



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK UYGULAMA VE  
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE NEDENİ İLE OVULASYON  
İNDÜKSİYONU VE İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON YAPILAN  
HASTALARDA KAVİTE İLE İLİŞKİSİZ MYOMLARIN GEBELİK  
SONUÇLARINA ETKİSİ**

**Dr. Özge Akdeniz Yıldız**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2018**





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK UYGULAMA VE**  
**ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE NEDENİ İLE OVULASYON**  
**İNDÜKSİYONU VE İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON YAPILAN**  
**HASTALARDA KAVİTE İLE İLİŞKİSİZ MYOMLARIN GEBELİK**  
**SONUÇLARINA ETKİSİ**

**Dr. Özge Akdeniz Yıldız**

**Tez DanıŐmanı: Op.Dr. Nadiye Korođlu**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2018**

## 1.TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca deneyimlerinden her zaman yararlandığım mesleki konudaki bilgilerini bizden esirgemeyen başta Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı başkanı Prof.Dr. İsmail Özdemir olmak üzere, Doç. Dr. Gökhan Yıldırım'a, Doç. Dr. Volkan Ülker'e, Doç. Dr. Özgür Akbayır'a, Doç. Dr. Mehmet Aytaç Yüksel'e, Doç. Dr. Aytül Çorbacıoğlu Esmer'e, Doç. Dr. Ali Gedikbaşı'na, Doç. Dr. Alev Aydın'a, Doç. Dr. İbrahim Polat'a, Doç. Dr. Necdet Öncü'ye, Doç. Dr. Kerem Doğa Seçkin'e gönülden teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında tüm aşamalarında gösterdiği ilgi, sabır ve katkıları nedeniyle başasistanımız ve tez danışmanım Op. Dr. Nadiye Köroğlu'na, tüm teorik ve pratik bilgisi ile örnek aldığım Op. Dr. Berna Aslan Çetin'e ve zorlu asistanlık süresince cefasıyla sefasıyla birlikte çalıştığımız tüm uzmanlarımıza teşekkür ederim.

Bu 4 yıllık süreçte sadece tıbbi bilgi ve becerileri ile değil, hayata bakış açıları, duruşları ile yanlarında olmaktan onur duyduğum eş kıdemlerime, bin bir zorluğa göğüs geren tüm asistan arkadaşlarıma ve "Cerrahi ekip işidir." cümlesinin tam anlamı ile kanıtı olan birlikte çalıştığım tüm ebe, hemşire ve yardımcı sağlık personeline gönülden teşekkürlerimi sunarım.

Teşekkürlerin en büyüğünü ise hayatımın her aşamasında sevgilerini ve desteklerini benden esirgemeyen, hayat boyu yanımda olan, önüme çıkan her zorlukta bana yol gösteren, tüm başarılarım ın temel mimarı olan aileme ederim.

Son olarak tüm bu aşamalarda hayata karşı pozitif duruşuyla her zaman yanımda olan sevgili eşim Ali Yıldız'a göstermiş olduğu ilgi ve sabrı nedeni ile çok teşekkür ederim.

## 2. İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
BULGULAR.....	15
TARTIŞMA.....	19
SONUÇ.....	22
KAYNAKLAR.....	23
EKLER.....	30

### 3. KISALTMALAR

**IUI:** İntrauterin İnseminasyon

**OI:** Ovulasyon İndüksiyonu

**IVF:** In Vitro Fertilizasyon

**ICSI:** İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

**FIGO:** Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**B- HCG:** Human Koryonik Gonadotropin

**TPMSS:** Total Progresif Motil Sperm Sayısı

**FSH:** Folikül Stimulan Hormon

**LH:** Luteinizan Hormon

**E2:** Östradiol

**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

**HMG:** Human Menopozal Gonadotropin

**HSG:** Histerosalpingografi

**USG:** Ultrasonografi

**HOX:** Homeobox dizileri içeren gen kümeleri

**Gn:** Gonadotropin

**DF:** Dominant Folikül

**AFS:** Antral Folikül Sayısı

**AF:** Antral Folikül

## 4. TABLO LİSTESİ

**Tablo 1:** 2011 FIGO leiomyom sınıflandırması

**Tablo 2:** İnfertilite nedenleri

**Tablo 3:** Kadın infertilitesi nedenleri

**Tablo 4:** Açıklanamayan infertilitede uygulanan tedavi seçenekleri ve siklus başına gebelik oranları

**Tablo 5:** Demografik özellikler

**Tablo 6:** IUI sonrası gebelik sonuçları

**Tablo 7:** Multivaryant analizde gebeliği etkileyen faktörler

## 5. ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1:** Leiomyom yerleşim yerleri

**Şekil 2:** alıŐmamızın akış Şeması



## 6. ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada açıklanamayan infertilite tanısı ile gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon(OI-IUI) yapılan olgularda uterin kaviteyle ilişkisiz myomlar ile gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

**Metod:** Çalışmaya 18-40 yaş arasında düzenli ovulatuar siklusları, histerosalpingografi(HSG)'de bilateral tubal açıklığı olan kadınlar ve spermiogram analizinde total progresif motil sperm sayısı(TPMSS)'si 5 milyonun üzerinde olan çiftler dahil edildi. Anovulatuar siklusu olan, submükoza yada kaviteyi bozan myomu olan, uterin kavitede adezyonu, polipi olan olgular, TPMSS'si 5 milyonun altında olan çiftler ise çalışma dışı bırakıldı. Belirtilen tarihlerde çalışmaya dahil edilen hastaların OI-IUI siklusları retrospektif olarak incelendi. Çiftlerin demografik özellikleri, siklusun 2-4. günü bakılan hormon profili, siklus başındaki toplam antral folikül sayısı, indüksiyon sonrası oluşan en büyük dominant folikül sayısı ve boyutu, OI sonrası oluşmuş 15mm'den büyük folikül sayısı, başlangıç ve yıkama sonrası TPMSS, infertilite süresi, vücut kitle indeksi(VKİ), başlangıç gonadotropin dozu, gonadotropin uygulanan gün sayısı kaydedildi. USG'de kavite ile ilişkisiz myomu olanlar kaydedildi. OI-IUI sonrası gebe kalanlar, ektopik gebelikler, abortuslar, klinik gebelikler ve canlı doğumlar oranları iki grup arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** 436 hastaya toplamda 857 siklus OI-IUI uygulandı. 27 hastada kavite ile ilişkisiz myom kaydedildi. 857 siklus OI-IUI m 110 u gebelik ile sonuçlandı. Bunlardan yalnızca birinde kavite ile ilişkisiz myom tespit edildi. Multivariate lojistik regresyon analizinde, kavite ile ilişkisiz myomların gebelik üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı idi. ( $p<0,05$ ). Gebelik oranları ( $p=0.008$ ) klinik gebelik oranları( $p= 0.034$ ) ve canlı doğum oranları( $p= 0.037$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

**Sonuç:** Çalışmaya dahil edilen 436 hastanın %6.2'sinde kavite ile ilişkisiz myom tespit edildi. Hasta yaşı arttıkça uterin fibroidlere rastlanma sıklığının arttığı görüldü. Uterin fibroidi olmayan hastalarda gebelik, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarının, fibroide sahip hastalara göre daha yüksek olduğu kaydedildi.

**Anahtar kelimeler:** leiomyom, açıklanamayan infertilite

## 7. ABSTRACT

**Objective:** We aimed to investigate the relationship between pregnancy outcomes and unrelated myomas to the cavity in patients with unexplained infertility who underwent ovulation induction and intrauterine insemination(OI-IUI).

**Methods:** The study included women with regular ovarian cycles from 18 to 40 years of age, women with bilateral tubal clearance in HSG and couples with total progressive motile sperm count(TPMSC) greater than 5 million in analysis of spermograms. Couples with anovulatory cycles, submucosal or cavitary myomas, uterine cavity adhesions, polyps, and couples with less than 5 million TPMSC were excluded from the study. The OI-IUI cycles of patients meeting the inclusion criteria for study at the indicated dates were studied. Demographic characteristics of couples, between the 2-4. days of the cycle FSH and E2 value at the beginning of the cycle, total antral follicle count at the beginning of cycle, the largest dominant follicle number and size formed after induction, the number of follicles larger than 15mm after OI, starting TPMSC and after washing TPMSC, duration of infertility, body mass index, initial gonadotropin dose, number of days of gonadotropin administration were recorded. At the USG, those with myomas unrelated to cavity were recorded. After the IUI, pregnant women, ectopic pregnancies, pregnancies resulting in abortus, clinical pregnancies and live births were recorded.

**Findings:** A total of 857 cycles of OI-IUI were administered to 436 patients. In 27 patients, myom was recorded unrelated to the cavity. Of 857 cycles of OI-IUI, 110 resulted in pregnancy. Only one of them had myoma unrelated to cavity. In multivariate logistic regression analysis, the effect of fibroids unrelated to the cavity on pregnancy was statistically significant( $P < 0.05$ ). Conception rates( $p = 0.008$ ), clinical pregnancy rates ( $p = 0.034$ ) and live birth rates ( $p = 0.037$ ) were statistically significant.

**Conclusion:** The myoma unrelated to the cavity was detected at 6.2% of 436 patients included in the study. As the patient's age increased, the frequency of encountering uterine fibroids increased. It was noted that conception, clinical pregnancy and live birth rates were higher in patients without uterine fibroids than patients with fibroids.

**Keywords:** uterine fibroids, unexplained infertility,

## 8. GİRİŞ VE AMAÇ

Açıklanamayan infertilite standart değerlendirme testlerinde tanısı konulamayan sperm veya oosit fonksiyon anomalileri, fertilizasyon, implantasyon veya embriyo gelişim bozukluklarının tamamı olarak tanımlanır. İnsidansı %10 ile %30 arasında değişmektedir. Merkezler ve çalışmalar arasında değişkenlik olmakla beraber başvuran çiftlerin ortalama % 15'i açıklanamayan infertilite tanısı almakta ve açıklanamayan infertilite insidansı merkezler arasında infertilite referanslarındaki farklılıklar ve çalışmalara dahil edilen grup farklılıkları nedeniyle % 3 ile % 37 arasında değişmektedir (1, 2).

Myomlar üreme çağındaki bütün kadınların %20-40 unda ve infertil kadınların %5-10 unda saptanabilmektedir (3-5). Buna karşın infertilitesi olan kadınların %1-2 sinde myomlar tek anormal bulgudur. Anormal kanama, ağrı ve komşu organları bası myoma bağlı şikayetlerin büyük kısmını oluştururken, myomların fertilitte üzerindeki etkilerinin tanımlanması daha zordur. Kanıtların çoğu fertil ve infertil kadınlarda myom yaygınlığını veya açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda myomektomi öncesi ve sonrası üremeye ilgili performanslarını karşılaştıran çalışmalardan gelmektedir (6, 7).

Myomlar yerleşim yerlerine göre incelendiğinde submuköz myomların klinik gebelik oranları ve doğum oranları üzerine belirgin olumsuz etkileri olduğuna dair açık bir fikir birliği vardır (7-10). Subseröz myomların etkileri ile ilgili kanıtlar ise gebelik sonuçları üzerinde olumsuz etkileri olmadığı yönündedir. Buna karşın intramural myomların gebelik sonuçları üzerine etkilerini inceleyen daha eski çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Bazı çalışmalar olumsuz etkileri olduğunu bulurken (11-15), diğerleri olumsuz etkinin olduğunu gösterememiştir (16-22). Myom ve açıklanamayan infertilitenin benzer bir patolojiye sahip olduğu düşünülmektedir. Her ikisinin de patogenezinde inflamatuvar yolaklar, hormonal ve genetik değişiklikler bulunmaktadır. Açıklanamayan infertilite vakalarında tedavide ilk basamak ovulasyon indüksiyonu ile birlikte intrauterin inseminasyondur.

Biz de bu çalışma ile OI-IUI yapılan açıklanamayan infertilitesi olan olgularda kavite ile ilişkisiz myomların gebelik sonuçlarına etkisini incelemeyi amaçladık.

## 9. GENEL BİLGİLER

### 9.1. LEİOMYOMLAR

#### 9.1.1 Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Uterin fibroidler, myomlar veya leiomyomlar düz kas hücreli tümörlerdir ve üreme çağındaki kadınların en sık görülen benign jinekolojik tümördür. (23). Reprodüktif dönemdeki kadınların yaklaşık % 30-50'sinde myomlara rastlanabilir (24).

Uterin fibroidlerin infertilite nedeni ile takip edilen hastalarda prevalansının daha yüksek olduğu bilinmektedir (25). Bununla birlikte, IVF(in-vitro fertilizasyon) veya ICSI( intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu) uygulanan kadınlar arasında, dörtte birinden fazlasının fibroide sahip olmasına rağmen, diğer tüm infertilite nedenlerinin dışlanması durumunda, fibroidlerin vakaların sadece% 2-3'ünden sorumlu olduğu görülmüştür (26).

#### 9.1.2 Risk Faktörleri

Leiomyomların gelişimini etkileyen risk faktörleri birçok prospektif ve kontrollü çalışma ile gösterilmiştir (27-29).

Bunlardan en önemlisi yaştır. Yaşla birlikte uterin fibroidlerin görülme sıklığı artmaktadır. 1000 kadın yılı için 25-29 yaşları arasında 4,3, 40-44 yaşları arasında 22,5'dir (29). Prepubertal olarak leiomyom görülmezken, adolesanlarda sporadik olarak bildirilir ve menopoz sonrasında çoğunlukla leiomyomların boyutları küçülür ve yeni leiomyom gelişimi nadirdir (30). Yaş dışında diğer risk faktörleri ise;

Parite, obezite, genetik, ırk, aile öyküsü, hormonal faktörler, menarş yaşı olarak sayılabilir.

#### 9.1.3.Sınıflandırma

Fibroidler, tek bir küçük lezyondan, farklı konum özelliklerine sahip olan tüm periton boşluğunu doldurabilen çok sayıda ekstra büyük kitlelere kadar değişen heterojen bir hastalığı temsil eder (4, 23).

Fibroidleri sınıflandırmak için yaygın kabul görmüş bir sınıflandırma sistemi yoktur. Myomlar genellikle myometrium ve endometrium ile anatomik ilişkilerine göre sınıflandırılır. Her ne kadar fibroidlerin boyutu, sayısı gibi ek parametreler klinik önemini belirlese de bu sınıflandırma sisteminde myomların yalnızca topografik yerleşimleri dikkate alınmıştır. Dolayısıyla, herhangi bir korelasyon çabası, değerlendirmeyi ve herhangi bir karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır(31). Submükoz intramural ve subseröz olmak üzere 3 kategoriye ayrılırlar.

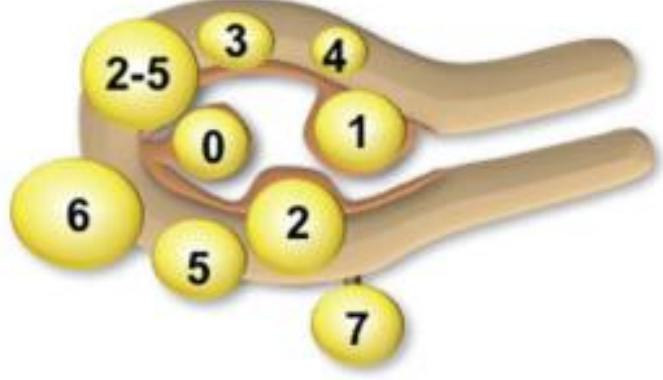
Submukoz myomlar daha sonra tip 0 (myom tamamen endometriyal kavite içerisinde), tip I (fibroidin% 50'den fazlası endometriyal kaviteye çıkıntı yapar) ve tip II ayrılır ( endometriyal kaviteye bası yapan fibroidin% 50'sinden azdır.).

**Tablo 1:** 2011 FIGO leiomyom sınıflandırması(32)

<b>SM- submukozal</b>	0	Pedinküllü intrakaviter
	1	< %50 intramural
	2	≥ %50 intramural
<b>O- diğerleri</b>	3	Endometriumla ilişkili ancak tamamen intramural
	4	Intramural
	5	Subserozal, ≥%50 den fazlası intramural
	6	Subserozal, < %50 den azı intramural
	7	Pedinküllü subserozal
	8	Diğerleri( servikal, parazitik .. vb.)
<b>Hibrit leiomyomlar (hem endometriumu hem serozayı etkileyen)</b>	İki sayıdan ilki endometrium ile ilişkiyi belirtirken, ikincisi seroza ile ilişkiyi ifade eder. Örnek:	
	2-5	Submukozal ve subserozal, endometrial ve peritoneal boşluklara yarıdan azı ile geçmiş

## Leiomyoma Subclassification System

Şekil-1: Leiomyom yerleşim yerleri



### 9.2. İNFERTİLİTE TANIMI/ EPİDEMİYOLOJİ

İnfertilite; çiftlerin en az bir yıl süreyle, hiçbir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaksızın, düzenli cinsel ilişkide bulunmalarına rağmen, çocuk sahibi olamamalarıdır. Daha önce hiç gebelik oluşmamışsa primer infertilite; canlı doğumla sonuçlansın ya da sonuçlanmasın en az bir gebelik oluşmuşsa sekonder infertilite denir. Üreme çağındaki çiftlerin %15'i infertilite problemi ile karşılaşmaktadır (33). İnfertilite DSÖ(Dünya Sağlık Örgütü) tarafından bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmıştır. Dünya popülasyonunda mevcut infertil birey sayısı yaklaşık 72,4 milyondur ve bugünkü infertilite prevalansı yaklaşık %8-%9 olarak tahmin edilmektedir(34)

Kız fetuslarda oosit sayısı gebeliğin 20.haftasında maksimuma ulaşır ve doğumda 1-2 milyona, pubertede 300.000-500.000'e, 37 yaşında 25.000'e, ortalama menopoza yaşı olan 51 de ise yaklaşık 1.000'e düşer. Fekundite yavaş yavaş azalır ve 37 yaşından sonra azalma daha hızlı olur. Fekunditedeki azalmanın nedeni kesin olarak bilinmemekle beraber multiple faktörler sorumlu tutulmaktadır (34).

Fertilite gebelik elde etme kapasitesi olarak tanımlanır. Konsepsiyon ihtimali sikluslar arasında neredeyse stabil olmasına rağmen, korunmasız cinsel ilişkinin ilk ayında en yüksektir ve sonrasında yavaş yavaş azalır. Üç ay içerisinde konsepsiyon

olmaz ise fekundabilite ciddi oranda azalır (35). Fertilite hem kadınlarda hem de erkeklerde yaşla beraber azalmakla birlikte, yaşın fertilite üzerine etkisi kadınlarda daha belirgindir. Yapılan çalışmalarda, fertilitenin 25 yaşında en yüksek değere ulaştığı, 35 yaşından sonra giderek azaldığı ve 40 yaşına doğru ise her 3 kadından birinin infertil olduğu gözlenmiştir (36).

İnfertilite 80'li yıllardan itibaren , ciddi bir üreme sağlığı sorunu olarak kabul edilmeye başlanmıştır. DSÖ, dünyada 60-80 milyon infertil çift olduğunu tahmin etmektedir. Kadınların çalışma hayatında daha fazla yer almaya başlamaları, kontrasepsiyon yöntemlerinin gelişmesi ve toplum genelinde yaygın kullanımı sonucu çocuk doğurma yaşı giderek artmaktadır.

Doğal ya da üremeye yardımcı tekniklerin kullanıldığı siklularda, başarının en önemli belirteci, kadın yaşıdır. İleri yaş kadınlarda over rezervinde azalmayla birlikte, cinsel ilişki ve cinsel istek sıklığının azalması ve fertiliteyi etkileyen pelvik enfeksiyon, myoma uteri, endometriozis gibi hastalıkların görülme olasılığının yaşla birlikte artması da kadın fertilitesinde azalmaya yol açmaktadır (37).

### **9.2.1. İnfertilite nedenleri**

İnfertilite nedenlerinin erkek ve kadın olarak dağılımı kesin olarak tanımlanamamıştır. DSÖ'nün yaptığı çok merkezli bir çalışmaya göre, infertil çiftlerde nedenlerinin dağılımı; %20'sinde erkek faktörü, %38' inde kadın faktörü, %27'sinde erkek ve kadın faktörü birlikte, %15'inde ise açıklanamayan şekilde bulunmuştur (38). Sonrasında yine DSÖ'nün 8500 infertil çift üzerinde yaptığı bir çalışmada infertil çiftlerin %37'sinde kadın faktörü, %8'inde erkek faktörü, %35'inde hem erkek hem kadın faktörü, %5'inde açıklanamayan infertilite sorumlu bulunmuş çiftlerin %15'i ise çalışma sırasında gebelik elde etmişlerdir. Ancak bu dağılım toplumun demografik ve çevresel özelliklerine bağlı olarak oldukça değişim göstermektedir (39).

**Tablo 2:** İnfertilite nedenleri (40)

<b>1. Kadına ait nedenler (%40-45)</b>
- Ovulatuvar ( %30-40)
- Tubal/ peritoneal faktör (%20-40)
- Servikal ve immünolojik faktörler (%1-2)
- Diğer
<b>2. Erkeğe ait nedenler ( %30-40)</b>
<b>3. Açıklanamayan ( %10-15)</b>

İnfertilite primer de olsa sekonder de olsa bu faktörlerin sıklığı benzerdir ve son 25 yılda önemli bir değişim olmamıştır (41).

#### **9.2.4. Açıklanamayan infertilite**

Açıklanamayan infertilite gösterilebilir bir neden bulunamazken düzenli ilişkiye rağmen çiftlerin 12 ay veya daha uzun süre, 35 yaş üstü kadınların ise 6 ay ve ya daha uzun süre sonra düzenli ilişkiye rağmen gebelik elde edememesi olarak tanımlanır (42, 43).

Hastalara açıklanamayan infertilite tanısını koymak için:

- ovulasyonun objektif kanıtları
- bilateral tubal açıklık
- normal uterin kavitenin varlığı
- yeterli ovaryan rezervin olduğu
- semen analizinin normal olduğu gösterilmedir.

#### **9.2.4.1. Açıklanamayan infertilitenin olası sebepleri: (44-47)**

1. Standart değerlendirme metodları ile tanısı konulamayan sperm veya oosit fonksiyon, bozuklukları (prematür zona sertleşmesi, mitokondrial disfonksiyon).
2. Lüteal faz anormallikleri, Luteinize unrüptüre follikül sendromu.
3. Sperm ve ovumun transportu, fertilizasyon veya implantasyon bozuklukları.

4. Bozulmuş peritoneal makrofaj aktivitesi
5. Bozulmuş peritoneal sıvı antioksidan fonksiyonu
6. İmmunolojik faktörler (antisperm antikorlar)
7. Endometrial perfuzyon azalması.

Açıklanamayan infertilite tanısı ile IVF tedavisi alan çiftler, tubal faktör sebebi ile IVF tedavisi alan çiftlerle kıyaslandığında daha az oosit eldesi, fertilizasyon ve embriyo implantasyon oranları görülmüştür (%52-%60). Ancak transfer başına canlı doğum oranları benzer olmuştur (48). Bu sonuçlar bir daha gösteriyor ki, standart yöntemlerle tanısı konulamayan sperm ve oosit fonksiyon bozuklukları, endometrial reseptivite bozuklukları açıklanamayan infertilite sebepleri olabilir. Ancak bu gibi durumların klinik teşhisi için şu an herhangi bir biyolojik belirteç mevcut değildir.

#### **9.2.4.2. Açıklanamayan infertilitenin yönetimi:**

Açıklanamayan infertilite tanısı alan çiftlerin yönetimi etkinlik ve maliyet dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. Bu konuda ortak görüş az maliyetli ve hastalar tarafından yönlendirilebilen yöntemlerle başlamak (yaşam tarzı değişiklikleri, zamanlı cinsel ilişki gibi) ve sıralı bir şekilde daha maliyetli tedavi yöntemlerine geçmektir. Genel olarak spesifik bir infertilite tedavisi 3 siklus sonunda gebelik ile sonuçlanmaz ise alternatif tedaviler değerlendirilmelidir (49).

Tedavi ampiriktir ve belirli zamanda karşılaşılan sperm ve oosit sayısını artırmaya yöneliktir. Açıklanamayan infertilite için ampirik tedavide ilk basamakta üç siklus klomifen tedavisi ile başlanır. Açıklanamayan infertiliteye sahip kadınlar ovulatuvar olduğu için burda klomifen sitratın amacı normalde mono-ovulatuvar olan kadınlarda hafif ovaryan hiperstimulasyona ve çift ovulasyona neden olmaktır. Eğer gebelik elde edilemez ise iki siklus gonadotropin ve IUI tedavisi, eğer yine gebelik elde edilemez ise IVF önerilir. Açıklanamayan infertilitede uygulanan tedavi seçenekleri ve siklus başına gebelik oranları tablo 6'da gösterilmiştir (48).

Gebelik olasılığı artan kadın yaşı ve infertilite süresiyle ters orantılıdır. Tedavi planlanmadan önce çiftlerin yaşı, infertilite süresi, daha önceki gebelikleri göz önüne alınmalıdır.

**Tablo 6:** Açıklanamayan infertilitede uygulanan tedavi seçenekleri ve siklus başına gebelik oranları

Uygulama	Siklus başına gebelik oranı
İzlem	% 1-3
IUI	%4-6
Klomifen sitrat	%4-6
Klomifen sitrat+IUI	%7-9
Gonadotropin injeksiyonu	%4-10
Gonadotropin +IUI	%9-16
IVF	%20-40

IUI:İntrauterin İnseminasyon, IVF:İn Vitro Fertilizasyon

**İzlem:** Açıklanamayan infertilitesi olan ve aktif tedavi uygulanmayan çiftlerin her ay %1-3'ü gebelik elde etmektedirler (50). İzlem yönetiminde kadın yaşı gebelik oranlarıyla yakından ilişkilidir. Bu nedenle açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde kadın yaşı 32'den küçük olduğunda izlem bir seçenek olabilir.

Sigara içmek, anormal vücut kitle indeksi (<20 ve >27), aşırı kafein ve alkol tüketimi, fertilitiyi azaltabilmektedir. Hayat tarzı değişiklikleri ile bu faktörlerin kontrol altına alınması açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde fertilitiyi olumlu etkiler (51).

#### **9.2.4.3. Açıklanamayan infertilitede ampirik ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon**

**Ovulasyon indüksiyonu:** Ovulasyon indüksiyonu anovulasyonun tedavisinde ilk basamaktır. İnfertilite nedenleri arasında % 30-40 oranında ortaya çıkan ovulatuvar disfonksiyonun tedavisinde ve açıklanamayan infertilitede hafif ovaryan hiperstimülasyon amaçlı kullanılır. İnfertil kadınlarda OI ile normal populasyon oranlarına yakın bir ovulasyon oranı elde edilmektedir. OI'de amaç 16-18 mm boyutunda bir veya birden fazla folikül elde etmektir.

#### 9.2.4.4 İntrauterin inseminasyon

İntrauterin inseminasyon spermin alerjenik reaksiyonları tetikleyebilecek prostoglandinlerden ve proteinlerden yıkayıp arındırılarak, konsantre edilmiş çok sayıda spermin küçük bir katater yardımıyla uterus içine enjeksiyonudur.

Açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde sadece IUI tedavisi ile siklus başına gebelik oranı yaklaşık %5'dir ve bu oran ekspektant yönetimden yüksektir. Erkek faktörüne bağlı infertilite olgularında klomifen sitrat ile stimülasyon sonucu siklus başına gebelik % 6-8arasındadır. Stimülasyon gonadotropinler ile yapıldığında siklus başına gebelik oranları % 10-15 arasındadır(47).

#### IUI endikasyonları:

- Ejakülatuar disfonksiyon (ciddi hipospadias, retrograd ejakülasyon, seksüel disfonksiyon ve impotans dahil)
- Ciddi vajinismus
- Servikal faktör infertilitesi
- Erkek faktör infertilitesi (oligozoospermi, astenozoospermi, düşük ejakülat volümü, sperm otoantikorları)
- Açıklanamayan infertilite
- Evre 1veya 2 endometriozis

IUI aktif servikal, intrauterin veya pelvik infeksiyon varlığında kontrendikedir. IUI sonrası kümülatif gebelik oranları %5-20 arasında değişmektedir. İnfertilite süresi uzun olduğunda, kadın yaşı 40'ın üzerinde olduğunda ve ciddi erkek faktörü olduğunda gebelik oranları düşük olmaktadır (52).

#### IUI Başarısını Etkileyen Faktörler:

**1) Semen Parametreleri:** Toplam hareketli sperm sayısı arttıkça İUI başarısı artmaktadır (53). Yıkama sonrası motil sperm sayısı 5 milyondan az olduğunda da gebelik ihtimali olmakla birlikte yıkama sonrası motil sperm sayısı 5-10 milyonun üzerinde olduğunda gebelik oranları daha yüksektir(54). Yıkama sonrası motil sperm sayısının 5 milyonun altında olduğu ciddi erkek faktörü olan hastalarda ICSI sıklıkla

gerekebilir. Toplam hareketli sperm sayısı 10milyon/ml eşik değeri üzerine çıktığında başarı olasılığı belirgin şekilde artmakta iken daha yüksek sayılar başarıyı daha fazla artırmamaktadır (55, 56).

**2) Strict Sperm Morfolojisi:** IUI başarısı morfolojik olarak normal sperm arttıkça artar. Morfolojik olarak normal sperm oranı %14 ve üzerinde ise İÜİ başarısı en yüksek, %4-14 arasında ise orta, %4'ün altında ise oldukça düşüktür (57).

**3) Diğer Faktörler:** IUI başarısı üzerinde kadın yaşı, ovulatuvar fonksiyon, uterin ve tubal faktörler de etkilidir. Kadın yaşı infertilite tedavisinde anahtar rol oynar ve kadın yaşı arttıkça başarı olasılığı düşer. Ovulatuvar bozukluğu olan ve ovulasyon indüksiyon uygulanan hastalarda, ovulasyon indüksiyonu IUI ile kombine edildiğinde gebelik oranları daha yüksek olmaktadır (57). IUI başarısı erkek ve tubal faktör birlikteliğinde belirgin olarak azalmaktadır.

#### **IUI Zamanlaması:**

Başarı şansının en yüksek olması için IUI spontan ovulasyon veya indüklenmiş ovulasyon zamanı ile aynı zamanda yapılmaya çalışılmalıdır. Normalde sperm kadın genital sisteminde fertilizasyon yeteneğini koruyarak 72 saat kalır. Oosit ise 12-24 saat fertilizasyon yeteneğini koruyabilir. Cinsel ilişki ovulasyondan bir gün önce veya sonra ise konsepsiyon olasılığı artar. Doğal veya stimüle sikluslarda IUI zamanının en iyi tespiti beklenen ovulasyondan 3 gün önce başlanan üriner LH(luteinizan hormon) monitörizasyonu ile olur. LH artışından bir gün sonra IUI yapılması önerilir. Enjektabl gonadotropin tedavisine yanıt transvajinal ultrasonografi ile takip edilir ve folikül boyutu 15-18 mm'ye ulaştığında ovulasyonu tetiklemek için 5000-10000 ünite Human koryonik gonadotropin(hCG) subkutan veya intramusküler olarak yapılır. Ovulasyon hCG ile uyarıldığında IUI 36 saat sonra yapılmalıdır (58).

### **9.3. MYOMLAR VE İNFERTİLİTE**

Myomlar infertilite nedeni ile takip-tedavi edilen kadınların %1-2 sinde tek anormal bulgudur. Myomların infertilite nedeni olabileceği ile ilgili kanıtların çoğu

fertil ve infertil kadınlarda myom yaygınlığını veya açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda myomektomi öncesi ve sonrası üremeyle ilgili performanslarını karşılaştıran çalışmalardan gelmektedir(6, 10). Uterin fibroidlerin aşağıdaki mekanizmalara bağlı olarak infertiliteye neden olabileceği düşünülmektedir (8).

- Serviksin myoma bağlı yer değiştirmesi, sperme maruziyetin azalması
- Uterin kavitenin genişlemesi ya da şeklinin bozulması
- Tubaların interstisyel segmentinin tıkanması ve adneksiyel anatominin bozulması

-Uterin kaviteye bası ya da artmış veya anormal myometrial kontraksiyonlar

-Uterin kan akımının bozulması, kronik endometrit, implantasyonun gerçekleşmemesi

Bu mekanizmaları destekleyen göreceli olarak az sayıda kanıt olmakla beraber, birkaç gözlem myomların implantasyonu engelleyerek doğurganlığı bozduğu görüşüne inanılmasına yol açmıştır. Glandüler atrofi, yakınlığı ile ilişkili olmak üzere, myomların üzerini örten endometriumda sık görülmektedir. Ve aynı zamanda karşı endometriumda da görülmesi mekanik bası sonucu oluştuğunu düşündürmektedir (59, 60). Yakın zamanda yapılmış moleküler çalışmalar, submüköz ve intramural myomların implantasyondaki moleküler olaylar zincirinde rol oynayan HOX(homeobox) gen ekspresyonunda azalmayı da uyardığını göstermektedir (61).

## 10.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde retrospektif kohort çalışması olarak planlandı.

Çalışmaya İstanbul Gaziosmanpaşa Taksim Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Merkezi etik kurulundan 2018 yılında alınan **2 (17/02/2018)** numaralı onay ile başlandı. Çalışmada Helsinki Deklarasyonunda belirtilen prensiplere uyuldu.

Ocak 2010-Aralık 2017 tarihleri arasında infertilite kliniğimizde yapılan standart tanı testleri sonrası açıklanamayan infertilite tanısı ile gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon uygulanan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Çalışma için belirtilen tarihler arasında IUI yapılan tüm hastaların siklusun 2-4. Günü bakılan bazal hormon değerleri, HSG'leri, hasta eşlerinin spermiyogramları incelendi. TVUSG ile değerlendirilen bilateral overlerde varsa görülen patolojiler ve antral folikül sayıları kaydedildi. Aynı şekilde uterusu USG ile görünebilen patolojiler ve endometrial kavite ile ilgili bilgiler kaydedildi.

İnceleme sonucunda 18-40 yaş arasında düzenli ovulasyonu olan ve HSG'de bilateral tubal açıklığı olan düzenli endometrial kaviteye sahip olan kadınlar ve spermiogram analizinde total progresif motil sperm sayısı (TPMSS) 5 milyonun üzerinde olan çiftler çalışmaya dahil edildi.

Tiroid hormon bozuklukları, hiperprolaktinemi ve diğer endokrin bozuklukları olanlar, anovulatuvar siklusu olanlar, HSG de tubal patolojisi olanlar, endometriozis tanısı olanlar, uterin kavitede adezyonu, polipi olanlar, müllerian kanal anomalileri( uterus septus, T-shape uteus vb.) olan olgular, TPMSS'i 5 milyonun altında olan çiftler ise açıklanamayan infertilite tanımına uymadığından çalışma dışı bırakıldı.

Ayrıca submükoz myomu olan veya kaviteyi bozan myomu bulunan olgular ve geçirilmiş myomektomi öyküsü olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Belirtilen tarihlerde çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan ve açıklanamayan infertilite tanısı ile intrauterin inseminasyon yapılmış hastaların tüm ovulasyon indüksiyonu yapılan siklusları incelendi. Hasta yaşı, hastanın eşinin yaşı, siklusun 2-4. Günü bakılan FSH ve E2 değeri, siklus başında her iki overdeki antral folikül sayısı, indüksiyon sonrası oluşan en büyük dominant folikül boyutu ve sayısı, indüksiyon sonrası oluşmuş 15mm'den büyük folikül sayısı her siklus için ayrıca kaydedildi. Hasta eşlerinden tedavi öncesi istenen semen analizindeki TPMSS ve IUI için verilen semendeki yıkama sonrası TPMSS kaydedildi. Çiftlerin infertilite süresi, hastanın VKİ'si, ovulasyon indüksiyonundaki başlangıç gonadotropin dozu, gonadotropin uygulanan gün sayısı, doz protokolleri( step up, step down), toplam uygulanan doz miktarı kaydedildi.

Hastaların kayıtlı USG verileri ve görüntüleri hasta dosyalarından incelendi. Kavite ile ilişkisiz myomu olanlar bulundu. Myomların lokalizasyonları, FIGO sınıflamasına göre tipleri, boyutları ve birden fazla myomu olanlar kaydedildi. Hastalara uygun gonadotropin seçildi ve uygun başlangıç dozu ayarlandı. Menstürel siklusun 2-4. günleri arasında tedaviye başlandı. 5 gün sonra hastalar folikülometri için çağrıldı. Gelişen dominant folikül boyutları kaydedildi.  $\geq 17$  mm e kadar dominant folikül gelişimi için hastalar ara ara USG kontrollerine çağrıldı. Dominant folikül  $\geq 17$  mm olarak saptandığında HCG ile ovulasyon tetiklendi. Ovulasyondan 24-48 saat sonra hastalara IUI uygulandı. . 3 veya daha fazla  $>14$  mm folikülü olan vakalara koit yasağı önerildi ve IUI yapılmadı. Yapılan intrauterin inseminasyon sonrası gebe kalanlar (B-hcg yüksekliği olanlar), oluşan kimyasal gebelikler, ektopik gebelikler, abortus ile sonuçlanan gebelikler, klinik gebelikler, ve canlı doğumlar kaydedildi.

Gebelik IUI'dan 14 gün sonra yapılan  $\beta$ -HCG testinin pozitifliği olarak değerlendirildi. Klinik gebelik ultrasonografi ile fetal kalp atımının görülmesi olarak tanımlandı. Canlı doğum  $\geq 20$ . gebelik haftasından sonra gerçekleşen doğum olarak tanımlandı.

Verilerin İstatistiksel Analizi için SPSS(Statistical Package for Social Sciences) 22.0 İstatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (Frekans, Yüzde, Ortalama,

Standart sapma) kullanıldı. Verilerin dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Veriler normal dağılıma sahip olduğu için ki kare test kullanılmıştır. Univariate analizlerde gebelikle ilişkin risk faktörlerini değerlendirmek için Pearson Ki-Kare testi ve FisherExact test kullanıldı.

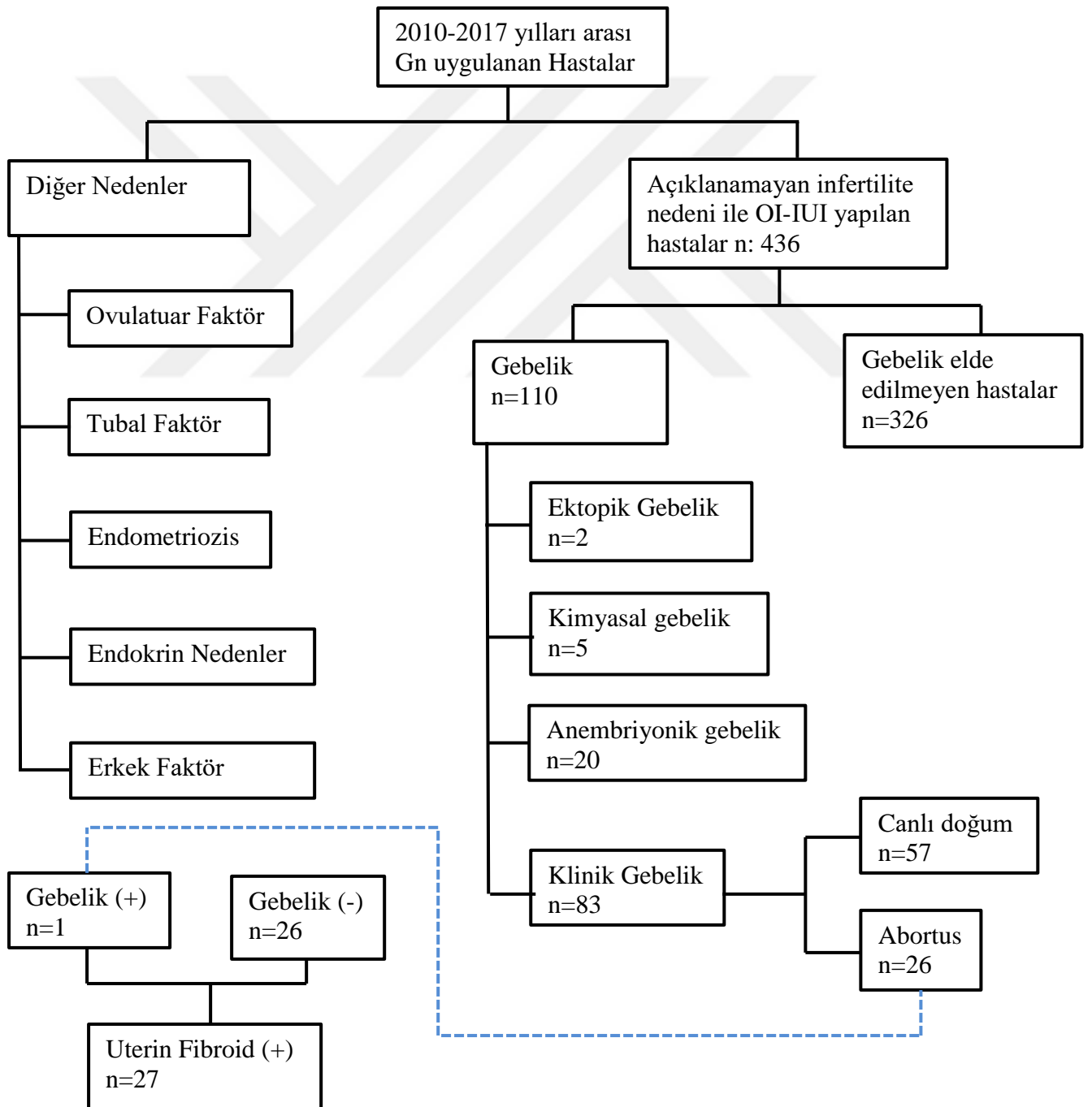
Univariate analizlerde anlamlı çıkan risk faktörlerini çok değişkenli incelemek için Lojistik regresyon analizi kullanıldı. Lojistik regresyon analizinde enter metodu ile değişkenler seçildi ve ilk kategoriler referans olarak alınarak risk oranları (Risk ratio) hesaplandı. Sonuçlar % 95 güven aralığında,  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.



## 11.BULGULAR

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İnfertilite bölümüne Ocak 2010- Aralık 2017 tarihleri arasında infertilite nedeni ile başvurmuş ve yapılan tetkikler sonucunda açıklanamayan infertilite tanısı almış hastalar dahil edildi. Çalışmamızın akış şeması şekil-2 de gösterilmiştir.

Şekil 2: Çalışmamızın akış şeması:



Çalışmaya 436 hasta dahil edildi. 89 hastaya 1 defa, 274 hastaya 2 defa, 72 hastaya 3 defa, 1 hastaya ise 4 defa IUI yapıldı. Toplam uygulanan IUI sayısı 857 olarak kaydedildi. 436 hastadan 27'sinin kavite ile ilişkisiz myomu olduğu saptandı. Bu 27 hastanın uterin fibroidleri için; ortalama myom çapı 30.6 mm olarak bulundu. FIGO sınıflamasına göre myom tipleri tip 4 ve tip 5 arasında değişmekte idi.

**Tablo 5: Demografik özellikler**

	<b>Fibroid (+)</b>	<b>Fibroid (-)</b>	<b>P değeri</b>
<b>n</b>	27	409	
<b>Maternal yaş (yıl)</b>	32.1 ± 3.8	29.0 ± 4.4	<b>0.000</b>
<b>Paternal yaş (yıl)</b>	32.5 ± 2.9	31.9 ± 4.7	0.466
<b>FSH</b>	7.3± 2.2	6.9± 1.9	0.392
<b>E2</b>	50.8 ± 20.8	53.4±34.5	0.706
<b>AFS</b>	9.1±3.4	9.7±4.0	0.477
<b>En büyük DF</b>	17.2±1.4	17.4±1.7	0.637
<b>15 mm den büyük folikül sayısı</b>	1.0±0.2	1.1±0.3	0.335
<b>Tpmss- yıkama sonrası(milyon)</b>	17,1±15,4	22,1±23,01	0.276
<b>Tpmss- başlangıç (milyon)</b>	29,7±19,7	18,5±25,02	0.751
<b>İnfertilite süresi(yıl)</b>	4.8±3.3	4.0±2.6	0.150
<b>VKİ</b>	23.8±3.0	24.4±3.3	0.403
<b>Başlangıç Gn dozu</b>	57.2±17.8	53.2±17.4	0.274
<b>Toplam gün</b>	7.9±2.1	8.7±3.0	0.191
<b>İnfertilite tipi</b>			0.680
<b>Primer</b>	20	327	
<b>Sekonder</b>	7	92	

FSH: Folikül stimulan Hormon, E2:estradiol, AFS:Antral Folikül Sayısı, DF:Dominant folikül, VKİ:Vücut Kitle İndeksi, Tpmss:Total Progresif Motil Sperm sayısı, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Veriler ± standart sapma olarak sunulmuştur.

Çalışmamızdaki olguların “yaş” ortalaması fibroidi olan hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0.000). Hasta eşlerinin yaş ortalaması, VKİ, başlangıç ve yıkama sonrası TPMSS, infertilite tipi açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı (Tablo 7).

Menstürel siklusun 3. Günü bakılan FSH, E2, total antral folikül sayısı, indüksiyon sonrası 15mm’den büyük folikül sayısı, en büyük dominant folikül boyutu her iki grupta benzer idi ve istatistiksel olarak bir fark izlenmedi (Tablo 7).

18 hastaya human menopozal gonadotropin(HMG) ile, 54 hastaya üriner FSH ile, 364 hastaya rekombinan FSH ile ovulasyon indüksiyonu yapıldı. Başlangıç gonadotropin dozu ve toplam gonadotropin uygulanan gün sayısı açısından gruplar arasında bir farklılık saptanmadı.

**Tablo 6: İUI sonrası gebelik sonuçları**

	<b>Fibroid (+)</b>	<b>Fibroid (-)</b>	<b>P value</b>
<b>n</b>	27	409	
<b>Gebelik (β-HCG +)</b>	1/27 (3.7)	109/409 (26.6)	<b>0.008</b>
<b>Abortus</b>	1/1(100)	50/109 (45.8)	0.413
<b>Ektopik gebelik</b>	0/1 (0)	2/109 (1.8)	0.880
<b>Klinik gebelik</b>	1/27 (3.7)	82/409 (20)	<b>0.034</b>
<b>Canlı doğum</b>	0/27 (0)	57/409 (13.9)	<b>0.037</b>

Veriler % olarak sunulmuştur. p< 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

OI-IUI sonrası gebelik oranı uterin fibroidi olanlarda %3,7 uterin fibroidi olmayanlarda %26,6 bulundu. Uterin fibroidi olanlarda gebeliği abortus ile sonuçlananların oranı %100 iken fibroidi olmayan hastaların gebeliğinin abortus ile sonuçlanma oranı %45,8 olarak bulundu. Uterin fibroidi olanlarda ektopik gebelik izlenmedi. Fibroid olmayan ve gebe kalan grupta ise ektopik gebelik oranı %1.8 bulundu.

Gebe kalan hastalarda klinik gebelik oranları incelendiğinde ise gebe kalan 1 uterin fibroidli hastanın klinik gebelik oranı %3.7 bulundu. Aynı şekilde uterin fibroidi olmayan hasta grubunda ise klinik gebelik oranı %20,0 bulundu. Gebeliklerdeki doğum oranı ise uterin fibroidli hastalarda %0 iken, fibroidi olmayan grupta %13.9 bulundu.

Her iki grubun gebe kalan hastalarında abortus oranları( $p=0.820$ ) ve ektopik gebelik oranları( $p=0.880$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Myomu olmayan grupta gebelik oranları, klinik gebelik oranları ve canlı doğum oranları myomu olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek izlendi. (sırasıyla  $p=0.008$ ,  $p=0.034$ ,  $p=0.037$ )

**Tablo 9: Multivaryant analizde gebeliği etkileyen faktörler**

		<b>RR (95% CI)</b>	<b>pvalue</b>
<b>Fibroid</b>	Yok	1	
	Var	0,107(0,014-0.800)	0,029

RR :Riskratio  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Multivariate lojistik regresyon analizinde myoma uterinin gebelik üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı idi. ( $p < 0,05$ ).

## 12. TARTIŞMA

Myomlar reproduktif dönemde kadınlarda görülen en sık tümör olup prevalansının infertil kadınlarda daha da yüksek olduğu bilinmektedir. Özellikle submüköz myomların fertilité üzerinde olumsuz etkileri olduğu ve myomektomi yapılanlarda gebelik oranlarının yapılmayan gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Buna karşın, kavite ile ilişkisiz myomların konsepsiyon üzerine etkileri ve gonadotropin-IUI siklusları üzerine olumsuz etkileri olup olmadığı ile ilgili net bir görüş birliği yoktur. Biz de bu çalışma ile açıklanamayan infertilitéde kavite ile ilişkisiz myomu olan vakalarda myomu olmayan vakalara kıyasla konsepsiyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını anlamlı olarak daha düşük saptadık.

İnfertilité ile kliniğe başvuran hastaların yaklaşık %5 ile 10'unda 1 veya daha fazla myom bulunmaktadır (6). Ancak tüm infertilité nedenleri dışlandığında kadınların %1 ile 2'sinde myom bulunmaktadır (6, 62). Biz de çalışmamızda kliniğimizde açıklanamayan infertil vakalarındaki myom prevalansını %5.9 olarak saptadık ve sonuçlarımız literatürle uyumlu idi (6).

Myomların fertilité üzerindeki etkileri en iyi, myomları olan ve olmayan kadınlarda IVF sonuçlarını karşılaştıran çalışmalarla değerlendirilmektedir, çünkü IVF ile fertilitéyi etkileyen diğer karıştırıcı faktörlerin etkileri kontrol edilebilmektedir. Çok sayıda çalışma değişen boyut ve yerleşimdeki myomların fertilité üzerine etkilerini incelemiştir (11, 12, 16). Submüköz myomların ve endometrial kavite kontürünü bozan myomların klinik gebelik oranları ve doğum oranları üzerine belirgin olumsuz etkileri olduğuna dair genel bir görüş var iken subseröz myomların IVF sonuçları üzerinde olumsuz etkileri bulunmamaktadır. Ancak, kavite ile ilişkisiz myomların IVF sonuçları üzerine olan etkileri ile ilgili çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Hart R ve arkadaşları IVF sikluslarında  $\leq 5$  cm intramural myomu olan (ortalama çapı 2.3 cm) olgularda klinik gebelik ve canlı doğum oranlarında anlamlı bir azalma saptamıştır (14). Benzer şekilde Khalaf ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 1 yıllık bir dönemde myomu olan kadınlarda kümülatif gebelik oranlarının %40—50 oranında azalmış olduğunu tespit etmişlerdir (15).

Buna karşılık, Check JH ve ark.'nın çalışmasında  $\leq 5$  cm kavite ile ilişkisiz myomu olan olgularda klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (21). Sunkara ve ark.'nın 19 çalışmayı içeren metaanalizlerinde 0.7 cm ile 5 cm büyüklüğünde kavite ile ilişkisiz intramural myomu olan vakalarda klinik gebelik (RR:0.85) ve canlı doğum oranlarında (RR:0.6) anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir. Kavite ile ilişkisiz myomlar beklenen canlı doğum oranlarını azaltarak gebelik sonuçlarını olumsuz yönde etkilemektedir sonucuna varmışlardır (63). Styer ve ark.'nın açıklanamayan infertilitede gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu yapılan vakalarda kavite ile ilişkisiz myomların gebelik üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında klinik gebelik oranları myomu olan vakalarda anlamlı olarak azalmış iken canlı doğum oranları açısından bir farklılık saptanmamıştır (64). Bizim çalışmamızda ise hem klinik gebelik hem de canlı doğum oranları myomu olan vakalarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük idi. Bizim çalışmamızda, çalışma ve kontrol grubumuz antral folikül sayısı, TPMSS, infertilite süresi bakımından benzer olup myomların gonadotropin-IUI başarısını olumsuz yönde etkilediğini saptadık. Yaş ortalaması myomu olan grupta ( $32.1 \pm 3.8$ ) anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak yaşa bağlı fertilitedeki azalma özellikle 35 yaş civarında belirginleşmektedir (65).

Myom varlığı dışında diğer parametreler de fertilité ile ilişkilidir ve myomların varlığı kadar myom büyüklüğü ve sayısı da kritik öneme sahiptir. Somigliana ve ark  $<5$ cm altında asemptomatik intramural veya subseröz myomları olanların kontrol grubu ile benzer canlı doğum oranları olduğunu ve asemptomatik küçük myomların IVF sonuçlarını etkilemediğini bildirmişlerdir (66). Buna karşın, Oliviera ve ark.  $>4$  cm intramural myomu olanlarda  $<4$ cm myomu olanlara kıyasla daha düşük gebelik oranları bulmuşlardır (22). Yan ve ark.'ı en büyük çapı  $>2.85$  cm intramural myomu olanlarda kontrol grubuna kıyasla daha düşük canlı doğum oranları saptamıştır (67). Dolayısıyla, kavite ile ilişkisiz intramural myomu olan hastalarda gebelik oranlarını etkileyebilecek önemli değişkenlerden biri de myomun büyüklüğüdür. Myom boyutu 3- 4 cm'den daha büyük olduğunda kadının fertilité potansiyeli önemli oranda etkilenmektedir (68). Bizim çalışma grubumuzda da ortalama myom çapı 30,6 mm olup myom varlığının fertilité sonuçlarını olumsuz etkilediği saptanmıştır. Daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi myomların fertilité

üzerindeki en belirgin etkileri implantasyon ile ilişkilidir (63, 65) .Kaviteyi bozmayan myomlardaki gebelik oranlarının azalmasının intrauterin kan akımındaki değişikliklere bağlı olarak implantasyonun etkilenmesi olduğunu düşünmekteyiz. İntrauterin kan akımındaki değişikliklerin dışında implantasyonu etkileyen diğer nedenler hücre proliferasyonu ve diferansiasyonu ve anjiogenezisi de içeren endometrial büyüme faktörleri ve sitokinlerin anormal ekspresyonu olduğu gösterilmiştir (65) ve gebelik oranlarımızın düşük olması bu sebeplere bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir.

Intramural myomların fertilité sonuçlarını olumsuz yönde etkilediğine dair kanıtlar birikmeye devam etse de myomektomi yapılmasının sonuçları iyileştireceği net değildir. Casini ML ve ark.'nın 4 cm'den küçük intramural veya subseröz myomu olan olgularda myomektomi ve bekleme tedavisini karşılaştırdıkları çalışmalarında myomektominin klinik gebelik oranlarını değiştirmedini saptamışlardır (69). Yeni çıkan bir derlemede (70) FIGO leiomyom sınıflandırmasına göre tip 3 ile 6 arasında myomu olan ve çapı 4 cm'den büyük olan myomların çıkarılmasını önerilirken daha küçük myomların çok sayıda başarısız IVF denemesinden sonra çıkarılmasının düşünülebileceğini vurgulamışlardır. Dolayısıyla, kavite ile ilişkisiz küçük intramural myomu olanlarda rutin myomektomi yapılmasını destekleyecek veri bulunmamaktadır (71). Kaldı ki myometrial travmaya neden olan myomektomi de riskler barındırmaktadır.

Çalışmanın kısıtlılıklarından en önemlisi retrospektif olmasına bağlı oluşan yanlılıktır. Diğer kısıtlılıklarından biri de vaka sayısının az olmasıdır. Özellikle myomu olan vaka grubunun az olması küçük intramural myomların fertilitéyi olumsuz etkilediğine dair yargımızı yetersiz kılmaktadır. Bu nedenle bu konu ile ilgili iyi dizayn edilmiş randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

### 13. SONUÇ

Çalışmaya dahil edilen 436 hastanın %6,2 sinde kavite ile ilişkisiz myom tespit edildi. Açıklanamayan infertilite nedeni ile gonadotropinlerle OI-IUI yapılan hastalarda myomu olmayan grupta klinik gebelik ve canlı doğum oranları myomu olan gruba göre daha yüksek bulundu. Uterin fibroidi olmayan hastalarda gebelik, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarının, fibroide sahip hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. Dolayısıyla myom varlığının fertilitte üzerine olumsuz etkilerinin olduğu kanaatindeyiz.

Son verilere göre küçük intramural myomlara yaklaşımda myomektomi kararının hastalara göre bireyselleştirilmesi gerekmektedir. Bu vakalarda myomektomi yapılmasının sonuçları iyileştirdiğine dair yeterli kanıtlar olmadığından bu tarz myomlara yaklaşımda infertilite süresi ve kadın yaşı gözönünde bulundurulmalı ve tekrarlayan fertilitte tedavilerinde başarısızlık olması durumunda cerrahi düşünülmelidir.

## 14.KAYNAKLAR

1. Templeton AA, Penney GC. The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril.* 1982;37(2):175-82.
2. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2006;86(5 Suppl 1):S111-4.
3. DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. *Obstetrics and gynecology.* 2002;100(1):3-7.
4. Buttram VC, Jr., Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril.* 1981;36(4):433-45.
5. Verkauf BS. Myomectomy for fertility enhancement and preservation. *Fertil Steril.* 1992;58(1):1-15.
6. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod.* 2002;17(6):1424-30.
7. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv.* 2001;56(8):483-91.
8. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril.* 2008;90(5 Suppl):S125-30.
9. Ezzati M, Norian JM, Segars JH. Management of uterine fibroids in the patient pursuing assisted reproductive technologies. *Women's health (London, England).* 2009;5(4):413-21.
10. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1215-23.
11. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril.* 1998;70(4):687-91.
12. Stovall DW, Parrish SB, Van Voorhis BJ, Hahn SJ, Sparks AE, Syrop CH. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: results of a matched follow-up study. *Hum Reprod.* 1998;13(1):192-7.
13. Healy DL. Impact of uterine fibroids on ART outcome. *Environmental health perspectives.* 2000;108 Suppl 5:845-7.
14. Hart R, Khalaf Y, Yeong CT, Seed P, Taylor A, Braude P. A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. *Hum Reprod.* 2001;16(11):2411-7.
15. Khalaf Y, Ross C, El-Toukhy T, Hart R, Seed P, Braude P. The effect of small intramural uterine fibroids on the cumulative outcome of assisted conception. *Human reproduction (Oxford, England).* 2006;21(10):2640-4.
16. Farhi J, Ashkenazi J, Feldberg D, Dicker D, Orvieto R, Ben Rafael Z. Effect of uterine leiomyomata on the results of in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod.* 1995;10(10):2576-8.

17. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(4):357-66.
18. Dietterich C, Check JH, Choe JK, Nazari A, Fox F. The presence of small uterine fibroids not distorting the endometrial cavity does not adversely affect conception outcome following embryo transfer in older recipients. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2000;27(3-4):168-70.
19. Jun SH, Ginsburg ES, Racowsky C, Wise LA, Hornstein MD. Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet.* 2001;18(3):139-43.
20. Surrey ES, Lietz AK, Schoolcraft WB. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome. *Fertility and sterility.* 2001;75(2):405-10.
21. Check JH, Choe JK, Lee G, Dietterich C. The effect on IVF outcome of small intramural fibroids not compressing the uterine cavity as determined by a prospective matched control study. *Hum Reprod.* 2002;17(5):1244-8.
22. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsev D, Melo NR, Abdelmassih R. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and sterility.* 2004;81(3):582-7.
23. Salman T, Davis C. Uterine fibroids, management and effect on fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22(4):295-303.
24. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(1):100-7.
25. Khaund A, Lumsden MA. Impact of fibroids on reproductive function. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(4):749-60.
26. Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1344-55.
27. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2002;955:11-22; discussion 34-6, 396-406.
28. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril.* 1998;70(3):432-9.
29. Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, Guyon JP, Haneke K, Vahdat HL, et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2008;105(50):19887-92.
30. Bekker G, Gavrilescu T, Ricketts-Holcomb L, Puka-Khandam P, Akhtar A, Ansari A. Symptomatic fibroid uterus in a 15-year-old girl. *International surgery.* 2004;89(2):80-2.
31. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(4):571-88.

32. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113(1):3-13.
33. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril.* 1991;56(2):192-3.
34. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.* 2007;22(6):1506-12.
35. Gnath C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod.* 2003;18(9):1959-66.
36. Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. *Obstetrics and gynecology.* 2004;103(1):51-6.
37. Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 beta, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and progesterone. I. Probit analysis. World Health Organization, Task Force on Methods for the Determination of the Fertile Period, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;138(4):383-90.
38. Comhaire FH. Simple model and empirical method for the estimation of spontaneous pregnancies in couples consulting for infertility. *International journal of andrology.* 1987;10(5):671-80.
39. Recent advances in medically assisted conception. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organization technical report series. 1992;820:1-111.
40. 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.* 1999;181(4):952-7.
41. Bhattacharya S, Porter M, Amalraj E, Templeton A, Hamilton M, Lee AJ, et al. The epidemiology of infertility in the North East of Scotland. *Hum Reprod.* 2009;24(12):3096-107.
42. Moghissi KS, Wallach EE. Unexplained infertility. *Fertil Steril.* 1983;39(1):5-21.
43. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2008;90(5 Suppl):S60.
44. Pandian Z, Bhattacharya S, Vale L, Templeton A. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2005(2):Cd003357.
45. 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.
46. Leach RE, Moghissi KS, Randolph JF, Reame NE, Blacker CM, Ginsburg KA, et al. Intensive hormone monitoring in women with unexplained infertility: evidence for subtle abnormalities suggestive of diminished ovarian reserve. *Fertil Steril.* 1997;68(3):413-20.

47. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med.* 1999;340(3):177-83.
48. Hull MG. Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis. *Int J Gynaecol Obstet.* 1994;47(2):99-108.
49. Smith JF, Eisenberg ML, Millstein SG, Nachtigall RD, Sadetsky N, Cedars MI, et al. Fertility treatments and outcomes among couples seeking fertility care: data from a prospective fertility cohort in the United States. *Fertil Steril.* 2011;95(1):79-84.
50. Evers JL. Female subfertility. *Lancet.* 2002;360(9327):151-9.
51. Barbieri RL. The initial fertility consultation: recommendations concerning cigarette smoking, body mass index, and alcohol and caffeine consumption. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(5):1168-73.
52. Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril.* 2010;93(1):79-88.
53. van Weert JM, Repping S, Van Voorhis BJ, van der Veen F, Bossuyt PM, Mol BW. Performance of the postwash total motile sperm count as a predictor of pregnancy at the time of intrauterine insemination: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2004;82(3):612-20.
54. Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M, Bergere M, Lombroso R, et al. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Hum Reprod.* 2004;19(9):2060-5.
55. Miller DC, Hollenbeck BK, Smith GD, Randolph JF, Christman GM, Smith YR, et al. Processed total motile sperm count correlates with pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Urology.* 2002;60(3):497-501.
56. van der Westerlaken LA, Naaktgeboren N, Helmerhorst FM. Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age, and sperm parameters. *J Assist Reprod Genet.* 1998;15(6):359-64.
57. Lee RK, Hou JW, Ho HY, Hwu YM, Lin MH, Tsai YC, et al. Sperm morphology analysis using strict criteria as a prognostic factor in intrauterine insemination. *International journal of andrology.* 2002;25(5):277-80.
58. Matorras R, Diaz T, Corcostegui B, Ramon 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):2107-11.
59. Deligdish L, Loewenthal M. Endometrial changes associated with myomata of the uterus. *Journal of clinical pathology.* 1970;23(8):676-80.
60. Sharma SP, Misra SD, Mittal VP. Endometrial changes--a criterion for the diagnosis of submucous uterine leiomyoma. *Indian journal of pathology & microbiology.* 1979;22(1):33-6.
61. Rackow BW, Taylor HS. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2010;93(6):2027-34.

62. Cook H, Ezzati M, Segars JH, McCarthy K. The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes. *Minerva Ginecol.* 2010;62(3):225-36.
63. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England).* 2010;25(2):418-29.
64. Styer AK, Jin S, Liu D, Wang B, Polotsky AJ, Christianson MS, et al. Association of uterine fibroids and pregnancy outcomes after ovarian stimulation-intrauterine insemination for unexplained infertility. *Fertility and sterility.* 2017;107(3):756-62.e3.
65. Wyndham N, Marin Figueira PG, Patrizio P. A persistent misperception: assisted reproductive technology can reverse the "aged biological clock". *Fertility and sterility.* 2012;97(5):1044-7.
66. Somigliana E, De Benedictis S, Vercellini P, Nicolosi AE, Benaglia L, Scarduelli C, et al. Fibroids not encroaching the endometrial cavity and IVF success rate: a prospective study. *Human reproduction (Oxford, England).* 2011;26(4):834-9.
67. Yan L, Yu Q, Zhang YN, Guo Z, Li Z, Niu J, et al. Effect of type 3 intramural fibroids on in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective cohort study. *Fertil Steril.* 2018.
68. Yan L, Ding L, Li C, Wang Y, Tang R, Chen ZJ. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. *Fertil Steril.* 2014;101(3):716-21.
69. Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology.* 2006;22(2):106-9.
70. Galliano D, Bellver J, Diaz-Garcia C, Simon C, Pellicer A. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? *Human reproduction update.* 2015;21(1):13-38.
71. Surrey ES. Impact of intramural leiomyomata on in-vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003;15(3):239-42.