaktinemiği ayrıca ele almıştır;

WHO CLASS 1: Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon:

- Fizyolojik gecikme
- Kallman sendromu
- Santral Sinir Sistemi tümörleri (Kraniofarinjioma)
- Hipofizer lezyonlar (Empty Sella Sendromu, Sheehan Sendromu)
- Hipotalamik GnRH Salınımının Bozulması (Anoreksia nevroza, Bulimia, stress, aşırı egzersiz)

WHO CLASS 2: Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon:

- Müllerian anomaliler (imperfore hymen, transvers vajinal septum, Rokintanksy- Küster- Mayer- Hauser Sendromu)
- Asherman Sendromu

WHO CLASS 3: Hipergonadotropik hipoöstrojenik anovulasyon:

- Gonadal Disgeneziler (Turner Sendromu, 46,XX saf gonada disgenezi, Swyer Sendromu)
- X kromozomu parsiyel delesyonu
- Rezistan over sendromu (Savage Sendromu)
- Otoimmün ooforit (Blizzard Sendromu)

Hiperprolaktinematik anovulasyon

Ovulatuvar bozuklukların tanısında farklı yöntemler kullanılabilir. Ovulasyonun belirlenmesinde en kolay yöntem midluteal dönemde serum progesteron seviyesinin ölçülmesidir. Menstrüel siklusun 21. gününde

progesteron seviyesinin >3 ng/ml 'den fazla olması ovulasyon olduğunun kanıtıdır (9). Eğer siklusun 21. gününde progesteron seviyesi <3 ng/ml 'den az ise hasta anovulatuvar olarak kabul edilir.

Ovulatuvar disfonksiyonun en önemli nedenlerinden biri de düşük over rezervidir.

Oosit yaşı - Düşük over rezervi

Yaş, bir kadının doğurganlığını etkileyen önemli bir faktördür. Yaşlanma ile doğurganlıktaki azalma, oositlerin hem miktar hem de kalitesindeki düşüşten kaynaklanmaktadır. Son 20 yılda, üremeyle ilgili yaşlanmada rol oynayan mekanizmalar ve klinik sonuçları ile ilgili çalışmalar, kalan overyan folikül havuzunun büyüklüğünü ve kalitesini tanımlayan 'over rezervi' ni ölçme çabalarını tetiklemiştir. Over rezervi testleri, biyokimyasal ve ultrasonografik ölçümleri içermektedir. Düşük over rezervine sahip hastaları tanımlamak için, Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) konsensusu ile Bologna kriterleri belirlenmiştir. Bologna kriterleri (10):

1. İleri maternal yaş (≥ 40 yaş) ya da zayıf overyan yanıt için diğer risk faktörlerinin olması,
2. Önceki zayıf overyan yanıt öyküsünün olması (konvansiyonel overyan hiperstimulasyon yöntemleri ile < 3 oosit toplanmış olması)
3. Anormal overyan rezervi testi olması (Antral folikül sayısı (AFC) 5-7'den az olması, AMH $<0.5-1.1$)

Belirtilen üç kriterden ikisini sağlayanlar kötü overyan yanıt veren hastalar olarak kabul edilmektedir.

1.1.2.1.1.2. Tubal faktör

Tubal ve peritoneal patolojiler infertilitenin en sık görülen nedenleri arasındadır ve hem genç hem de ileri yaştaki kadınların %30-35 inde birincil tanıdır (3). Geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık, septik düşük, rüptüre apendiks, tubal cerrahi veya ektopik gebelik öyküsü tubal hasar olasılığını

şiddetle düşündürmektedir. Tubal faktör infertilitesinden sorumlu mekanizma, spermin ve ovumun birleşmesini engelleyen anatomik anormallikleri kapsamaktadır. Proksimal tubal tıkanıklıklar, spermin fertilizasyonun normalde gerçekleştiği fallop tüplerinin distaline ulaşmasını engellemektedir. Distal tubal tıkanıklıklar komşu over tarafından ovumun yakalanmasını engellemektedir. HSG ve laparoskopi, infertil çiftlerde tubal açıklığı değerlendirmede kullanılan iki klasik yöntemdir. Hatta diagnostik HSG'nin terapötik etkisi de vardır ve HSG yapılan subfertil kadınlarda gebelik oranlarının arttığını belirten çalışmalar mevcuttur.

1.1.2.1.1.3. Uterin faktör

Azalmış endometrial reseptivite veya mekanik nedenlerin sebep olduğu implantasyon bozukluğu, infertiliteye yol açan uterin nedenlerin temelidir. Doğurganlığı olumsuz olarak etkileyebilecek uterin anormallikler; doğumsal anomaliler, endometrial polipler, leiomyomlar ve intrauterin adhezyonlardır. Uterin kavite dört temel yöntem ile değerlendirilir; histerosalpingografi (HSG), transvajinal ultrasonografi, salin infüzyon sonografi ve histeroskopi. HSG submuköz myom, dismorfik uterus, polip, sineşi, konjenital müllerian anomali gibi uterin kavitenin gelişimsel veya kazanılmış anomalilerinin saptanmasına olanak sağlar. USG myomların değerlendirilmesinde oldukça kullanışlıdır. İntrauterin adezyonları, polipleri, konjenital uterin anomalileri saptamada salin infüzyon sonografi rutin ultrasonografiden daha başarılıdır. Endometrial kavite ile ilgili anomalilerin değerlendirilmesinde histeroskopi altın standart yöntemdir. Tanı ile birlikte tedaviye olanak sağlayabilmektedir.

1.1.2.1.1.4. Servikal faktörler

Servikal mukus vajendeki ejakulattan spermi yakalamakta, seminal plazmayı ve yapısal olarak anormal olan spermi dışlamakta, spermi biyokimyasal olarak beslemekte ve depo görevi yapmaktadır (9). Kronik

servisit, konizasyon ya da servikal hastalık nedeniyle yapılan diğer tedavilerin sonucunda oluşan servikal stenoz gibi sperm-mukus etkileşimini bozabilecek durumlar dikkatli bir spekulum muayenesi ile değerlendirilmelidir.

1.1.2.1.1.5. Endometriozis

Endometriozis, kadınlarda doğurganlığı birkaç farklı mekanizma ile etkiler. Pelvik adezyonlara sebep olarak anatomiye bozmakta, ovulasyon, fertilizasyon ve implantasyonu engelleyecek sitokinler salgılanmasına sebep olabilmektedir. Endometriomaların cerrahi rezeksiyonu sonucunda over dokusu hasar görebilmektedir. Ayrıca salgılanan sitokinler sebebiyle over rezervi ve oosit kalitesi negatif etkilenmektedir.

1.1.1.2.2. Erkek infertilitesi

İnfertil erkeklerin yüzde 80'inden fazlası düşük sperm konsantrasyonlarına ve zayıf sperm kalitesine sahiptir. İnfertil erkeklerin küçük bir yüzdesi normal sperm konsantrasyonlarına sahiptir ancak sperm morfolojisi veya motilitesi anormaldir ve bir kısmı da normal sperm konsantrasyonlarına ve normal motilite ve morfolojiye sahiptir (12,13).

Erkek infertilitesinin bilinen nedenleri dört ana başlıkta toplanabilir;

1. Hipotalamik-hipofizer bozukluklar (%1-2)
2. Primer gonadal bozukluklar (%30-40)
3. Sperm transport bozuklukları (%10-20)
4. İdyopatik (%40-50)

İnfertil çiftleri değerlendirirken, erkek faktörünü dışlamak için hastalara detaylı bir anamnez, fizik muayene ve semen analizi uygulamak gerekir. Semen analizi erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde en önemli parametredir. Semen örneğinin 2-7 günlük bir cinsel perhiz sonrasında alınması önerilmektedir. 1-2 hafta ara ile en az 2 sperm örneği alınmalıdır. Semen örneği toplandıktan sonra bir saat içinde incelenmelidir.

Standart semen analizinin değerlendirilmesinde DSÖ'nün belirlediği en düşük sınır değerler aşağıda gösterilmiştir (14):

- Volüm: 1.5 ml
- Sperm konsantrasyonu: 15 milyon spermatozoa/ml
- Total sperm sayısı: 39 milyon spermatozoa/ejakülat
- Morfoloji: % 4 normal morfoloji (Kruger strick)
- İleri hareketli sperm oranı: % 32
- Total hareketli sperm oranı: % 40

Semen anormalliklerinin tanımları;

- Aspermi: Ejakülatın olmaması
- Hematospermi: Ejakülatta kan olması
- Lökositospermi: Ejakülatta beyaz küre olması
- Hipospermi: Ejakülat volümünün <1 ml olması
- Hiperspermi: Ejakülat volümü >6 ml.
- Azoospermi: Ejakülatta sperm olmaması
- Oligozoospermi: <15 x 10⁶ sperm /ml olması
- Polizoospermi: >250 x 10⁶ sperm /ml olması
- Asthenozoospermi: Zayıf motilite ve/veya ileri doğru hareketlilik olması.
- Teratozoospermi: Normal şekilli sperm yüzdesinin azalmış olması (<% 14 Kruger)
- Nekrozoospermi: Supravital boyama ile tüm spermlerin ölü olması.
- Globozoospermi: Yuvarlak başlı akrozomsuz sperm olması

1.1.3. Açıklanamayan infertilite

Açıklanamayan infertilite; kapsamlı bir değerlendirmeye rağmen çiftin infertilite sebebinin bulunamaması anlamına gelmektedir. Bir ekartasyon tanısıdır. Hastalara açıklanamayan infertilite tanısını koymak için; ovulasyonun objektif kanıtları , bilateral tubal açıklık, normal uterus kavitenin varlığı, yeterli overyan rezervin olduğu ve erkek faktöre bağlı infertilite nedenlerinin olmadığı gösterilmelidir. Açıklanamayan infertilite sıklığı, tanısal kriterlere bağlı olarak, infertil toplumlarda değişken olarak %10 ile %30 oranlarına ulaşabilmektedir.

Açıklanamayan infertilite etyolojisi ile ilgili çeşitli olasılıklar öne sürülmüştür. Bu kadınların bazılarında folikül gelişimi, ovulasyon ve luteal fazda küçük değişiklikler bildirilmiştir (15). Diğer çiftlerde, partnerin semen analizi normal aralığın alt sınırında sperm konsantrasyonunu ve motilitesini göstermektedir (16). İmplantasyon başarısızlığı, servikal faktörler veya sperm ve ovum transportu veya etkileşimi ile ilgili problemler diğer olasılıklardır (17).

Açıklanamayan infertilite vakalarının çoğu, muhtemelen her biri kendi başına doğurganlığı önemli ölçüde azaltmayan, birden fazla faktörün varlığından kaynaklanmaktadır ancak bu faktörler bir araya geldiğinde gebelik oranını düşürebilir.

Açıklanamayan infertilite olasılıkla, ya üremeyle ilgili verimin normal dağılımının alt sınırını, ya da değerlendirmede kullanılan standart yöntemlerde güvenilir bir şekilde saptanamayan sperm veya oosit işlev bozukluklarını, fertilizasyon, implantasyon veya embriyo gelişimindeki anormallikleri temsil etmektedir. Açıklanamayan infertilitesi olan pek çok çiftin tedavisiz gebe kalmaları beklenebilmesine rağmen, zaten düşük olan ve giderek azalan siklus fekunditeleri, değerlendirilmeyi isteyen çiftlere tedavi önerilmesi için yeterli endikasyonu sağlamaktadır. Tedavinin amacı aylık fekundabiliteyi doğurganlığı normal olan çiftlerde izlenene yakın hale getirmektir. Açıklanamayan infertilitesi olan ve tedavi edilmeyen çiftlerde prognoz, hafif oligospermi veya endometriozis gibi daha hafif infertilite faktörleri olan çiftlerdeki ile benzer olmakla birlikte kadın yaşı ve infertilite süresi gebelik oranlarını etkileyen esas değişkenlerdir (18, 19). Açıklanamayan infertilite tedavilerini değerlendiren çalışmalarda tedavi edilmeyen hastaların siklus fekundabilitesi tipik olarak %2-4 arasında değişmektedir. Yani doğurganlığı normal olan çiftlere göre %80-90 düşüktür. Tedavisiz gebelik olasılığı artan kadın yaşı ve infertilite süresi ile belirgin oranda düşmektedir (20).

Açıklanamayan infertilitenin nedeni tam olarak bilinmediğinden yapılan tüm tedaviler ampiriktir. Temel strateji tüm tedavilerde aynıdır; doğru zamanda doğru yerde olduğandan daha fazla sayıda sperm ve oositi biraraya

getirmek. Bu tedavilerin hiçbiri, infertilitenin en olası nedenlerini düzeltmeyi hedeflemez, bilinmeyen bozukluklar için uygulanan ampirik tedavilerdir.

1.1.3.1. Intra uterin inseminasyon (IUI)

Intra Uterin Inseminasyon prosedürü, uterusu reaksiyona sebep olabilecek prostaglandinlerden ve semen proteinlerinden arındırmak amacıyla spermin yıkanarak ve daha küçük hacimlerde konsantre edilerek, bir kanül yardımıyla uterusu enjekte edilmesi işlemidir.

IUI' un klinik kullanımı; dişi genital sistemine çok sayıda ve yüksek konsantrasyonda spermin yerleştirilmesinin gebe kalma olasılığını arttırdığı hipotezine dayanmaktadır. Prosedürü gerçekleştirmek için gerekli koşullar; IUI döngüsünde ovulasyon olması, en az bir tubanın açıklığı, yeterli sayıda hareketli sperm, şüpheli veya tanı koyulmuş aktif servikal, intrauterin veya pelvik enfeksiyonun olmamasıdır.

Koitus yapılmadığından, IUI, bazı şiddetli cinsel işlev bozukluklarında veya cinsel yolla bulaşan hastalık taşıyıcılarında kullanılabilir. Servikal faktörlerde veya hafif erkek infertilitesi için de, uterusu kaviteye daha fazla miktarda spermin ulaşmasına izin vererek fayda sağlar.

IUI işlemi, kadının partnerinden, 3 gün cinsel perhiz sonrası mastürbasyon ile elde edilen taze sperm ile yapılır. Açıklanamayan infertilitede, doğal sıkluslarda yapılan IUI tedavilerinin klinik önemi olmadığı gösterilmiştir (21, 22).

Doğal sıkluslar

Doğal sıklus prosedürleri; ejakülasyon bozukluğu, vajinismus veya servikal faktör infertilitesi olan hastalar için en uygundur. Ovulasyon mutlaka gösterilmelidir, bunun için en sık kullanılan yöntem LH kitleridir. Ovulasyon sonra ertesi gün IUI gerçekleştirilir.

Uyarılmış sikluslar

Ovülasyon indüksiyonu ve kontrollü overyan hiperstimülasyon, açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde IUI ile yaygın olarak kullanılır. Ovülasyon indüksiyonu; Klomifen sitrat, aromataz inhibitörü letrozol veya enjekte edilebilen gonadotropinler ile yapılabilir. Reproductive Medicine Network (RMN) tarafından yapılan bir çalışmada letrozol, polikistik over sendromlu hastalarda anovulatuvar infertiliteyi tedavi etmek için klomifenden daha üstündür (23).

1.1.3.1.1. Klomifen sitrat ve IUI

Klomifen sitrat, IVF de kullanılan ilk over stimülasyon metodudur (1). Klomifen, bir nonsteroidal trifeniletillen yapısında olup selektif östrojen reseptör modülatörü gibi davranır ve hem östrojen agonisti hem antagonisti etkileri beraberinde barındırır. Azalmış negatif östrojen feedback GnRH sekresyon seyrini değiştirerek pitüiter gonadotropin salınımını uyarır ve sonunda foliküler gelişim sağlar. Başarılı tedavi sikluslarında bir veya daha fazla follikül gelişir ve olgunlaşır. Spontan veya progesteronla uyarılmış bir adet sonrasında siklusun 3-5. Günleri arasında, genellikle 50 mg tabletler halinde başlanır, 5 gün boyunca kullanılır. Eğer ovülasyon sağlanamaz ise sonraki siikluslarda doz 50 şer mg arttırılır. Maksimum doz 150 mg/gün dür (1). Göreceli olarak az maliyeti ve karmaşıklığı göz önünde bulundurulduğunda, klomifen + IUI uygulanabilir bir tedavi olarak gözükmektedir. Fakat endometiuma antiöstrojenik etkisi olması nedeni ile implantasyon oranlarını azaltması klinik kullanımını sınırlamaktadır. Yine de büyük prospektif ve retrospektif çalışmalarda izlenen siklus fekundabilitesi, açıklanamayan infertilitesi olan ve tedavi almayan çiftlerde beklenenden daha yüksektir (24).

1.1.3.1.2. Aromataz inhibitörleri (Letrozol) ve IUI

Letrozol, FDA tarafından bu endikasyon için henüz onay almamasına rağmen ovülasyon indüksiyonunda kullanılabilen diğer bir ajandır. Potent, kompetatif, nonsteroidal aromataz inhibitörüdür ve östrojen sentezindeki hız

kısıtlayıcı basamağı inhibe ederler. Hem beyinde hem periferde östrojen sentezini bloke eder ve kompensatuar olarak hipofizer gonadotropin sekresyonuna yol açarak ovaryan folliküler gelişimi uyarır. Aromataz inhibitörleri ile tedavi sonlandırıldığı zaman, büyüyen folliküllerden salınan östrojen seviyesi giderek yükselir ve artan serum konsantrasyonları gonadotropin sekresyonları üzerine negati feedback etkisi göstererek tek dominant follikülün seçilmesini sağlayan mekanizmaların restorasyonunu sağlar. Klomifen ile tedavi bittiğinde ise östrojen reseptörleri baskılandığı için artan östrojen seviyeleri negatif feedback etkisi gösteremez ve FSH artışı devam ettiği için daha çok multifolliküler gelişim meydana gelir. Tipik olarak 5 gün (siklusun 3-7. Günleri) günlük 5 mg dozunda oral olarak kullanılır (1). Polikistik over sendromlu hastalarda anovulatuvar infertiliteyi tedavi etmek için klomifenden daha üstündür (23).

1.1.3.1.3. Gonadotropinler ve IUI

Over rezervinde azalma olan genç kadınlar ya da ileri yaş kadınlara IUI yapılacaksa klomifen ve letrozol yerine enjekte edilebilir gonadotropinlerle ovulasyon indüklenir (25,26). Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropin çeşitleri; üriner , saf üriner ve rekombinant gonadotropinlerdir. Günümüzde daha çok kullanılan rekombinant FSH lar, daha kısa yarılanma ömrüne sahiptir fakat östrojen sekresyonunu daha güçlü uyarır. Kullanılacak doz, infertilite sebebine, tedavi hedefine, vücut ağırlığına ve önceki siklulardaki seçili folikül eldesine göre kişiselleştirilmelidir. Tek başına gonadotropinlerle yapılan tedavi, tedavisiz izlem ile karşılaştırıldığında siklus fekundabilitesini arttırabilmesine rağmen, etkisi oldukça azdır ve klomifen+ IUI dan daha iyi değildir (1). Gonadotropinler+ IUI, üç yıldan fazla süredir açıklanamayan infertilitesi olan çiftler için ılımlı düzeyde etkin bir tedavidir. Klomifen + IUI ile gebe kalamamış olan çiftlerde ve klomifen tedavisi ile çoklu folikül gelişimini uyarmada başarısız olduğunda, IVF öncesi Gonadotropin+ IUI tedavisi düşünülebilir (27).

Rekombinant FSH, CD 2 veya 3. Günde verilmeye başlanır, serum estradiol seviyelerini ve folikül boyutunu transvajinal ultrasonlarla takip etmek standarttır. En az bir folikülün ortalama çapı 15 ila 18 mm olduğunda, hasta ovulasyonu tetiklemek için subkutan veya intramüsküler olarak 6500 ünite hCG uygular. IUI, hCG enjeksiyonundan 36 saat sonra gerçekleştirilir.

Sperm hazırlama

Ejakülattaki spermin, prostaglandin açısından zengin prostat sekresyonlarından ve seminal sıvıdan ayrılması önemlidir. Sperm preparasyonu inseminasyon için hareketli sperm sayısını en üst düzeye çıkarır, hücre kalıntıları giderir ve örneği konsantre eder.

Sperm işleme için yaygın olarak kullanılan iki teknik "swim up" yöntemi ve "dansite-gradient santrifüjleme" dir. Bu iki teknik karşılaştırıldığında gebelik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (28). Bununla birlikte, işlemden sonra geri kazanılan hareketli sperm yüzdesi, yoğunluk gradyanlı santrifüjleme tekniğinde daha yüksektir (29). Bu nedenle oligo- veya astenopermili erkeklerde bu yöntem tercih edilir.

IUI prosedürü

Gerekli ekipmanlar;

- Uygun şekilde yıkanmış hazırlanmış sperm örneği
- Spekulum
- Steril enjektör
- Tek kullanımlık polietilen inseminasyon kateteri

Hastanın hazırlanması

Laboratuarda ve klinikte hem hastanın hem de sperm örneğinin doğru tanımlanması çok önemlidir. Antibiyotik profilaksisi gereksizdir. Povidon iyot, serviksi temizlemek için kullanılmamalıdır, çünkü sperm için toksiktir.

Teknik

Sperm hazırlandıktan sonra insemine edilene kadar vücut sıcaklığında tutulmalıdır. Hasta dorsal litotomi pozisyonunda bir muayene masasına uzanmalıdır. Zorunlu olmamakla birlikte, antevent uteruslu kadınlardan uterusun düzleşmesini kolaylaştırmak için dolu mesane ile çalışılabilir.

Prepare edilmiş semen enjektöre alınır. Enjektör polietilen inseminasyon kateterine takılır. İki tip kateter mevcuttur: (1) bükülemeyen nispeten sert tek kılıflı kateterler (düz veya önceden oluşturulmuş bir eğriye sahip) ve (2) eğriyi koruyacak harici esnek kılıflı çift kılıflı kateterler ve çok yumuşak bir iç kateterler. 2010 yılında yapılan bir meta-analizinde, esnek ve rijit kateterler için gebelik ve canlı doğum oranları aynı bulunmuştur (30). Rijit kateterlerin uterus kavitesine yerleştirilmesi daha kolaydır, çünkü bükülmezler, ancak hasta için daha rahatsız olurlar ve endometriyum için daha travmatiktirler ve bu nedenle daha fazla vajinal kanama ile ilişkilidirler (31).

Serviksi visüalize edebilmek için spekulum takılır. Steril uterus boşluğuna girecek kateterin ucuna dokunmadan, kateter servikal os içinden, endoservikal kanaldan uterusu itilir. Kateter fundusa değmeden sperm enjekte edilir ve sonra kateter yavaşça çekilir. Yaklaşık 500 kadınla yapılan bir çalışma, IUI'yi takiben 15 dakika hareketsiz kılınan ve olmayan kadınlar arasında devam eden gebelik oranlarında bir fark olmadığını bildirmiştir (32).

Prosedür sonrası bakım - Hasta inseminasyondan sonra normal faaliyetlerine devam edebilir. İşlem sonrası artan ıslaklık gevşemiş ve sulu servikal mukustan kaynaklanır, bu sperm örneğinin aktığı anlamına gelmez; hastalar bu konuda güvence altına alınmalıdır. Karın krampları, hafif kanama veya lekelenme de görülebilir. Hastalar IUI'den sonra istedikleri takdirde cinsel ilişkiye girebilirler. IUI'den iki hafta sonra idrar veya serum gebelik testi yapılır. Hasta ovulasyon için insan koryonik gonadotropin (hCG) aldıysa, hastaya idrar veya serum gebelik testinin enjeksiyondan 12 gün sonraya kadar pozitif kalabileceğini bildirmek önemlidir.

Gonadotropinler ile ovülasyon indüksiyonu ve IUI sonrası vajinal progesteron ile luteal desteğin canlı doğum oranlarını arttırdığı bulunmuştur (33).

IUI komplikasyonları

Üst genital sistem enfeksiyonu, ovaryan hiperstimülasyon sendromu ve çoğul gebelik nadir de olsa inseminasyon sonrası görülebilen komplikasyonlardır.

1.1.3.2. In Vitro Fertilizasyon

IVF, açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde açık şekilde en etkili tedavidir. (1)

1.2. Ofis Histeroskopi

Histeroskop, endometrial kavitenin yanı sıra, tubal ostiumlar, endoservikal kanal, serviks ve vajinayı vizüalize edebilmek için eksternal servikal ostan uterusu ilerletilen bir teleskoptur. Doğurganlığı olumsuz yönde etkileyebilecek olan intrauterin patolojilerin hem tanısında hem de tedavisinde kullanılabilen altın standart yöntemdir (34).

1.2.1. Histeroskopi ekipmanları

Ofis histeroskopisi uygulamaları için, kamera, ışık kaynağı, monitör ve genişletici sıvı sistemi gerekli olan ekipmanlardır. Dış çapı 5mm'den daha küçük olan ofis histeroskoplar rijit ve fleksibl olmak üzere ikiye ayrılır. Lens sistemi, objektif ve metal kılıftan oluşan histeroskopun işlevselliğini arttırmak amacıyla kullanılan ışık kaynağı, ışığı histeroskopa taşıyan optik kablo, distansiyonu sağlamak üzere sıvı veya gaz (CO2) pompası, uterus içi basıncı sabit tutabilen manometrik düzenleyici, elde edilen görüntüyü ekrana yansıtan kamera sistemleri (bazen görüntüleri kaydeden video) eklenmektedir (34).

1.2.2. Histeroskop çeşitleri

- Rijit (bükülmeyen) histeroskoplar

Rijit histeroskoplar geniş açılı (30-180°) ve yüksek çözünürlüklüdür. Teleskop 4-6 mm'lik metal kılıf ile sarılıdır. Endoskop çapı 3 mm ve kılıf çapı 4mm'den daha küçük histeroskoplarda servikal dilatasyon genellikle gerekmezken, daha geniş çaplı histeroskoplarda servikal dilatasyon ihtiyacı olabilir. Dört milimetreden daha ince çaplı histeroskoplarda, distansiyon amacıyla karbondioksit (CO2) kullanıldığında, gaz kaçacağına bağlı işlem güçlüğü oluşması nedeniyle, bu çaptaki histeroskoplarda uterus distansiyonu için sıvı ortamlar kullanılır. Ayrıca intrauterin kavite basıncını sabit tutabilen çift kanallı sıvı pompalar geliştirilmiştir. Bu tip histeroskoplarda teleskopu saran metal kılıf içinde endoskopun gireceği kanala ek olarak sıvı giriş-çıkış kanalları, makas, biyopsi forsepsi gibi cerrahi aletlerin geçtiği operasyon kanalları bulunur. Ofis histeroskopisinde uterin kavitenin aşağı kesimini görmeyi kolaylaştıran 30° eğimli teleskoplar tercih edilir (35).

- Fleksibl (bükülebilir) histeroskoplar

Rijit ofis histeroskoplara göre servikse daha iyi uyum sağladığı ve servikal dilatasyona gereksinim olmadığı için hastalarda ağrı açısından daha konforludur. Fleksibl histeroskoplar genellikle 3.3 mm çaplıdır. Uterin kavite içerisinde 120-160° manevra yapabildiği için kavitenin tüm yüzeylerini ve fallop tüplerinin intramural kısımlarını, intrakaviter lezyonların arkasını incelemede kullanılabilir ve direkt biyopsi alınabilir ancak görüntü kalitesi rijit histeroskoplar kadar iyi değildir ve maliyeti daha fazladır (35).

- Mikrohisteroskoplar

Adından anlaşıldığı gibi çapı 3 mm veya daha küçük olan, gaz veya düşük viskoziteli sıvıların kullanıldığı histeroskoplardır. Mikroskopik görüntü elde ederler ancak bu görüntülerin değerlendirilmesi zordur.

1.2.3. Işık kaynağı

Histeroskopide üç tip ışık jeneratörü kullanılmaktadır. Bunlar tungsten, halide ve xenon'dur. Xenon beyaz ışığı en güçlü olan jeneratördür ve en iyi video görüntüsünü sağlar (36).

1.2.4. Distansiyon Ortamları

Histeroskopik değerlendirmenin uygun ve tam anlamıyla yapılabilmesi için uterin kavitenin normalde birbirine yapışık durumda olan ön ve arka yüzlerinin ayrılması gerekir. Bunun için uterusun distansiyonu gerekmektedir. Yeterli uterin genişleme için en az 75 mm Hg basınç gerekir. Distansiyon amacıyla kullanılan ortamlar gaz ve sıvı olarak iki gruptur. Gaz ortam olarak CO2 kullanılır (36).

- Gaz ortamlar / karbondioksit (CO2)

Karbondioksit (CO2) uterin distansiyon için kullanılan tek gazdır. Tanısal amaçla kullanımda iyi görüntü kalitesi sağlamasına karşın, ortamda bulunan mukus, görüntü kalitesini bozar. Tedavi amacıyla kullanılması durumunda işlem sırasında oluşan kan ve doku debrisleri uzaklaştırılmayacağı için kullanımı güçtür ve emboli riski taşır. Hastanın ventilasyonu yeterliyse, intrauterin basınç 200 mmHg ve gaz akımının üst sınırı 100 ml/dakika olursa güvenilir bir ortamdır. Yüksek basınçlı CO2 kullanılırsa artmış pCO2 veya azalmış pO2 ile pCO2 retansiyonuna bağlı olarak metabolik asidoz, asidoza bağlı olarak kardiyak düzensizlik ve aritmi gelişebilir. Ayrıca gaz embolisi riski vardır (36).

- Sıvı Ortamlar

Sıvı ortamların CO2'e üstünlüğü; kanı, mukusu, hava kabarcıklarını ve küçük doku parçalarını kaviteden temizleyebilmesidir. Aynı zamanda sıvı ortamlar uterin kaviteyi simetrik ve etkin biçimde genişleterek işlemi kolaylaştırırlar. Sıvı ortamlar yüksek viskoziteli sıvılar (Dextran 70) ve düşük

viskoziteli sıvılar (izotonik, ringer laktat, % 5 dekstroz, % 1,5 glisin, % 3 sorbitol, % 5 mannitol) olarak ikiye ayrılır (36).

Yüksek viskoziteli sıvılar

Dekstran 70, % 32 dextran ve % 5 dekstroz sıvı karışımından oluşan yüksek viskoziteli bir sıvıdır. Berrak, viskoz, steril ve nonpirojeniktir. Avantajı kanla karışmaması ve iletken olmamasıdır. Elektrolit içermediği için iletken değildir, elektrocerrahide kullanılabilir. Dolaşıma emilen her 100 ml'si için intravasküler volem 860 ml genişlemektedir. Anafilaksiye neden olabilir ve dextranın pıhtılaşmayı önleyici özelliği, kanama zamanını uzatabilir. Dextranın plazma genişletici etkisi nedeniyle nonkardiyojenik pulmoner ödem gelişebilir. Diğer dezavantajları ise böbrek yetmezliği riski ve oligürisi olanlar ile yaşlı ve böbrek hastalığı olanlarda kullanılamamasıdır. Dextran aletlere yapıştığı için işlem sonrası aletlerin bekletilmeden yıkanması gereklidir.

Düşük viskoziteli sıvılar

Sürekli akım histeroskoplarında düşük viskoziteli ortamlar oldukça idealdir. Elektrolit içeren ve elektrolit içermeyen solüsyonlar olarak ikiye ayrılırlar.

a) Elektrolit içeren sıvılar

İzotonik ve Ringer Laktat Elektrolit içeren düşük viskoziteli sıvılardır. Avantajları berrak olmaları, vasküler intravazasyonlarının iyi tolere edilmesi, ucuz olmaları ve kolay bulunabilmeleridir. Dezavantajları; elektrolit içermesi nedeniyle monopolar akımlı elektrocerrahilerde kullanılamamaları ve kanla karışmaları nedeniyle aşırı hacimde kullanılması gerekliliğidir. Elektrolit içermeleri nedeniyle iletkenler ve operatif girişimlerde koter kullanımını engellerler. Ancak, bipolar koter kullanımına olanak sağlayan ofis histeroskopisi sistemlerinde iletken sıvılar kullanılabilir.

b) Elektrolit içermeyen sıvılar

Uterin venler yoluyla dolaşıma fazla miktarda geçtiklerinde hipoosmolarite ve hiponatremiye neden olabilirler.

Glisin

Glisin, % 1.5 glisin aminoasiti içeren solüsyondur. Glioksilik asit ve amonyağa ayrışır, bu nedenle amonyak artışına bağlı ensefalopatiye neden olabilir. Elektrolit içermez ve elektrocerrahide kullanılabilir. Hipoosmolar (200 mosm/l) olması nedeniyle işlem sırasında vücuttan aşırı emildiğinde hipervolemi yapar ve buna bağlı olarak kalp yetmezliği, beyin ödemi ve su intoksikasyonu gelişebilir. Hiperglisinemi nedeni ile geçici körlük, serebral işlev bozukluğu ve kas güçsüzlüğü gelişebilir.

Sorbitol

Sorbitol, % 3 izotonik heksoz solüsyonudur. Karaciğerde glukoz ve fruktoza yıkılır. Elektrolit içermediği için elektrocerrahide kullanılabilir. Potansiyel riskleri; hiponatremi, hemodilüsyon, hiperglisemi ve hemolizdir. Elektrotlar üzerinde kristalizasyona yol açabilen bir ortam olması dezavantajdır.

Mannitol

Mannitol, % 5 mannitol içeren izotonik, hekza-hidroksi alkol solüsyonudur. Karaciğerde glikojene dönüşür. Elektrolit içermediği için elektrocerrahide kullanılabilir. Sorbitole benzer kristalizasyona neden olur. Aşırı kullanıma bağlı olarak hipervolemi, hiponatremi ve hemodilüsyon görülebilir.

1.2.5. Uygulama tekniği

Histeroskopi, invaziv bir işlem oluşu, maliyeti ve operasyonun yapılabilmesi açısından özel bir uzmanlık gerektirdiğinden ilk sırada tanısal test olarak kullanılmaz (35). Diğer yöntemlerle saptanan lezyonları daha iyi

tanımlayabilmek veya ilk tanısal testlerin normal olduğu durumlarda hastalığın olmadığını gösterebilmek için kullanılır. Histeroskopi planlanırken endometriumun proliferatif fazda olduğu dönem seçilmelidir; çünkü sekretuar fazda endometrial patolojiler normal endometrium dokusunun kalınlaşması sebebiyle gözden kaçabilir ve endometrium bu dönemde işleme bağlı olarak kolaylıkla hasar görebilir. Ayrıca bu dönemde çok yeni oluşmuş olan bir gebeliğin üstüne işlem yapılması riski de mevcuttur (36).

İşlem gerçekleştirilmeden önce hastanın yakın tarihte alınmış olan servikal sitoloji sonucu bilinmeli, şüpheli durumlarda sitoloji tekrarlanmalıdır. Genital bir enfeksiyon olmadığından emin olunmalı eğer enfeksiyon mevcut ise uygun tedavi tamamlandıktan sonraki bir süreye işlem ertelenmelidir. İşlem öncesi profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmemektedir (34). Her jinekolojik işlemde olduğu gibi hastanın onam formu alınmalı ve hastaya işleme bağlı oluşabilecek komplikasyonlar anlaşılır bir dille açıklanmalıdır. İşlemden önce mesane boşaltılmış olmalıdır. Hastalar işlemden önce uygulama hakkında bilgilendirilir. İşlem hakkında merak edilen sorular yanıtlanır. Muayene masasında dorsolitotomi pozisyonunda hazırlanırlar. İşlem öncesi NSAİİ, paraservikal blok, intraservikal enjeksiyon ve intrauterin lokal anestezi yöntemleri uygulanabilir. Çapı 5 mm'den küçük ofis histeroskoplalarının kullanımında, hastaların büyük kısmında anestezi gerekmemekle birlikte ağrı eşiği düşüklerde, genç nulliparlarda, atrofik serviksi olan yaşlı hastalarda, servikal stenoz, servikal distorsiyon nedeni ile dilatasyon gereksinimi olanlarda anestezi uygulanabilir. Spekulum uygulaması, servikovajinal antisepsi, servikse tenakulum uygulaması ve servikal dilatasyon, ofis histeroskopisinde hastanın özelliklerine göre yapılabilir. Histeroskop saat 12 hizasına alınıp monitörden izlenerek servikal kanalda ilerletilmelidir. Öncelikle endoservikal kanal izlenir. İstmustan geçerken hasta önceden uyarılırsa hissedeceği ağrıya karşı vereceği tepki daha az olacaktır. İstmus geçildikten sonra intrauterin kavite panoramik şekilde değerlendirilir ve sırasıyla tubal ostium, uterus arka ve ön duvarı ile yan duvarlar gözlenir. Operatif girişim gerektirecek herhangi bir patoloji tespit edilmediyse işlem sonlandırılır (37).

Her cerrahi işlemde olduğu gibi histeroskopide de komplikasyon gelişme ihtimali mevcuttur. Bunlar mekanik, enfektif ve işleme bağlı komplikasyonlar olarak gruplanabilir (38). İşlemi gerçekleştirecek cerrah olası komplikasyonlara karşı hazırlıklı olmalı ve komplikasyonu erken dönemde fark edip, yönetim basamaklarını sırayla uygulamalıdır.

1.2.6. Ofis histeroskopi endikasyonları

Anormal uterin kanama tanı ve tedavisi:

- Premenopozal ve postmenopozal açıklanamayan uterin kanama
- Postpartum ve postabortal açıklanamayan kanama
- Mol Hidatiform
- Submukoz myom eksizyonu
- Endometriyal polip eksizyonu
- Hormonal tedaviye cevapsız disfonksiyonel uterin kanamalı hastalarda lazer veya elektrocerrahi ile endometrial ablasyon (39).

İnfertilite tanı ve tedavisi:

- Histerosalpingografide uterin patoloji saptanan olguların değerlendirilmesi
- IVF öncesi histerosalpingografisi olmayanlarda rutin intrauterin değerlendirme veya tekrarlayan implantasyon başarısızlığı
- Tekrarlayan gebelik kaybı nedeniyle endoservikal kanal ve uterin kavitenin incelenmesi
- Müllerian füzyon defektlerinin araştırılması
- Açıklanamayan infertilite
- Fallop tüplerinin kornual tıkanıklıkları için tubal kanülasyon
- İntrauterin adezyonların teşhisi ve tedavisi; Ashermann sendromu ve histeroskopik adezyolizis
- Salpingoskopi ile tubal kanülasyon ve balon tuboplasti (40, 41)

Histeroskopik tubal sterilizasyon

Endometrial hiperplazi, endometrium kanseri araştırılması

Yer değiştirmiş rahim içi araç veya yabancı cisim araştırılması ve çıkarılması

Servikal kanal lezyonlarının araştırılması

Operatif histeroskopi veya metroplasti sonrası uterin kavitenin kontrolü (38)

1.2.7. Ofis histeroskopi kontrendikasyonları

- Gebelik: Histeroskopun uterin kaviteye girmesi ile hem mekanik hem enfeksiyon gelişmesi riski hem de uterusu genişletici ortamların embriyo üzerine etkisinin bilinmemesi nedeniyle gebelik kaybı meydana gelebilir. Koryon villus örnekleme histeroskopik yapılabildiği halde transabdominal ultrasonografi eşliğinde iğne ile yapılması tercih edilmektedir (39).

- Aktif servikal veya uterin enfeksiyon: Histeroskopi esnasında alt genital yoldaki enfeksiyonun fallop tüpleri yoluyla abdominal kaviteye (tuba-periton) yayılması ile pelvik inflamatuvar hastalık ve peritonit tablosu gelişebileceğinden işlem aktif enfeksiyonun tedavisinin sonrasına ertelenmelidir (39).

- Abondan uterin kanama: Abondan uterin kanamada distansiyon ortamından bağımsız olarak yeterli görüş sağlanamadığı için histeroskopi etkili bir şekilde yapılamaz. Bu nedenle aşırı kanamalarda ofis histeroskopi ertelenebilir veya başka bir tanı yöntemine geçilebilir. Ofis histeroskopi uygulaması genellikle menstruel kanamanın bitimine yakın dönemde tercih edilir.

- Bilinen genital sistem maligniteleri: İşlem esnasında malign hücrelerin üst genital sisteme yayılma riski nedeniyle servikal kanser varlığının bilinmesi histeroskopik girişim için kontrendikasyondur.

Göreceli kontrendikasyonlar:

-Endometrium adenokarsinomu

-İşlemi yapacak operatörün yeterli deneyime sahip olmaması

-Erken postpartum ve düşük sonrası erken dönemler

1.2.8. Ofis histeroskopinin komplikasyonları

Tanısal histeroskopide az komplikasyon görülür ve nadiren hayatı tehdit edicidir. Operatif histeroskopilerde ise % 1-2 oranında komplikasyon meydana gelir. Ofis histeroskopi cerrahi bir işlemdir ve cerrahi işlemlere bağlı gelişen komplikasyonlar bu işlem için de geçerlidir (34, 39).

- Cerrahi komplikasyonlar: Kanama, uterin perforasyon, servikal laserasyon, büyük ve alt segmente yakın myomların çıkarılması sonrasında intrauterin sineşi histeroskopik cerrahinin komplikasyonlarıdır. En sık görülen komplikasyon, uterin perforasyondur. Servikal dilatatör veya cerrahi aletlere bağlı olarak uterin perforasyon gelişebilir. Uterin perforasyon olasılığına karşı, uterin kaviteye ulaşıldığı anda panoramik gözlem yapılmalı, tubal ostiumlar gibi kaviteyi belirleyici önemli yapılar hemen gözden geçirilmelidir. Distansiyon ortamlarının akım hızında ani artma ve uterin kavite basıncındaki ani düşüşler perforasyon açısından uyarıcı belirtilerdir. Uterin perforasyon kuşkusu varsa, laparoskopi ile kanama ve karın içi organ hasarı yönünden araştırmak ve perforasyon alanlarını tamir etmek gerekebilir. Ancak, oluşan perforasyonlar çoğunlukla başka bir cerrahi girişime ihtiyaç olmadan kendi kendine iyileşir. Uterin duvardan kaynaklanan kanamalar, distansiyon ortamının basıncının artırılması ile uterin duvarlara basınç yaparak, arteryel basıncın aşılmasıyla ya da postoperatif intrakaviter balon uygulanmasıyla durdurulabilir. Servikal stenozlu hastalarda laserasyon gelişebilmektedir. Servikal laserasyon sütüre edilerek onarılır. Elektrokoter kullanıldıysa termal enerjiye bağlı olarak myometrium hasarı oluşabilir (34, 38).

- Distansiyon ortamına bağlı komplikasyonlar: Görülme sıklığı %4'ün altındadır. Ciddi allerjik reaksiyonlar, vücut ısısında düşme, koagülasyon defektleri, solunum güçlüğü, pulmoner ödem bunlar arasındadır. Karbondioksit gazı kullanımı, buna bağlı gaz embolisi riskini de getirmiştir. Yüksek

basınçlarda karbondioksit, tubadan peritona ulaşarak ve diafragma altında birikerek omuz ağrısına neden olabilir. Yüksek viskoziteli sıvılar anafilaktik reaksiyon, ARDS ve pulmoner ödeme neden olabilir. Düşük viskoziteli sıvılardan elektrolit içermeyen sıvılar, uterin venler yoluyla dolaşıma aşırı miktarda geçtiklerinden hipoosmolarite, hiponatremi, sıvı yüklenmesi, hipoglisemi, hemoliz, hiper-hipotansiyon, konfüzyon ve ensefalopatiye neden olabilir. Transüretal rezeksiyon sendromu, % 1-7 oranında görülen, noniyonik genişletici sıvı ortamların açık kalan venlerden emilimine bağlı gelişen bir durumdur. Hipertansiyon, retrosternal göğüs ağrısı, bradikardi, geçici körlük, kas güçsüzlüğü, konfüzyon, ensefalopati ve grandmal nöbet, genişlemiş QRS kompleksi, ST-T dalgasında değişiklik ve ventriküler taşikardi gibi elektrokardiyogram değişiklikleri ile karakterizedir. Tedavisinde hipertansiyonu kontrol etmek için morfin ve sublingual nitrogliserin kullanılabilir. Hiponatremi tedavisi için ise diüretik, %3 - 5 NaCl infüzyonu yapılır (34, 40).

- Enfeksiyonlar: Görülme sıklığı % 0.2'dir (36). Profilaktik antibiyotik kullanımı postoperatif enfeksiyon riskini azaltabilir. Pelvik enflamatuvar hastalık hikayesi ve ciddi kalp kapak hastalığı varsa profilaktik antibiyotik verilmelidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Etik kurul onamı

Çalışmamız Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiştir. 15/01/2019 tarihli ve 2019-1/25 sayılı Uludağ Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu kararınca uygun görülmüştür.

2.2. Çalışmanın amacı

Bu tez çalışmasının amacı; IUI tedavisi uygulanacak açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda, siklus başında yapılacak ofis histeroskopinin gebelik sonuçlarına etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

2.3. Hasta seçimi ve yöntem

Ocak 2019 – Nisan 2020 tarihleri arasında U.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum İnfertilite Polikliniği ve Genel Jinekoloji Polikliniğine başvuran 18-40 yaş arası, yapılan değerlendirme ve takiplerinde açıklanamayan infertilite tanısı alan ve infertilite polikliniğine başvurarak Intra Uterin İnseminasyon planlanan toplam 91 hasta çalışmaya dahil edildi. Öncesinde histerosalpingografi çekilememiş olan 41 hastaya, IUI başlangıcında ofis H/S ve sonrasında TVUSG yapılarak endometrial kavite ve tubal geçiş değerlendirildi. Bu hastalar çalışma grubuna dahil edildi. Öncesinde histerosalpingografi yapılan 50 hasta ise H/S yapılmadan kontrol grubu olarak belirlendi. Çalışma prospektif vaka kontrol çalışması olan dizayn edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 1) 18-40 yaş aralığında,
- 2) En az 1 yıldır düzenli koite rağmen gebelik gelişmemesi
- 3) Açıklanamayan infertilite tanılı hasta grubu (İnfertilite etyolojisini açıklayacak male faktör, tubal faktör, endometriozis, DOR tanısı bulunmayan)
- 4) Intra Uterin İnseminasyon uygulanması planlanan

Çalışmadan hariç bırakılma kriterleri

- 1) <18 yaş veya >40 yaş
- 2) İnfertilite etyolojisini açıklayacak male faktör, tubal faktör, endometriozis, düşük over rezervi tanısı bulunan

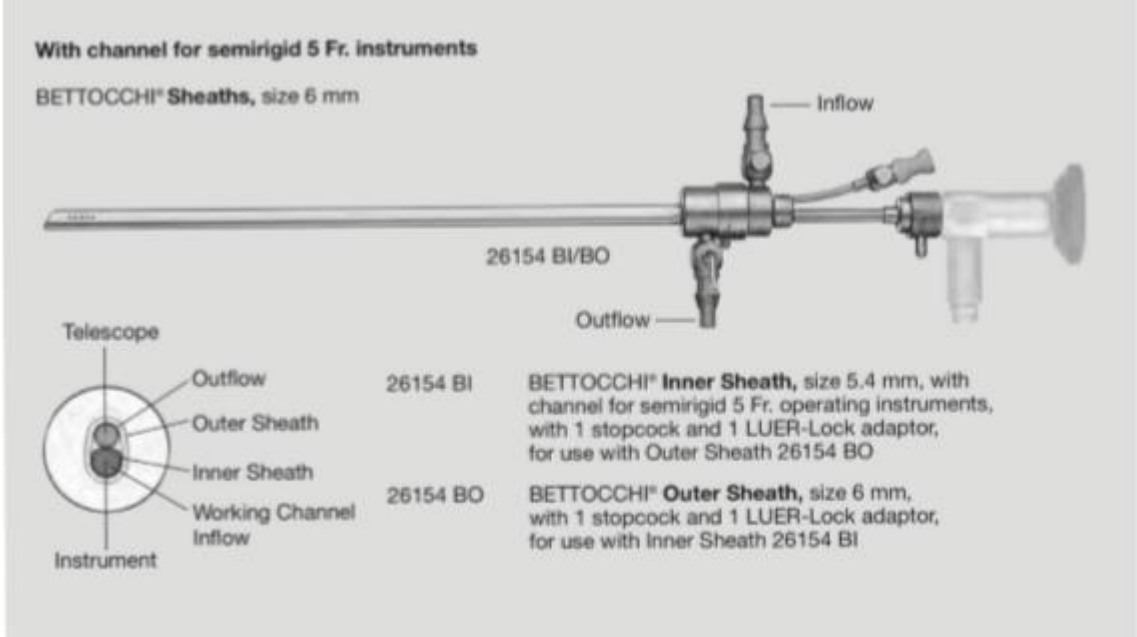
Çalışma grubuna alınan hastalar prosedür öncesinde ayrıntılı bilgi verilerek, hasta onamı alınarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubuna dahil olan hastaların; yaş, Body Mass Index, AMH değerleri, Total Motil Sperm Sayısı, İnsemine Edilen Sperm Sayısı ve inseminasyon günü endometrium kalınlıkları kaydedildi. Hasta onamı alınan hastalara, IUI başlanacak siklusun ikinci gününde ofis H/S uygulandı.

2.4. Teknik bilgiler

Histeroskopide Kullanılan aletler

- Histeroskop: 30° açılı,30 cm uzunlukta ve 4 mm çaplı Storz marka®
- Metal muayene kılıfı: Distansiyon ve irrigasyon kanallarının yanısıra operatif ensturmanların kullanımına olanak sağlayan kanalıda içeren 5.5 mmlik metal kılıf

- Pompa sistemi: İzotonik NaCl torbasına geçirilmiş manşonlu infuzyon pompası
- Işık kaynağı: Storz® 250 Watt ışık kaynağı
- Kamera -Monitor: Regal® 37 ekran monitör



Şekil 1: Histeroskopi işleminde kullanılan histeroskop
(Karl- storz kataloğundan alınmıştır.)

Histeroskopi uygulanacak hastalar, CD 2 (Ciclus Day) de görüldü. Hastalar önce TVUSG ile değerlendirildi, antral follikül sayıları not edildi. Bütün hastalara ovulasyon indüksiyonu için rekombinan FSH kullanıldı. Antral follikül sayısı ve serum AMH değerlerine göre indüksiyon için uygulanacak gonadotropin dozu belirlendi. Sonrasında hastalar histeroskopi odasına alındı. Hastalara analjezik ya da profilaktik antibiyotik olarak işlem öncesinde herhangi bir medikasyon uygulanmadı. Hastalar jinekolojik masada, dorsal litotomi pozisyonunda iken povidon iyot ile perine temizliğini takiben işleme başlandı. Spekulum takılmadan, non- touch yöntemle (Bettocchi yöntemi) (34), histeroskop vajenden ilerletilerek servikal os vizüalize edildi. Eksternal ve

internal servikal os aşılarak, %0.09'luk NaCl solüsyonun sağladığı distansiyon yardımıyla uterin kaviteye ulaşıldı, tüm kavitenin duvarları ve her iki tubal ostium değerlendirilerek saptanan patolojiler kaydedildi ve işleme son verildi. Sonrasında histeroskopi uygulanan tüm hastalara transvajinal ultrasonografi uygulanarak tubal geçiş değerlendirildi. Bir hastada intrauterin adhezyon saptandı, müdahale edilmeyerek operatif histeroskopi planlandı. Bu hasta çalışmadan dışlandı.

IUI takip protokolüne göre hastalar ilk olarak 7. Günde TVUSG ile değerlendirilerek seçili follikül büyüklüğü takip edildi. Sonrasında 2-3 gün arayla transvajinal ultrason ve hormonal monitorizasyon yapıldı. Seçili follikül 18 mm ye ulaşıncaya 250 mcg subkutan hCG uygulandı ve hCG den 36 saat sonra inseminasyon işlemi gerçekleştirildi.

Sperm hazırlama

Hastalar inseminasyon için geldiklerinde, partnerlerinden mastürbasyon sonrası elde edilen ejakülatlar likefiye olması için 30 dakika inkübatörde bekletildi. Tüm örnekler önce 15 ml lik konik tüpe alınarak pipetaj yapıldı, likefaksiyon değerlendirildi. 30 dakika sonrasında her örnek ml, sayı ve hareketlilik yönünden makler sayma kamarası ile değerlendirildi. Sayısal değerlendirme sonrası konik tüpteki semen üzerine 1 mL %90 lık ve 1 mL % 45 lik İsolate solüsyonu eklendi. 500 G de 15 dakika santrifüj sonrası üst kısmı 0,5 mL pellet kalacak şekilde atıldı. Kalan pellet 5mL lik tüpe alındı, üzerine 3 mL lik G-IVF yıkama solüsyonu eklendi. 300 G de 10 dakika tekrar santrifüj edildi. Yine üstteki kısım atılarak altta kalan 0,5 mL lik pellet hazır hale getirildi. Tüm numunelerde dansite- gradient yöntemi kullanıldı.

Hastalar inseminasyon öncesi TVUSG ile değerlendirildi ve endometrial çift yaprak kalınlıkları ölçülüp not edildi. Sonrasında hastalar muayene masasına alınarak dorsolitotomi pozisyonunda işleme başlandı. Spekulum takılarak serviks visüalize edildi. 206 mm uzunluğunda ve 1,85 mm çapında Gynetics 4220 IUI İntrauterin İnseminasyon Kanülü kullanılarak yıkanmış spermier endometrial kaviteye insemine edildi. Uterin kontraktileteyi

tetiklememek için, kateter uterin fundusa değdirilmeden inseminasyon tamamlandı. 5 dakika dinlenmeden sonra hastalara normal günlük aktivitelerine devam edebilecekleri söylendi. Hastalara luteal faz desteği olarak 200 mg vajinal progesteron 1*1 verildi.

Hastalar 14 gün sonra b-HCG testi için kan vermek üzere çağırıldı. Sonuçlar biyokimyasal gebelik, implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum açısından değlendirilmiştir.

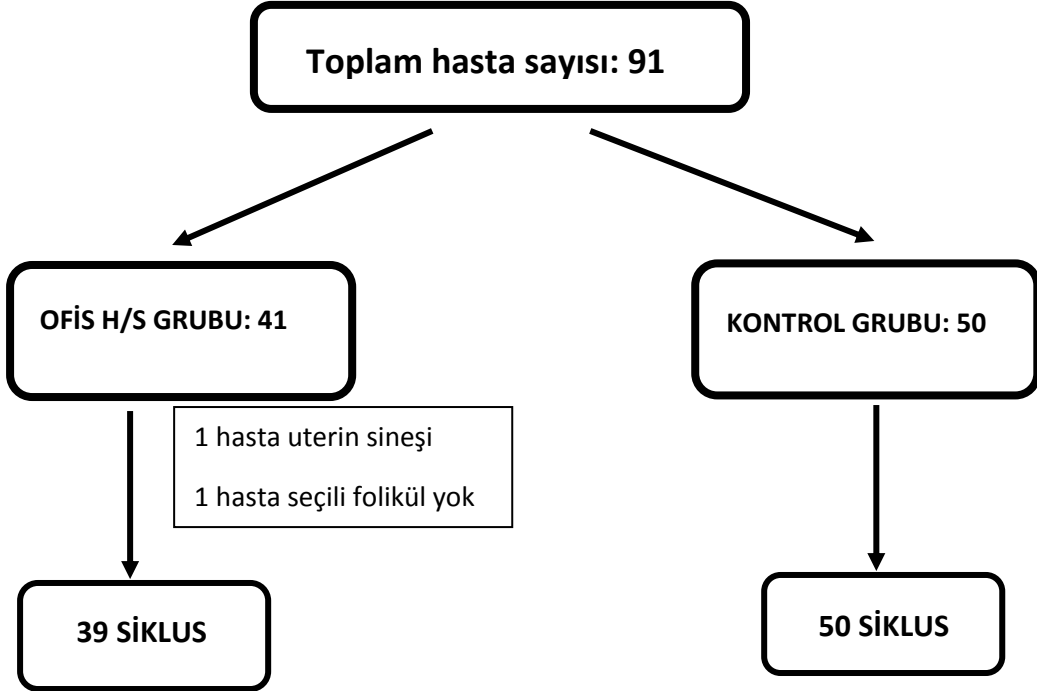
Gebelik sonuçları değlendirmesinde; IUI sonrası 14. Gün serum B-hCG >5 olan hastalar biyokimyasal gebelik, 21. Gün yapılan TVUSG de gestasyonel sac izlenmesi implantasyon, usg de FKA + saptanması klinik gebelik, 24 hafta ve üzeri doğumlar ise canlı doğum olarak adlandırılmıştır.

2.5. İstatistiksel analiz

Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama ve standart sapma, nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Normal dağılım gösteren veri için iki grup karşılaştırmalarında t-testi normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi, Fisher'in Kesin Ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak belirlenmiştir. Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 23.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapılmıştır

BULGULAR

Çalışmaya IUI endikasyonu mevcut olan 91 açıklanamayan infertilite tanılı hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 41 ine IUI uygulanacak siklus başında ofis H/S ile kavite değerlendirilmesi yapılmış, 50 sine ofis H/S uygulanmadan direk siklus başlanmıştır. Ofis histeroskopi grubundaki 41 hastanın 1 inde histeroskopi esnasında uterin sineşi saptanmış, 1 hastada ise seçili folikül olmaması üzerine siklusları iptal edilmiştir. Uterin kavitesi normal olan 39 hastanın siklusları takip edilerek çalışmaya devam edilmiştir. Ofis histeroskopi uygulanan hastalar Çalışma grubu (Grup 1) , ofis histeroskopi uygulanmayan hastalar ise Kontrol grubu (Grup 2) olarak adlandırılmıştır. (Şekil 2)



Şekil 2: Çalışmaya dahil edilen hasta grupları

Her iki grubun ortalama yaş ve BMI ları benzerdir. AMH düzeyleri, başlangıç AFC sayıları, TMSS, IUI günü endometrium kalınlıklarını içeren siklus bilgileri Tablo- 1 de verilmiştir. Ortalama AMH değeri Grup 1 için 3,14, Grup 2 için 3,99 saptandı (p: 0,099). Başlangıç AFC sayıları Grup 1 de ortalama 16,3, Grup 2 de 15,06 saptandı (p:0,450). Ortalama total motil sperm sayısı Grup 1 için 109 milyon, Grup 2 için 102 milyonu (p:0,88). Hastalara uygulanan total gonadotropin dozu sırasıyla Grup 1 ve 2 de 466 ve 445ü saptandı (p: 0,254). HCG günü ortalama seçili folikül büyüklükleri Grup 1 de 19,41 mm, Grup 2 de 19,76 mm idi (p:0,06). IUI günü bakılan endometrium çift yaprak kalınlığı Grup 1 de ortalama 7,8 mm, Grup 2 de 7,5 mm olarak izlendi (p: 0,22) (Tablo-1).

Grup 1 deki 39 hastanın 6 inde 14. gün b-HCG değeri pozitif gelmiştir. Bu hastalardan birinin takibinde b-HCG si spontan olarak düşmüş ve biyokimyasal gebelik olarak kabul edilmiştir. Diğer 5 hastanın takibinde gestasyonel sac ve devamında FKA izlenmiştir. Bu hastaların 1 ine 8. haftada missed abort tanısı ile R/C uygulanmış, 4 ü ise miadında canlı doğum yapmıştır.

Grup 2 deki hastaların 7 sinde 14. gün b-HCG değerleri pozitif gelmiş, tüm hastaların takibinde gestasyonel sac ve devamında FKA izlenmiştir. Bu hastaların da biri 13. haftada spontan abort etmiş, diğerine ise 7. Haftasında missed abort tanısı ile R/C uygulanmıştır. 5 hasta ise miadında canlı doğum gerçekleştirmiştir.

Klinik gebelik oranları Grup 1 de %15,4, Grup 2 de %14 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,872). Canlı doğum oranları ise Grup 1 de %10,3, Grup 2 de ise %10 olarak saptanmış, istatistiksel farklılık saptanmamıştır (p: 1,00) (Tablo-2).

Tablo-1: Grup 1 ve Grup 2 hastaların siklus özellikleri

| | Grup 1 Mean \pm ss | Grup 2 Mean \pm ss | P değeri |
|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------|
| Ort.yaş | 29,9 (\pm 4,3) | 30,2 (\pm 4,5) | 0,771 |
| Ortalama BMI | 25,2 (\pm 3,6) | 23,9 (\pm 3,8) | 0,05 |
| Ortalama AMH (ng/ml) | 3,14 (\pm 1,7) | 3,99 (\pm 2,5) | 0,099 |
| Başlangıç AFC sayısı | 16,3 (\pm 6,1) | 15,06 (\pm 5,1) | 0,45 |
| Total GN dozu (IU) | 466 (\pm 228) | 445 (\pm 159) | 0,254 |
| TMSS (milyon) | 109 (\pm 96) | 102 (\pm 90) | 0,88 |
| HCG günü folikül çapı (mm) | 19,41 (\pm 1,2) | 19,76 (\pm 1,0) | 0,06 |
| HCG günü seçili folikül sayısı | 1,46 (\pm 0,5) | 1,46 (\pm 0,5) | 0,989 |
| IUI günü eçyk (mm) | 7,8 (\pm 1,1) | 7,5 (\pm 0,9) | 0,22 |

mean \pm ss: mean \pm standart sapma, p: İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, <0,05 ise anlamlı kabul edilmiştir, BMI: Body Mass İndeks, AMH: serum Anti Müllerian Hormon, AFC: Antral follikül sayısı, GN: Gonadotropin, TMSS: Total Motil Sperm Sayısı, HCG: Human Chorionic Gonadotropin, IUI: Intra Uterin İnseminasyon

Tablo-2: Grupların gebelik ve canlı doğum oranları açısından karşılaştırılması

| | Grup 1 n: 39 | Grup 2 n: 50 | Çalışmaya dahil edilen hastalar n: 89 | P değeri |
|----------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------------|----------|
| Biyokimyasal gebelik | 6 (%15,4) | 7 (%14) | 13 (%14,6) | 0,854 |
| İmplantasyon | 5 (%12,8) | 7 (%14) | 12 (%13,5) | 0,872 |
| Klinik gebelik | 5 (%12,8) | 7 (%14) | 12 (%13,5) | 0,872 |
| Canlı doğum | 4 (%10,3) | 5 (%10) | 9 (%10,1) | 1.000 |

İki grup arasında biyokimyasal gebelik, implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Her iki grup siklus özellikleri kendi içinde korelasyon analizi yapıldığında, Grup 1 de; AMH ile başlangıç AFC sayısında pozitif bir korelasyon, (p:0,004) indüksiyon protokolünde kullanılan gonadotropin dozu ile beklendiği gibi negatif korelasyon saptanmıştır. (p: 0,044). Başlangıç AFC sayısı ile gonadotropin dozu arasında da negatif korelasyon izlenmiştir. Yaş, BMI, HCG günü seçili folikül büyüklüğü değişkenlerinde kendi aralarında pozitif ya da negatif bir korelasyon saptanmamıştır (Tablo-3).

Kontrol grubu Grup 2 nin verileri kendi içinde korelasyon analizi yapıldığında; yaş ile AMH arasında negatif korelasyon (p: 0,08), kullanılan gonadotropin dozu arasında pozitif korelasyon (p: 0,02) saptanmıştır. AMH ile gonadotropin dozu arasında negatif korelasyon saptanmış (p:0,00) , hCG günü seçili folikül büyüklüğü ile pozitif korelasyon saptanmıştır (p: 0,043). Başlangıç AFC sayısı ile kullanılan gonadotropin dozu arasında kuvvetli bir negatif korelasyon saptanmıştır (p: 0,005). hCG günü seçili folikül büyüklüğü ile gonadotropin dozu arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (p: 0,041).

Tablo-3: Grup 1 değişkenlerinin korelasyon analizi

| | Yaş | AMH | BMI | Başlangıç AFC | Gn dozu | HCG günü folikül Büyüklüğü |
|----------------------------|-------|---------------------------------|-------|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| Yaş | | 0,774 | 0,123 | 0,275 | 0,091 | 0,400 |
| AMH | 0,774 | | 0,237 | 0,004 r: ,452 | 0,044 r: -,324 | 0,721 |
| BMI | 0,123 | 0,237 | | 0,884 | 0,332 | 0,966 |
| Başlangıç AFC | 0,275 | 0,004 r: ,452 | 0,884 | | 0,0 r: -,561 | 0,565 |
| Gonadotropin dozu | 0,091 | 0,044 r: -,324 | 0,332 | 0,0 | | 0,939 |
| HCG günü folikül büyüklüğü | 0,400 | 0,721 | 0,966 | 0,565 | 0,939 | |

r: korelasyon katsayısı, Başlangıç AFC sayısı ile AMH arasında pozitif korelasyon, Gn dozu ile negatif korelasyon saptanmıştır.

Tablo-4: Grup 2 değişkenlerinin kendi içinde korelasyon analizi

| | Yaş | AMH | Başlangıç AFC | Gn dozu | HCG günü folikül büyüklüğü |
|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Yaş | | 0,008 r: -,373 | 0,417 | 0,020 | 0,388 |
| AMH | 0,008 r: -,373 | | 0,256 | 0,00 r: -,491 | 0,043 r: ,288 |
| Başlangıç AFC | 0,417 | 0,256 | | 0,005 r: -,390 | 0,568 |
| Gonadotropin dozu | 0,020 r: ,328 | 0,00 r: -,491 | 0,005 r: -,390 | | 0,041 r: -,290 |
| HCG günü folikül Büyüklüğü | 0,388 | 0,043 r: ,288 | 0,568 | 0,041 r: -,290 | |

r: korelasyon katsayısı, AMH ile yaş, Gn dozu arasında negatif korelasyon, hCG günü follikül büyüklüğü arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Gn dozu ile hCG günü follikül büyüklüğü arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Sonuç olarak; Grup 1 ve Grup 2 arasında biyokimyasal gebelik, implantasyon oranı, klinik gebelik ve canlı doğum açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

İnfertilite; reproduktif dönemdeki çiftlerin yaklaşık %10-15 ini etkileyen; psikososyal, ekonomik aynı zamanda aile bütünlüğünü tehdit edebilecek problemlere yol açan toplumsal bir sorundur. İnfertil çiftlerin ilk değerlendirilmesinde tubal patens, ovulatuvar foksiyonlar, semen analizi gibi spesifik testler yapılmaktadır. Fakat etyolojiye yönelik yapılan bu değerlendirmeler sonucunda, hastaların yaklaşık %15-22 kadarı açıklanamayan infertilite tanısı almaktadır. Açıklanamayan infertilite olgularında standart infertilite değerlendirme yöntemleri ile herhangi bir sebep bulunamadığından nedene yönelik tedaviler uygulanamamaktadır. Tedavide fertilitiyi sağlamak amacıyla öncelikle İntra Uterin İnseminasyon kullanılmaktadır. Endometriumun embriyo implantasyonu için temel olduğu düşünüldüğünde, bu hastalarda uterin kavitenin değerlendirilmesi dikkatli bir şekilde yapılmalıdır (36).

Rutin klinik uygulamada, endometrial kavite için ilk basamak araştırma araçları TVUS, HSG ve SIS gibi dolaylı görüntüleme teknikleridir. Histeroskopi uterus kavitesinin değerlendirilmesi için altın standart olarak kabul edilmesine rağmen (42), tespit edilen herhangi bir intrauterin anomalinin tedavisini mümkün kılmasının yanı sıra, infertil kadınlarda uterus faktörü için ikinci basamak bir prosedür olarak kabul edilmeye devam etmektedir (43); bu esas olarak invazivliği ve maliyeti ile ilgilidir. Bununla birlikte, son kanıtlar histeroskopinin rolünün klinik çalışmanın belirli adımlarında uygulanması infertil çiftlerin üreme sonuçlarını iyileştirebileceğinden yeniden değerlendirilmelidir (44, 45, 46, 47).

Ofis histeroskopinin minimal invaziv olması, komplikasyon riskinin düşük olması, HSG ile tanı konulamayan endometriyal patolojilerin doğrudan tanısının konabilmesi ve eş zamanlı müdahale imkanı sunması infertil çiftlerde avantaj sağlamaktadır. Bu özellikleri ile uterin kavitenin gözlemlenmesinde ilk tercih olarak kullanılması önerilmektedir (37,38).

Intrauterin lezyonlar infertil kadınlarda daha sık görülür, spontan doğurganlığı tehlikeye atar ve yardımcı üremede gebelik oranlarını azaltır (38). Bazı makaleler, hem endometriyal poliplerin hem de submukozal myomların endometriyal HOX gen ekspresyonunda küresel bir azalma ile üremeyi olumsuz etkileyebileceğini göstermiştir (40,41). Ofis histeroskopi ile saptanan bu patolojiler tedavi edildiği takdirde gebelik oranlarını arttırabileceği düşünülmektedir.

2010 yılında Bosteels ve ark nın yaptığı bir sistematik derleme; asemptomatik kadınlarda endometriyal poliplerin, submukoz miyomların, septat uterusun veya intrauterin adezyonların histeroskopik olarak çıkarılmasının etkinliğini incelemeyi amaçlamıştır. Histeroskopik olarak saptanan vakalarda H/S polipektomi, myomektomi ve septum rezeksiyonu yapılmasının gebelik oranlarını arttırdığı bulunmuştur (42).

2016 yılında yayınlanan, infertil çiftlerin üreme sonuçlarının iyileştirilmesinde histeroskopin etkinliğini değerlendiren sistematik bir derlemede; gebelik oranları ve canlı doğum oranları histeroskopi grubunda daha yüksek bulunmuş, abort oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (44, 46).

2018 de yayınlanan bir Cochrane derlemesinde; açıklanamayan subfertilitesi olan kadınlarda, IUI, IVF veya ICSI öncesi histeroskopi yapılarak intrauterin septum, subseröz myom veya adezyonların saptanarak çıkarılmasının gebelik sonuçlarına etkisi araştırılmıştır. Histeroskopik olarak bu patolojilerin düzeltilmesinin gebelik sonuçlarına az da olsa potansiyel bir yarar sağladığı tespit edilmiştir.

Biz çalışmamızı planlarken, diğer görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan intrauterin patolojileri teşhis edip gerekli durumlarda müdahale ederek gebelik sonuçlarını arttırmayı planladık. Fakat histeroskopi grubunda sadece 1 hastada intrauterin patoloji saptadık. Gebelik oranlarında anlamlı fark olmamasının bir nedeni, çalışma grubunda istatistiksel anlamlı fark yaratacak sayıda düzeltilecek intrauterin patoloji bulunmaması olabilir.

Bununla beraber, histeroskopide intrauterin patolojinin rastlanmadığı olgularda uterin kavitenin serum fizyolojik ile irrigasyonunun embriyo implantasyonunu ve gebelik oranlarını arttırdığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir, çünkü salin siklooksijenaz-2 (COX-2), müsin-1 (MUC-1) ve integrin α V β 3 gibi endometriyal reseptivitede yer alan endometriyal yüzeydeki zararlı anti-adhezyon glikoprotein moleküllerini mekanik olarak kaldırır (48,49,50,51,52). Ayrıca, histeroskopik tanı eyleminin kendisi, histeroskopun ucunun servikal kanaldan geçişinin yanı sıra servikal kanalın seyrini ve morfolojisini incelemesi nedeniyle daha kolay embriyo transferine izin verebilir (53,54). Fakat bu çalışmalar IVF sikluslarında yapılan çalışmalardır, IUI siklusuna histeroskopinin net etkisini değerlendiren bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. 2017 yılında Çağlayan ve ark.(55) nın yaptığı bir çalışmada, HSG sonrası ilk bir aydaki klinik gebelik oranı, 6 ay ve sonrasındaki klinik gebelik oranlarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Biz de bu çalışmalardan yola çıkarak, IUI siklusunda yapılacak ofis H/S nin de benzer mekanizma ile gebelik oranlarını arttırabileceğini düşündük. Fakat gebelik oranlarının benzer çıkması, bu hipotezimizi desteklememiştir.

2017 yılında Dreyer ve ark. (56) nın yaptığı çalışmada, 1119 kadına IUI öncesi HSG çekilmiş, bu kadınların 557 kadına yağ bazlı, 564 kadına su bazlı kontrast uygulanmış ve gebelik sonuçları değerlendirilmiştir. Gebelik oranları yağ bazlı kontrast grubunda %39,7, su bazlı kontrast grubunda %29,1 bulunmuştur. Canlı doğum oranları da sırasıyla %38,8, %28,1 olarak saptanmış ve anlamlı olarak yağ bazlı kontrast grubunda yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ofis H/S yapılırken izotonik su kullanmamız gebelik oranlarının değişmemesine neden olarak gösterilebilir.

Bazı araştırmacılar, mekanik endometriyal hasarın, IVF için yumurtalık stimülasyonundan önceki veya sonraki döngüde gebelik oranını iyileştirmedeki rolünü araştırmışlardır. Endometriyumun mekanik manipülasyonunun, glikodelin A, laminin alfa-4, integrin alfa-6 ve matris gibi implantasyon için gerekli gen kodlayıcı faktörlerin ekspresyonunu modüle ederek reseptiviteyi arttırabileceği öne sürülmüştür. Fakat bizim çalışmamızda mekanik bir

endometrial hasarlama yapılmadığından böyle bir değerlendirme mümkün olmamıştır.

2012 yılında Karayalçın ve arkadaşları (57) tarafından yapılan çalışmada ilk IVF/ICSI siklusunun hemen öncesinde histeroskopi yapılan 407 hasta, siklustan en erken 6 ay önce histeroskopi yapılan 571 hasta ile implantasyon oranı, klinik gebelik ve canlı doğum parametreleri üzerinden karşılaştırılmıştır. Hastaların yaş, infertilite süresi, bazal hormon seviyeleri, tedavi protokolleri ve IVF/ICSI özellikleri benzer olarak seçilmiştir. Siklusun hemen öncesinde histeroskopi yapılan grubun implantasyon oranı %22.1, klinik gebelik oranı %45.2 ve canlı doğum oranı %36.9 olarak bulunmuş ve histeroskopinin en erken 6 ay öncesinde yapıldığı grupta bu değerler sırasıyla %11.1-27.1 ve 22.6 olarak bulunmuştur. Her üç parametre için de istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşılmıştır (58).

2013 de Kılıç ve ark.(59) nın yaptıkları çalışmada ilk IVF siklusu öncesinde histeroskopi yapılan 100 hasta, ilk siklus öncesinde histeroskopi yapılmayan 398 hasta ile karşılaştırılmış ve canlı gebelik oranı histeroskopi yapılan grupta %26, yapılmayan grupta ise %18,3 saptanmış, istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışma kriterlerine uyan hasta popülasyonunun özellikleri ile tedavi protokolleri ve IVF endikasyonları benzer olarak seçilmiştir.

Diğer taraftan; 2016 yılında yapılan çok merkezli randomize kontrollü InSIGHT çalışmasında, ilk IVF siklusu öncesi rutin olarak histeroskopi yapılmış ve canlı doğum oranlarına etkisi değerlendirilmiştir. Transvajinal ultrasonografide uterin kavitesi normal olan 369 kadına IVF öncesi histeroskopi yapılmış, 373 kadına histeroskopi yapılmadan direkt IVF tedavisi yapılmıştır. Bu hastaların demografik özellikleri ve infertilite sebepleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Histeroskopi yapılan grupta canlı doğum oranı % 57, histeroskopi yapılmayan grupta % 54 olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında toplam klinik gebelik elde edilmesi ve canlı doğum oranı açısından fark bulunmadı. Bu randomize kontrollü çalışmada, transvajinal ultrasonografide uterin kavitesi normal olan kadınlarda ilk IVF öncesi histeroskopi yapılmasının canlı doğum oranını arttırmadığı bulunmuştur. Bu

nedenle rutin histeroskopi IVF tedavisi alacak asemptomatik hastalara önerilmemektedir (60).

Yine 2016 yılında yayınlanan TROPHY çalışmasında tekrarlayan IVF başarısızlığında histeroskopinin canlı doğum oranını arttırıp arttırmadığını belirlemek amaçlanmıştır. Çok merkezli randomize kontrollü yapılan bu çalışmada ultrasonografide uterin kavitesi normal olan ve 2-4 arası başarısız IVF siklusu olan 38 yaş altı 702 kadın iki gruba ayrılmıştır. Histeroskopi yapılan 350 hasta histeroskopi grubu ve histeroskopi yapılmayan 352 hasta kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Histeroskopi grubundaki IVF sonrası canlı doğum yapan 102 (% 29) kadın, kontrol grubunda IVF sonrası canlı doğum yapan 102 (% 29) kadın ile karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Sonuç olarak uterin kavitesi ultrasonografik olarak normal, başarısız IVF tedavisi hikayesi olan kadınlarda IVF öncesi histeroskopinin canlı doğum oranını arttırmadığı bulunmuştur (61). Daha önceki çalışmalarda, IVF sikluslarına histeroskopinin etkisi değerlendirilmiş olup, bizim çalışmamızda histeroskopinin etkisi IUI sikluslarında araştırılmış olup, literatüre bu yönde katkı sağlamıştır.

Histeroskopi uterin kavitenin değerlendirilmesinde, intrakaviter patolojilerin tanısında ve tedavisinde altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Servikal kanal ve uterin kavitenin direkt gözlemlenebilmesine imkan vermesinin yanı sıra, tanısal ve tedaviye yönelik bir takım girişimlere olanak tanınması, teknik kullanım kolaylığı ve hasta uyumunun rahat olması son yıllarda bu tekniğin özellikle infertilite değerlendirilmesinde tercih edilmesine sebep olmuştur. Ancak yapılan birçok çalışma görüntüleme yöntemlerinde herhangi bir intrauterin patolojiden şüphelenilmiyor ise histeroskopinin infertil hastalarda rutin kullanımını tartışmalı bulmaktadır. Bu doğrultuda belirgin bir endikasyon bulunmayan durumlarda European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) başlangıç değerlendirmesinde histeroskopi önermemektedir (62,47).

NICE kılavuzunda fertilitenin değerlendirilmesinde ve tedavisinde ilk araştırmada klinik endikasyon yok ise yani ultrasonografi, HSG, SİS gibi görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen uterin anomali veya intrauterin patoloji şüphesi yok ise histeroskopi önerilmemektedir (31). Çünkü uterin patoloji tespit edilmediği zaman histeroskopinin reproduktif sonuçları iyileştirdiği belirlenmemiştir. Bizim alışmamız IUI alışması olsa da bu önerilerle tutarlı sonuçlanmıştır.

Ayrıca histeroskopi uygulanmasında, klinisyenler arasında farklılıklar olabilmektedir. Bazı klinisyenler sedasyon ile anestezi uygulanmasını tercih ederken, bir kısım klinisyenler hastaları ayaktan kabul ederek bu işlemi uygulamayı tercih edebilmektedirler. Anestezi ve ameliyathane şartları ihtiyacı doğurabilmesi de histeroskopinin bazı klinisyenlerce tercih edilme sıklığını azalmaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda transvajinal ultrason bulguları olmayan asemptomatik infertil hastalarda IUI siklusunu öncesinde ofis H/S yapılmasının gebelik sonuçlarına olumlu etkisi bulunmamıştır. Fakat özellikle, histeroskopik olarak patoloji bulunup IUI siklusunu öncesinde düzeltilen hastaların gebelik sonuçlarına etkisini değerlendiren daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Marc A. Fritz and Leon Speroff. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility ; Eighth Edition: Female Infertility.2011; (27): 1137-1190.
2. Impey L, Child T. Obstetrics and Gynecology. Wiley-Blackwell, Oxford (UK) 2008
3. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Soules MR, The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age, Am J Obstet Gynecol 181:952, 1999
4. Jan Bosteels, Steven Weyers, Patrick Puttemans, Costas Panayotidis, Bruno Van Herendael, Victor Gomel, Ben W.J. Mol, Chantal Mathieu and Thomas D'Hooghe. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. Hum Reprod Update. 2010;16(1):1-11.
5. Takahashi K, Mukaida T, Tomiyama C, Oka C. High pregnancy rate after hysteroscopy with irrigation in uterine cavity prior to blastocyst transfer in patients who have failed to conceive after blastocyst transfer. Fertil Steril 2000;4:S206.
6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 90(Suppl 5):S60, 2008.
7. 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 79:577, 2003.

8. 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* 18:1959, 2003.
9. Gosden RG. Maternal age: a major factor affecting the prospects and outcome of pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 442:45, 1985.
10. Hassold T, Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Hum Genet* 70:11, 1985.
11. Eggert-Kruse W, Reimann-Andersen J, Rohr G, Pohl S, Tilgen W, Runnebaum B. Clinical relevance of sperm morphology assessment using strict criteria and relationship with sperm-mucus interaction in vivo and in vitro. *Fertil Steril* 63:612, 1995.
12. Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ. Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. *Fertil Steril* 75:237, 2001.
13. Eskenazi B, Wyrobek AJ, Slotter E, Kidd SA, Moore L, Young S, Moore D. The association of age and semen quality in healthy men. *Hum Reprod* 18:447, 2003
14. World Health Organization: Laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed. Geneva: WHO Press, 2010
15. 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(3):437-42.

16. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, Hill JA, Mastroianni L, Buster JE, Nakajima ST, Vogel DL, Canfield RE. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med.* 1999;340(3):177.
17. Pandian Z, Bhattacharya S, Vale L, Templeton A. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;
18. Collins JA, Burrows EA, Wilan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril* 64:22, 1995.
19. Lenton EA, Weston GA, Cooke ID. Long-term follow-up of the apparently normal couple with a complaint of infertility. *Fertil Steril* 28:913, 1977.
20. Collins J, Rowe T. Age of the female partner is a prognostic factor in prolonged unexplained infertility: a multicenter study. *Fertil Steril* 52:15, 1989.
21. Bhattacharya S, Harrild K, Mollison J, Wordsworth S, Tay C, Harrold A, McQueen D, Lyall H, Johnston L, Burrage J, Grossett S, Walton H, Lynch J, Johnstone A, Kini S, Raja A, Templeton A. Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial. *Br Med J* 337:a716, 2008.
22. 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.

23. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, Christman GM, Huang H, Yan Q, Alvero R, Haisenleder DJ, Barnhart KT, Bates GW, Usadi R, Lucidi S, Baker V, Trussell JC, Krawetz SA, Snyder P, Ohl D, Santoro N, Eisenberg E, Zhang H. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 2014, 10;371(2):119-29
24. 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* 94:888, 2010.
25. Matorras R, Diaz T, Corcostegui B, Ramón O, Pijoan JI, Rodriguez-Escudero FJ. Ovarian stimulation in intrauterine insemination with donor sperm: a randomized study comparing clomiphene citrate in fixed protocol versus highly purified urinary FSH. *Hum Reprod*. 2002;17(8):2107.
26. Matorras R, Osuna C, Exposito A, Crisol L, Pijoan JI. Recombinant FSH versus highly purified FSH in intrauterine insemination: systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril*. 2011;95(6):1937.
27. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, Christman GM, Ager J, Huang H, Hansen KR, Baker V, Usadi R, Seungdamrong A, Bates GW, Rosen RM, Haisenleder D, Krawetz SA, Barnhart K, Trussell JC, Ohl D, Jin Y, Santoro N, Eisenberg E, Zhang H; Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1230
28. Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, Farquhar C. Semen preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;

29. Morshedi M, Duran HE, Taylor S, Oehninger S. Efficacy and pregnancy outcome of two methods of semen preparation for intrauterine insemination: a prospective randomized study. *Fertil Steril.* 2003;79 Suppl 3:1625.
30. Van der Poel N, Farquhar C, Abou-Setta AM, Benschop L, Heineman MJ. Soft versus firm catheters for intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;
31. Lavie O, Margalioth EJ, Geva-Eldar T, Ben-Chetrit A. Ultrasonographic endometrial changes after intrauterine insemination: a comparison of two catheters. *Fertil Steril.* 1997;68(4):731.
32. Van Rijswijk J, Caanen MR, Mijatovic V, Vergouw CG, van de Ven PM, Lambalk CB, Schats R. Immobilization or mobilization after IUI: an RCT. *Hum Reprod.* 2017;32(11):2218.
33. Hill MJ, Whitcomb BW, Lewis TD, Wu M, Terry N, Decherney AH, Levens ED. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013;100(5):1373.
34. Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, Selvaggi L. Office hysteroscopy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.* 2004; 31:641-54.
35. Brown, S. E., Coddington, C. C., Schnorr, J., Toner, J. P., Gibbons, W. Evaluation of outpatient hysteroscopy, saline infusion hysterosonography, and hysterosalpingography in infertile women: A prospective, randomized study. *Fertility and Sterility.* 2000 Nov;74(5):1029-34.
36. Rubin IC, Uterin endoscopy: endometroscopy with the aid of uterine insufflation. *Am J Obstet Gynecol,* 10:313,1925.

37. Palmer R, Un nouvel Hysteroscope. Bull Fed Soc Gynaecol Obstet Franc, 9:300,1957
38. Pabuçcu R. Operatif Histeroskopi. In: Çolgar U, ed. Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite. 1. Baskı. İstanbul: Medikal Yayıncılık Ltd. Şti., 2006; 271-278,284-286.
39. SEGI. Practical Guideline in Office Hysteroscopy. 2014. Available at: [http://ebook browsee.net/practical-guideline-in-office-hysteroscopy-segi-pdf-d715780654](http://ebook.browsee.net/practical-guideline-in-office-hysteroscopy-segi-pdf-d715780654) (1 December 2014, date last accessed)
40. 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
41. Cholkeri-Singh A, Sasaki KJ. Hysteroscopy for infertile women: a review. Journal of minimally invasive gynecology. 2015;22(3):353-62
42. NICE. Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2013. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/CG156>.
43. Rackow BW, Jorgensen E, Taylor HS. Endometrial polyps affect uterine receptivity. FertilSteril 2011;95:2690–2692
44. Revel A. Defective endometrial receptivity. Fertil Steril 2012;97:1028–1032
45. Bakour SH, Jones SE, O'Donovan P. Ambulatory hysteroscopy: evidence-based guide to diagnosis and therapy. Best Practice Res Clin Obstet Gynaecol 2006;20:953– 975.

46. Pe´rez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, Engels V. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective randomised study. *Hum Reprod*, 2005, 20(6):1632-5.
47. Women's, N.C.C.f. and C.s. Health, Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. 2004.
48. Pundir J, Pundir V, Omanwa K, Khalaf Y, El-Toukhy T. Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: a systematic review and meta-analysis. *Reprod BioMed Online* 2014; 28:151– 161.
49. Attilio Di Spiezio Sardo , Costantino Di Carlo , Silvia Minozzi , Marialuigia Spinelli , Vanna Pistotti , Carlo Alviggi , Giuseppe De Placido , Carmine Nappi , Giuseppe Bifulco. Efficacy of hysteroscopy in improving reproductive outcomes of infertile couples: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 2016;22(4):479-96.
50. Van Dongen, H., De Kroon, C. D., Jacobi, C. E., Trimbos, J. B., & Jansen, F. W. Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding: A systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2007;114(6):664-75.
51. Demireol, A., & Gurgan, T. Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. *Reproductive BioMedicine Online*. 2004; 8(5):590-4.
52. Lorusso, F., Ceci, O., Bettocchi, S., Lamanna, G., Costantino, A., Serrati, G., & Depalo, R. Office hysteroscopy in an in vitro fertilization program. *Gynecological Endocrinology*. 2008; 24(8):465-9

53. Potdar N, Gelbaya T, Nardo LG. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Bio Med Online* 2012; 25:561 –571.

54. El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A, Tabanelli C, Gordts SS, Gordts S, Mestdagh G, Mardesic T, Marchino GL, Al-Shawaf T et al. A multicenter randomized study of pre-IVF outpatient hysteroscopy in women with recurrent IVF-ET failure- the trophy trial. *Human Reproduction* 2014;29:i36 –i37.

55. E Caglayan, E Okyay, T Bodur, C Ertugrul, E Koyun, M Kovali, E Dogan, B Gulekli. Hysterosalpingography prior to the gonadotropin stimulated intrauterine insemination improves clinical pregnancy rates in women with unexplained infertility. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2017;44(1):65-69

56. Dreyer K, van Rijswijk J, Mijatovic V, Goddijn M, Verhoeve HR, van Rooij IAJ, Hoek A, Bourdrez P, Nap AW, Rijnsaardt-Lukassen HGM, Timmerman CCM, Kaplan M, Hooker AB, Gijsen AP, van Golde R, van Heteren CF, Sluijmer AV, de Bruin JP, Smeenk MJ, de Boer JAM, Scheenjes E, Duijn AEJ, Mozes A, Pelinck MJ, Traas MAF, van Hooff MHA, van Unnik GA, de Koning CH, van Geloven N, Twisk JWR, Hompes PGA, Mol BWJ . Oil-Based or Water Based Contrast for Hysterosalpingography in Infertile Women. *N Engl J Med.* 2017 25;376(21):2043-2052.

57. Pundir J. , Pundir V. , Omanwa K. , Khalaf Y. , El-Toukhy T. Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: A systematic review and metaanalysis. *Rep Bio Med Online* 2014; 28: 151-161.

58. Karayalcin R. , Ozyer S. , Ozcan S. , Uzunlar O. , Gurlek B. , Moraloglu O. , Batioglu S. Office hysteroscopy improves pregnancy rates following IVF. *Rep Bio Med Online* 2012; 25: 261-266.

59. Kilic Y. , Bastu E. , Ergun B. Validity and efficacy of office hysteroscopy before in vitro fertilization treatment. Arch Gynecol Obstet 2013; 287: 577-581.
60. Janine G Smit , Jenneke C Kasius , Marinus J C Eijkemans , Carolien A M Koks , Ronald van Golde , Annemiek W Nap , Gabrielle J Scheffer , Petra A P Manger , Annemieke Hoek , Benedictus C Schoot , Arne M van Heusden , Walter K H Kuchenbecker , Denise A M Perquin , Kathrin Fleischer , Eugenie M Kaaijk , Alexander Sluijmer , Jaap Friederich , Ramon H M Dykgraaf , Marcel van Hooff , Leonie A Louwe , Janet Kwee , Corry H de Koning , Ineke C A H Janssen , Femke Mol , Ben W J Mol , Frank J M Broekmans , Helen L Torrance. Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial. The Lancet. 2016, 25;387(10038):2622-2629.
61. Tarek El-Toukhy , Rudi Campo , Yacoub Khalaf , Carla Tabanelli , Luca Gianaroli , Sylvie S Gordts , Stephan Gordts , Greet Mestdagh , Tonko Mardesic , Jan Voboril , Gian L Marchino , Chiara Benedetto , Talha Al-Shawaf , Luca Sabatini , Paul T Seed , Marco Gergolet , Grigoris Grimbizis , Hoda Harb , Arri Coomarasamy. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial. The Lancet. 2016, 25;387(10038):2614-2621
62. Crosignani, P. and B. Rubin. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. Human reproduction (Oxford, England), 2000. 15(3): p. 723-732.

EKLER

Kısaltmalar Ve Simgeler

| | |
|-------|---------------------------------------|
| IUI | : Intra Uterin İnseminasyon |
| IVF | : In Vitro Fertilizasyon |
| HSG | : Histerosalpingografi |
| AMH | : Anti Müllerian Hormon |
| AFC | : Antral Follikül Sayısı |
| DSÖ | : Dünya Sağlık Örgütü |
| FSH | : Follikül Stimulan Hormon |
| GnRH | : Gonadotropin Relasing Hormon |
| hCG | : Human Chorionic Gonadotropin |
| LH | : Luteinizan Hormon |
| BMI | : Body Mass Index |
| TMSS | : Total Motil Sperm Sayısı |
| İESS | : İnsemine Edilen Sperm Sayısı |
| H/S | : Histeroskopi |
| TVUSG | : Trans Vajinal Ultrasonografi |
| FKA | : Fetal Kardiyak Aktivite |
| R/C | : Revizyon küretaj |
| SIS | : Salin İnfüzyon Sonografi |
| ICSI | : İntra Sitoplazmik Sperm Enjeksiyonu |

Şekil Listesi

Şekil 1: Histeroskopi işleminde kullanılan histeroskop

Şekil 2: Çalışmaya dahil edilen hasta grupları

Tablo Listesi

Tablo 1: Grup 1 ve Grup 2 hastaların siklus özellikleri

Tablo 2: Grupların gebelik ve canlı doğum oranları açısından karşılaştırılması

Tablo 3: Grup 1 değişkenlerinin kendi içinde korelasyon analizi

Tablo 4: Grup 2 değişkenlerinin kendi içinde korelasyon analizi

TEŞEKKÜR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi almaya başladığım ilk günden itibaren bilgisi ve tecrübesi ile desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, eğitim ve çalışma yaşantımda her zaman yol gösteren ve bana ışık tutan, mesleki ve manevi anlamda üzerimde sayısız emeği bulunan, ilk kez anneliği tatmamda aracı olan, oğlumun manevi dedesi, anabilim dalı başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Gürkan UNCU'ya teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan çekinmeyen, mesleki gelişimimde çok büyük katkıları olan Prof. Dr. Hakan OZAN ve Prof. Dr. Kemal ÖZERKAN hocalarıma; ihtiyacım olduğunda desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, çalışma disiplinleri ve becerileri ile bana örnek olan tez danışmanım Doç. Dr. Işıl KASAPOĞLU na, Dr. Öğr. Üy. Adnan ORHAN ve Öğr. Gör. Dr. Kiper ASLAN'a teşekkürü borç bilirim.

Üstün mesleki bilgi birikimi ve becerisi ile eğitimime sağladığı katkıların yanı sıra; sevgili kızımın hayatımıza katılmasında büyük emeği olan, asistanlık hayatım boyunca beni her zaman bir abla gibi kucaklayan Doç. Dr. Bilge ÇETİNKAYA DEMİR hocama ayrıca teşekkür etmek isterim.

Araştırma görevliliği sürecimde meslektaş olmaktan öte, arkadaş ve kardeş olarak birlikte çalıştığım arkadaşlarım başta Op. Dr. Nergis DÜZOK, Op. Dr. Furkan ŞEN, Dr. Oğuzhan YÜRÜK, Dr. Bahadır KOŞAN, Dr. Ayşenur KAYA ve Dr. Ebru SÜER olmak üzere, doğumhane başebesi Gökçen ALADAĞ ve başhemşiremiz Pervin MUTLU nezdinde tüm hemşire, ebe ve sağlık personeline teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak beni bugünlere getiren, her zaman desteğini arkamda hissettiğim ve disiplinini kendime örnek aldığım başta rahmetli babacığım Ali KABA ya, canım annem Sevim KABA ya, kardeşlerim Rümeyza Sena KABA ve Alperen KABA ya, zorlu asistanlık sürecimde bana gösterdiği sabır ve sevgi ile her zaman yanımda olan değerli eşim Özgür MERT e ve varlıkları ile her koşulda bana enerji veren, motive eden canım çocuklarım Ali Doruk MERT ve Nil Duru MERT e teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

01.11.1990 yılında Bandırma'da doğdum. İlköğrenimimi Merkez İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi Burs Fen Lisesi'nde tamamladım. 2006 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 6 yıllık tıp eğitimi aldım. 2012 yılında Balıkesir Manyas Devlet Hastanesi'nde mecburi hizmete başladım. 2015 Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nı kazanarak uzmanlık eğitimime başladım. Uzmanlık eğitimim boyunca ulusal kongrelere katıldım.

