

Otrzymano:
04.12.2017
Zaakceptowano:
16.04.2018
Opublikowano:
06.09.2018

Częstość występowania nieprawidłowości wewnątrzmacicznych wśród pakistańskich kobiet z niewyjaśnioną niepłodnością, diagnozowanych z zastosowaniem sonohisterografii

Incidence of intrauterine abnormalities in Pakistani women with unexplained infertility diagnosed via saline infusion sonography

Rubina Izhar¹, Samia Husain¹, Suhaima Tahir², Sonia Husain¹

¹ Department of Gynaecology And Obstetrics, Abbasi Shaheed Hospital & Karachi Medical and Dental College, Karachi, Pakistan

² Dow Medical College, Dow University of Health Sciences, Karachi, Pakistan

Adres do korespondencji: Samia Husain, Department of Gynaecology And Obstetrics, Abbasi Shaheed Hospital & Karachi Medical and Dental College, 3-D, 25/20, Nazimabad No. 3, Karachi, Pakistan; tel.: +923453120015, e-mail: samiahusain_scorpio@hotmail.com

DOI: 10.15557/JoU.2018.0028

Słowa kluczowe

niewyjaśniona
niepłodność,
diagnostyka
niepłodności,
nieprawidłowości
wewnątrzmaciczne,
sonohisterografia

Keywords

unexplained
infertility,
infertility workup,
intrauterine
abnormalities,
saline sonography

Abstract

Objective: To determine the frequency of intrauterine abnormalities in women with unexplained infertility using saline infusion sonography. **Material and methods:** This was a retrospective cohort study conducted at Aziz medical centre, Karachi, Pakistan between January and December 2015. The study population comprised of women with unexplained infertility who underwent saline infusion sonography as a part of their diagnostic workup. The frequency of uterine abnormalities in these women was determined and the relationship between these pathologies and patient age and body mass index was assessed. **Results:** Of the 769 women included, 202 (26.3%) had uterine abnormalities. Endometrial polyp (118 cases, 15.3%) was the most common abnormality, followed by submucous fibroids (54, 7%), intrauterine adhesions (20, 2.6%), and septae (10, 5%). Intrauterine pathologies were more common in women with primary infertility (71.8% versus 28.2%, $p = 0.002$). Uterine abnormalities were most common in the age group 30–34 years ($n = 80$, 39.6%) and in overweight patients ($n = 95$, 47%). The distribution of abnormalities differed significantly in various age groups ($p = 0.009$) and among women with different BMI ($p = 0.029$). **Conclusions:** A significant number of women with unexplained infertility present with unsuspected uterine abnormalities; therefore an assessment of the uterine cavity should be performed in all cases.

Wstęp

Według danych szacunkowych pochodzących z Wielkiej Brytanii niepłodność dotyczy 1 na 7 heteroseksualnych par. Niewyjaśniona niepłodność odpowiada za 30% tych przypadków⁽¹⁾. Terminem „niewyjaśniona niepłodność” określa się sytuację, w której nie dochodzi do poczęcia pomimo 2 lat praktykowania niezabezpieczonych stosunków seksualnych, przy prawidłowych wynikach badań diagnostycznych w kierunku niepłodności pierwotnej. Diagnostyka ta obejmuje potwierdzenie występowania owulacji i drożności jajowodów u kobiet oraz wyniki analizy nasienia odpowiadające limitom określonym przez Światową Organizację Zdrowia w przypadku mężczyzn⁽²⁾.

Po przeprowadzeniu diagnostyki parze proponuje się trzy opcje, tj. czekanie i obserwowanie, poddanie się technikom sztucznego zapłodnienia lub adopcję^(3,4). Techniki sztucznego zapłodnienia stanowią kosztowną opcję leczenia, która nie jest powszechnie stosowana w szpitalach publicznych w Pakistanie⁽⁵⁾. Diagnoza niewyjaśnionej niepłodności pozostawia na ogół niewiele nadziei dla pacjentek w większości placówek medycznych w tym kraju⁽⁶⁾.

Wstępna diagnostyka przeprowadzana przed klasyfikacją pacjentek nie bierze pod uwagę jamy macicy. Podczas wykonywania tradycyjnego badania przezpochwowego miednicy mniejszej można przeoczyć aż 50% nieprawidłowości⁽⁷⁾. Jama macicy odgrywa ważną rolę w zagnieżdżeniu się rozwijającego się zarodka. Obecność subtelných, niepodjęrzewanych nieprawidłowości może stanowić przeszkodę w zagnieżdżeniu, zmniejszając szanse poczęcia.

Postuluje się, że nieprawidłowości w obrębie macicy mają również wpływ na sukces zapłodnienia pozaustrojowego (*in vitro fertilization, IVF*)⁽⁸⁾. Patologie te pozostają jednak „zamaskowane” podczas tradycyjnego postępowania diagnostycznego.

W badaniu oceniającym przydatność histeroskopii przed zastosowaniem techniki sztucznego zapłodnienia stwierdzono, że nieprawidłowości wewnątrzmaciczne występowały u 31,8% kobiet z niewyjaśnioną niepłodnością, przy czym polipy stanowiły najwyższy odsetek patologii⁽⁹⁾. Niestety instytucje międzynarodowe, takie jak Royal College of Gynaecologists and Obstetricians (RCOG) oraz European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), nie uwzględniają oceny jamy macicy w proponowanych wytycznych^(10,11). Przyczyną jest brak uzasadnienia leczenia tych nieprawidłowości. Stopniowo jednak przybiera dowodów na to, że ich eliminacja może zwiększyć częstość zachodzenia w ciążę⁽¹²⁾.

Niezależnie od wytycznych wiele towarzystw poszerzyło diagnostykę płodności o ocenę jamy macicy. Wyniki ich analiz wskazują, że takie nieprawidłowości występują u około 11–45% kobiet^(13–15). Zasugerowano, że w celu zwiększenia częstości zachodzenia w ciążę patologie te należy leczyć. Jednak w większości przypadków brak wystarczających danych potwierdzających te hipotezy^(13,14).

Anomalie wrodzone i nabyte choroby dotyczące macicy mogą niekorzystnie wpływać na podatność endometrium, uniemożliwiając zagnieżdżenie się zarodka i objawiając się w postaci nawracającej utraty ciąży lub bezpłodności.



Ryc. 1. Widoczna szyjka macicy i wprowadzony cewnik Foleya 5



Ryc. 2. Sól fizjologiczna wprowadzona do jamy macicy poprzez cewnik Foleya 5

W Pakistanie nie ma dostępnych danych na temat obecności tych nieprawidłowości u kobiet z niewyjaśnioną niepłodnością lub potencjalnych zależności między nimi, o ile takowe istnieją. Celem badania było określenie częstości występowania tych nieprawidłowości w omawianym regionie oraz charakterystyka kobiet, u których one występują.

Materiał i metody

Było to retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzone w centrum medycznym Aziz. Od dyrektora i kierownika oddziału uzyskano zgodę na badanie i wykorzystanie danych. Analizą objęto dokumentację medyczną 1231 kobiet poddanych sonohisterografii (SIS) w centrum medycznym Aziz w okresie od stycznia do grudnia 2015 roku. Do badania włączono pacjentki z niewyjaśnioną niepłodnością, określoną jako brak poczęcia pomimo 24-miesięcznego praktykowania niezabezpieczonego stosunku, przy prawidłowych parametrach nasienia zgodnych z kryteriami WHO, oraz brakiem nieprawidłowości stwierdzonych podczas histerosalpingografii, co oznacza, że oba jajowody były drożne i nie stwierdzono żadnych widocznych nieprawidłowości w obrębie jamy macicy. Ocena była dokonywana przez radiologa z 15-letnim doświadczeniem w renomowanym centrum diagnostycznym. Do badania włączono pacjentki z potwierdzoną, regularną samoistną owulacją, tj. u których poziom progesteronu w surowicy krwi w fazie lutealnej wynosił 30 nmol. Z badania wyłączono pacjentki poddane badaniu SIS z innych wskazań oraz te, u których badanie było zalecane, ale nie zostało ukończone z powodu zwężenia szyjki macicy lub dolegliwości bólo-

wych podczas wykonywania badania. Kobiety, w których przypadku nie wskazano wyraźnie wyżej wymienionych trzech kryteriów niewyjaśnionej niepłodności, również wyłączono z badania, podobnie jak pacjentki z anomaliaми macicy oraz takimi zaburzeniami jak cukrzyca i zaburzenia czynności tarczycy, a także kobiety palące.

Wszystkie badania sonohisterografii wykonywano ambulatoryjnie. Przebieg badania był następujący: we wszystkich przypadkach przy zachowaniu aseptyki do pochwy wprowadzano wziernik, a następnie przy użyciu cewnika Foleya 5 lub 7 do jamy macicy wprowadzono 20–30 ml sterylnego roztworu soli fizjologicznej w celu poszerzenia jamy macicy (Ryc. 1–3).

Do badania jamy macicy stosowano aparat Mindray DP-2200 z sondą przezpochwową o częstotliwości 5–7,5 MHz. Wszystkie badania były wykonywane przez specjalistę z 10-letnim doświadczeniem. Wyniki badania zostały zarejestrowane.

Do gromadzenia danych użyto kwestionariusza. Dane demograficzne obejmowały wiek, wzrost i masę ciała. Dokonano również analizy wywiadu położniczego dotyczącego czasu trwania i rodzaju niepłodności. Odnotowano także obecność lub brak oraz rodzaj nieprawidłowości stwierdzonych w badaniu sonohisterograficznym.

Ponieważ w szpitalu nie funkcjonuje oficjalna komisja etyczna, przestrzegano zasad Deklaracji helsińskiej. Zapewniono kodowanie danych i poufność.

Dane analizowano z zastosowaniem programu SPSS, wersja 15. W celu oceny normalności rozkładu danych posłużono się testem Shapiro–Wilka. Zmienne ilościowe, takie jak wiek i czas trwania niepłodności, nie wykazywały normalnego rozkładu i były przedstawione za pomocą mediany i zakresu. Zmienne takie jak wzrost i masa ciała wyko-



Ryc. 3. Zarys polipa na tle soli fizjologicznej

Cecha (n = 769)		n (%)
Przedział wiekowy (lata)	<24	86 (11,2%)
	25–29	217 (28,2%)
	30–34	310 (40,3%)
	35–39	102 (13,3%)
	>40	54 (7,0%)
BMI	<18,5	63 (8,2%)
	18,5–24,9	323 (42,2%)
	25–29,9	337 (44,0%)
	>30	43 (5,6%)
Nieprawidłowości	brak	567 (73,7%)
	obecne	202 (26,3%)
Rodzaj nieprawidłowości	polip endometrium	118 (58,4%)
	zrost wewnątrzmaciczny	20 (9,9%)
	mięśniak podśluzówkowy	54 (26,7%)
	przegroda	10 (5,0%)
Rodzaj niepłodności	pierwotna	481 (62,5%)
	wtórna	288 (37,5%)
Czas trwania niepłodności w latach (mediana, zakres)	3 (2–9)	

Tab. 1. Charakterystyka badanej populacji

rzystano w celu obliczenia wskaźnika BMI. Zmienne takie jak BMI i wiek przekodowano do zakresu BMI i zakresu wieku. Wyodrębniono następujące zakresy BMI: <18,5 (niedowaga), 18,5–24,5 (prawidłowa masa ciała), 25–29,5 (nadwaga) oraz >30 (otyłość). Wyróżniono następujące przedziały wiekowe: <24 lat, 25–29 lat, 30–34 lata, 35–39 lat oraz >40 lat. W przypadku zmiennych jakościowych takich jak przedział wiekowy, zakres BMI, rodzaj niepłodności oraz obecność/brak nieprawidłowości obliczano częstość i wartości procentowe. Czynniki modyfikujące kontrolowano poprzez rozwarstwienie wieku kobiet i zakresu

Cecha		Nieprawidłowości		Wartość p [†]
		brak (n = 567)	obecne (n = 202)	
Rodzaj niepłodności	pierwotna	336 (59,3%)	145 (71,8%)	0,002*
	wtórna	231 (40,7%)	57 (28,2%)	
Przedział wieku (lata)	<24	62 (10,9%)	24 (11,9%)	0,705
	25–29	158 (27,9%)	59 (29,2%)	
	30–34	230 (40,6%)	80 (39,6%)	
	35–39	73 (12,9%)	29 (14,4%)	
Zakresy BMI	<18,5	52 (9,2%)	11 (5,4%)	0,169
	18,5–24,9	242 (42,9%)	81 (40,1%)	
	25–29,9	242 (42,9%)	95 (47,0%)	
	>30	28 (5,0%)	15 (7,4%)	

[†] test chi-kwadrat; * Za istotną uznawano wartość p = 0,05

Tab. 2. Porównanie kobiet z nieprawidłowościami vs bez nieprawidłowości

BMI w celu zidentyfikowania ich wpływu na zmienne wynikowe. Zastosowano poststratyfikacyjny test chi-kwadrat, z wartością p ≤ 0,05 uznaną za statystycznie istotną.

Wyniki

W 2015 roku w poradni niepłodności badaniu sonohisterograficznemu poddano łącznie 1231 kobiet, w tym 814 pacjentek z powodu niewyjaśnionej niepłodności, spośród których 769 spełniało wszystkie kryteria włączenia.

Większość kobiet (310; 40,3%) była w wieku 30–34 lata i miała BMI w zakresie normy (n = 323; 42,2%) lub nadwagę (n = 337; 44%). Niepłodność pierwotną stwierdzono u 481 (62,5%) kobiet w badanej populacji. Średni czas trwania niepłodności wynosił 3 lata (od 2 do 9 lat).

Spośród 769 kobiet włączonych do badania nieprawidłowości wewnątrzmaciczne stwierdzono u 202 (26,3%) pacjentek. Najbardziej powszechną nieprawidłowością okazał się polip endometrialny (118 przypadków; 15,3%), a w dalszej kolejności mięśniak podśluzówkowy (54; 7%), zrost wewnątrzmaciczny (20; 2,6%) i przegroda macicy (10; 5%) (Tab. 1).

Częstość występowania nieprawidłowości wewnątrzmacicznych była większa wśród kobiet z niepłodnością pierwotną. Łącznie u 145 (71,8%) pacjentek ze stwierdzonymi patologiami odnotowano niepłodność pierwotną w porównaniu z 28,2% kobiet z niepłodnością wtórną ($p = 0,002$). Najwyższą częstość występowania nieprawidłowości wewnątrzmacicznych odnotowano w grupie wiekowej 30–34 lata ($n = 80$; 39,6%) oraz wśród kobiet z nadwagą ($n = 95$; 47%) (Tab. 2).

Rodzaj i rozkład nieprawidłowości różniły się istotnie w różnych przedziałach wiekowych ($p = 0,009$). Większość polipów stwierdzono u pacjentek w wieku 25–29 (41; 34,7%) oraz 30–34 lata (39; 33,1%). Wszystkie pozostałe patologie częściej występowały w przedziale wiekowym 30–34 lata: zrost wewnątrzmaciczny (12; 60%), mięśniak podśluzówkowy (24; 44,4%) oraz przegroda macicy (5; 50%) (Tab. 3).

Rodzaje nieprawidłowości różniły się także istotnie u kobiet z różnym BMI ($p = 0,029$). Polipy występowały częściej u kobiet z prawidłowym zakresem BMI (53; 44,9%) oraz u kobiet z nadwagą (49; 41,5%). Mięśniaki podśluzówkowe częściej stwierdzano u kobiet z nadwagą z BMI = 25–29,9 ($n = 36$; 66,7%). Zrosty wewnątrzmaciczne i przegroda występowały częściej u kobiet z prawidłową wartością BMI (Tab. 3).

Dyskusja

Niepłodność jest częstym powodem skierowań do ginekologa⁽¹⁾. Niewyjaśniona niepłodność staje się wyzwaniem

nie tylko z oczywistego powodu wynikającego z samej nazwy, ale również z uwagi na powszechnie sugerowane późniejsze zalecenia. Dla większości kobiet zgłaszających się do szpitali publicznych metoda IVF jest zbyt kosztowna. Ponadto szanse powodzenia wynoszą jedynie 30–33%. Nawet techniki sztucznego zapłodnienia zawodzą w przypadku patologii macicy, gdyż zagnieżdżenie zarodka w ogromnej mierze zależy od środowiska macicy⁽⁸⁾.

Nieprawidłowości te mogą mieć charakter wrodzony lub nabyty; nieprawidłowości nabyte można na ogół leczyć, uzyskując w pewnych przypadkach poczęcie⁽¹²⁾. Kobiety zachodziły najczęściej w ciążę po polipektomii, choć nie zachowano danych z obserwacji dla całej kohorty. Należy przeprowadzić dalsze badania w celu oceny wpływu interwencji w takich przypadkach. Poprawa płodności pozwoliłaby na określenie związku przyczynowo-skutkowego oraz pomogłaby w modyfikacji praktyki klinicznej.

W artykule przedstawiono wyniki analizy retrospektywnej dotyczącej kobiet z niewyjaśnioną niepłodnością. Jest to pierwsze badanie omawiające dane pochodzące z Pakistanu, wykorzystujące sonohisterografię jako narzędzie diagnostyczne.

Sonohisterografia ewoluowała w skali globalnej jako główne narzędzie diagnostyczne do oceny nieprawidłowości wewnątrzmacicznych^(16,17). Niski koszt i łatwa dostępność sprawiają, że technika ta jest dużo bardziej odpowiednia niż złoty standard, czyli histeroskopia. Wykazano, że tech-

Cecha		Rodzaj nieprawidłowości				Wartość p^{\dagger}
		Polip ($n = 118$)	Zrost ($n = 20$)	Mięśniak ($n = 54$)	Przegroda ($n = 10$)	
Przedział wieku (lata)	<24	19 (16,1%)	3 (15,0%)	2 (3,7%)	0 (0%)	0,009*
	25–29	41 (34,7%)	4 (20,0%)	10 (18,5%)	4 (40,0%)	
	30–34	39 (33,1%)	12 (60,0%)	24 (44,4%)	5 (50,0%)	
	35–39	14 (11,9%)	1 (5,0%)	13 (24,1%)	1 (10,0%)	
	>40	5 (4,2%)	0 (0%)	5 (9,3%)	0 (0%)	
BMI	<18,5	8 (6,8%)	1 (5,0%)	2 (3,7%)	0 (0%)	0,029*
	18,5–24,9	53 (44,9%)	10 (50,0%)	11 (20,4%)	7 (70,0%)	
	25–29,9	49 (41,5%)	8 (40,0%)	36 (66,7%)	2 (20,0%)	
	>30	8 (6,8%)	1 (5,0%)	5 (9,3%)	1 (10,0%)	

[†] test chi-kwadrat Pearsona; * Za istotną uznawano wartość $p = 0,05$

Tab. 3. Rodzaje nieprawidłowości w poszczególnych grupach wiekowych w zakresach BMI

nika SIS dorównuje histeroskopii pod względem wykrywania nieprawidłowości wewnątrzmacicznych.

W przedstawionym badaniu metoda ta uwidoczniła nieprawidłowości wewnątrzmaciczne u około 26% kobiet. Najczęściej występującą nieprawidłowością były polipy. W badaniu wykazano mniej nieprawidłowości niż w badaniu autorstwa Shokeira i wsp., którzy zgłosili obecność patologii u 40% pacjentek, przy czym dominującą patologią były polipy⁽¹⁸⁾. Nayak i wsp. odnotowali 18% nieprawidłowości rozpoznanych na podstawie histeroskopii⁽¹⁹⁾.

Większość kobiet włączonych do analiz miała nadwagę i należała do grupy wiekowej powyżej 30–34 lat. Nadwaga zmniejsza szanse zajścia w ciążę i jest zasadniczo związana z ryzykiem wystąpienia innych zaburzeń, takich jak cukrzyca, nadciśnienie i choroba wieńcowa⁽²⁰⁾. W przedstawionym badaniu wykazano również, że ryzyko wystąpienia nieprawidłowości było większe u kobiet z nadwagą ($n = 95$; 47%).

Kolejnym niepokojącym odkryciem była obecność nieprawidłowości wewnątrzmacicznych nawet u pacjentek z prawidłowym wskaźnikiem BMI ($n = 81$; 40,1%). Częstość występowania polipów była większa wśród kobiet z prawidłowym zakresem wartości BMI (53; 44,9%) oraz u kobiet z nadwagą (49; 41,5%). Obserwacja ta istotnie kontrastuje z wcześniejszymi doniesieniami, według których polipy endometrium występowały najczęściej u kobiet z nadwagą⁽²¹⁾.

Mięśniaki podśluzówkowe występowały najczęściej u pacjentek z nadwagą – z BMI = 25–29,9 ($n = 36$; 66,7%). Jest to zgodne z wcześniejszymi doniesieniami. Nie stwierdzono korelacji między występowaniem zrostów wewnątrzmacicznych i przegrody macicy a wyższym wskaźnikiem BMI, gdyż patogeneza tych zmian nie koreluje ze wzrostem masy ciała.

Wiek jest ogólnie uważany za czynnik ujemnie skorelowany z poczęciem⁽²²⁾. Z powodu niewyjaśnionej niepłodności do poradni zgłaszało się więcej kobiet w wieku powyżej 30 lat. Prawdopodobieństwo wykrycia niepodjęrzwanej nieprawidłowości wewnątrzmacicznej wzrasta z wiekiem pacjentki, co potwierdzono również w innych badaniach⁽²³⁾. W przedstawionym badaniu wykazano, że polipy częściej występowały u kobiet w wieku poniżej 35. roku życia, natomiast u kobiet w wieku co najmniej 40 lat zdiagnozowano jedynie 5 polipów (4,2%). Mięśniaki podśluzówkowe występowały częściej u kobiet w wieku powyżej 30 lat. Zrosty wewnątrzmaciczne również odnotowywano rzadziej u pacjentek po 35. roku życia.

Częstość występowania nieprawidłowości była większa wśród kobiet z niepłodnością pierwotną niż u tych z niepłodnością wtórną (71,8% vs 28,1%; $p = 0,002$). Obserwacja ta nie koreluje z wynikami przedstawionymi przez Ajayi i wsp., którzy wykazali, że patologie występowały częściej w przypadku niepłodności wtórnej⁽²⁴⁾. Może to wy-

nikać z innego rodzaju nieprawidłowości. W analizie autorów najczęstszym rodzajem nieprawidłowości były zrosty wewnątrzmaciczne, podczas gdy w przedstawionym badaniu dominowały polipy. Zrosty wewnątrzmaciczne powstają głównie w wyniku urazu macicy.

W przedstawionym badaniu wykazano, że choć nieprawidłowości wewnątrzmaciczne występowały częściej u pacjentek powyżej 30. roku życia i ze wskaźnikiem BMI >25, to mogą one dotyczyć każdej grupy wiekowej. Istnieje zatem pilne zapotrzebowanie na niedrogą i zarazem skuteczną technikę do oceny jamy macicy. Groszmann i wsp. zaproponowali ultrasonografię przezpochwową i sonohisterografię jako kompleksową metodę do pełnej oceny pacjentki z niepłodnością⁽²⁵⁾.

Główną zaletą przedstawionego badania jest wielkość badanej grupy. Kolejną mocną stroną jest fakt, że odnotowane wyniki oraz ich związki zarówno z wiekiem, jak i wskaźnikiem BMI u kobiet z niewyjaśnioną płodnością nie były jak dotąd zgłaszane w regionie objętym badaniem. Retrospektywny charakter badania stanowi jego główne ograniczenie. Brak jest danych z obserwacji kontrolnej, które pozwoliłyby na ocenę częstości zachodzenia w ciążę w dwóch badanych grupach, tj. z nieprawidłowościami i bez.

Konieczne są dalsze, dobrze zaprojektowane badania prospektywne, dostarczające również danych z obserwacji, które pozwoliłyby ocenić wpływ tych nieprawidłowości na wyniki rozrodcze u kobiet z niewyjaśnioną niepłodnością.

Wnioski

Podsumowując, w badaniu wykazano, że niepodjęrzwane nieprawidłowości wewnątrzmaciczne występują u znacznej liczby kobiet z niewyjaśnioną niepłodnością, w związku z czym we wszystkich przypadkach należy dokonać oceny jamy macicy. Choć częstość występowania tych patologii jest większa w pewnych grupach populacji, mogą one dotyczyć każdej grupy wiekowej i każdego zakresu BMI.

Konflikt interesów

Brak.

Finansowanie

Brak.

Akceptacja etyczna

W badaniu wykorzystano dokumentację medyczną pacjentek podanych SIS. W szpitalu nie funkcjonuje oficjalna komisja etyki, w związku z tym przestrzegano zasad Deklaracji helsińskiej. Zapewniono kodowanie danych i poufność. Uzyskano zgodę kierownika szpitala na przeprowadzenie badania.

Piśmiennictwo

1. Ray A, Shah A, Gudi A, Homburg R: Unexplained infertility: An update and review of practice. *Reprod Biomed Online* 2012; 24: 591–602.
2. Gelbaya TA, Potdar N, Jeve YB, Nardo LG: Definition and epidemiology of unexplained infertility. *Obstet Gynecol Surv* 2014; 69: 109–115.
3. Gunn DD, Bates GW: Evidence-based approach to unexplained infertility: A systematic review. *Fertil Steril* 2016; 105: 1566–1574.
4. Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S: In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (11): CD003357.
5. Bouwmans CA, Lintsen BM, Eijkemans MJ, Habbema JD, Braat DD, Hakkaart L: A detailed cost analysis of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection treatment. *Fertil Steril* 2008; 89: 331–341.
6. Poddar S, Sanyal N, Mukherjee U: Psychological profile of women with infertility: A comparative study. *Ind Psychiatry J* 2014; 23: 117–126.
7. Elsetohy KA, Askalany AH, Hassan M, Dawood Z: Routine office hysteroscopy prior to ICSI vs. ICSI alone in patients with normal transvaginal ultrasound: A randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291: 193–199.
8. Rogers PA, Milne BJ, Trounson AO: A model to show human uterine receptivity and embryo viability following ovarian stimulation for in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1986; 3: 93–98.
9. Bakas P, Hassiakos D, Grigoriadis C, Vlahos N, Liapis A, Gregoriou O: Role of hysteroscopy prior to assisted reproduction techniques. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21: 233–237.
10. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems. *RCOG* 2004.
11. Crosignani PG, Rubin BL: Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments: The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod* 2000; 15: 723–732.
12. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BW, D'Hooghe TM: Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2: CD009461.
13. Shamma FN, Lee G, Gutmann JN, Lavy G: The role of office hysteroscopy in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992; 58: 1237–1239.
14. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsev D, Nagy ZP, Abdelmassih R: Uterine cavity findings and hysteroscopic interventions in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer who repeatedly cannot conceive. *Fertil Steril* 2003; 80: 1371–1375.
15. Hinckley MD, Milki AA: 1000 office-based hysteroscopies prior to in vitro fertilization: Feasibility and findings. *JLS* 2004; 8: 103–107.
16. Brown SE, Coddington CC, Schnorr J, Toner JP, Gibbons W, Oehninger S: Evaluation of outpatient hysteroscopy, saline infusion hysterosonography, and hysterosalpingography in infertile women: A prospective, randomized study. *Fertil Steril* 2000; 74: 1029–1034.
17. Romano F, Cicinelli E, Anastasio PS, Epifani S, Fanelli F, Galantino P: Sonohysterography versus hysteroscopy for diagnosing endometrial abnormalities in fertile women. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 45: 253–260.
18. Shokeir TA, Shalan HM, El-Shafei MM: Significance of endometrial polyps detected hysteroscopically in eumenorrhoeic infertile women. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30: 84–89.
19. Nayak PK, Mahapatra PC, Mallick J, Swain S, Mitra S, Sahoo J: Role of diagnostic hystero-laparoscopy in the evaluation of infertility: A retrospective study of 300 patients. *J Hum Reprod Sci* 2013; 6: 32–34.
20. Evenson KR, Hesketh KR: Studying the complex relationships between physical activity and infertility. *Am J Lifestyle Med* 2016; 10: 232–234.
21. Serhat E, Cogendez E, Selcuk S, Asoglu MR, Arioglu PF, Eren S: Is there a relationship between endometrial polyps and obesity, diabetes mellitus, hypertension? *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290: 937–941.
22. Howe G, Westhoff C, Vessey M, Yeates D: Effects of age, cigarette smoking, and other factors on fertility: Findings in a large prospective study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290: 1697–1700.
23. American Association of Gynecologic Laparoscopists: AAGL practice report: Practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol* 2012; 19: 3–10.
24. Ajayi A, Biobaku O, Ajayi V, Oyetunji I, Aikhuele H, Afolabi BM *et al.*: Detection of intrauterine lesions by hysteroscopy among women with fertility challenges in an In-Vitro Fertilization Center in Lagos, Nigeria. *Crit Care Obst & Gyne* 2015; 1: 1.
25. Groszmann YS, Benacerraf BR: Complete evaluation of anatomy and morphology of the infertile patient in a single visit; the modern infertility pelvic ultrasound examination. *Fertil Steril* 2016; 105: 1381–1393.