T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTEDE SERVİKS HACMİNİN VE SONOELASTOGRAFİ İLE UTERUSUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Eda Dayan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTEDE SERVİKS HACMİNİN VE SONOELASTOGRAFİ İLE UTERUSUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Eda Dayan

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Belgin Devranoğlu
Yardımcı Araştırmacı: Op. Dr. Sultan Seren Karakuş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Öncelikle değerli başhekimimiz hocamız Doç. Dr. İlhan ŞANVERDİ'ye,

Asistanlık sürecimin ilk üç yılında başhekimlik görevini yerine getiren sayın Prof. Dr. Semra KAYATAŞ ESER'e,

Uzmanlık eğitimim süresince iyi bir eğitim alabilmemiz için çaba gösteren eğitim sorumlulumuz Prof. Dr. Pınar KUMRU'ya,

Her türlü bilgi, beceri ve tecrübesini bize aktaran, tüm meslek hayatımız boyunca yolumuza ışık tutacak hekimlik kazanımlarını elde etmemizi görev bilen çok değerli abilerim ve hocalarım Doç. Dr. Çetin KILIÇCI ve Op. Dr. Resul KARAKUŞ'a,

Asistanlığım sürecinde eğitim sorumluluğu yapan ve bu anlamda desteklerini hissettiğim kıymetli hocalarımız Prof. Dr. Sadık ŞAHİN ve Prof. Dr. Oya DEMİRCİ'ye,

Hem eğitim sürecimde hem uzmanlık tezi sürecinde desteğini ve yardımlarını aldığım hocalarım ve ablalarım Doç. Dr. Belgin DEVRANOĞLU'na ve Op. Dr. Sultan Seren KARAKUŞ'a,

Başta eşkıdemlerim olmak üzere ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Son olarak eğitim hayatımın her aşamasında her türlü desteği sağlayarak yanımda olan aileme teşekkür ederim.

Dr. Eda Dayan

İstanbul-2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iii
TABLOLAR iv
ŞEKİLLER v
RESİMLER vi
ÖZET vii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. İNFERTİLİTE 2
2.2. İNFERTİLİTEDE UTERUSUN SONOGRAFİK DEĞERLENDİRİLMESİ 9
3. GEREÇ VE YÖNTEM 13
3.1. ULTRASONOGRAFİK İNCELEME 13
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 18
4. BULGULAR 19
5. TARTIŞMA 28
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 33
7. KAYNAKLAR 34

KISALTMALAR

AFC : Antral Folikül Sayısı
AMH : Anti-Müllerian Hormon
E2 : Estradiol
ET : Embriyo Transferi
FSH : Folikül Stimulan Hormon
LH : Luteinizan Hormon
HSG : Histerosalpingografi
IUI : İntrauterin inseminasyon
IVF : İn Vitro Fertilizasyon
SE : Sonoelastografi
TSH : Tiroid Stimulan Hormon
TVUSG : Transvajinal Ultrasonografi
VKİ : Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR

Tablo 1: Tüm hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri 19
Tablo 2: Hastaların transvajinal ultrasonografi özellikleri 21
Tablo 3: Hastaların uterin ve spiral arter Doppler verileri 24
Tablo 4: Yaş, vücut kitle indeksi ile servikal strain ve boyutlarının korelasyon katsayıları 25
Tablo 5: Açıklanamayan infertilite için tek değişkenli regresyon analizi.....25

ŞEKİLLER

Şekil 1: Servikal uzunluğun gruplar arasındaki dağılımı 22
Şekil 2: Servikal aksiyel kesit alanının gruplar arasındaki dağılımı.....22
Şekil 3: Servikal hacmin gruplar arasındaki dağılımı 23
Şekil 4: Servikal strain değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı 23
Şekil 5: İnfertilite için servikal strain, korpus uzunluğu/serviks uzunluğu, servikal uzunluk, servikal hacmin "receiver operating characteristic (ROC)" eğrileri 26

RESİMLER

Resim 1: Servikal uzunluk ölçümü.....14
Resim 2: Serviksin aksiyel kesit alanı örneği.....15
Resim 3: Endometrial ve myometrial strain ölçümü örneği.....17
Resim 4: Endometrial ve servikal strain ölçümü örneği 17

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, açıklanamayan infertilite tanısı alan kadınlarda uterusun anatomik (servikal hacim, uterin arter, spiral arter doppleri ile) ve morfolojik özelliklerinin (elastosonografi ile) infertilite etiyolojisindeki potansiyel rolünü araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: 23-40 yaş aralığındaki açıklanamayan infertilite, erkek faktör veya tubal faktör tanısı almış; toplam 73 G0 gönüllü kadın çalışmamıza dahil edildi. Çalışma grubuna açıklanamayan infertilite tanılı 40 kadın alındı, kontrol grubuna tubal/erkek faktör tanılı 33 kadın alındı. Bu kadınların uterusunun ultrasonografik ve elastrografik özellikleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Servikal uzunluk açıklanamayan infertilite grubunda kontrol grubuna kıyasla daha kısaydı (26±4 mm vs 29±3 mm; p = 0.007). Açıklanamayan infertilite grubunda serviksin aksiyel kesit alanı daha küçüktü (3.51±1.11 vs 4.11±0.78 cm^2; p =0.008) Benzer şekilde, serviks hacmi açıklanamayan infertilite grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha küçüktü (8,5 [6,9 - 10,6] mL vs 11,8 [9,8 - 14,1]; p < 0,001). Elastografik parametreler açısından, servikal strain açıklanamayan infertilite grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşüktü (0,144±0,078 vs 0,233±0,195; p = 0,011). Bununla birlikte, ortalama endometrial strain 0.290±.178 ve myometrial strain 0.239±0.162 idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Tek değişkenli lojistik regresyon analizine göre servikal uzunluk, serviksin aksiyel kesit alanı, serviks uzunluğu/korpus uzunluğu, servikal hacim ve servikal strain açıklanamayan infertilite ile ilişkiliydi. İnfertilite için servikal strain, serviks uzunluğu/ korpus uzunluğu, servikal uzunluk, serviks aksiyel kesit alanı ve serviks hacminin "Receiver operating characteristic" (ROC) eğrisi analizleri yapıldı. Servikal uzunluk için eğri altı alan 0.664 (p=0.009); serviks uzunluğu/korpus uzunluğu için eğri altı alanı 0.673 (p = 0.008); servikal kesit alanı için eğri altı alan 0.731 (p<0.001); servikal hacim için eğri altı alanı 0.747 (p <0.001) saptandı.

Sonuçlar: Açıklanamayan infertilite hastalarında kontrol grubuna kıyasla servikal uzunluk daha kısa ve servikal hacim daha küçüktü. Açıklanamayan infertilite grubunda servikal strain daha düşüktü. Bu bulgular açıklanamayan infertilitenin patofizyolojisinde serviksin potansiyel rolünü gösterebilir.

Anahtar kelimeler: Açıklanamayan infertilite, serviks hacmi, uterus elastografisi, servikal strain

ABSTRACT

Objective: In our study, we will investigate the potential role of uterine elastography and cervical volume in women diagnosed with unexplained infertility.

Methods: A total of 73 G0 volunteer women between the ages of 23-40 years diagnosed with unexplained infertility, male factor or tubal factor were included in our study. The study group included 40 women with unexplained infertility and the control group included 33 women with tubal/male factor. Ultrasonographic and elastrographic characteristics of the uterus of these women were compared.

Results: Cervical length was shorter in the unexplained infertility group compared to the control group (26±4 mm vs 29±3 mm; p = 0.007). Axial cross-sectional area of the cervix was smaller in the unexplained infertility group (3.51±1.11 vs 4.11±0.78 cm2; p = 0.008). Similarly, cervical volume was statistically significantly smaller in the unexplained infertility group (8.5 [6.9 - 10.6] mL vs 11.8 [9.8 - 14.1]; p < 0.001). In terms of elastographic parameters, cervical tension was lower in the unexplained infertility group compared to the control group (0.144±0.078 vs 0.233±0.195; p = 0.011). However, the mean endometrial strain and myometrial strain were similar in both groups. According to univariate logistic regression analysis, cervical length, axial cross-sectional area of the cervix, cervix length/corpus length, cervical volume and cervical strain were associated with unexplained infertility. Receiver operating characteristic (ROC) curve analyses of cervical strain, cervix length/corpus length, cervical length, axial cross-sectional area of the cervix and cervical volume were performed for infertility. Area under the curve for cervical length was 0.664 (p=0.009); for cervical length/corpus length was 0.673 (p=0.008); for cervical cross-sectional area was 0.731 (p<0.001); and for cervical volume was 0.747 (p<0.001).

Conclusion: In patients with unexplained infertility, cervical length was shorter, and cervical volume was smaller compared with control group. Cervical strain

was lower in the unexplained infertility group. These findings may indicate the potential role of the cervix in the pathophysiology of the unexplained infertility.

Keywords: unexplained infertility**,** cervical volume; elastography; cervical strain

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, dünya çapında milyonlarca çifti etkileyen, kompleks mekanizmaları içeren bir durumdur. İnfertilitenin nedenleri çeşitlilik gösterebilse de, vakaların önemli bir kısmında etyoloji açıklanamamaktadır, bu da hastaları ve sağlık profesyonellerini tedavi için çok az seçenekle baş başa bırakmaktadır. Tıbbi görüntüleme teknolojisindeki ilerleme, özellikle etyolojisi açıklanamayan infertil hastaların değerlendirilmesinde uterusun hem anotomik hem de morfolojik olarak ayrıntılı incelenebilmesine olanak sağlamıştır(1–3).

Uterus elastosonografisi, uterus dokusunun elastikiyetini(fleksibilitesini) ölçmek için ultrason dalgalarını kullanan invazif olmayan bir görüntüleme tekniğidir. Bu tekniğin, intrauterin inseminasyonun izlenmesinde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir(2). Öte yandan serviks vajinadaki spermin oosite doğru hareketinde ilk geçit alanıdır ve serviksi geçen sperm uterin kaviteye ve ardından fallop tüpüne ulaşır. Serviksin boyut ve şeklinin bir ölçüsü olan servikal hacim, spermin hareketini dolayısıyla gebelik oluşumunu etkilediği düşünülmektedir (3).

Çalışmamızda, açıklanamayan infertilitesi olan hastaların infertilite etiyolojisinde uterus elastosonografisinin ve serviks hacminin potansiyel rolünü araştıracağız. Bu araştırma, başka bir nedenle açıklanamayan infertilite etiyolojisinde uterus ve serviksin anotomik ve morfolojik özelliklerinin etkisine odaklanarak bilinmeyen etiyolojinin aydınlatılmasına katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFERTİLİTE

İnfertilite, 1 yıl boyunca korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalınamaması hali olarak tanımlanmaktadır (4). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmaya göre çiftlerin yaklaşık %10-15'ini etkilemektedir (5). Üreme çağındaki sağlıklı çiftler düzenli korunmasız cinsel ilişki ile 1 yıl içinde %85-90 oranında gebelik elde edebilmektedir (6). Bu nedenle infertilite üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık %15'ini etkilemektedir.

Primer infertilite terimi, daha önce gebeliği olmayan kadınlar için kullanılır. Sekonder infertilte terimi ise daha önce gebelik yaşadığı halde sonrasında bir yıl boyunca düzenli ve korunmasız ilişkiye rağmen gebelik elde edemeyen kadınlar için kullanılır.

2.1.1. İnfertilite Nedenleri

İnfertilite sebepleri genel olarak şu başlıklar altında sıralanabilir (7):

- Açıklanamayan faktörler (%28)
- Erkek faktörü (%26)
- Ovulasyon bozuklukları (%21)
- Tubal faktörler (%14)
- Endometriozis (%6)
- Servikal faktörler (%3)

2.1.2. İnfertil çiftin değerlendirilmesi

Bir yıldan uzun süredir korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edemeyen çiftler için değerlendirme yapılmalıdır. Ancak bilinen risk faktörleri mevcutsa bir yıllık süre beklenmemelidir. Örneğin kadın partner için düzensiz ve az iktarda menstruel kanama, endometriozis varlığı, geçirilmiş pelvik enfeksiyöz veya inflamatuar hastalık, erkek partner için semen analizinde bilinen yetersizlik veya anormallikler mevcutsa çift için erken değerlendirme söz konusudur. Bunun dışında 6 ay boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edemeyen 35 yaş üstü kadınlar da araştırma için adaydır(8)

İlk görüşme ve muayeneden itibaren, infertilitenin değerlendirilmesinde kadın veya erkek partnere değil çifte odaklanılmalıdır. Muayene esnasında iki partnerin de bulunması önerilmektedir.

İnfertil çiftin takip ve tedavisinde ana amaçlar şunlardır(9) :

- İnfertilitenin varsa spesifik sebeplerini ortaya koymak ve mümkünse düzeltmek.
- Danışanlara doğru bilgileri sağlamak ve yaygınlıkla edinilen yanlış bilgileri ve endişeleri gidermek
- Takip ve tedavi dönemi için gerek görülürse psikolojik destek sağlamak.

2.1.3. Öykü ve Fizik Muayene

İnfertil çift değerlendirilmeye her zaman detaylı bir anmanez ve fizik muayene ile başlanmalıdır.

Anamnezde kadınlarda;

Gebelik, doğum ve ilişkili komplikasyonların sorgulanması

Menstruel siklus sıklığı, kanama miktarı, dismenore varlığı ve şiddeti

Cinsel ilişki sıklığı ve seksüel disfonksiyon sorgulanması

İnfertilitenin süresi varsa daha önce uygulanan tedaviler ve bunların sonuçları

Medikal ve cerrahi geçmişin sorgulanması

Sigara, alkol ve ilaç bağımlılığı

Ailede erken menopoz, infertilite, doğumsal anomaliler varlığı

Tiroid hastalıları, galaktore, hirşutizm bulguları

Kanama ve pıhtılaşma bozuklukları, tromboz öyküsü

Erkeklerde;

Erektil disfonksiyon öyküsü

İnfertiliteye yönelik önceki tetkik ve tedaviler

Ürolojik operasyon öyküsü

Geçirilmiş cinsel yolla bulaşan hastalık

İnmemiş testis öyküsü

Sistemik hastalıklar

Sigara, alkol ve ilaç bağımlılığı sorulmalıdır.

Ardından fizik muayene için çift değerlendirilmelidir. Fizik muayenede kadınlarda;

Beden kitle indeksi

Tiroid muayenesi

Galaktore varlığı

Androjen artışını gösteren bulgular (hirşutizm, akne, erkek tipi saç dökülmesi, virilizm)

Pelvik muayene (palpasyonda ele gelen kitle, hassasiyet, organ büyümeleri)

Spekulumla vajen ve serviksin değerlendirilmesi

Vajinal tuşe ile cul de sacda kitle hassasiyet

Erkeklerde;

Beden kitle indeksi

Hipospadias varlığı

Varikosel varlığı

Testis volümü

Rektal tuşede hissedilen kitle

Jinekomasti varlığı araştırılmalıdır.

2.1.4. Diagnostik Testler

Spermiogram(erkek faktör): Sperm periovulatuar dönemde servikse yakın depolanabilmeli, tubaya ilerleyip yumurtayı dölleyebilmelidir.

Normal ovulatuar fonksiyonun gösterilmesi(ovaryan faktör): Over düzenli ve matür oosit oluşturma ve yumurtlama kapasitesine sahip olmalıdır.

Tubal geçişin görüntülenmesi(tubal faktör):tubalar oositi yakalayabilmeli ve sperm ve embriyonun hareketine uygun ortamı sağlamalıdır.

Uterin kavitenin görüntülenmesi (uterin faktör): uterus embriyonun implantasyonu, fetusun gelişimi için elverişli olmalıdır.

2.1.4.1. Erkek faktör:

Erkek faktörü infertil çiftlerde %20 oranında infertilitenin ana sebebini oluşturuken , %20-40 oranında ise önemli bir etken olarak diğer sebeplere eşlik etmektedir (10). Erkek faktör nedenli infertilitenin başlangıç değerlendirmesi en az bir spermiogram içermelidir. Spermiogram 2-3 günlük cinsel perhiz sonrası alınmalı ve semen örneği alındıktan sonra 1 saat içinde değerlendirilmelidir. Cinsel perhiz süresinin daha kısa olması semen hacmi ve yoğunluğunda azalmaya neden olurken motilite ve morfolojiyi etkilemez (11). Daha uzun süreli perhizler ise semen hacmi ve yoğunluğunu arttırır ancak anormal morfolojili ve hareketsiz sperm oranının da artmasına neden olur(12). Semen analizinde herhangi bir anormallik mevcutsa 4 hafta sonra tekrarlanmalıdır (11). Hacim, yoğunluk, hareketlilik ve morfoloji temel spermiogram parametreleridir.

Azospermi, semen örneğinin mikroskobisinde sperm yokluğu olarak tanımlanır. Prevalansı %1 olsa da infertil erkeklerde bu oran %10-15'e çıkabilmektedir (13,14). Oligospermi ejekulatta sperm yoğunluğunun 20 milyon/ml den az olması olarak tanımlanır. Sperm yoğunluğu 5milyon/ml ise ciddi oligospermi söz konusudur, endokrin ve genetik inceleme yapılması önerilir. Astenospermi sperm hareketliliğinin zayıf olmasıdır. Teratospermi, anormal morfolojili spermlerin fazla olmasıdır.

Ek laboratuar tetkikleri total testosteron, serolojik testler, tam kan sayımı ve kan grubundan oluşmaktadır. Anormal sperm analizi durumunda endokrin değerlendirmeye başvurulabilir. Temel endokrin değerlendirme total testosteron ve FSH ölçümünden oluşur.

Genetik incelemeler rutin olmamakla birlikte azospermi ve şiddetli oligospermi olgularında yönlendirme yapılmalıdır. Azospermi olgularının %12'sinde karyotip anomalilerine, azospermi ve oligospermi olgularının ise %6 ile %18'inde Y kromozomu mikrodelesyonlarının olduğu gösterilmiştir (15–17)

2.1.4.2. Ovaryan faktör:

Ovaryan faktörün değerlendirilmesi infertilitenin araştırılmasında temel basamaklardan biridir. Ovulasyon varlığı ve sıklığının belirlenmesi için yardımcı testler:

a) Menstruel siklus öyküsü: Düzenli adet gören kadınların neredeyse tamamı ovulatuardır. Düzensiz veya seyrek adet olan kadınlar ovulatuar olabilirler ancak sürekli değillerdir, bu nedenle adet düzensizliği durumunda ovulasyon olup olmadığını araştırmak için spesifik testlere gerek yoktur.

b) Bazal vücut sıcaklığı: Sabah kalkmadan önce ölçülen vücut sıcaklığı ovulatuar kadınlarda bifazik patern gösterir. Ovulasyon öncesinde veya ovulasyon gününde düşük düzeydedir (36,1-36,6°C). Midluteal progesteronun yükselmesi ve termojenik etkisi ile 0.4-0.8 derecelik artış meydana gelir. Bazal vücut sıcaklığı ile takip edilen olgularda vücut sıcaklığının yükselmesinden önceki 7 günlük zaman aralığı cinsel ilişki için en uygun zaman olarak önerilmektedir.

c) Serum progesteron konsantrasyonu: Uygun zamanda yapılırsa basit, objektif ve güvenilir bir testtir. En yüksek değere çıktığı dönem beklenen adet tarihinden 7 gün öncesidir. Bu tarihte bakılması bu nedenle ideal olandır.3 ng/ml altındaki değerler anovulasyonu gösterir.

d) İdrarda LH tayini: Midsiklus LH yükselmesi 48-50 saat süren bir olaydır. Ovulasyon kitleri olarak bilinen ürünler idrarda LH atılımını tespit ederek ovulasyon zamanının belirlenmesine yardımcı olur.

2.1.4.3. Tubal faktör:

Tubal patolojiler infertilitenin sık nedenlerindendir. Geçirilmiş pelvik inflamutuar hastalıklar tubal nedenli infertilitenin en önemli sebebidir. Tubal nedenli infertilite ilk akut PID'den sonra %10-12, iki ataktan sonra %23-35, üç ataktan sonra %54-75 oranla görülmektedir(18,19) Endometriozis, inflamatuar hastalıklar, geçirilmiş batın operasyonları da tubal patolojilere yol açarak infertilite yapan sebeplerdir. Tubal faktörün değerlendirilmesinde kullanılan tanı yöntemleri:

a) Histerosalpingografi:

Adet bitimini takiben 2-5 gün sonra yapılır. Hem uterin kavite hem de tuba lümeni ile ilgili bilgi verebilir. Öncesinde yapılan ultrason vb tetkiklerle tubal

enfeksiyon şüphesi oluştuysa işlemden 2 gün önce başlanarak 5 gün boyunca 2x100mg doksisiklin verilmesi önerilmektedir(20) HSG'de obstrüksiyon saptansa dahi tüpün açık olma ihtimali %60dır. Tubal geçiş mevcutsa obstrüksiyon olma olasılığı ise çok düşüktür (21–23).

b) Laparoskopi:

Tubal faktörü değerlendirmek için altın standart kabul edilir. Uterus, overler ve batın içini görüntüleme olanağı sağlar. Tanı anında tedavi imkanı da sağlaması avantajlarındandır.

4) Uterin faktör:

Uterusun fonksiyonel ve anatomik anormallikleri hem fertilite üzerine hem de gebelik sonuçları üzerine olumsuz etkilere neden olabilir.

a) **Histerosalpingografi:** Endometrial kavitenin şekli ve hacminin değerlendirilmesini sağlar. Gelişimsel uterin anomalilerin görülmesini sağlar (septum, didelfis, unikorn-bikornu uterus). Ayrıca kavite içindeki polip, myom, sineşi gibi patolojilerin saptanmasına yardımcı olur.

b) **Transvajinal ultrasonografi ve salin sonohisterografi:**

c) Histeroskopi: Kavite içi anomalilerin değerlendirilmesinde altın standarttır. Eş zamanlı tedaviye de olanak sağlar.

İnfertiliteye sebep olan uterin anomaliler şunlardır:

1) Konjenital anomaliler (uterin septum, uterus arkuatus, bikornus, unikornus, didelfis)
2) Myomlar
3) İntrauterin adezyonlar
4) Endometrial polipler

Over Rezervinin Değerlendirilmesi

Over rezerv testleri aslında azalmış over rezervi tanısı koydurmaz. Sadece gonadotropin stimülasyonuna cevabın ve gebelik elde etme şansı düşük olan kadınları tespit etmeye yarar.

1) Serum bazal FSH ve östradiol ölçümü:

FSH siklusun 2-4. günleri arasında ölçülür.

FSH değerinin >10 IU/L olması stimülasyona zayıf cevabı ön görmede yüksek spesifiteye sahiptir, ancak düşük rezervli kadınları saptamada sensitivitesi düşüktür (24).

Serum östradiol düzeyi yalnız başına over rezervini belirlemede düşük değere sahiptir. Bazal FSH ile birlikte yorumlandığında yardımcı olur. Bazal E2 düzeyi >60-80 pg/mL olduğunda, bazal FSH düzeyinin baskılanmış olduğu düşünülür ve gonadotropin stimülasyonuna zayıf cevap verme ihtimali artar (25).

2) Klomifen sitrat stimülasyon testi:

Bazal FSH ve E2 ölçümü sonrası siklusun 5-9. günleri arasında CC verilir ve siklusun 10. günü FSH ölçümü yapılır. 3-10. gün FSH sonuçlarının toplamı 26 IU/L altında ise test normal olarak değerlendirilir.

3) Antimüllerian hormon ölçümü:

AMH salgısının gonadotropinlerin aksine siklus gününe göre değişkenlik göstermediği düşünülür. Yaştan bağımsız şekilde infertil hastalar arasında AMH seviyesi ve antral folikül sayısı standart over rezerv testi olarak kabul edilebilir (26,27)

4) Antral folikül sayısı:

Foliküler faz başında (siklusun 2-4. günleri arası) transvajinal ultrasonografi yapılarak her iki overdeki 2-10 mm boyutundaki tüm foliküller sayılarak elde edilir. Antral follikül sayısı premordial havuzdaki folikül sayısı ile korele olduğundan AFC azalması kalan folikül sayının azaldığını gösterir. AFC'nin 4'ten küçük olması indüksiyona zayıf cevabı gösterir (28).

5) Over hacmi:

Klinikte kullanımı sınırlıdır. Tedavi sırasında toplanan oosit sayısı ile ilişkili olabilir ancak gebelik ihtimaliyle korelasyon göstermez.

Servikal Faktör

Servikal mukus, postkoital sperm için rezervuar fonksiyonu gösterir. Foliküler fazda östrojenin etkisiyle daha akışkan ve daha selülerdir. Bu sayede sperm geçişini kolaylaştırır. Progesteron etkisindeyken ise daha yoğun ve daha beyaz renktedir. Önceki dönemlerde servikal mukusu değerlendirmek için postkoital testler uygulandıysa da günümüzde önerilmemektedir.

Açıklanamayan İnfertilite

İnfertil çiftlerin değerlendirilmesi sonucunda fonksiyonel, anatomik ve organik bir neden bulunamadıysa "açıklanamayan infertilite" olarak tanımlanır. Sıklıkla yaşla beraber fertilitedeki doğal azalmayla ilgilidir ve 35 yaş üstü kadınlarda daha sıktır. Tanı kriterlerine bağlı olarak oran değişse de infertil popülasyonda insidans %30'lara kadar çıkabilmektedir.

İnfertilite süresi kısa olan çiftlerde spontan veya tedavi ile gebelik şansı daha yüksektir. Net bir neden saptanamadığı için uygulanan tüm tedaviler ampiriktir.

2.2. İNFERTİLİTEDE UTERUSUN SONOGRAFİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Ultrasonografi kadınlarda infertilitenin tanı, tedavi ve izleminde vazgeçilmez bir araçtır. İnfertilite nedeniyle tetkik edilen tüm kadınlarda öncelikle pelvik anatomi değerlendirilmelidir. Transabdominal olarak büyük uterus ya da anormal kitle varlığı araştırılmalıdır. Transvajinal probların frekansı yüksek olduğu için uterus, overler ve tubalar daha yüksek çözünürlükte değerlendirilebilir ve standart yöntemdir. Ancak azalmış penetrasyon ve küçük görüntü alanı gibi dezavantajları mevcuttur.

İnfertilite tanılı bir kadında görüntüleme, uterin anormallikler ile tubaların patensinin değerlendirildiği histerosalpingografi ile başlar. Gri skala USG pelvis anatomisi hakkında bilgi verir. Gerçek zamanlı sonografide, bazı kesitlerde serviksin tam uzunluğu gösterilecek şekilde tüm uterus, longitudinal ve koronal ortogonal

kesitlerde incelenir. Normal uterus; eğri, konveks bir fundal hat ile birlikte oval yapıdadır. Uterin malformasyonlar infertil hastaların %1-7'sinde görülmektedir. Bu malformasyonlar sıklıkla HSG'de saptanır ya da bazal ultrasonografik incelemede teşhis edilmektedir.

Uterin sonografide, üç boyutlu koronal kesitler ile birlikte konjenital uterin anomaliler, kitleler veya adenomiyozisin teşhisi mümkün olabilir (29). Uterin sonogramda önemli bir diğer husus da orta hat sagittal uzun eksen pencerede endometrial patern ve kalınlığın incelenmesidir. Endometriumun morfolojik görünümü ve kalınlığı menstrüel siklus süresince serumdaki östrojen konsantrasyonundaki yükselmeye bağlı olarak değişir. Menstrüel fazda, endometrium ince, lineer, düzenli ve homojen olarak görünür, kalınlığı tipik olarak 5 mm'nin altındadır. Fakat bazı hastalarda heterojen yapıda görülebilir. Bazal sonografik incelemede, submukozal myom veya endometrial polip gibi intrakaviter lezyonları araştırmak önemlidir (30)

Renkli Doppler ultrason görüntüleme pelvisin vaskülaritesi ve fonksiyonel yönleri hakkında bilgi verir; kan akışının yönü ve hızının ölçülmesine izin verir [39]. Pik sistolik hız (PSV): sistol sırasında bir damarda kırmızı kan hücrelerinin en yüksek hızını temsil eden dalga formunun uzun zirvesidir. Diğer parametreler: sistol - diyastol (S/D) oranı: PSV/diyastol sonu akış (EDF), pulsatilite indeksi (PI): (PSV-EDF)/ortalama hız, direnç indeksi (RI): (PSV-EDF)/PSV dir.

2.2.1. Uterin Arter ve Spiral Arter Doppler Ölçümleri

Uterusun kanlanması esas olarak internal iliak arterin anterior bölümünden çıkan uterin arterden gelir. Broad ligaman içinde uterus arterleri inen ve çıkan kısımlara ayrılır. Uterus içinde uterin arterler daha da dallanarak arkuat arterlerden kaynaklanan ve endometriyuma doğru yönlendirilen ve daha sonra spiral arterlere dönüşen radyal arterlere yol açar. Birçok çalışma, uterusa kan akışını değerlendirmek için uterus arterlerini ölçmüştür, çünkü diğerlerine kıyasla kolayca erişilebilirdir. Endometriyal büyümenin kontrolünde önemli bir rol oynar ve
endometriyumun vaskülaritesi ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, vasküler indeksleri yorumlarken sonuçları endometriyuma gerçek kan teminini temsil etmeyebilir.

Radial arterin sarmal dalları düz bazal arterden sonra endometriuma geçen ve fonksiyonal tabakayı besleyen spiral arterlerdir. Spiral arter, endometriyal duvarın hemen altında bulunan uç arterdir. Gebe olmayan kadınlarda rutin değerlendirilmez. Ancak implantasyon açısından endometriumu besleyen spiral arterlerin Doppler incelemesi yararlı olabilir. Endometrial ve uterin vaskülarite, endometrial reseptivite ile ilişkilendirilmiştir. Artan kan akışı ve yumurtalıklara, uterusa ve endometriyuma karşı azalan direnç, iyileştirilmiş gebelik sonuçları ile ilişkilidir ve bunların ölçümünün, ART prosedür sonuçlarında önemli bir faktör olduğu öne sürülmüştür.(38) Uterin ve spiral arter akım paterninde Rezistans index ovulasyondan hemen önce düşmeye başlar ve mid luteal fazda en düşük seviyeye ulaşır. Dirençteki bu azalma endometrial vaskülarite ve implantasyon başarısı için önemlidir (31). Ancak implantasyon açısından endometriumu besleyen spiral arterlerin Doppler incelemesi yararlı olabilir.

Servikal Hacim

İki boyutlu ultrasonografik serviks hacim ölçümü için serviksin uzunluğu ve serviksin alanı kullanılır(32). Klinik pratikte serviks hacminin rutin ölçümü kullanılmamakla birlikte, bu konuda birçok araştırma yürütülmektedir. Transvajinal servikal uzunluk, 24 saat içinde vajinal doğumun prediktörü olarak birçok yazar tarafından faydalı bir ölçüm olarak değerlendirilmiştir (33,34)Athulathmudali ve arkadaşlarının 2021'de yaptığı çalışmada, 3,71 cm'den daha kısa servikal uzunluk ve 28,5 cm^3'ten daha küçük servikal hacim, doğum indüksiyonunu takip eden 24 saat içinde daha iyi doğum şansı ile ilişkilendirilmiştir(32).

Gebe olmayan kadınlarda yapılan bir çalışmada, üç boyutlu olarak serviks hacmi "Virtual Organ Computer aided AnaLysis (VOCAL^{TM}) programı kullanılarak ölçülmüş ve geometrik formül ile hacim ölçümleri ile korele bulunmuş. Yazarlar geometrik formül ile ölçümün daha hızlı olduğunu bildirmişlerdir (3).

Elastografi

Doku yapısındaki fizyolojik veya patolojik faktörlere bağlı olarak doku sertliğinde meydana gelen değişiklikler, klinik özelliklerinden daha önce tanımlanır. Elastografi, belirli bir dokunun elastikiyetini veya sertliğini kantitatif ölçen ultrason

temelli bir görüntüleme tekniğidir. Yöntem tipik olarak mekanik bir uyarıya karşı ortaya çıkan doku tepkisini izler. Gerinim elastografisi (SE), geçici elastografi (TE), ARFI görüntüleme (ARFI görüntüleme), SWFI (kayma dalgası hızı ölçümü) ve akustik radyasyon kuvveti impuls uyarımı kullanan yöntemlerdir. "Strainelastografi"(SE), doku elastikiyetini göstermek için mevcut yöntemlerden biridir. Uygulanan bir sıkıştırma kuvveti, incelenen dokularda gerilmeye neden olur ve sonuç olarak yumuşak dokular, sert dokulardan daha fazla sıkıştırılır. Doku elastikiyeti, harici bir sıkıştırma kuvveti uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra ultrasonografik sinyallerdeki yerel yer değiştirmeler ölçülerek tahmin edilir ve gerinim değerleri renkli bir harita üzerinde görselleştirilir (35)

Uterus sertliği, uterus dokusunun önemli mekanik parametrelerinden ve fiziksel özelliklerinden biridir ve uterusun biyolojik özellikleri ile yakından ilişkilidir. Endometrial gerinim elastografisi, adet döngüsü boyunca endometriumda meydana gelen biyokimyasal ve moleküler değişiklikleri yansıtabilir. Elastografik inceleme, fonksiyonel endometrial değişiklikleri gösterebilir ve implantasyon penceresinin belirlenmesine yardımcı olabilir(36).

Çalışmamızda açıklanamayan infertilite olgularında servikal hacim ve uterusun elastografik parametreleri incelenecektir. Bildiğimiz kadarıyla bu, bu konuyu ele almak için aranan ilk çalışmadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Prospektif çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 10 Mayıs 2023 tarihinde 83 numaralı dosya ile onay alındı.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite ve Tüp Bebek Polikliniği'ne Mayıs 2023'de başvuran 23-40 yaş aralığındaki açıklanamayan infertilite, erkek faktör veya tubal faktör tanısı almış; toplam 73 G0 gönüllü kadın çalışmamıza dahil edildi ve tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü onam alındı. Çalışma grubuna açıklanamayan infertilite tanılı 40 hasta, kontrol grubuna tubal/erkek faktör tanılı 33 hasta dahil edildi.

Çalışma grubunda açıklanamayan infertilite normal semen analizi, transvajinal ultrasonografi ve laboratuvar ile ovulasyonun belgelenmesi ve histerosalpingografi ve/veya histerolaparoskopi ile normal uterin kavite ve tubal açıklığın belgelenmesinden oluşan WHO kriterlerine göre tanımlanmıştır(37).

Tüm hastaların isim, soyisim, protokol numarası, yaşı, boyu, kilosu, sigara kullanım öyküsü, pasif içicilik durumu, menstrual kanama gün sayısı, siklus süresi kaydedildi. Geçirilmiş gebelik öyküsü, pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü, geçirilmiş servikal ve uterin cerrahi öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastanın ÜYTEM dosyası incelendi. Hastalardan kan örnekleri alındı. Rutin infertilite değerlendirme testlerinden bazal FSH değeri, östradiol değeri, LH değeri adetin 2.-3. günü ölçülen antral folikül sayısı ve endometrium kalınlığı not edildi.

3.1. ULTRASONOGRAFİK İNCELEME

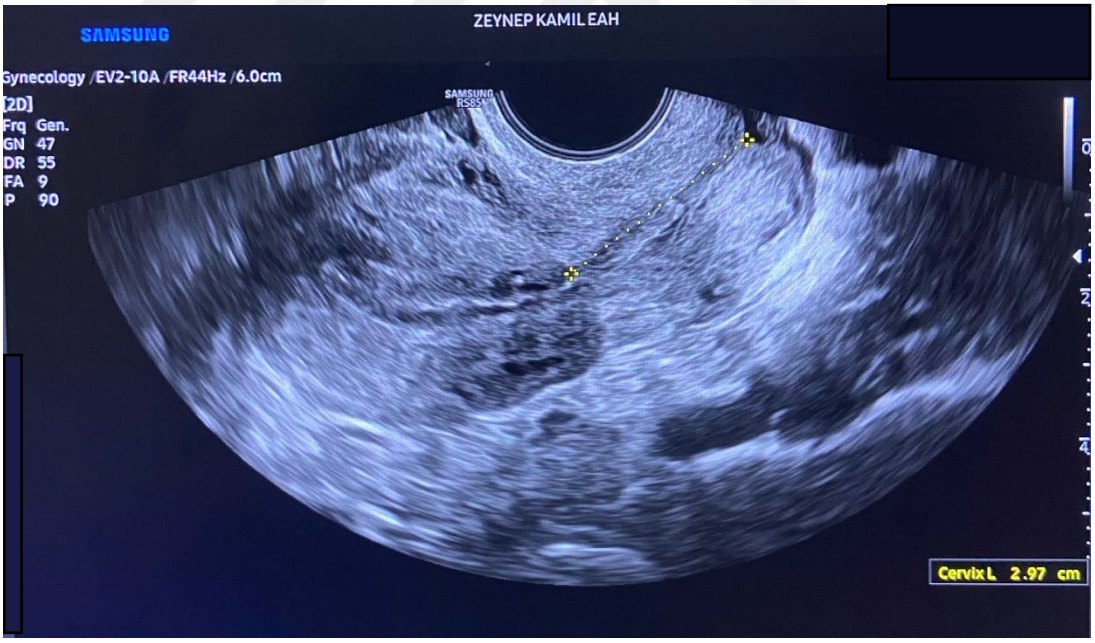
Ultrasonografik inceleme siklusun midluteal döneminde (ortalama 20-21-22. gün) yapıldı. Çalışmada bir RS85 Prestige ultrasonografi cihazı (8-10 MHz EV2-10A probu; Samsung, Seoul, Güney Kore) kullanıldı. Ultrasonografik değerlendirme transvajinal yoldan dorsal litotomi pozisyonunda mesane boş iken yapıldı. Tüm ultrason muayeneleri bu alanda eğitim almış bir hekim tarafından gerçekleştirildi.

Transvajinal prob, uterusun ve serviksin açıkça görülebildiği noktaya kadar vajinaya yavaşça sokuldu ve ilerletildi. Uterusta yer kaplayan lezyonlar (polip, myom, adenomyom) ve uterin anomali (septum, didelfis, bicornuat, unicornuat uterus) tespit

edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Serviksin bozulmasını önlemek için bu aşamada herhangi bir baskı uygulanmadı. Endometrial kavitenin en kalın yeri mm cinsinden ölçüldü. Endometrial patern (homojen, trilaminer, intermediate olarak) not edildi.

Uterin fundus endometrial çizgi, internal os, servikal kanal ve eksternal osun görülebildiği uterus ve serviksin sagittal düzlemi belirlendi. Fundusun tepe orta noktasından internal osa kadar uterin korpus uzunluğu ölçüldü kaydedildi. Ultrasonografi cihazının angle ölçüm opsiyonu kullanılarak sagittal düzlemde endometrial boşluk ve servikal kanaldan geçen iki doğrunun kesişim noktasından uteroservikal açı ölçüldü kaydedildi. Görüntü daha sonra rahim ağzı monitör ekranının %50 sini kaplayana kadar büyütüldü. Servikal uzunluğu, serviksin tüm uzunluğunu gösteren internal os'dan external os'a kadar ölçüldü kaydedildi (Resim 1). Tüm ölçümler üçer kez tekrarlandı ve üç değerin ortalaması hesaplanarak istatistiksel analiz için kullanıldı.

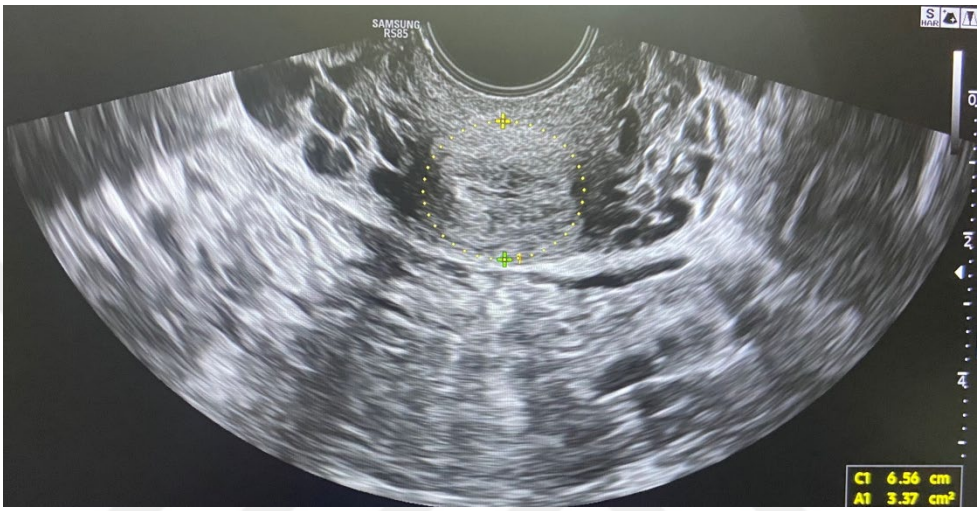
Resim 1: Servikal uzunluk ölçümü



Transvajinal prob 90 derece döndürülerek serviksin optimal aksiyel kesit görüntüsü sağlandı. Servikal hacim için serviksin kesitsel alanı çizildi Alt uterin segment, vajinal duvar ve özellikle büyük uterin arterler kontur çizilirken dahil edilmedi; çalışmada, serviks ile vajinal duvar arasındaki hiper-hipoekojenik çizgi

belirleyici işaret olarak kullanıldı. Kontur çizildikten sonra serviksin aksiyel kesit alanı cihazın AREA opsiyonu ile otomatik ölçüldü (Resim 2) Ölçüm üç defa tekrar edilerek ortalaması alındı ve ölçülen ortalama servikal uzunluk ile çarpılarak servikal hacim elde edildi ve cm^3 cinsinden kaydedildi.

Resim 2: Serviksin aksiyel kesit alanı örneği



Bir midsagittal uterus kesitinin görüntülenmesinden sonra servikal kanal bulundu. Prob daha sonra paraservikal vasküler pleksus gösterilinceye kadar laterale doğru hareket ettirildi. Uterin arter Doppler akım incelemesi için Renkli Doppler aktive edildi. Uterin arter, uterin korpusa doğru yükselmek için kraniale dönerken internal os düzeyinden tanımlandı. Uterin arterin spektral Doppler ölçümleri bu noktada arkuat artere dallanmadan önce kaydedildi. İnsonasyon açısının <30 olduğundan emin olunduktan sonra, spektral Doppler geçidi damarın üzerine yerleştirildi. Örnekleme kapısının boyutu 1.5 mm olarak ayarlandı. En az üç ardışık akım hızı dalga formu görüntülenene kadar güncellendi. Bilateral uterin arterden yapılan ölçümlerde şu parametreler not edildi: direnç indeksi (RI), pulsatilite indeksi (PI), zaman ortalamalı ortalama hız (cm/s), tepe sistolik hız (cm/s) ve diyastolik çentiğin varlığı veya yokluğu. Endometriyumun Doppler incelemesi, 5 cm/snde minimum akış hızını değerlendirmek için 1.1 kHz darbe tekrarlama frekansı (PRF) ile yapıldı.

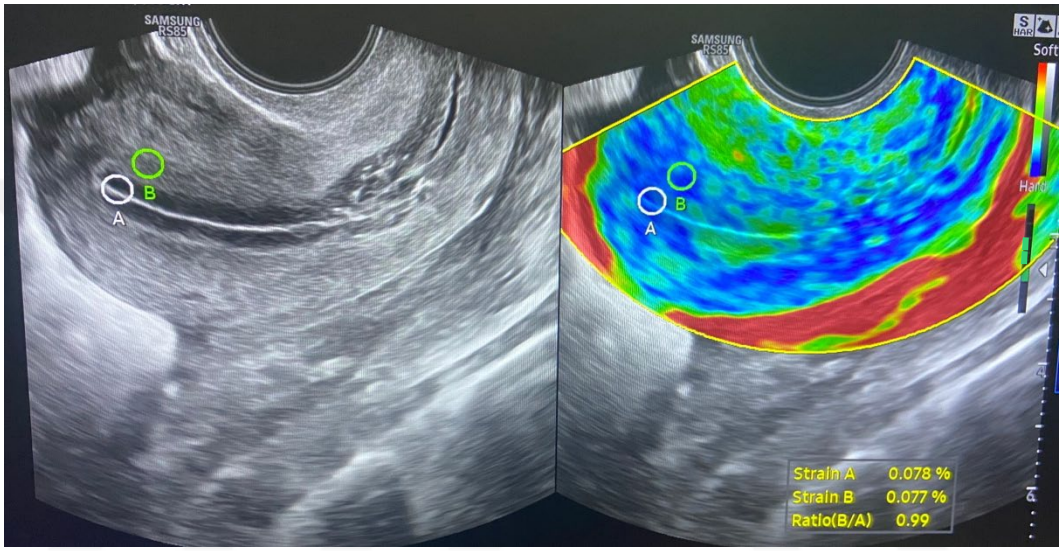
Myometriumun medial üçte birlik kısmında spiral arter tespit edildi. Spektral Doppler değerleri en az üç başarılı optimal dalga formundan hesaplandı. Spiral arter akımında şu parametreler elde edildi: direnç indeksi (RI), pulsatilite indeksi (PI), zaman ortalamalı ortalama hız (cm/s cinsi), tepe sistolik hız (cm/s).

Elastografik inceleme için, cihazın "elastoscan" yazılımı kullanıldı. Vajinal prob vajinanın anterior forniksine doğru yerleştirildi; ön ve arka servikal dudakların, endoservikal kanalın, internal ve eksternal osun, serviksten fundusa kadar uterusun iki boyutlu sagital kesiti alındı. Sagittal eksende tam görünümü elde edildi. Dokuların lateral ve longitudinal kaymasından kaçınarak, serviksin uzunlamasına ekseni boyunca nazik ve ritmik hareketlerle prob tarafından dik bir basınç uygulandı. Daha ileri değerlendirme için 1 dakika boyunca "cineloop" fonksiyonu kullanılarak kaydedildi. Kadınlardan mümkün olduğunca hareketsiz kalmaları istendi. Vajinal prob, kayıt boyunca sonografın dirseği uygun bir masaya dayandırılarak hareketsiz tutuldu. Elastografi penceresi servikal ostan fundusa kadar endometriumun tüm uzunluğunu içerecek şekilde sagital düzlemdeki ultrason görüntüsünün tüm alanını kapladı. Vajinal prob ile endometrial çizgiye dik nazik ve ritmik hareketlerle basınç uygulandı. Uygulanan hareketin kalitesini kontrol etmek için ekranın sağ yanındaki basınç skalasında minimum 3/5 performans sağlandı. Ekranın sol panelinde görüntülenen gerçek zamanlı B-Modunda ve ekranın sağ panelinde analiz edilen alandaki deforme olabilirlik derecesini temsil eden, kompresyon ve dekompresyon dalga biçimlerini otomatik olarak gösteren renkli gerinim haritasında ölçülecek alanın en sert 2 bölümü belirlendi ve iki ölçümün ortalaması kullanıldı. Ultrason işleme programının bir kontrol çubuğu, gerçek zamanlı olarak optimum sıkıştırma kuvvetini gösterdi. Doku yer değiştirmesindeki değişim oranı hesaplandı ve ortaya çıkan gerinim değeri, kırmızıdan (yumuşak dokular) maviye (daha sert dokular) kadar değişen sürekli bir ölçekte farklı renklerde gösterdi. Ekranın sol panelinde görüntülenen gerçek zamanlı B-Modunda ve ekranın sağ panelinde analiz edilen renkli gerinim haritasında ölçülecek alanın en sert bölümü belirlendi, 20 mm^2lik dairesel alana sahip ilgi bölgeleri (ROIler) ile endometrium, periferinde myometriumun ve serviksin stromasında en sert alan seçilerek "strain oranı" elde edildi.

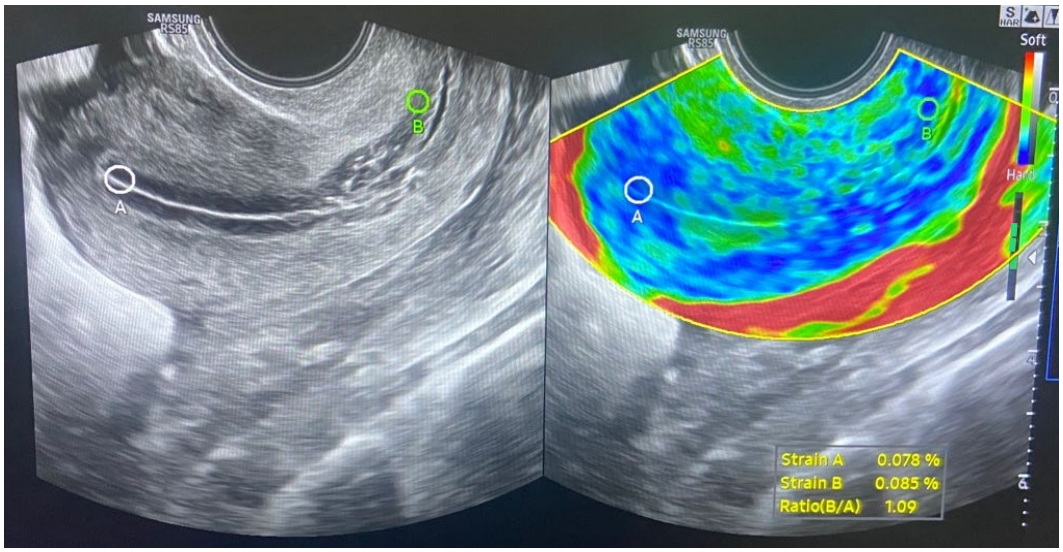
Elde edilen sonuçların tutarlılığını sağlamak için önerilen kılavuzlara göre optimize edilmiş B-modu ve elastografi tarama parametreleri ile standartlaştırılmış önceden programlanmış bir tarama protokolü kullanıldı (38,39).

Çalışmamızda, gri skala görüntüleri ve elastografik görüntüler dubleks formatta görüntülenmiştir (Resim 3 ve 4).

Resim 3: Endometrial ve myometrial strain ölçümü örneği



Resim 4: Endometrial ve servikal strain ölçümü örneği



3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için SPSS for Windows 17.0 (IBM, New York, ABD) programı kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak ifade edildi ve Ki- Kare testi ile karşılaştırıldı. Sürekli parametreler, normal dağılım gösteriyor ise ortalama ± standart sapma olarak; normal dağılım göstermiyor ise ortanca median [aralık] olarak belirtildi. İki sürekli değişkenin karşılaştırılmasında, normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için Student's t testi; normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Süreğen değişkenlerin birbiri ile ilişkisi, değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermemesine göre Pearson veya Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Tek değişkenli regresyon analizi ile açıklanamayan infertilitenin prediktörleri analiz edildi. Regresyon analizinden elde edilen prediktörler "receiver operating characteristic" eğrileri ile incelendi. Eğri altı alanlar için Delong yöntemi ile kıyaslama yapıldı. İki taraflı $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan kadınların yaş ortalaması 29±4 yıl, vücut kitle indeksi ortalaması 25.7±4.9 kg/m^2 idi. Açıklanamayan inferilite grubu (n=40) ile kontrol grubu (n=33) arasında aktif sigara kullanımı, pasif sigara maruziyeti, TSH, FT4, bazal FSH, E2 ve LH düzeyleri açısından fark görülmedi. Çalışma popülasyonunun menstrüasyon süresi ortalaması 6 ± 1 gün, siklus süresi ortalaması ise 31 ± 3 gün olup gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 1).

Tablo 1: Tüm hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri

Parametreler	**Tüm Hastalar (n = 73)**	**Açıklanamayan İnfertilite Grubu (n = 40)**	**Kontrol Grubu (n = 33)**	**P Değeri**
Yaş, yıl	29 ±4	29 ±4	29 ±4	0.394
VKİ, kg/m^2	25.7 ±4.9	25.5 ±5	25.9 ±5	0.764
Aktif sigara kullanımı	10 (14)	7 (18)	3 (9)	0.298
Pasif sigara maruziyeti	23 (32)	11 (28)	12 (36)	0.417
TSH, IU/L	2.18±1.02	1.97±0.86	2.47±1.16	0.058
FT4, ng/dL	1.2±0.16	1.19±0.12	1.21±0.21	0.773
FSH, IU/L	7.7±5.6	7.59±6.75	7.73±3.56	0.909
E2, ng/L	46±17	48±19	43±13	0.245
LH, IU/L	7.1±3	7.22±3.14	6.91±2.68	0.696
Menstrüasyon süresi, gün	6±1	6±1	6±1	0.526
Siklus süresi, gün	31±3	31±4	31±3	0.996

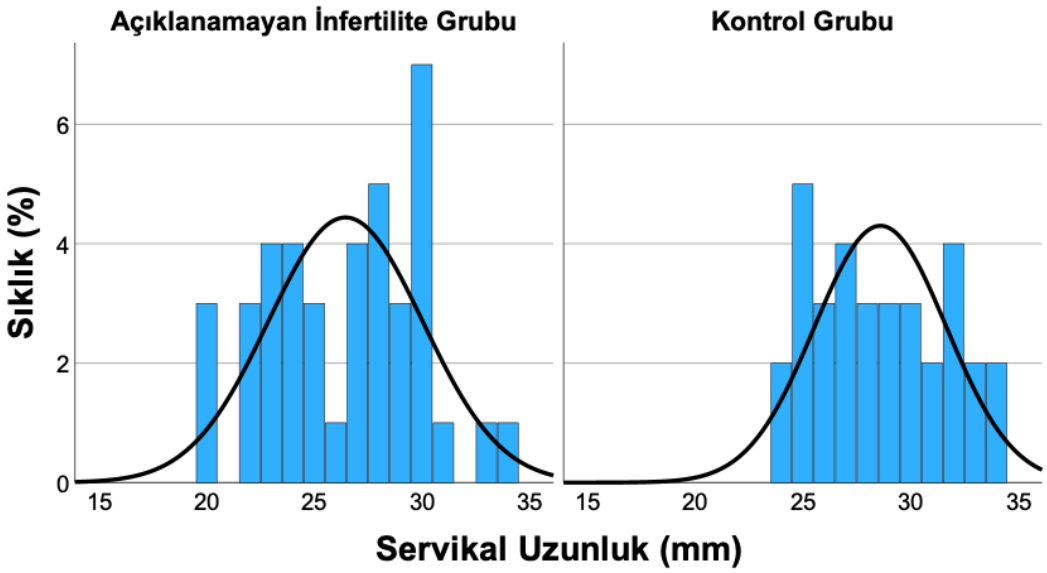
Tablo 2'de çalışma popülasyonunun transvajinal ultrasonografi özellikleri özetlenmiştir. Çalışmamıza katılan tüm kadınların bazal antral folikül sayısı ortalaması 12±3, bazal endometrial kalınlık 4±1 mm ve midluteal endometrial kalınlık 9±2 mm

olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Endometrial patern açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

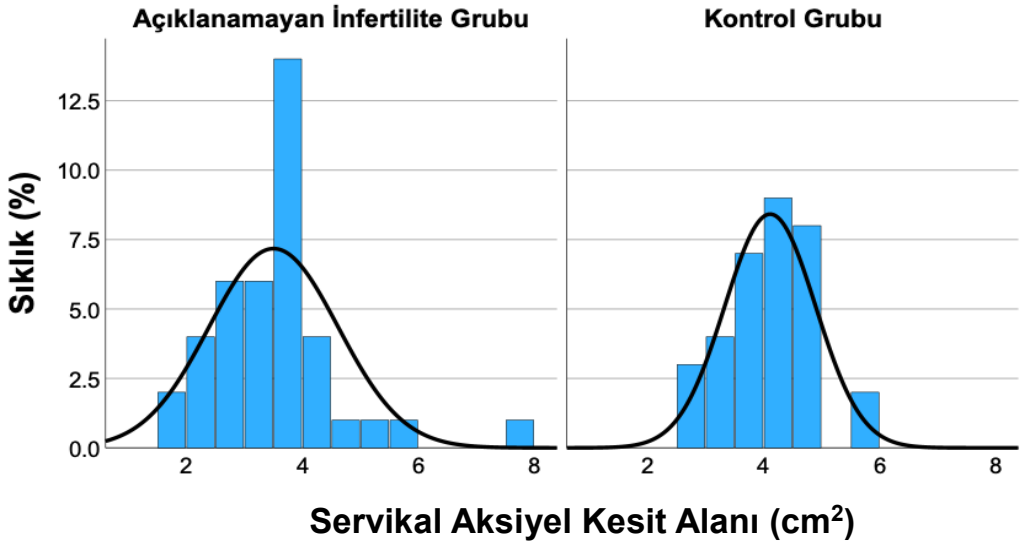
Açıklanamayan infertilite grubunda servikal uzunluk, kontrol grubuna kıyasla daha kısaydı (26±4 mm vs 29±3 mm; p = 0.007) (Şekil 1). Açıklanamayan infertilite grubunda serviksin aksiyel kesit alanı daha küçüktü (3.51±1.11 vs 4.11±0.78 cm^2; p =0.008) (Şekil 2). Benzer şekilde servikal hacim, açıklanamayan infertilite grubunda istatiksel olarak anlamlı şekilde daha küçüktü (8.5 [6.9 – 10.6] mL vs 11.8 [9.8 – 14.1] mL; p <0.001) (Şekil 3). Uterus korpus uzunluğu ortalaması her iki grupta benzerdi. Ancak serviks uzunluğu/korpus uzunluğu oranı açıklanamayan infertilite grubunda daha düşüktü (0.57 [0.51 – 0.62] vs 0.63 [0.55 – 0.71]; p = 0.011). Uteroservikal açı ortalaması 147±27° olup gruplar arasında fark görülmedi.

Tablo 2: Hastaların transvajinal ultrasonografi özellikleri

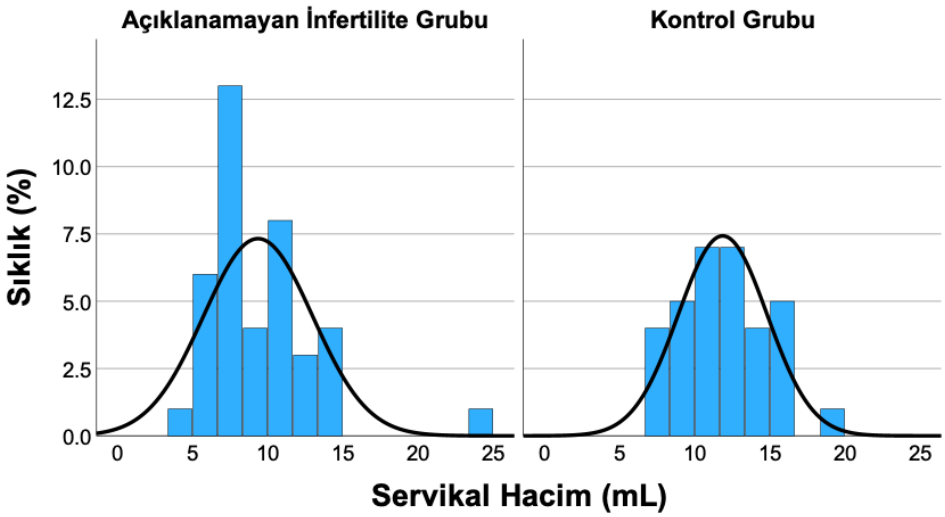
Parametreler	**Tüm Hastalar (n = 73)**	**Açıklanamayan İnfertilite Grubu (n = 40)**	**Kontrol Grubu (n = 33)**	**P Değeri**
Antral follikül sayısı	12±3	12±3	12±4	0.131
Bazal endometrial kalınlık, mm	4±1	4±1	4±1	0.353
Midluteal endometrial kalınlık, mm	9±2	9±2	10±3	0.465
Servikal uzunluk, mm	27±4	26±4	29±3	0.007
Serviks aksiyel kesit alanı, cm^2	3.78±1.02	3.51±1.11	4.11±0.78	0.008
Servikal hacim, mL	10.2 [7.49 – 15.1]	8.5 [6.9 – 10.6]	11.8 [9.8 – 14.1]	<0.001
Korpus uzunluğu, mm	47±7	47±7	46±6	0.573
Serviks uzunluğu/ korpus uzunluğu	0.59 [0.52 – 0.66]	0.57 [0.51– 0.62]	0.63 [0.55 – 0.71]	0.011
Uteroservikal açı, °	147±27	151±30	142±23	0.156
Endometrial patern				0.174
Trilaminer	30 (41)	16 (40)	14 (42)	
Homojen	16 (22)	6 (15)	10 (30)	
İntermediate	27 (37)	18 (45)	9 (27)	
Elastografik İnceleme				
Endometrial strain	0.290±0.178	0.267±0.142	0.317±0.212	0.245
Myometrium strain	0.239±0.162	0.228±0.158	0.251±0.169	0.545
Servikal strain	0.184±0.149	0.144±0.078	0.233±0.195	0.011



Şekil 1: Servikal uzunluğun gruplar arasındaki dağılımı

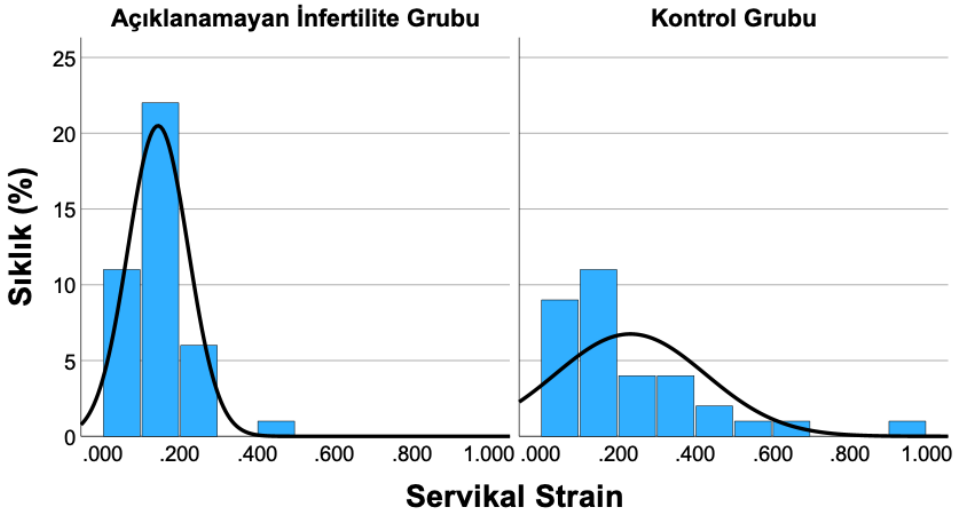


Şekil 2: Servikal aksiyel kesit alanının gruplar arasındaki dağılımı



Şekil 3: Servikal hacmin gruplar arasındaki dağılımı

Elastografik incelemede; servikal strain, açıklanamayan infertilite grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü (0.144±0.078 vs 0.233±0.195; p = 0.011) (Şekil 4). Ancak endometrial strain ortalaması 0.290±.178 ve myometrial strain 0.239±0.162 olup gruplar arasında istatiksel anlamlı bir fark izlenmedi.



Şekil 4: Servikal strain değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı

Çalışmamızda hastaların uterin arter ve spiral arter Doppler akım analizi yapıldı. Sağ ve sol uterin arter tepe sistolik hız, zaman ortalamalı maksimum hız, pulsatilite indeks, rezistans indeks ölçüldü ve gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi. Doppler akımında çentik her iki grupta benzer oranda mevcuttu. Spiral arter Doppler incelemelerinde tepe sistolik hız, zaman ortalamalı maksimum hız, pulsatilite indeks ve rezistans indeks gruplar arasında fark göstermedi (Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların uterin ve spiral arter Doppler verileri

Parametreler	**Tüm Hastalar (n = 73)**	**Açıklanamayan İnfertilite Grubu (n = 40)**	**Kontrol Grubu (n = 33)**	**P Değeri**
Sağ				
Tepe sistolik hız, cm/s	29±12	27±8	31±15	0.190
Zaman ortalamalı maksimum hız, cm/s	4.9±2.5	4.8±1.9	5±3	0.440
Pulsatilite indeks	3±1.1	3±1.2	3.1±1	0.798
Rezistans indeks	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1	0.207
Çentik	25 (34)	14 (35)	11 (33)	0.881
Sol				
Tepe sistolik hız, cm/s	29±14	29±14	28± 5	0.406
Zaman ortalamalı maksimum hız, cm/s	4.8±3.1	4.9±3.2	4.6±3.1	0.998
Pulsatilite indeks	3.3±1.3	3.1±1.4	3.4±1.2	0.742
Rezistans indeks	0.9 [0.9 – 1]	0.9 [0.9 – 1]	0.9 [0.9 – 1]	0.347
Çentik	16 (22)	8 (20)	8 (20)	0.663
Spiral arter				
Tepe sistolik hız, cm/s	8±4	8±5	7±3	0.363
Zaman ortalamalı maksimum hız, cm/s	1.8±1.2	2±1.4	1.6±0.8	0.223
Pulsatilite indeks	2.8±1.5	2.8±1.8	2.8±1.1	0.596
Rezistans indeks	0.9±0.1	0.9±0.2	0.9±0.1	0.193

Serviks uzunluğu, serviks uzunluğu/korpus uzunluğu, serviks hacmi ve servikal strain ile çalışma grubunun yaş, boy ve vücut kitle indeksi ile korelasyonu değerlendirildi. Parametreler arasında bir korelasyon bulunmadı. Benzer şekilde servikal strain ile serviks uzunluğu ve serviks hacmi arasında bir korelasyon izlenmedi.

Tablo 4: Yaş, vücut kitle indeksi ile servikal strain ve boyutlarının korelasyon katsayıları

	Serviks Uzunluğu		**Serviks Uzunluğu/ Korpus Uzunluğu**		**Servikal Aksiyel Kesit Alanı**		**Servikal Hacim**		**Servikal Strain**	
	r	**p**	**rho**	**p**	**rho**	**p**	**rho**	**p**	**r**	**p**
Yaş	0.099	0.403	0.013	0.911	0.097	0.414	0.103	0.386	-0.046	0.697
VKİ	-0.077	0.515	-0.066	0.580	-0.024	0.839	-0.060	0.615	-0.151	0.201

Tek değişkenli lineer regresyon analizinde yaş, servikal uzunluk, servikal aksiyel kesit alanı, serviks uzunluğu/korpus uzunluğu ve servikal hacim ile açıklanamayan infertilite ilişkisi değerlendirildi. Servikal uzunluk, serviks aksiyel kesit alanı, serviks uzunluğu/ korpus uzunluğu, servikal hacim ve servikal strain tek değişkenli olarak açıklanamayan infertilite ile ilişkili bulundu (Tablo 4).

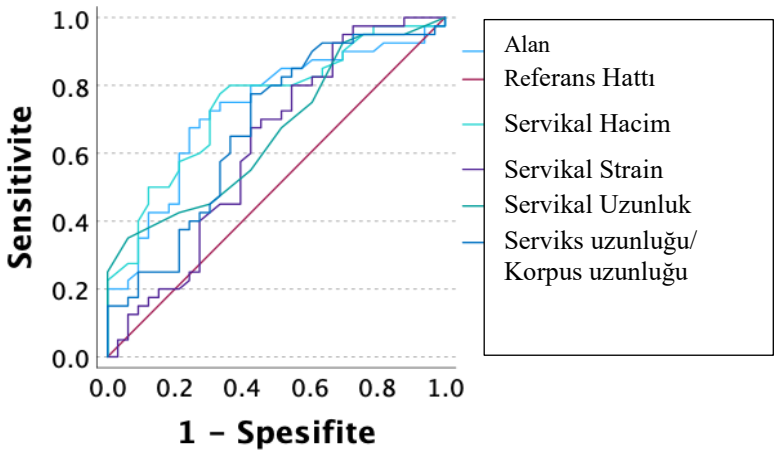
Tablo 5: Açıklanamayan infertilite için tek değişkenli regresyon analizi

	Tek Değişkenli Regresyon Analizi	
Parametreler	**Odds Oranı**	**P Değeri**
Yaş	0.984 (0.879 – 1.102)	0.780
Servikal uzunluk	0.825 (0.710 – 0.958)	0.011
Serviks aksiyel kesit alanı	0.504 (0.288 – 0.882)	0.016
Serviks uzunluğu/korpus uzunluğu	0.001 (0.000 – 0.213)	0.012
Servikal hacim	0.789 (0.670 – 0.929)	0.005
Servikal strain	0.005 (0.000 – 0.475)	0.023

Bu parametrelerin tahmin doğruluğu ve uygun eşik değerin belirlenmesi için *«receiver operating characteristic (ROC)»* eğrileri çizildi ve elde edilen *« area under curve (AUC) »*'ler ölçüldü.

Servikal strain için eğri altı alanı 0.621 (p = 0.078); servikal uzunluk için eğri altı alan 0.664 (p=0.009); serviks uzunluğu/korpus uzunluğu için eğri altı alanı 0.673 (p = 0.008); servikal kesit alanı için eğri altı alan 0.731 (p<0.001); servikal hacim için eğri altı alanı 0.747 (p <0.001) saptandı. Servikal uzunluğun 27.5 mm'nin altında olması %55 sensitivite ve %58 spesifite ile; serviks uzunluğu/korpus uzunluğunun 0.59'un altında olması %60 sensitivite ve %64 spesifite ile; serviks aksiyel kesit alanının 3.8 cm^2'nin altı %75 sensitivite, %67 spesifite ile; servikal hacmin 10.6 mL'nin altında olması %73 sensitivite ve %70 spesifite ile açıklanamayan infertiliteyi predikte etmekteydi (Şekil 5).

Delong yöntemi ile bu parametrelerin ROC eğri altı alanları kıyaslandı. Eğri altı alanlar arasında istatistiksel olarak farklılık görülmedi (servikal uzunluk vs servikal hacim için z = 1.542, p = 0.123; servikal aksiyel kesit alanı vs servikal uzunluk için z=0.969, p=0.332; servikal kesit alanı vs servikal hacim için z=0.699, p=0.485; serviks uzuluğu /korpus uzunluğu vs servikal uzunluk için z=0135, p=0.898; serviks uzuluğu /korpus uzunluğu vs servikal hacim için z=0.910 ,p=0.363; serviks uzuluğu /korpus uzunluğu vs servikal aksiyel kesit alanı için z=0.662, p=0.508).



Şekil 5: İnfertilite için servikal strain, korpus uzunluğu/serviks uzunluğu, servikal uzunluk, servikal hacmin "receiver operating characteristic (ROC)" eğrileri

	Eğri altı alan	P değeri
Servikal uzunluk	0.664	0.009
Serviks uzunluğu/Korpus uzunluğu	0.673	0.008
Servikal alan	0.731	<0.001
Servikal hacim	0.747	<0.001
Servikal strain	0.621	0.076

5.TARTIŞMA

Açıklanamayan infertilite olgularında hedefe yönelik tedavi kısıtlanması, tedavi protokollerinde standardizasyon güçlüğü ve olgu başına gebelik şansı yüzdesi belirsizliği nedeniyle bu alanda yapılacak etiyolojiye odaklı çalışmalar değerlidir. Görüntüleme teknolojilerindeki yenilikler volüm ölçümleri ve daha güncel olarak doku elastisitesinin elastogram ile ölçümü hedefe yönelik ayrıntılı anatomik morfolojik ölçümler yapmayı olanaklı kılmıştır.

Çalışmamızda açıklanamayan infertilite etiyolojisinde uterusun anatomik ve morfolojik özelliklerinin potansiyel etkisini araştırmayı amaçladık. Uterusun serviks uzunluğunun korpus uzunluğuna oranını, uteroservikal açıyı, spiral arter doppler akım özelliklerini, servikal volumu ve serviks ve uterusun elastografisini çalışma ve kontrol gruplarında karşılaştırdık.

Açıklanamayan inferilite grubu (n=40) ile kontrol grubu (n=33) arasında aktif sigara kullanımı, pasif sigara maruziyeti, TSH, FT4, bazal FSH, E2 ve LH düzeyleri, bazal antral folikül sayısı (12±3) açısından anlamlı fark görülmedi. Bazal (4±1 mm) ve midluteal endometrial kalınlık(9±2 mm), endometrial patern gruplar arasında benzerdi. Gruplar arası benzerlikler uterusun anotomik değerlendirmesine infertilite ile ilişkili olabilecek diğer durumların dışlanmasına katkı sağladı.

Çalışmamız açıklanamayan infertil olgularda servikal hacim ve servikal elastografinin değerlendirildiği ilk çalışma olması yönünden önemlidir.

Açıklanamayan infertilite grubunda servikal uzunluk, kontrol grubuna kıyasla daha kısaydı (26±4 mm vs 29±3 mm; p = 0.007) idi. Benzer şekilde servikal hacim, açıklanamayan infertilite grubunda istatiksel olarak anlamlı şekilde daha küçük (8.5 [6.9 – 10.6] mL vs 11.8 [9.8 – 14.1]; p <0.001) idi.

Literatürde servikal volüme ölçüm tekniklerinin karşılaştırılması ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Farell ve ark (2003) üç boyutlu servikal hacim ölçümünün güvenilirliği ve geçerliliğini gerçek dokuya göre zayıf korele raporlamasına karşın güncel literatürde Luse ve ark.(2021) ultrason yazılımı olan 3D VOCAL hacim ölçümü, silindir formülü($l\pi r^2$) ve genel hacim formülü (her 3 kenar çarpımı) karşılaştırdı. Bu çalışmada VOCAL servikal hacim ölçümünü silindir formülü ile uyumlu bulmuştur(40,41) Çalışmamız açıklanamayan infertilite ve tubal/male faktör

nedenli infertilite olarak tanımlanmış iki grubu karşılaştırmak üzere tasarlanmıştır. Çalışmamızda AREA ultrason yazılımı ile serviksin aksiyel kesit alanı hesapladıktan sonra servikal uzunluk ile çarpılarak genel hacim formülü ile volüm hesaplandı. Bu yöntem çok sayıda ultrasonografik parametrenin dahil edildiği bu çalışmada optimal sürede tamamlanması, 3D ölçümlerden daha düşük değerlerde ama benzer sonuç vermesi literatür bilgisine dayanarak tercih edilen yöntem olmuştur.

Elastografik bulgularımızın analizinde; servikal strain, açıklanamayan infertilite grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü (0.144±0.078 vs 0.233±0.195; p = 0.011). Stanziano ve ark. (2017)'nın yaptığı çalışmada servikal elastografinin embriyo transfer kolaylığının öngörülmesi için yeni bir teşhis aracı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmada simetrik 6 servikal noktanın elastografisi ile elde edilen servikal doku sertliği sonuçları zor embriyo transferi yapılan hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur (42). Çalışmada ayrıca serviksin median ölçüm noktalarının en yüksek duyarlılık gösteren ölçüm noktaları olduğu (%86) ifade edilmiştir. İnfertilitede kanıta dayalı benzer çalışmaların yetersizliği nedeniyle servikal ölçüm için referans noktalar olmamakla birlikte güncel literatürde hedef dokunun en sert alanından yapılacak bir veya daha fazla ROI ölçümünün ortalamasının kullanılması önerilmektedir(43)

Biz çalışmamızda internal ostan eksternal osa kadar tüm serviks üzerinde sagittal eksende en sert 2 noktayı referans alıp ortalamasını değerlendirdik. Servikal strain (doku elastisitesi) yani doku un esneyebilirliği çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük idi.

Rahim ağzı fibröz bağ dokusu 3 katmanlı kollojen liflerden oluşur. Servikal kanaldan dışa doğru iç ve dış katmanda fibriller uzunlamasına dizilim gösterirken medial katman çevresel dizilimli kollojen liflerinden oluşur. Geçirilmiş servikal enfeksiyonların medial tabaka başta olmak üzere kollajen dokusunu değiştirdiği düşünülmektedir(44).

Koit sırasında posterior fornikste göllenen sperm hücrelerinin oosite ilerlemesinde ilk geçit servikal kanal olmaktadır. Çalışmamızda serviksin morfolojik özelliklerinin bu ilerlemeyi etkileyebileceğini düşünerek servikal elastogram baktık. Elde edilen sonuçlar embrio transfer zorluğu değerlendirilen yukarıdaki çalışma ile karşılaştırıldığında mekanik transfer doku sertliği yüksek bir serviks için güç olduğu

gibi spontan koit sonrası doku elastisitesi azalmış ve sertliği artmış bir servikste spermin ikinci göllenme noktası olan servikal internal os'a ve uterin kaviteye hareketini kısıtlıyor olabileceğini düşündürmektedir. Geçmiş bir çalışma daha yüksek adet ağrısının daha düşük servikal internal os esnekliği ile ilişkili olduğunu göstermektedir(45). Bu bulgu servikal elastisitede azalmanın iki yönlü geçişi güçleştirebileceğini kanıtlar niteliktedir. Bu konuda yapılacak daha yüksek sayılı olgu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Progesteron ve östrojenin serviksin kollajen ve elastik lif bileşimini etkilediği bilinmektedir. Diğer çalışmaların aksine çalışmamız herhangi bir tadavi başlanmamış infertil grubun dahil edilmesi ile sentetik hormon etkisini dışlamış olması açısından değerlidir(46).

Çalışma grubunda servikal volümün ve serviks elastisitesinin kontrol grubuna göre düşük bulunması sperm transferinde ve dolayısıyla açıklanamayan infertilitede serviksin önemli bir etiyolojik neden olabileceğini düşündürmektedir.

Servikal ölçümlerin aksine endometrial (0.290±.178) ve myometrial strain ortalaması (0.239±0.162) gruplar arasında benzerdi. Swierkowski-Blanchard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, IUIden önce endometriyal esnekliği değerlendirdi. İntrauterin inseminasyon uygulanan kadınlarda elastografi ile uterin kontraksiyonların sıklığı ve şiddeti değerlendirilmiştir. Bu çalışmada intrauterin inseminasyon günü saptanan düşük frekansta ve yoğun uterin kontraksiyonların daha yüksek oranda gebelik başarısı ile ilişkili bulunduğu saptanmıştır. Elastikiyet indeksi 1,7nin altında olan kadınların (yani, daha yumuşak bir miyometriyuma sahip olanların), bu eşiğin üzerindekilere (%44; P<.002) göre daha sonra klinik gebelik geçirme olasılığı (%11) daha düşüktü. Yazarlar elastografinin IUI başarısını saptamada kullanabileceğini ifade etmiştir(47). Anormal elastikiyet varlığında doğurganlık sonuçlarını iyileştirmek için uygun stratejilerin (spesifik tedavilerle başka bir IUI, in vitro fertilizasyon vb.) değerlendirilmesi önerilmiştir. Kabukçu ve ark. ise endometriyal elastisitenin IUI sırasında gebelik oranı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını bulmuştur(2). Bu çalışmamızda infertilite etiyolojisinde endometrial ve myometrial elastisitenin tek başına anlamlı etiyolojik faktör olmadığı sonucuna vardık. Ancak bu alanda endometrial reseptiviteyi değerlendirmek üzere çok faktörlü modelleme çalışmaları tedavi başarısına katkı sağlayabilir.

Uterin ve spiral arterlerin akım empedansının siklus boyunca periyodik olarak değiştiği daha önce gösterilmiştir. Spiral arter kan akışında en düşük direnç midluteal fazda tespit edilmiştir. Bu zaman periyodunda uterusun kanlanması zengindir ve implantasyon şansı yüksektir(48). Doppler akım analizi endometrial reseptiviteyi değerlendirmak için endometrial biopsi ve immunohistokimyasal inceleme gibi yöntemlere noninvaziv bir alternatif sağlamaktadır.

Çalışmamızda hastaların uterin arter ve spiral arter Doppler akım analizi yapıldı. Uterin spiral arter Doppler incelemelerinde tepe sistolik hız, zaman ortalamalı maksimum hız, pulsatilite indeks ve rezistans indeks gruplar arasında fark göstermedi.

Kurjak ve ark. uterin arter akım hızının proliferatif fazda 0,88 ± 0,04 direnç indeksine(RI) sahipken ovulasyondan önceki gün azalmaya başladığını 18. günde 0,84 ± 0,04lük bir alt düzeye ulaştığını raporlamış. Daha sonra yapılan çalışmalarda Orta luteal faz sırasında uterin arter direncindeki bu tür bir düşüşün, embriyo implantasyonu için optimal vaskülariteyi yansıttığı öne sürülmüştür(49,50). Kontrol grubu fertil hastalardan oluşan, açıklanmayan infertilite olgularının incelendiği başka bir çalışmada, açıklanamayan infertilite grubunda uterin arter PI (2.12 ± 0.49) ve RI (0.89 ± 0.23) önemli ölçüde artmış olarak raporlanmıştır(51). Tümü infertil hastalardan oluşan çalışmamızda uterin arter rezistans indeksi çalışma ve kontrol grubunda (0.90±0.10), PI(3.2±1.2) olarak her iki grupta artmış ve benzer bulunmuştur. Aynı çalışmada endometrial kalınlık infertil ve fertil grupta (9.7±2.9 vs 9.2 ± 3.2 mm) benzer bulunmuştur ve raporlanan sonuçlar çalışmamız ile benzerdir (9±2mm). Bu bulgular sonucunda direnç artışı infertiliteye katkı sağlıyor gibi görünse de açıklanamayan infertilite grubuna özgü olmadığından etiyoloji ile direkt ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır.

Açıklanamayan infertil hastalarda spiral arter doppler incelemesi yapan Uysal ve ark (2012) mid-luteal ortalama RI (0,54±0,07 SD,) PI değerlerini (0,80±0,16 SD) fertil kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak raporladı (RI (p=0.009) ve PI (p=0.004)).(52) Çalışmamızda hem açıklanamayan infertil hem de tubal/male faktör nedenli infertilite tanısı almış kontrol grubunda spiral arter PI (2.8±1.5) ve RI (0.9±0.1) değerleri önceki iki çalışmaya göre yüksek bulunmuştur. Kontrol grubu fertil hastalardan oluşan bu iki çalışma bizim çalışmamız ile değerlendirildiğinde gebeliğin uterin ve spiral arter direncine düşüşüne katkı sağlayabileceği; direnç artışının fertilite

üzerine olumsuz etkileri olabileceği gibi etiyolojide tek başına neden olmadığı görüşü desteklenmektedir.

Çalışmamızda servikal uzunluk, serviks uzunluğu/ korpus uzunluğu, serviks aksiyel kesit alanı, servikal hacim ve servikal strain tek değişkenli olarak açıklanamayan infertilite ile ilişkili bulundu. Servikal uzunluğun 27.5 mm'nin altında olması %55 sensitivite ve %58 spesifite ile; serviks uzunluğu/korpus uzunluğunun 0.59'un altında olması %60 sensitivite ve %64 spesifite ile; serviks aksiyel kesit alanının 3.8 cm^2'nin altı %75 sensitivite, %67 spesifite ile; servikal hacmin 10.6 mL'nin altında olması %73 sensitivite ve %70 spesifite ile açıklanamayan infertiliteyi predikte etmekteydi.

Çalışmanın bazı kısıtlayıcı noktaları vardı. SE ölçümleri esnekliğin mutlak miktarını belirlemez ve esnekliği farklı noktalar için belirlenmiş değer katsayısı ile sunar. Elastografi optimizasyonu uygulayıcının kuvveti ile ilişkilidir. Bu çalışmanın vaka sayısının sınırlı olması servikal volüm ve elastografi ölçüm sonuçlarının literatür ile karşılaştırılması için referans değerlerin bulunmaması çalışmanın kısıtlılığı olsa da açıklanmayan hastalarda volüm ve elastogram ile servikal dokuya odaklanmış ilk çalışma olması açısından değerlidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın neticelerine göre, açıklanamayan infertilite grubunda kontrol grubuna kıyasla; servikal uzunluk daha kısa, serviks uzunluğu/korpus uzunluğu daha düşük, servikal alan, servikal hacim ve servikal strain daha küçük bulundu. Gruplar arasında endometrial ve myometrial strain değerleri arasında bir fark görülmedi. Uterin arter ve spiral arter Doppler parametreleri her iki grupta benzerdi. Tek değişkenli regresyon analizinde; servikal uzunluk serviks uzunluğu/korpus uzunluğu, servikal alan, servikal hacim ve servikal strain açıklanamayan infertilite ile ilişkili bulundu. "Receiver operating characteristic" analize göre; servikal uzunluk serviks uzunluğu/korpus uzunluğu, servikal alan ve servikal hacim istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde açıklanamayan infertiliteyi predikte etmekteydi.

Serviksin hacim ve elastisitesi ile ilişkili morfolojik özellikleri açıklanamayan infertilite olgularında potansiyel etkiye sahip görünmektedir. Bu etki servikal kanaldan başlayan spermin oosite doğru hareketinin serviks tarafından engellenmesi ile açıklanabilir. Ancak gerek servikal volüm gerekse servikal elastisite ölçümlerinin standardizasyonu için literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu belirsizlik serviksin daha büyük veya elastisitesi daha fazla olduğu tersi durumlarda ise spermin tutulmasında yetersizlik ile serviksin infertilitede rol oynayabileceğini düşündürmektedir. İleriye dönük fertilitesi bilinmeyen olguları kapsayacak prospektif çalışmalar bu standardizasyonu sağlayabileceği gibi açıklanmayan infertilite etiyolojisinde serviksin rolünü daha net ortaya koyabilir.

Çalışmamızın sonuçları aynı zamanda spontan gebelik ve IVF sonuçlarını iyileştirmek için infertil hastada veya ETden önce servikal dilatasyon kullanımından fayda sağlayabilecek hasta grubunun tanımlanmasına yönelik çalışmalara yol gösterebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Swierkowski-Blanchard N, Boitrelle F, Alter L, Selva J, Quibel T, Torre A. Uterine contractility and elastography as prognostic factors for pregnancy after intrauterine insemination. Fertil Steril. 2017;107(4):961-968.e3.
2. Kabukçu C, Çabuş Ü, Öztekin Ö, Fenkçi V. The strain rate of endometrium measured by real-time sonoelastography as a predictive marker for pregnancy in gonadotropin stimulated intrauterine insemination cycles. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2021;47(10):3561-3570.
3. Papoutsis D, Daskalakis G, Antonakou A, Rodolakis A, Mesogitis S, Antsaklis A. Sonographic measurement of cervical volume in nonpregnant women using the geometric formula for a cylinder versus the three-dimensional automated virtual organ computer-aided analysis (VOCAL). Journal of Clinical Ultrasound. 2011;39(6):322-8.
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril. 2013 Jan;99(1):63. Fertil Steril. 2013;99(1).
5. Thoma ME, McLain AC, Louis JF, King RB, Trumble AC, Sundaram R, et al. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. Fertil Steril. 2013;99(5):1324-1331.e1.
6. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J, et al. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: A population-based prospective study. Fertil Steril. 2003;79(3):577-84.
7. Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Vol. 62, Clinical Biochemistry. 2018 :2-10.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril. 2015 Jun;103(6):e44-50.
9. Hugh S. Taylor LPES. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams Wilkins; 2020. 2559–2559 p.
10. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1 850 000) of three french regions (1988-1989). Human Reproduction. 1991;6(6) :811-6.
11. Report on optimal evaluation of the infertile male. Fertil Steril. 2006;86(5 SUPPL.):S202-9.
12. Pellestor F, Girardet A, Andreo B. Effect of long abstinence periods on human sperm quality. Int J Fertil Menopausal Stud. 1994;39(5):278-82
13. Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. Journal of Urology. 1989;142(1):62-5
14. Silber SJ, Nagy Z, Devroey P, Tournaye H, Steirteghem ACV. Distribution of spermatogenesis in the testicles of azoospermic men: The presence or absence of spermatids in the testes of men with germinal failure. Human Reproduction. 1997;12(11):2422-8.

15. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. Hum Reprod. 1991;6(2):245-50.
16. MartÍnez MC, BernabÉs MJ, GÓMEZ E, Ballesteros A, Landeras J, Glover G, et al. Screening for AZF deletion in a large series of severely impaired spermatogenesis patients. J Androl. 2000;21(5):651-5.
17. Brandell RA, Mielnik A, Liotta D, Ye Z, Veeck LL, Palermo GD, et al. AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: Preliminary report of a prognostic genetic test. Human Reproduction. 1998;13(10):2812-5.
18. Weström L. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. Am J Obstet Gynecol. 1975;121(5):707-13.
19. Weström L. Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. Am J Obstet Gynecol. 1980;138(7 PART 2) :880-92.
20. Pittaway DE, Winfield AC, Maxson W, Daniell J, Herbert C, Wentz AC. Prevention of acute pelvic inflammatory disease after hysterosalpingography: Efficacy of doxycycline prophylaxis. Am J Obstet Gynecol. 1983;147(6):623-6.
21. Evers JLH, Land JA, Mol BW. Evidence-based medicine for diagnostic questions. Vol. 21, Seminars in Reproductive Medicine 2003 Feb;21(1):9-15.
22. Swart P, Mol BWJ, Van der Veen F, Van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PMM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: A meta-analysis. Fertil Steril. 1995;64(3) :486-91.
23. Coppus SFPJ, Opmeer BC, Logan S, van der Veen F, Bhattacharya S, Mol BWJ. The predictive value of medical history taking and Chlamydia IgG ELISA antibody testing (CAT) in the selection of subfertile women for diagnostic laparoscopy: A clinical prediction model approach. Human Reproduction. 2007;22(5) :1353-8.
24. Hugh S. Taylor LPES. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 9th ed. Wolters Kluwer, Lippincott Williams Wilkins; 2020. 2544–2544 p.
25. Buyalos RP, Daneshmand S, Brzechffa PR. Basal estradiol and follicle-stimulating hormone predict fecundity in women of advanced reproductive age undergoing ovulation induction therapy. Fertil Steril. 1997;68(2) :272-7.
26. Holte J, Brodin T, Berglund L, Hadziosmanovic N, Olovsson M, Bergh T. Antral follicle counts are strongly associated with live-birth rates after assisted reproduction, with superior treatment outcome in women with polycystic ovaries. Fertil Steril. 2011;96(3) :594-9.
27. Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O, Anderson RA, Nelson SM. The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: A systematic review and meta-analysis of the literature. Hum Reprod Update. 2014;20(4):560-70.
28. Hendriks DJ, Mol BWJ, Bancsi LFJMM, Te Velde ER, Broekmans FJM. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: A meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. Fertil Steril. 2005;83(2) :291-301.

29. Shalev J, Meizner I, Bar-Hava I, Dicker D, Mashiach R, Ben-Rafael Z. Predictive value of transvaginal sonography performed before routine diagnostic hysteroscopy for evaluation of infertility. Fertil Steril. 2000;73(2):412-7.
30. Norton Mary E SLMFVA. Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. 954–954 p.
31. Choi YJ, Lee HK, Kim SK. Doppler ultrasound investigation of female infertility. Obstet Gynecol Sci. 2023 Jan 17;66(2):58–68.
32. Athulathmudali SR, Patabendige M, Chandrasinghe SK, De Silva PHP. Transvaginal two-dimensional ultrasound measurement of cervical volume to predict the outcome of the induction of labour: a prospective observational study. BMC Pregnancy Childbirth. 2021 Dec 22;21(1):433.
33. Pandis GK, Papageorghiou AT, Ramanathan VG, Thompson MO, Nicolaides KH. Preinduction sonographic measurement of cervical length in the prediction of successful induction of labor. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2001;18(6) :623-8.
34. Verhoeven CJM, Opmeer BC, Oei SG, Latour V, Van Der Post JAM, Mol BWJ. Transvaginal sonographic assessment of cervical length and wedging for predicting outcome of labor induction at term: A systematic review and meta-analysis. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2013;42(5) :500-8.
35. Wozniak S, Czuczwar P, Szkodziak P, Milart P, Wozniakowska E, Paszkowski T. Elastography in predicting preterm delivery in asymptomatic, low-risk women: A prospective observational study. BMC Pregnancy Childbirth. 2014;14(1):238.
36. Wang XL, Lin S, Lyu GR. Advances in the clinical application of ultrasound elastography in uterine imaging. Insights Imaging. 2022 Sep 4;13(1):141.
37. Cao XW, Lin K, Li CY, Yuan CW. [A review of WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen (5th edition)]. Zhonghua Nan Ke Xue. 2011 Dec;17(12):1059-63.
38. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: Basic principles and terminology. Ultrasound Med Biol. 2015;41(5):1126-47.
39. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastographypart 1: Basic principles and technology. Ultraschall in der Medizin. 2013;34(2) :169-84.
40. Luse L, Bokucava D, Kivite-Urtane A, Jermakova I, Vedmedovska N. VP08.05: Methods for cervical volume measurements. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2021;58: 128-128.
41. Farrell T, Cairns M, Leslie J. Reliability and validity of two methods of three-dimensional cervical volume measurement. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2003;22(1):49-52.
42. Stanziano A, Caringella AM, Cantatore C, Trojano G, Caroppo E, D'Amato G. Evaluation of the cervix tissue homogeneity by ultrasound elastography in infertile women for the prediction of embryo transfer ease: A diagnostic accuracy study. Reproductive Biology and Endocrinology. 2017;15(1):64.

43. Wang B, Zhang Y, Chen S, Xiang X, Wen J, Yi M, et al. Diagnostic accuracy of cervical elastography in predicting preterm delivery A systematic review and meta-analysis. Vol. 98, Medicine (United States). 2019 :e16449.
44. Uldbjerg N, Ulmsten U. 3 The physiology of cervical ripening and cervical dilatation and the effect of abortifacient drugs. Baillieres Clin Obstet Gynaecol. 1990;4(2):263-82.
45. Xholli A, Simoncini G, Vujosevic S, Trombetta G, Chiodini A, Ferraro MF, et al. Menstrual pain and elasticity of uterine cervix. J Clin Med. 2021;10(5):1110.
46. Nallasamy S, Yoshida K, Akins M, Myers K, Iozzo R, Mahendroo M. Steroid hormones are key modulators of tissue mechanical function via regulation of collagen and elastic fibers. Endocrinology. 2017;158(4):950-962.
47. Swierkowski-Blanchard N, Boitrelle F, Alter L, Selva J, Quibel T, Torre A. Uterine contractility and elastography as prognostic factors for pregnancy after intrauterine insemination. Fertil Steril. 2017;107(4) :961-968.e3.
48. Gong X, Li Q, Zhang Q, Zhu G. Predicting endometrium receptivity with parameters of spiral artery blood flow. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2005;25(3) :335-8.
49. Kurjak A, Kupesic-Urek S, Schulman H, Zalud I. Transvaginal color flow Doppler in the assessment of ovarian and uterine blood flow in infertile women. Fertil Steril. 1991;56(5):870-3.
50. Sladkevicius P, Valentin L, Maršál K. Blood flow velocity in the uterine and ovarian arteries during the normal menstrual cycle. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 1993;3(3) :199-208.
51. El-Mazny A, Abou-Salem N, Elshenoufy H. Doppler study of uterine hemodynamics in women with unexplained infertility. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2013;171(1):84-7.
52. Uysal S, Ozbay EP, Ekinci T, Aksüt H, Karasu S, Işık AZ, Soylu F. Endometrial spiral artery Doppler parameters in unexplained infertility patients: is endometrial perfusion an important factor in the etiopathogenesis? J Turk Ger Gynecol Assoc. 2012 Sep 1;13(3):169-71