



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**IVF BAŞARISIZLIĞI OLAN HASTALARDA SIKLUS
SIRASINDA YAPILAN 3D ULTRASON İLE ENDOMETRİYAL
VOLÜM ÖLÇÜMÜ VE ENDOMETRİYAL VOLÜM
ÖLÇÜMÜNÜN GEBELİK SONUÇLARI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Merve AYDIN ÇETİNKAYA

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Batuhan ÖZMEN**

**ANKARA
2024**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

IVF BAŞARISIZLIĞI OLAN HASTALARDA SIKLUS
SIRASINDA YAPILAN 3D ULTRASON İLE ENDOMETRİYAL
VOLÜM ÖLÇÜMÜ VE ENDOMETRİYAL VOLÜM
ÖLÇÜMÜNÜN GEBELİK SONUÇLARI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Merve AYDIN ÇETİNKAYA

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Batuhan ÖZMEN

ANKARA
2024

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “IVF Başarısızlığı Olan Hastalarda Siklus Sırasında Yapılan 3D Ultrason ile Endometriyal Volüm Ölçümü ve Endometriyal Volüm Ölçümünün Gebelik Sonuçları ile İlişkisi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 18.10.2023 tarihinde, İ09-625-23 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Merve AYDIN ÇETİNKAYA

Tarih:/...../2024

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme konu: 01-Mar-2024 18:25 +03
NUMARA: 2292764277
Kelime Sayısı: 11459
Gönderildi: 2

Tez Merve Aydın Çetinkaya tarafından

| | |
|--------------------------------|---|
| Benzerlik Endeksi %6 | Kaynağa göre Benzerlik Internet Sources: %5 Yayınlar: %2 Öğrenci Ödevleri: %1 |
|--------------------------------|---|



KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

| | |
|--|--|
| Adı, Soyadı : Dr. Merve AYDIN ÇETİNKAYA | Sınav tarihi: 21/03/2024 |
| Anabilim/Bilim Dalı : Kadın Hastalıkları ve Doğum | |
| Tez Danışmanı : Prof. Dr. Batuhan ÖZMEN | |

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

| | | | |
|---|---|--|----------------------------|
| Tezin Başlığı: IVF Başarısızlığı Olan Hastalarda Siklus Sırasında Yapılan 3D Ultrason ile Endometriyal Volüm Ölçümü ve Endometriyal Volüm Ölçümünün Gebelik Sonuçları ile İlişkisi | | | |
| Tezin Niteliği: | <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi | <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi | |
| Kaçıncı tez sınavı olduğu: | <input checked="" type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |

III. KARAR

| | | | |
|---|-------------------------------------|------------------------|--|
| Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne | | | |
| <input type="checkbox"/> Reddine | | | |
| <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği | <input type="checkbox"/> Oy çokluğu | ile karar verilmiştir. | |

IV. AÇIKLAMALAR

| |
|--|
| <i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız</i> |
|--|

Prof. Dr. Murat SÖNMEZER
Jüri Başkanı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Batuhan ÖZMEN
Jüri Üyesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Salih TAŞKIN
Jüri Üyesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecimde bilgi birikimini, tecrübe ve önerilerini benimle paylaşan, sorduğum her soruyu sabırla yanıtlayan ve vaktini ayırmaktan çekinmeyen değerli tez hocam Prof. Dr. Batuhan Özmen'e,

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübeleriyle bana öncü olan, ilgi ve sabrını esirgemeyen, cerrahi nosyonumun oluşmasında büyük katkıları olan saygıdeğer Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ruşen Aytaç'a, çok değerli hocam Prof. Dr. Salih Taşkın'a, Doç. Dr. Yavuz Emre Şükür abime, Doç. Dr. Gülşah Aynaoglu Yıldız ablama verdikleri emekler için sonsuz teşekkür ederim.

Klinikte birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı saydığım Ana Bilim Dalımızdaki hocalarım Prof. Dr. Fulya Dökmeçi, Prof. Dr. Bülent Berker, Prof. Dr. Murat Sönmezer, Prof. Dr. Cem Atabekoğlu, Prof. Dr. Esra Çetinkaya, Doç. Dr. Murat Seval'e, tüm uzman abi ve ablalarım, asistan arkadaşlarıma, hemşire ve sağlık personellerine,

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalıştığım, üzerimde büyük emeği olan, her sorumuza ve sorunumuza çözüm bulan, yaptırdığı vakalarla cerrahi tecrübesini bizimle paylaşmaktan çekinmeyen, kliniğimizin olmazsa olmazı Uzm. Dr. Bulut Varlı abime,

Asistanlık ve tez sürecindeki zor ve güzel zamanlarımla ortağı, canım eşkıdemim Ömer Faruk Ak'a, sorduğum her soru ve istediğim her yardıma en hızlı şekilde dönüş yapan çalışma arkadaşım N. Berk Kaplan'a,

Hayat boyu her anımda yanımda olan, zorlu uzmanlık sürecimde de desteğini hiçbir zaman esirgemeyen yol arkadaşlarım canım annem Ayşe Aydın, biricik kardeşim Abdurrahim Aydın ve canım ablam Tuba Aydın'a, her kararında beni destekleyen ve yanımda olan eşim Onur Çetinkaya'ya ve istediğim her şeyi başarabileceğimi düşünüp beni her durumda motive eden can dostum Zeynep Kaptan'a teşekkür ederim. İyi ki varsınız. Ve son olarak bu mesleği seçmemdeki en önemli faktör olan canım babam, yanımda olmasan da her zaman kalbimdesin. Bu tez en çok da senin için.

Dr. Merve AYDIN ÇETİNKAYA

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|----------|
| Etik Beyan | ii |
| Özgünlük Raporu | iii |
| Kabul Onay Sayfası | iv |
| Önsöz | v |
| İçindekiler | vi |
| Kısaltmalar | viii |
| Şekiller Dizini | ix |
| Tablolar Dizini | x |
| | |
| 1. ÖZET | 1 |
| 2. ABSTRACT | 3 |
| 3. GİRİŞ VE AMAÇ | 5 |
| 4. GENEL BİLGİLER | 8 |
| 4.1. İnfertilite | 8 |
| 4.1.1. İnfertilite Nedenleri | 9 |
| 4.1.2. İnfertilitenin Etyolojisi | 9 |
| 4.1.3. İnfertilite Değerlendirmesinin Zamanı | 9 |
| 4.1.4. İnfertilitenin Değerlendirilmesi | 10 |
| 4.1.4.1. Kadın İnfertilitesi | 11 |
| 4.1.4.1.1. Ovulatuvar Bozukluklar | 11 |
| 4.1.4.1.2. Oosit Yaşlanması | 12 |
| 4.1.4.1.3. Over Kistleri | 14 |
| 4.1.4.1.4. Fallop Tüpü Bozuklukları | 14 |
| 4.1.4.1.5. Uterus | 14 |
| 4.1.4.1.6. İntrauterin Adezyon (Asherman) | 15 |
| 4.1.4.1.7. Luteal Faz Defekti | 15 |
| 4.1.4.1.8. Endometriyozis | 16 |
| 4.1.4.1.9. Servikal Faktörler | 16 |
| 4.1.4.1.10. Kalıtsal Trombofili | 16 |
| 4.1.4.1.11. İmmün Faktörler | 16 |
| 4.1.4.1.12. Genetik Nedenler | 17 |
| 4.1.4.2. Erkek İnfertilitesi | 17 |
| 4.2. İn Vitro Fertilizasyon | 23 |
| 4.3. 3D Ultrasonografi | 28 |

| | |
|---------------------------|-----------|
| 4.4. Histeroskopi | 30 |
| 5. GEREÇ VE YÖNTEM | 40 |
| 5.1. İstatistiksel Analiz | 42 |
| 5.2. Etik Onay | 43 |
| 6. BULGULAR | 44 |
| 7. TARTIŞMA | 50 |
| 8. SONUÇ | 54 |
| 9. KAYNAKLAR | 55 |



KISALTMALAR

| | |
|--------------|---|
| 2D | : 2 Boyutlu |
| 3D | : 3 Boyutlu |
| AFC | : Antral Folikül Sayımı |
| AMH | : Anti Mülleryan Hormon |
| ASRM | : Amerikan Üreme Tıbbı Derneği |
| CDC | : Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri |
| E2 | : Estradiol |
| ESHRE | : Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği |
| FET | : Dondurulmuş Embriyo Transferi |
| FSH | : Folikül Stimulan Hormon |
| GnRH | : Gonadotropin Salgılayan Hormon |
| HRT | : Hormon Replasman Tedavisi |
| HS | : Histeroskopi |
| HSG | : Histerosalpingografi |
| ICSI | : İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu |
| IHH | : İdiyopatik Hipogonadotropik Hipogonadizm |
| IUI | : İntra Uterin İnseminasyon |
| IVF | : İn Vitro Fertilizasyon |
| Mcg | : Mikrogram |
| N | : Sayı |
| NC | : Doğal Siklus |
| Örn. | : Örneğin |
| PGT | : Preimplantasyon Genetik Test |
| PID | : Pelvik İnflamatuvar Hastalık |
| SHBG | : Seks Hormon Bağlayıcı Globulin |
| Std. | : Standart |
| TGK | : Tekrarlayan Gebelik Kaybı |
| TSH | : Tiroid Stimulan Hormon |
| TVS | : Transvajinal Ultrasonografi |
| USG | : Ultrasonografi |
| VKİ | : Vücut Kitle İndeksi |
| WHO | : Dünya Sağlık Örgütü |
| YÜT | : Yardımcı Üreme Teknikleri |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1: Hasta yaşı ve yumurta veya embriyo kaynağına göre canlı doğumla sonuçlanan embriyo transferlerinin yüzdesi, Amerika Birleşik Devletleri, 2020 | 13 |
| Şekil 2: 3D USG ile endometriyal volüm ölçümü..... | 41 |
| Şekil 3: 3D USG ile endometriyal volüm hesaplanması | 42 |
| Şekil 4: Endometriyal volüm eşik değerinin belirlenmesi için ROC eğrisi..... | 44 |



TABLÖLAR DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1: Ovulatuvar bozukluklara sebep olabilecek durumlar | 12 |
| Tablo 2: Histeroskopi Endikasyonları..... | 31 |
| Tablo 3: Endometriyal volüm değeri ile beta HCG arasındaki ilişki..... | 44 |
| Tablo 4: beta HCG pozitifliğine göre hastaların özelliklerinin karşılaştırılması | 45 |
| Tablo 5: Histeroskopi yapılan ve yapılmayan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması..... | 46 |
| Tablo 6: Histeroskopi yapılan ve yapılmayan hastalarda endometriyal volüm karşılaştırması..... | 47 |
| Tablo 7: Histeroskopi öncesi ve sonrası endometriyal volüm değerleri..... | 47 |
| Tablo 8: Histeroskopi yapılan hastalarda histeroskopi sonrası endometriyal volüm değişimi | 48 |
| Tablo 9: Histeroskopi yapılan ve yapılmayan hastalarda beta HCG pozitifliğinin karşılaştırılması..... | 48 |
| Tablo 10: Histeroskopi yapılan ve yapılmayan hastalarda implantasyon oranlarının karşılaştırılması..... | 49 |
| Tablo 11: Histeroskopi yapılan ve yapılmayan hastalarda gebelik sonuçlarının karşılaştırılması..... | 49 |

1. ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada IVF (İn Vitro Fertilizasyon) başarısızlığı olan, FET (Dondurulmuş Embriyo Transferi) siklusu yapılacak hastalarda 3D (3 Boyutlu) ultrason ile endometriyal hacim ölçümü yaparak, endometriyal hacim için gebelik oluşumunu öngörmeye olanak sağlayacak güvenilir bir eşik değeri bulmayı amaçladık. Aynı zamanda histeroskopi yapılan hastalarda histeroskopi sonrası endometriyal volüm değişiminin gebelik sonuçlarıyla ilişkisini incelemeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Sağlığı Teşhis Tedavi Uygulama Merkezi'nde 2022-2023 yılları arasında yapılan bu retrospektif çalışmada, IVF başarısızlığı olan, 3D ultrason ile endometriyal hacim ölçümü yapılan hastaların verileri gözden geçirildi. Hastalardan bir kısmına histeroskopi yapılmışken bir kısmına yapılmamıştı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; daha önce en az 2 IVF başarısızlığı olan, dondurulmuş embriyo transferi yapılacak olan, 20-43 yaş arasındaki kadınlardı. Uterusta miyomu olan veya diğer uterus anormallikleri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamızda primer sonuç embriyo transferi sonrası 12. günde bakılan beta HCG değeri pozitifliği ve canlı doğum oranlarını inceleyerek endometriyal hacim için gebelik oluşumunu öngörmeye olanak sağlayacak güvenilir bir eşik değer bulmak olarak belirlendi. İkincil sonuç olarak histeroskopi yapılan ve yapılmayan hastalardaki endometriyal hacim değişimi ve bu değişimin gebelik sonucuna etkisi değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 94 hasta dahil edildi. Bu hastaların kümülatif gebelik sonuçlarına bakıldığında 66'sında gebelik elde edilirken 28'inde gebelik elde edilemediği görüldü. Gebelik elde edilen hastaların endometriyal volüm ortalaması 4,86 ml iken gebelik elde edilemeyen hastalarda ortalama endometriyal volüm değeri 5,22 ml bulunmuştur. Histeroskopi yapılan hastalarda histeroskopi öncesi ortalama endometrial volüm 4,5 ml iken histeroskopi sonrası ortalama endometriyal volüm 5,68 ml ölçülmüştür. Histeroskopi sonrası ortalama endometriyal volüm değişimi 1,17 ml bulunmuştur (%95 CI 0,987-1,360, $p<0,001$). Histeroskopi yapılan hastalarda kümülatif gebelik oranı %65, canlı doğum oranı %50 iken histeroskopi yapılmayanlarda kümülatif gebelik oranı %74,1, canlı doğum oranı %55,5 bulunmuştur.

Gebeliğe etki eden faktörlerin analizi yapıldığında yaş, infertilite süresi ve transfer edilen embriyo gününün gebeliği anlamlı olarak etkilediği gösterilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda 3D ultrason ile ölçülen endometriyal hacim değerlerinde gebelik ve canlı doğum oranlarını öngörebilmek için bir eşik değer bulamadık. Gebelik elde edilen hastalarla gebelik elde edilemeyen hastaların 3D ultrason ile ölçülen endometriyal hacim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlemedik. Çalışmamızda ikincil sonuç olarak histeroskopi yapılan hastalarda histeroskopi sonrası endometriyal volüm artışı anlamlı olsa da, endometriyal volümdeki bu değişimin gebelik ve canlı doğum sonuçlarına etki etmediği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: 3D ultrasonografi, endometriyal hacim, histeroskopi, infertilite, in vitro fertilizasyon, FET

2. ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to find a reliable threshold value by utilizing 3D ultrasound to measure endometrial volume in patients with a history of IVF failure and undergoing Frozen Embryo Transfer (FET) cycles, with the goal of predicting pregnancy outcomes. We also aimed to examine the relationship between endometrial volume change after hysteroscopy and pregnancy outcomes in patients undergoing hysteroscopy.

Materials and Methods: In this retrospective study conducted at Ankara University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Reproductive Health Diagnosis and Treatment Application Center between 2022 and 2023, data of patients with previous IVF failures who underwent 3D ultrasound measurement of endometrial volume were reviewed. Some patients underwent hysteroscopy, while others did not. Inclusion criteria involved a history of at least 2 IVF failures, planned frozen embryo transfer, and age between 20-43 years. Patients with uterine fibroids or other uterine abnormalities were excluded.

The primary outcome of the study was determined by analyzing beta HCG positivity on the 12th day after embryo transfer and live birth rates, aiming to identify a reliable threshold value for predicting pregnancy outcomes based on endometrial volume. As a secondary outcome, we evaluated the changes in endometrial volume in patients who underwent hysteroscopy and analyzed the effect of changes in endometrial volume on pregnancy in patients who underwent hysteroscopy compared to those who did not undergo hysteroscopy.

Results: A total of 94 patients were included in the study. Pregnancy was achieved in a cumulative total of 66 patients, while pregnancy could not be achieved in 28 patients. The mean endometrial volume was 4,86 ml in patients with beta HCG positivity, while the mean endometrial volume was 5.22 ml in those who could not have a pregnancy. In patients who underwent hysteroscopy, the mean endometrial volume before hysteroscopy was 4.5 ml, while the mean endometrial volume after hysteroscopy was 5.68 ml. The mean endometrial volume change after hysteroscopy was 1.17 ml (95% CI 0.987-1.360, $p < 0.001$). The cumulative pregnancy rate was 65% and live birth rate was 50% in patients who underwent hysteroscopy, while the pregnancy rate was 74.1% and live birth rate was 55,5% in those who did not undergo hysteroscopy.

When the factors affecting pregnancy were analyzed, it was shown that age, duration of infertility and day of embryo transfer significantly affected pregnancy.

Conclusion: In our study, it was shown that endometrial volume examined with 3D ultrasound did not make a difference in terms of beta HCG positivity and live birth rates. In addition, there was no statistically significant difference in pregnancy outcomes in patients in whom hysteroscopy was performed to expand the endometrial volume compared to patients in whom hysteroscopy was not performed.

Keywords: 3D ultrasonography, endometrial volume, hysteroscopy, infertility, in vitro fertilization, FET



3. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan çiftlerde, kadın yaşı 35' in altındaysa en az bir yıl, 35'in üstündeyse 6 ay düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır (1). ESHRE ve CDC 'nin son verilerine göre her 6 çiftten 1'i üreme çağı boyunca en az bir kez infertilite yaşar ve dünyadaki çiftlerin en az %10'u infertildir (2).

İnfertilite tedavisi için ovülasyon indüksiyonu; intrauterin inseminasyon (IUI) ve in-vitro fertilizasyon (IVF) mevcut olan tedavi yöntemleridir.

IVF'in kullanılmaya başlanmasından otuz yıl sonra, döngü başına devam eden gebelik oranları %8,6 ila 46,2 arasında değişmektedir. Bu göreceli olarak sınırlı başarı oranları ile IVF'in ilgili riskleri ve maliyetleri göz önüne alındığında, gebeliğin ortaya çıkmasını öngören faktörlere ilişkin bilgi çok önemlidir. Anne yaşının başarılı IVF sonucu için son derece önemli bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (3). İyi embriyo kalitesi de IVF sonrası gebe kalma şansı ile pozitif olarak ilişkilidir (4). Ayrıca endometriyal patern, subendometriyal kan akışı ve endometriyal kalınlık gibi endometriyal özellikler de gebelik sonuçlarıyla ilişkili prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (5).

Endometriyal kalınlık transvajinal ultrasonografi (TVS) ile kolaylıkla ölçülebilir. İnce endometriyumun daha düşük IVF başarı oranlarıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Şu anda endometriyal kalınlık ve IVF sonuçları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bazı çalışmalar endometriyal kalınlığın ince olmasının infertilite tedavisi sonrası gebelik oranlarını olumsuz etkilediğini öne sürerken (6), bunu desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (7).

Tüm bunlara rağmen endometriyal kalınlık değerlendirmesi infertilite tedavisi sırasında standart izlemin bir parçası haline gelmiştir. Bu nedenle klinisyenler, taze IVF siklusuna devam etme ya da sonraki sikluslarda doğal koşullar altında geliştirilen bir endometriyum ile potansiyel olarak daha iyi gebe kalma şansı için embriyoları dondurma seçenekleriyle karşı karşıya kalabilirler.

2D ultrasonografi ile ölçülen endometriyal kalınlığın bir karşılığı olarak 3D ultrasonografide endometriyal volüm ölçümünün gebelik sonuçlarını öngörmedeki etkisini retrospektif olarak incelemek için bu araştırmayı yürütmeye karar verdik.

Üç boyutlu ultrasonografinin iki boyutlu ultrasonografiye kıyasla anatomi ve patolojiyi çok düzlemli ve yüzey işlemeli görüntülerle değerlendirme yeteneği doktorlara önemli klinik bilgi sağlar. Hacim verileri, görüntünün döndürülmesi, dilimlenmesi ve diğer ortogonal dilimlere referans verilmesi yoluyla uzayda belirli bir noktanın birçok farklı açıdan değerlendirilmesine olanak tanır. Ayrıca, geleneksel yöntemlerle elde edilemeyen derinlik, eğrilik ve yüzey görüntülerini gösteren yeni hacim oluşturma ekranlarına olanak tanır (8).

Transvajinal 3D ultrasonografi, pelvik organların doğru bir şekilde incelenmesine ve hacimlerinin ölçülmesine olanak tanır. Endometriyal kavitenin (miyomlar, polipler ve diğer uterin anomaliler) tam olarak görüntülenmesi 3D ultrasonografi ile elde edilebilir. 3D ultrasonografinin ortaya çıkmasıyla, güvenilir hacim hesaplamaları yapmak ve bunları YÜT (Yardımcı Üreme Teknikleri) sonrası gebelik oranları için öngörücü parametreler olarak kullanmak mümkündür (9).

Zollner ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada, IVF veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) uygulanan kadınlarda klinik gebelik oranlarını belirlemek için embriyo transferi gününde 3D ultrasonografi ile ölçülen endometriyal hacmin öngörü değerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ek olarak, IVF sonucunun tahmininde 3 boyutlu olarak değerlendirilen endometriyal hacim, geleneksel 2 boyutlu ultrasonografi ile ölçülen endometriyum kalınlığı ile karşılaştırılmıştır. Endometriyal kalınlık ve 3 boyutlu hacim, embriyo transferinden hemen önce ölçülmüştür. Kadınlar iki gruba ayrılmıştır (endometriyal hacim <2 mL ve ≥ 2 mL). Endometriyal hacmi <2 mL olan hastalarda gebelik oranı, hacmi ≥ 2 mL olanlara göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. (%10'a karşı %31.5 $p=0,004$) (9).

Raga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bir in vitro fertilizasyon programında embriyo transferi sırasında üç boyutlu (3D) ultrason ile endometriyal hacim hakkında kantitatif veriler elde etmek ve bunun endometriyal reseptiviteyi öngörmedeki yerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Döngüler ($n = 72$) endometriyal hacme göre sınıflandırılmıştır: grup A <2 ml, grup B 2-4 ml ve grup C >4 ml. Grupların karşılaştırılması, endometriyal hacmi <2 ml olan hasta grubunda gebelik ve implantasyon oranlarının anlamlı derecede düşük olduğunu ($P < 0.05$) göstermiştir. Ayrıca endometriyal hacim <1 ml olduğunda gebelik elde edilememiştir. 3D

transvajinal ultrasonografi ile endometriyal hacmin, endometriyal reseptiviteyi tahmin etmede yeni bir objektif parametre olabileceği sonucuna varılmıştır (10).

Bizim alışmamızda en az iki IVF başarısızlığı olan, FET yapılacak hastalarda siklus sürecinde yapılan 3D ultrasonografi ile endometriyal volüm ölçümü ve bu volümlerin gebelik sonuçlarıyla ilişkisi incelenmiştir. Ayrıca hastalardan histeroskopi yapılan ve yapılmayanların endometriyal volüm değerleri karşılaştırılarak histeroskopi ile endometriyal volümün değiştirilmesinin gebelik sonuçları açısından anlamlı olup olmadığı incelenmiştir. Bu çalışmada gebeliğin öngörülmesinde endometriyal volüm için bir eşik değer bulmak amaçlanmıştır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. İnfertilite

İnfertilite, Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) tarafından “aşağıdaki maddelerden herhangi biriyle açıklanabilecek bir hastalık veya durum” olarak tanımlanmıştır(11):

- Hastanın yaşına, muayene bulgularına, tanı testlerine, tıbbi, cinsel ve üreme geçmişine veya bu faktörlerden birkaçının birlikteliğine bağlı olarak sağlıklı bir gebelik elde edilememesi
- Başarılı bir gebelik elde etmek için erkek/kadın veya her ikisine birden tıbbi müdahale gerekliliği (donör gametlerinin veya donör embriyolarının kullanımı dahil)
- Düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye giren, tespit edilmiş bir üreme bozukluğu olmayan çiftlerde, kadın 35 yaşın altında ise bir yıl, 35 yaşın üstünde ise 6 ay sonunda gebelik elde edilememesi

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1990 ile 2021 yılları arasında elde edilen verilere göre, yaklaşık 6 yetişkin bireyden 1'i yaşamı boyunca en az bir kez infertilite yaşamıştır(12).

İnfertilite prevalansı, yüksek gelirli ülkelerde yaşayan bireyler için yüzde 17,8, düşük veya orta gelirli ülkelerdeki bireyler içinse yüzde 16,5 olarak tahmin edilmektedir.

İnfertilite sıklığı genellikle kadın yaşının artmasıyla doğru orantı göstermektedir. 2016 Küresel Hastalık Yüklü Araştırması sonucunda toplanan verilere göre 20-24 yaş aralığındaki kadınlar en düşük infertilite oranına (yaklaşık yüzde 3) sahipken, 35-39 yaş aralığındaki kadınlar ise en yüksek infertilite oranına (yaklaşık yüzde 5,5) sahiptir(13).

Kadınlarda, tüm yaş gruplarında, nullipar (doğum yapmamış) kadınların infertil olma ihtimalleri daha önce gebelik yaşamış olan kadınlara kıyasla daha yüksektir. ABD Ulusal Aile Gelişimi Araştırması'nda toplanan verilerin sonuç analizinde, daha önce doğum yapmamış kadınların infertilite prevalansı, multipar (doğurgan) kadınlarla kıyaslandığında iki kattan daha fazla bulunmuştur (yüzde 13'e karşı yüzde 6)(14). 35-39 yaş aralığındaki nullipar kadınlarda infertilite prevalansı, multipar kadınlara kıyasla yaklaşık dört kat daha fazladır (yüzde 27,2'ye karşılık yüzde 7).

Sağlık hizmetine erişim, jinekolojik enfeksiyon ve hastalıkların daha iyi taranması ve tedavi edilmesine olanak sağladığı için, infertilite prevalansının azalmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir(14).

4.1.1. İnfertilite Nedenleri

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün infertilite ile ilgili yaptığı çok fazla çalışma mevcuttur. Bunlardan birisi İnfertilite Teşhisi ve Tedavisi adlı çalışmadır. Bu çalışma 8500 infertil çift üzerinde gerçekleştirilmiştir ve çalışmada infertiliteye sebep olan tıbbi durumların belirlenmesi amaçlanmıştır(15). Çalışmanın sonuçlarında gelişmiş ülkelerde infertilitenin en büyük yüzdesi kadınlara ait (yüzde 37) bulunmuştur. Erkekler için oran yüzde 8 olarak hesaplanmıştır. Hem erkek hem kadın faktörünün eşlik ettiği hastalar ise yüzde 35 olarak raporlanmıştır. Çiftlerin yüzde beşinde açıklanamayan infertilitenin mevcut olduğu ve çalışma yürütüldüğü sırada bu çiftlerin yüzde 15'inin gebe kaldığı belirtilmiştir. Bu çalışmada infertilitenin başlangıç sebebinin kadın nedenli infertilite olduğunun düşünülmesinin doğru olmadığı gösterilmiştir.

4.1.2. İnfertilitenin Etyolojisi

Populasyona dayalı bir çalışmaya göre infertilite nedenleri incelendiğinde yüzde 26'sının erkek faktörüne, yüzde 41'inin kadın faktörüne bağlı olduğu raporlanmıştır. Kadın faktörü incelendiğinde yüzde 21'inin ovulatuvar bozukluklara, yüzde 14'ünün tubal faktörlere, yüzde 6'sının endometriyozise bağlı olduğu görülmüştür. Açıklanamayan faktörün yüzde 28, koitus sorunlarının yüzde 6, servikal nedenlerin de yüzde 3 oranında infertiliteye neden olduğu raporlanmıştır(16).

Bazı çiftlerde bu infertilite nedenlerinden birkaçının bir arada bulunması nedeniyle bu çalışmada infertilite nedenlerinin toplamının yüzde 100'den fazla olduğuna dikkat edilmelidir. Bu faktörlerin sıklığı, infertilitenin primer veya sekonder olmasından bağımsızdır ve gelişmiş ülkelerde son 25 yılda bu yüzdelerde büyük bir değişiklik olmamıştır(17).

4.1.3. İnfertilite Değerlendirmesinin Zamanı

Uzmanlara göre infertil çiftin değerlendirmeye alınması için düzenli ve korunmasız bir şekilde 12 ay boyunca gebelik elde edilememiş olması gerekmektedir. Ancak 35 yaş ve üzeri kadınlarda daha erken ileri değerlendirmeye geçilmesi tavsiye edilmektedir(18).

İnfertilite değerlendirmesinde kadının hikayesinde geçirilmiş yumurtalık cerrahisi, endometriyozis veya uterin/tubal hastalık şüphesi, kemoterapötik ajanlar gibi sitotoksik ilaçlara veya pelvik radyasyona maruziyet, otoimmün hastalık, immunsupresyon, sigara içimi, ailede erken menapoz veya erken yumurtalık yetmezliği gibi düşük over rezervi olabileceğine dair işaretler varsa ileri incelemelere en hızlı şekilde başlanmalıdır (19).

Erkek partner için de hikayesinde geçirilmiş testis travması, erişkin dönemde geçirilmiş kabakulak, erektil disfonksiyon veya başka cinsel işlev bozukluğu, kemoterapi veya radyoterapi maruziyeti olması durumlarında infertilite değerlendirmesine erken dönemde başlanmalıdır.

Bu risk faktörlerinden herhangi birine sahip olmayan 12 aydan daha kısa süre içerisinde infertilite değerlendirmesi için başvuran çiftlere doğru zamanlı cinsel ilişkinin öğretilmesi ve en az 12 ay beklemeleri tavsiye edilmelidir. Aynı zamanda bu çiftlere sigara ve alkolden uzak durmak, aşırı kafein tüketiminden kaçınmak, uygun vücut kitle indeksine sahip olmak gibi doğurganlığı artıracak yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir.

4.1.4. İnfertilitenin Değerlendirilmesi

İnfertil çiftin değerlendirilmesinde ayrıntılı hikâye alma ve çiftleri tam bir fizik muayeneden geçirme şarttır. Her iki partner eş zamanlı olarak değerlendirilmelidir(19). Hem primer hem sekonder infertilitede ileri değerlendirme için aynı basamaklar kullanılmalıdır.

İnfertilitesi olan çiftlerin değerlendirilmesinde birinci basamakta istenecek testler şunlardır:

- Erkek faktör açısından inceleme yapabilmek için semen analizi
- Menstrüasyon düzeni, ovulasyon öncesi idrarda luteinize edici hormon artışının incelenmesi ve/veya ovulasyonu değerlendirmek için luteal fazdaki progesteron düzeyinin görülmesi
- Tubaların ve uterin kavitenin değerlendirilmesi için histerosalpingografi
- Adetin 3. Gününde over rezervini değerlendirmek amacıyla serum folikül uyarıcı hormon (FSH) ve estradiol (E2) düzeyinin görülmesi, AMH seviyesine bakılması ve AFC yapılması
- Tiroid uyarıcı hormon (TSH)
- Prolaktin

Bazı seçilmiş çiftlerde yukarda bahsedilen testlere ek olarak şu testler de istenebilir:

- Uterusta olabilecek miyomları, polipleri veya adenomyozisi ve overdeki kistleri incelemek için pelvik ultrasonografi
- Endometriyozis veya başka pelvik patoloji şüphesinde laparoskopi

4.1.4.1. Kadın İnfertilitesi

WHO'nun yaptığı bir araştırmada, infertilitenin en büyük yüzdesinin kadın kaynaklı olduğu görülmüştür (yüzde 37). Bunu yüzde 35 ile kadın ve erkek kaynaklı infertilitenin bir arada olduğu hastalar izlemiştir. Yüzde 8 hastada ise erkek nedeni mevcuttur(15). Geri kalan çiftlerde açıklanamayan infertilite mevcuttur. Açıklanamayan infertil grubundaki hastaların bir kısmında çalışma sırasında kendiliğinden gebelik elde edildiği görülmüştür.

Kadın infertilitesinin etyolojisinde bulunan en yaygın faktörler incelendiğinde ilk sırada yüzde 25 ile ovulatuvar bozukluklar gelir. Bunu yüzde 15 ile endometriyozis takip eder. Pelvik adezyonlar yüzde 12 oranında infertilite nedenidir. Tubal tıkanıklık yüzde 11 oranında etkilidir. Tubal tıkanıklık dışındaki diğer tubal faktörler yüzde 11 oranında etkilidir. Kadın infertilitesinin yüzde 7 nedeni de hiperprolaktinemidir.

İleri yaş kadınlarda infertilite yüzdesi artmaktadır. Buna sebep olarak ilerleyen yaşla birlikte kadınlarda leiomyom, adenomyozis, tubal hastalık ve endometriyozis gibi durumların görülme ihtimalinin artması gösterilebilir. Ayrıca ileri yaş kadınlarda düzenli cinsel ilişkinin azaldığı bilinmektedir. Buna bağlı olarak da doğurganlığın kötü yönde etkileneceği düşünülmektedir.

4.1.4.1.1. Ovulatuvar Bozukluklar

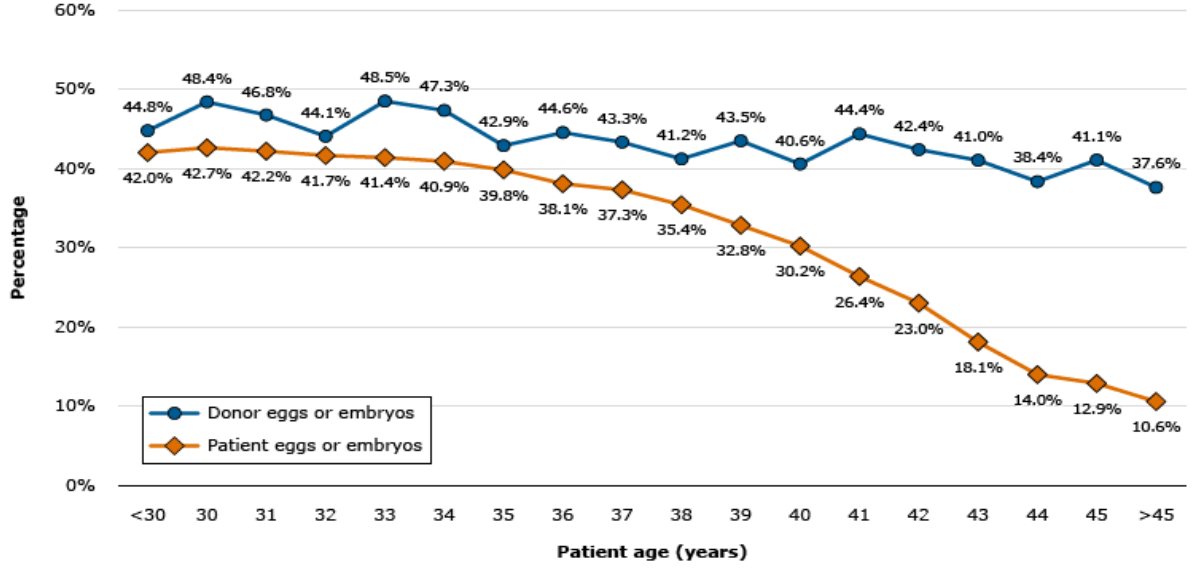
Yumurtlamanın düzenli olmaması ve normalden az olması (oligoovülasyon) veya hiç olmaması (anovülasyon) kadın infertilitesindeki over kaynaklı problemlerin en önemlisidir. Bir kadın her ay düzenli adet oluyorsa ve meme hassasiyeti, şişkinlik, ağrılı adet dönemi (dismenore) gibi premenstrüel şikayetleri varsa o kadının ovulatuvar olduğu söylenebilir. Adetler ve premenstrüel şikayetler düzensizse veya yoksa oligoovülasyon veya anovülasyonla ilişkili bir durum veya gebelik mevcuttur. Buna sebep olabilecek nedenler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

Tablo 1: Ovulatuvar bozukluklara sebep olabilecek durumlar

| Primer Hipotalamo-Hipofizier Disfonksiyon |
|---|
| Menarş veya perimenapozal dönem |
| Yoğun egzersiz |
| Yeme bozuklukları |
| Stres |
| İdiopatik hipogonadotropik hipogonadizm |
| Hiperprolaktinemi |
| Laktasyon |
| Pitüiter adenom veya diğer pitüiter tümörler |
| Kallman sendromu |
| Hipotalamus veya hipofiz bezinde travma, tümör, radyasyon |
| Sheehan sendromu |
| Boş sella sendromu |
| Otoimmün hastalık (Lenfositik hipofizit) |
| Diğer bozukluklar |
| Polikistik over sendromu |
| Hipertiroidizm veya hipotiroidizm |
| Adrenal veya overyan hormon salgılayan tümörler |
| Kronik karaciğer veya böbrek hastalığı |
| Cushing hastalığı |
| Konjenital adrenal hiperplazi |
| Prematür overyan yetmezlik |
| Turner sendromu |
| Androjen insensitivite sendromu |
| İlaçlar |
| Östrojen-progestin içerikli kontraseptifler |
| Progestinler |
| Antidepresan veya antipsikotikler |
| Kortikosteroidler |
| Kemoterapötik ajanlar |

4.1.4.1.2. Oosit Yaşlanması

Yaş, kadın infertilitesini etkileyen en önemli faktörlerdendir (Şekil 1). İlerleyen yaşla birlikte mevcut oositlerin hem sayısı hem de kalitesi azalacağından doğurganlık da azalmaktadır.



Şekil 1: Hasta yaşı ve yumurta veya embriyo kaynağına göre canlı doğumla sonuçlanan embriyo transferlerinin yüzdesi, Amerika Birleşik Devletleri, 2020 (20)

Yukarıdaki şekil, 2020 yılında başlatılan ve bir veya daha fazla bebeğin canlı doğumuyla sonuçlanan embriyo transfer döngülerinin hasta yaşı ve yumurta veya embriyo kaynağına göre yüzdesini göstermektedir.

Hastaların kendi yumurtaları veya embriyolarının kullanıldığı embriyo transfer sikluslarında canlı doğumla sonuçlanan siklusların yüzdesi kadın yaşının artmasıyla ters orantılı olarak azalmıştır.

Buna karşılık, donörlerden alınan yumurtalar veya embriyolar kullanılarak yapılan embriyo transfer döngülerinde canlı doğum oranı daha yüksek bulunmuştur. Buna sebep olarak da yumurta donörlerinin genellikle 20’li yaşlarında veya 30’lu yaşların başında olması ve genç yaşlarından ötürü yumurta sayı ve kalitesinin daha iyi olması gösterilmiştir.

Gebeliğin erken dönemlerinde overdeki folikül sayısı 6-7 milyon kadardır. Bu sayı doğumda 1-2 milyon foliküle, puberte başlangıcında da 300.000 foliküle kadar azalmaktadır(21). Otuzlu yaşlardan sonra bu folikül kaybı daha da hızlanır(22). Bununla birlikte sigara, radyoterapi, kemoterapi ve otoimmün hastalık gibi durumlar da folikül kaybını hızlandırmaktadır(23). İleri yaştaki kadınlar kalan terminal folikülleri ile yumurtlamaya devam edebilirler ancak kalan oositlerin kalitesiz olması nedeniyle infertilite sorunu yaşayabilirler.

İleri yaştaki oosit kalitesindeki azalmanın mayozdaki ayrılmamadaki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir. Oosit kalitesindeki azalmanın aynı zamanda fetal yaşam boyunca oluşan

germ hücrelerinin farklılıklarına, kadının hayat boyunca germ hücrelerinde oluşan hasara veya oositi çevreleyen granüloza hücrelerinin kalitesindeki değişikliklere de bağlı olduğu düşünülmektedir(24).

4.1.4.1.3. Over Kistleri

Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler küçük (3-6 cm) over kistlerinin infertilitedeki rolünün belirsiz olduğunu düşündürmektedir. Bu kistlerin cerrahi olarak çıkarılmasının yumurtalık rezervine kistin kendisinden daha fazla zarar verdiği düşünülmektedir(25). Bu veriler daha çok endometriyoma cerrahisi geçiren hastalardan elde edilmiştir.

4.1.4.1.4. Fallop Tüpü Bozuklukları

Tubal hastalık ve pelvik bölgedeki adezyonlar yumurta ile spermin transportunu bozarak döllemeyi engeller. Tubal nedenlere bağlı infertilitenin en sık nedeni klamidya ve gonore gibi mikroorganizmaların sebep olduğu geçirilmiş PID'dir. Tubal transportu engelleyen diğer sebepler şiddetli endometriyozis, geçirilmiş batin içi cerrahi veya PID dışındaki enfeksiyonlardan sonra oluşan yapışıklıklar, pelvik tüberkülozdur. Tubadaki proksimal tıkanıklık gerçek bir anatomik tıkanıklık değil fonksiyonel tıkanıklıktır(26). Proksimal tıkanmalar genelde mukus/epitel döküntüsü kaynaklıdır veya tubadaki ostiumun spazmına bağlı olarak görülür.

Distal tubal tıkanıklığı olan kadınlarda hidrosalpenks gelişebilir ve bu durum in vitro fertilizasyonun (IVF) başarısını düşürür. Hidrosalpenks durumunda sperm geçişi engellenmiş olur. Aynı zamanda tubal içeriğin de peritona geçmek yerine uterin kaviteye retrograd dönüşüne neden olur. Bu da embriyo implantasyonu için ideal yerin bozulmasına sebep olur. Tüm bu durumların doğurganlığı azalttığı düşünülmektedir. Bu nedenlerle hidrosalpenks durumundaki tüplerin çıkarılması tüp bebek başarısını artırır.

4.1.4.1.5. Uterus

Sağlıklı bir gebelik için olmazsa olmaz şartlardan birisi başarılı bir implantasyon sürecidir. İmplantasyon başarısını yükselten en önemli faktör de endometriyal reseptivitedir. Mekanik olarak bozulan endometriyum veya azalmış endometriyal reseptiviteye bağlı olarak implantasyonun bozulması, uterusu bağlı infertilitenin temel nedenini oluşturur.

Uterus miyomları sık olarak görülürler. İyi huyludurlar. Yapılan çalışmaların sonuçlarında çelişkiler olsa da, genel görüş submukozal veya intrakaviter miyomların gebelik ve implantasyon oranlarını azalttığı yönündedir. Bu miyomların cerrahi eksizyonundan sonra gebelik oranlarının iyileştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur(27). Buna rağmen miyomların tedavisiz takibinin veya cerrahi eksizyonunun canlı doğum üzerindeki etkisi net değildir.

Uterus anormalliklerinin bazılarının normal implantasyon oluşumunu bozarak infertiliteye sebep olduğu bilinmektedir. Mülleryan anomaliler TGK ile ilişkilidir. Bunlar arasından en korkulunu septat uterusdur. Bu anomali en kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olan mülleryan anomalidir(28). Uterusa bağlı diğer yapısal anormallikler arasında endometriyal polipler ve geçirilmiş küretaja bağlı yapışıklıklar (sineşi) yer alır. Ancak yapılan çalışmalarda bu uterus anormalliklerinin infertiliteye sebep olabileceğine dair net bir ilişki kurulamamıştır.

4.1.4.1.6. İntrauterin Adezyon (Asherman)

İntrauterin adezyonu olan kadınlarda %7-40 oranında infertilite olduğu raporlanmıştır (29). İnfertilite değerlendirmesinin bir parçası olarak yapılan HSG veya histereskopi ile tanısı konur. İntrauterin adezyonların sperm ilerlemesine izin vermeyerek (30) veya endometriyumun hasarlanmasına bağlı olarak blastokist implantasyonunu önleyerek (31) infertiliteye neden olduğu düşünülmektedir.

4.1.4.1.7. Luteal Faz Defekti

Luteal fazdaki bozukluklar progesteronun yetersiz üretiminden kaynaklıdır. Progesteronun yetersiz üretimi bir korpus luteum anomalisidir. Korpus luteum anormalliği durumunda progesteronun yetersiz üretimine bağlı olarak başarılı bir implantasyon için olması gereken endometriyumun hazırlık süreci önlenmiş olur. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği'nin 2015 tarihli komitesinde korpus luteum kaynaklı progesteronun başarılı bir implantasyon süreci ve erken dönemdeki embriyonik gelişim için kilit bir rolü olduğunu ancak bu kilit rolüne rağmen tek başına infertiliteye neden olabileceği sonucuna varılamayacağı söylenmiştir. Luteal faz defekti için ortak bir tanım, tespiti için bir tanısal test veya varlığında verilebilecek bir tedavi yoktur(31).

4.1.4.1.8. Endometriyozis

Endometrium dokusunun uterus dışında herhangi bir yerde bulunması endometriyozis olarak tanımlanmaktadır. Endometriyozisin prevalansı üreme çağındaki kadınlarda %10 ila 15'dir. Endometriyozisli kadınların % 30 ila 50'sinin infertil olduğu düşünülmektedir(32). İnfertilitesi olan kadınların %25 ila 50'sinde eş zamanlı endometriyozis olduğu tahmin edilmektedir(33). Endometriyozisli kadınlarda infertiliteye neden olabilecek mekanizmalar arasında pelvik yapışıklıklara bağlı olarak normal anatominin bozulması, endometriyomanın kendisine veya endometriyoma nedenli cerrahi rezeksiyona bağlı olarak over dokusunun hasarlanarak over rezervinin azalması, endometriyomanın çeşitli sitokin ve büyüme faktörleri salgılatarak normal ovulasyon, döllenme ve implantasyon süreçlerini bozması yer alır.

4.1.4.1.9. Servikal Faktörler

Normal siklus ortasında oluşan servikal mukus spermin taşınmasını kolaylaştırır. Servikste konjenital malformasyonlar veya travma hikayesi, serviksin normal anatomisinin bozulmasına veya stenozuna sebep olarak normal mukus üretiminin bozulmasına buna bağlı olarak da fertilitenin bozulmasına sebep olabilir.

4.1.4.1.10. Kalıtsal Trombofili

Yapılan araştırmalarda kalıtsal trombofililer ile açıklanamayan infertilite arasında bir ilişki kurulamamıştır(34). Bu nedenle, tekrarlayan IVF başarısızlığı durumunda trombofili tanınması veya tedavisi önerilmez.

4.1.4.1.11. İmmün Faktörler

İnfertil kadınlarda immün test anormalliklerinin sıklığının arttığı izlenmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda infertilite ile bozulmuş immünite arasında bir ilişki kurulamamıştır(35). Bazı otoimmün hastalıklar, bu hastalıkların temelini oluşturan antikorların fertilizasyon ve implantasyon üzerindeki olumsuz etkilerinden ayrı olarak da doğrudan infertilite ile ilişki içindedir. Örneğin, lupuslu kadınlarda overyan foliküllerin hızlı tükenme ve kalitesizleşmesine bağlı olarak prematüre ovaryan yetmezlik olduğu izlenmiştir.

4.1.4.1.12. Genetik Nedenler

İnfertil kadın ve erkeklerde trizomi, mozaizm veya translokasyon gibi karyotip anormalliklerinin genel popülasyonla kıyaslandığında daha yüksek oranda görüldüğü gösterilmiştir (36). İnfertil kadınlarda en sık görülen karyotip anomalisi 45,X'dir (Turner). İnfertil erkeklerde en sık görülen karyotip anomalisi 47,XXY'dir (Klinefelter).

İnfertiliteyle ilişkili pek çok gen tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları; KAL1 (Kallmann sendromu)(37), GnRH reseptörü (38), FSH reseptörü (39), FSH'nin beta alt birimi (40), LH reseptörü (41), FMR1'dir.

İnfertil çiftlerde genetik anomaliler de akılda tutulmalı ve gerektiğinde çiftler genetik çalışmalar için yönlendirilmelidir.

4.1.4.2. Erkek İnfertilitesi

Erkek infertilitesi ile semen analizi arasında önemli bir ilişki vardır. İnfertil erkeklerin büyük kısmında oligospermi (ejakülatta sperm sayısının az olması) veya azospermi (ejakülatta sperm hücresi olmaması) vardır, ancak sperm sayısı normal olan infertil erkekler de mevcuttur(42).

İnfertil erkeklerin yüzde 80'inden fazlasında düşük sperm konsantrasyonu bulunmaktadır. Bunun sebebi normal morfolojiye sahip spermlerdeki motilitenin azalmasıdır (astenospermi).

İnfertil erkeklerin çok az bir bölümünde sperm konsantrasyonları normal olabilmektedir, ancak normal konsantrasyonlardaki bu spermelerin hareketliliğinde azalma ve/veya anormal morfoloji (teratospermi) görülebilmektedir. İnfertil erkeklerin çok az bir kısmında da sperm konsantrasyonu, hareketlilik ve morfoloji değerleri normal aralıktadır.

Erkek infertilitesinin nedenleri dört ana gruba ayrılabilir:

- 1) Hipogonadotropik hipogonadizm yapan sistemik ve endokrin bozukluklar – yüzde 5-15 (43)
- 2) Spermatogenezde testis kaynaklı bozukluklar – yüzde 70-80. Testis kaynaklı problemlerin en sık tanımlanabilir nedeni Klinefelter sendromudur. Buna rağmen

tanımlanabilir neden bulunamayan durumlarda en sık neden idiyopatik dispermatojenizdir. Bu durum spermatogenezde izole bir defekt olması durumunu tanımlamaktadır(44)

- 3) Sperm taşınmasında bozukluklar– yüzde 2 ila 5 (44)
- 4) İdiyopatik – yüzde 10 ila 20 (44)

İdiyopatik erkek infertilitesi ile idiyopatik dispermatojeniz birbiriyle karıştırılmamalıdır. İdiyopatik erkek infertilitesinde, seminal sıvı analizi normal iken idiyopatik dispermatojenizi olan infertil erkeklerde seminal sıvı analizleri anormaldir. İdiyopatik erkek infertilitesinde infertiliteyi açıklayacak altta yatan bir sebep bulunamayan erkekler ifade edilmektedir.

1) Hipogonadotropik Hipogonadizm

Hipotalamus veya hipofizdeki bozukluklar infertilite ile sonuçlanabilir. Hipotalamik düzeyde gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) eksikliği ve hipofiz düzeyinde gonadotropin eksikliği hipogonadotropik hipogonadizm ile sonuçlanabilir. Bu duruma sebep olan faktörler konjenital, kazanılmış veya sistemik bozukluklar olarak sınıflandırılabilir. Sekonder hipogonadizme tanı koymak değerlidir çünkü bu durumu gonadotropin vererek tedavi etmek çoğu zaman spermatogenez ve fertilitede düzelmeye sonuçlanır.

Konjenital bozukluklar:

İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm (IHH) hipotalamustaki GnRH üretimindeki sorunlarla ilgili bir genetik aileyi temsil etmektedir (45). İzole GnRH eksikliğidir. IHH’da koku duyusu normal veya bozulmuş (anosmi) olabilir. IHH’nin anosmi ile birlikte olduğu klinik duruma Kallmann sendromu adı verilmiştir. Bu erkeklerin büyük kısmında kriptorşidizm (inmemiş testis) mevcuttur.

Hipogonadotropik hipogonadizm ile sonuçlanan gonadotropin alt birim mutasyonlarının incelendiği Estonya’da yapılan bir çalışmada, erkeklerdeki folikül uyarıcı hormon (FSH) beta gen promotör bölgesi incelenmiştir. Bu bölgedeki polimorfizm durumlarında, erkeklerde FSH değerlerinin azaldığı ve sperm parametrelerinin bozulduğu görülmüştür (46).

Kazanılmış hastalıklar:

Hipotalamus veya hipofiz düzeyindeki herhangi bir hastalık hipotalamusta bulunan GnRH nöronlarına veya hipofizdeki gonadotrop hücelere zarar vererek, hipotalamus-hipofiz portal dolaşımını bozarak veya GnRH veya gonadotropin salgısını fonksiyonel inhibisyon yoluyla bozarak hipogonadotropik hipogonadizme neden olabilir. Hipogonadotropik hipogonadizm de infertiliteye sebep olur. Hipogonadotropik hipogonadizm yapan durumlara bakacak olursak:

- Tümörler: Hipofiz makroadenomu, kraniofarenjiyom
- İnfiltratif hastalıklar: sarkoidoz, histiyositoz, tüberküloz, mantar enfeksiyonları, aşırı demir yükü sendromları (örn. Transfüzyona bağlı hemosideroz ve hemokromatoz)
- Lenfositik hipofizit: hipofiz bezini ve/veya infundibulum'u etkileyen otoimmün bir durumdur (47)
- Travma, radyasyon veya geçirilmiş operasyon
- Vasküler lezyonlar: Sheehan sendromu, karotis anevrizması
- Endokrin bozukluklar ve tedavisi: Prolaktin, östrojen(48), glukokortikoid(49), androjen yüksekliği, tiroid bozuklukları (48) gibi endokrin bozukluklar fonksiyonel olarak hipotalamus ve hipofizi etkileyebilir. Erkeklerde hiperprolaktineminin en önemli nedeni laktotrop adenomlar ve ilaçlardır. Östrojen fazlalığı, dışardan alınan östrojen tedavisine, ikincil maruziyete (örn. Topikal östrojen kullanan kadın ile temastan) veya testis tümöründen östrojen üretimine bağlı olabilir.

Erkeklerde kronik glukokortikoid tedavisi, serum testosteron seviyesinin düşmesine ve serum gonadotropinlerinin olması gereken kan düzeylerinin bozulmasına neden olur(49). Testis veya adrenal bezde bulunan tümörlerde üretilen aşırı miktardaki androjen, gonadotropin sekresyonunu baskılamaktadır(50). Klasik adrenal hiperplazide, glukokortikoid tedavisine bağlı olarak böbrek üstü bezinden androjen ve östrojenlerin aşırı üretimini görürüz.

Bu aşırı üretim de normal kan düzeyinden farklı olarak düşük gonadotropin konsantrasyonlarına neden olur. Ayrıca testislerde adrenal rest (atık) tümör bulunması durumunda testislerden sperm taşınması bozulabilir. Rest tümörler mekanik hasara sebep olarak, lokal kortikosteroid üretimine ve buna bağlı direkt olarak Leydig hücre fonksiyonunun bozulmasına sebep olabilir (51).

Hipertiroidizm durumunda yüksek seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) seviyelerine bağlı olarak yüksek serum total testosteron konsantrasyonları, düşük serbest testosteron ve yüksek FSH ve LH konsantrasyonlarıyla ilişkili olarak infertiliteye zemin oluşturabilir.

• İlaçlar: Kanabinoidler, opioidler ve çoğu psikotrop ilaç, sekonder hipogonadizme neden olarak infertiliteye sebep olabilir. Ekzojen testosteron veya steroid alınması sperm üretiminde bozukluklara yol açabilir. Sperm sayısı düşük olan erkeklerde androjenik steroid kullanımı akla getirilmelidir. Erkeklerde prostat kansinomlarının tedavisinde GnRH analogları (agonistler ve antagonistler) kullanılmaktadır; bunun bir etkisi olarak infertilite beklenen bir durumdur.

Sistemik bozukluklar:

Ciddi düzeydeki sistemik hastalık veya beslenme bozukluğu, hipotalamo-hipofizier aksı etkileyerek infertilite için zemin oluşturabilir(52).Erkeklerde obezite durumunda obeziteye bağlı olarak serum SHBG'deki azalma, serum total testosteron konsantrasyonlarının azalmasına neden olur. Bu da hipogonadotropik hipogonadizmle sonuçlanarak infertiliteye neden olur.

2) Spermatogenezde Primer Testis Kusurları

En sık görülen primer testis defekti idiyopatik disspermatogenezdir. Şu ana kadar tanımlanmış çok fazla sayıda testis bozukluğu tipi mevcuttur. Ancak testis fonksiyon bozukluğunun patojenik mekanizması çoğu zaman açıklanamamaktadır.

İdiyopatik disspermatogenez infertil erkekte sperm sayısı, morfolojisi ve/veya hareketliliğinde anormallik olması durumudur. Bunların çoğunda tanımlanabilir bir neden bulunamaz. Disspermatogenezi mevcut erkeklerin yaklaşık yüzde 5-10'unda genetik faktörler tanımlanmıştır.

Sperm konsantrasyonu mililitrede 5 milyonun altında olan erkeklerde Y kromozomu üzerinde mikrolelesyonlar bulunabilmektedir(53). Çoğu mikrolelesyon Y kromozomunun uzun kolunda yer alan Yq11 bölgesinde görülür. Bu bölgeye azospermik faktör (AZF) adı verilir. AZF de üç ayrı bölge bulunmaktadır: a,b ve c. Bu bölgelerden a ve b bölgelerinde silinmelerin olması spermatogenez sürecinde kayıplara ve azospermiye yol açar. AZFc bölgesinde olan silinmeler (delesyonlar) ise, oligozoospermiden azospermiye kadar farklı kliniklerle karşımıza çıkabilir. Bunların yanında kriptorşidizm(inmemiş testis), varikosel ve vas

deferens tıkanıklığının da Y kromozomu delesyonlarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Erkeklerdeki Y kromozom bozuklukları, erkek çocuğa aktarılabilir. Bu nedenle, ICSI gibi YÜT uygulamalarından önce, sperm konsantrasyonu mililitrede 5 milyonun altında olan erkeklere genetik konsültasyonunda bulunulmalıdır.

Erkek infertilitesinde yeni araştırmalar ışığında epigenetik mekanizmaların da infertilitede rol oynayabileceği görülmüştür. Sperm DNA metilasyonu ve histon asetilasyonu gibi faktörlerin hem idiyopatik erkek infertilitesini açıklayacak mekanizmalardan birisi olabileceği hem de embriyogenezi bozabileceği düşünülmektedir(54).

İnfertil erkeklerin çoğunda konjenital veya kazanılmış faktörlere bağlı olarak spermatogenezde bozulmalar mevcuttur. Bunlardan en önemlileri Klinefelter sendromu ve kriptorşidizmdir.

Klinefelter sendromu bozulmuş spermatogenez ve testosteron eksikliği ile karakterizedir. Azospermisi bulunan infertil erkeklerin %10-15'inde görülebilmektedir. Primer hipogonadizmin en sık sebeplerinden birisidir. YÜT öncesi sperm kapasitesi 5 milyondan az olan hastalardan karyotipleme istenmelidir(42).

Kriptorşidizm geçmişi olan erkeklerde normal inmiş testisi olan erkeklere göre sperm sayısı ve kalitesi daha düşüktür(55). İnmemiş testiste spermatogenezdeki bozulmanın altta yatan genetik, hormonal ve gelişimsel anormalliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir; bunların bazıları kısmen önlenebilir veya erken cerrahi müdahaleyle geri döndürülebilir. Yetişkinlik dönemindeki sperm sayıları, ergenlik öncesi germ hücre sayılarıyla direkt olarak ilişkilidir(56).

Normal bir sperm üretim süreci için testosteron ve normal bir androjen reseptörü gereklidir. Androjen reseptör genindeki herhangi bir bozukluk veya polimorfizm erkek infertilitesiyle ilişkilidir(57).

Östrojen ile östrojenin alfa reseptörünün, androjen ve reseptörleri gibi normal sperm üretim süreci için önemli olduğu düşünülmektedir. Aromataz eksikliği veya östrojen alfa reseptör yokluğunda erkeklerde spermatogenezin değiştiğine dair vaka yayınları mevcuttur(58). Östrojen reseptöründeki bazı polimorfizmler de erkeklerde değişken derecede azalmış spermatogenez ile ilişkilidir(59).

Varikosel, skrotumda bulunan pampiniform pleksus damarlarının anormal olarak genişlemesi durumudur(60). Varikoseli olan erkeklerin çoğunda anormal semen parametreleri bulunur. İnfertil erkeklere, varikosel onarımından sonra seminal parametrelerde önemli ölçüde iyileşme olabileceğinin bilgisi verilmelidir. Bu durum %30'luk spontan gebelik oranıyla ilişkilendirilebilir(61).

Ürogenital enfeksiyonlara sebep olan enfeksiyöz ajanların çoğu bakteriyel veya viraldir(62). Viral orşitin en iyi bilinen nedeni kabakulaktır. Bunun dışında tüberküloz, lepra, gonore ve klamidy gibi ajanlar da bozulmuş semen parametreleriyle ilişkilidir(63). Bu ajanlar seminal sistemi, erkek aksesuar bezlerini veya testisleri enfekte edebilirler. Bunun sonucunda da çoğu zaman inflamasyona ve oksidatif hasara neden olurlar. Bu enfeksiyonlar, özellikle spermogram parametrelerini değiştirerek ve sperm DNA'sını etkileyerek erkek infertilitesine neden olurlar(62).

Bazı ilaçlar, bozulmuş sperm üretim süreci veya Leydig hücre fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir(64). Alkilleyici ajanlar bu ilaçlara örnek verilebilir. Antiandrojen özellikteki ilaçlar, ketokonazol ve simetid gibi ilaçlar testiküler androjen üretimini veya etkisini inhibe ederek dispermatojeneze neden olabilir(65). İyonlaştırıcı radyasyon spermatogenezi bozar. 0,015 Gy (15 rad) kadar düşük dozlar spermatogenezi geçici olarak baskımlarken, 6 Gy (600 rad) üzerindeki dozlar genellikle geri dönüşümsüz azospermi ve infertiliteye sebep olur(66).

Tüm bu faktörler dışında çevresel toksinler, sigara, yüksek sıcaklık değerleri, sağlıksız beslenme gibi durumlar da sperm sayı ve kalitesini değişken derecelerde etkiler.

Çevresel toksinlere maruz kalma konusunda yapılmış çok sayıda hayvan ve insan temelli çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar çevresel toksinlerin sperm konsantrasyonu, hareketliliği ve/veya morfolojisi açısından semen kalitesi üzerinde olumsuz etkileri olduğunu göstermektedir. Bu toksinler östrojenik ve/veya anti-androjenik etkiler gösterebilir, bu da hipotalamik-hipofiz-gonadal eksenini değiştirir, sperm DNA hasarına neden olur veya spermde epigenetik değişikliklere neden olur(67).

Tütün dumanının ana içeriği nikotin ve nikotinin metaboliti olan kotinindir. Bu metabolitler kan-testis bariyerini geçebilir ve böylece germ hücrelerine çeşitli derecelerde zarar verir. Sigara sperm motilitesi ve konsantrasyonunda azalmaya ve anormal sperm morfolojisinde artışa neden olmaktadır. Bunların dışında spermatozoada genetik ve epigenetik anormalliklere de neden olmaktadır. Hem hayvan hem de insan çalışmalarında, sigara dumanına maruziyet ile

ilişkili olarak sperm DNA zincirinde kırılmaların, genom kararsızlığının, genetik mutasyonların ve germ hattında anöloidilerin ortaya çıktığı vurgulanmıştır(68).

Erkeklerde yapılan çalışmalar testis sıcaklığındaki küçük artışların apoptoz yoluyla germ hücre kaybını hızlandırdığını göstermiştir(69). Benzer şekilde, ateşli hastalık, işte veya kamyon sürerken uzun süre oturmak, kaynak yapmak, yemek pişirmek, dar iç çamaşırları ve dizüstü bilgisayar kullanımının testislerde ısı artışına sebep olduğu ve erkeklerde infertiliteyle sonuçlanabileceği ileri sürülmüştür. Ancak bu ilişkileri destekleyen veriler tutarsız ve yetersizdir(70).

Diyet, erkek üreme potansiyelini etkileyebilir ancak hangi mekanizmalar üzerinden etkilediği tam olarak anlaşılamamıştır. Akdeniz diyetinin infertiliteye karşı koruma sağladığı düşünülmektedir.

3) Sperm Taşıma Bozuklukları

Epididim, spermın olgunlaşması için önemli bir bölgedir ve sperm taşıma sisteminin önemli bir parçasıdır. Vas deferens spermi epididimden üretraya taşır ve burada seminal veziküllerden ve prostattan gelen salgılarla seyreltilir. Bu bölgelerin herhangi birindeki, özellikle de epididimis ve vas deferensteki anormallikler infertiliteye neden olabilir.

4) İdiyopatik Erkek İnfertilitesi

İdiyopatik erkek infertilitesi, semen kalitesinin azaldığı ancak kesin nedenlerin tanımlanamadığı durumu ifade eder. Bu, infertil erkeklerin neredeyse %30-40'ında görülür(71).

4.2. İn Vitro Fertilizasyon

İn vitro fertilizasyon (IVF), infertiliteye bir çözüm olarak canlı bir doğum sağlamak için tasarlanan, yardımcı üreme teknolojisinin (YÜT) bir çeşitidir. Genel olarak IVF'te, fertilite ilaçlarının kombinasyonu ile yumurtalıklar uyarılır ve yumurtalıklardan oositler toplanır. Toplanan oositler embriyo eldesi için laboratuvarında (yani in vitro) döllenebilir veya daha sonra kullanılmak için dondurularak saklanabilir. Elde edilen embriyo uterin kaviteye transfer edilir. Yaklaşık iki hafta süren bu döngü IVF siklusu olarak bilinir(72).

Bir insan yumurtasının in vitro döllenenmesinden sonraki ilk gebelik 1976'da ve in vitro döllenenmiş bir embriyodan ilk doğum 1978'de rapor edilmiştir(73). O zamandan günümüze kadar, genel olarak yardımcı üreme teknolojileri (YÜT) olarak bilinen IVF sayesinde dünya çapında tahminen sekiz milyon gebelik elde edilmiştir(72).

IVF ilk olarak tubal hastalık nedenli infertilite için kullanılmış olsa da(73), bu teknik artık birden fazla infertilite nedenini tedavi etmek için kullanılmaktadır. Tubal faktör dışında erkek faktörlü infertilite, azalmış yumurtalık rezervi, primer overyan yetmezlik, taşıyıcı gebelik gibi durumlarda da IVF tercih edilir. Çiftin genetik nedenlerden dolayı embriyo seçimi yapması gerekiyorsa da preimplantasyon genetik test (PGT) ile IVF yöntemi kullanılabilir.

IVF başarısını etkileyen pek çok faktör vardır;kadın yaşı, infertilite nedeni ve çiftin üreme geçmişi gibi(74).

IVF başarısının ana belirleyicisi, oosit sağlayan kişinin biyolojik yaşıdır. 40 yaş üzerindeki kadınlarda başarısızlık oranı yüksektir(75). Başarıdaki bu azalma hem IVF için mevcut oosit sayısının azalmasına neden olan gonadotropin stimülasyonuna yumurtalıkların duyarlılığının azalmasına hem de zayıf yumurta kalitesine bağlı olarak transfer edilen embriyo başına implantasyon oranının azalmasına bağlıdır. Ayrıca, kadın yaşının artmasıyla birlikte gebelik kaybı ve kromozomal anormallik riski de artar(76).

Yumurtalık rezervi zayıf olan bireylerin kendi yumurtalarını kullanarak canlı doğum yapma olasılıkları düşüktür.

Çalışmalar hidrosalpenks varlığının kötü IVF sonuçlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir; hidrosalpenksi olan kadınlarda canlı doğum oranı hidrosalpenks olmayan kadınların yarısı kadardır(77). Ayrıca, randomize çalışmalar, hidrosalpenksli kadınlarda IVF öncesinde salpenjektominin gebelik oranlarını iyileştirdiğini göstermiştir(78). Hidrosalpingeal sıvının, transfer edilen embriyoyu veya endometriyal reseptiviteyi olumsuz etkileyerek başarılı bir gebelik oluşumuna zarar verebileceği düşünülmektedir. Bu olumsuz etkilere mekanik faktörler, mikroorganizmalar, endotoksinler, sitokinler, besin eksikliği, oksidatif stres ve/veya kadının genotipi aracılık edebilir(79).

Sigara içmek IVF siklusunda daha az sayıda yumurta elde edilmesine ve başarı oranlarının azalmasına neden olur(80).

Leiomyomların IVF üzerindeki etkisi bulunduğu yere bağlı olarak değişir: submukozal miyomlar (FIGO tip 0 ila 2) başarı şansını azaltırken, subserozal miyomların (FIGO tip 5 ila 8) herhangi bir etkisi olmadığı görülmektedir. İntramural miyomların etkisi belirsizdir(27).

Endometriyoma, eğer asemptomatikse IVF'den önce çıkarılıp çıkarılmayacağı tartışmalıdır; yaklaşım konusunda fikir birliği yoktur(81). Cerrahi sonrası, yardımcı üreme teknolojisinin sonuçları iyileşmediğinden ve yumurtalık rezervine zarar verebileceğinden, IVF'e başlamadan önce endometriyomalar rutin olarak rezeke edilmez(82). Yapılan çalışmalarda YÜT uygulanan endometriyozisli kadınların klinik gebelik ve canlı doğum oranlarının, diğer infertilite nedenleri olan kadınlarla benzer olduğu gösterilmiştir(83).

Hastanın daha önce bir canlı doğum yapmış olması, başarılı IVF olasılığını artırır. Aksine bir veya daha fazla düşük öyküsü olması, başarı olasılığını önemli ölçüde azaltmaz(74).

Normal vücut kitle indeksine (VKİ 18,5 -24,9 kg/m²) sahip hastalarla karşılaştırıldığında, aşırı kilolu hastalarda (VKİ \geq 25kg/m²) IVF sonrası daha düşük gebelik ve canlı doğum oranları görülür. Bununla birlikte aşırı kilolu hastalarda düşük doğum ağırlığı ve erken doğum gibi obstetrik riskler de artar(84).

İleri baba yaşı, bazı çalışmalarda değişen semen parametreleriyle ve IVF'i takiben canlı doğum oranları üzerinde küçük bir olumsuz etkiyle ilişkilendirilmiştir(85).

Sağlıklı beslenmenin infertilite tedavisinde sonuçları iyileştirdiği düşünülmektedir. Akdeniz diyetine bağlı kalan bireylerde gebelik kaybının azaldığı ve IVF sonuçlarının iyileştiği düşünülmektedir(86).

Bir IVF döngüsü, sürecin herhangi bir aşamasında olumsuzluklarla karşılaşabilir; nedeni de her zaman belirlenemeyebilir.

Embriyo oluşumu öncesinde yumurtalık rezervinin azalmış olması nedeniyle foliküller gelişmeyebilir. Ya da gelişmesini tamamlamış olgun bir oosit teknik zorluklardan dolayı alınamayabilir. Embriyo oluşumundan sonra başarılı bir implantasyon gerçekleşemeyebilir. Embriyo implantasyonunu etkileyen faktörler genel olarak üç gruba ayrılabilir: embriyo kalitesi, endometriyal reseptivite ve transfer verimliliği(87).

Embriyo kalitesi genellikle tekrarlayan başarısız IVF döngüleri olan hastalar için sınırlayıcı faktördür. Bu özellikle normal uterus kavitesi ve yeterli endometriyal gelişimi olan kadınlar için geçerlidir. IVF döngüleri tekrarlanabilir ve hastaların çoğunda sonunda başarıya ulaşılabilir.

IVF siklusu sonunda elde edilen embriyo uterusu transfer edilirken, kalan embriyolar daha sonra kullanılmak üzere dondurulur. Dondurularak saklanan embriyolar, taze embriyo transferinin gebelikle sonuçlanmadığı veya ikinci bir bebek isteyen çiftlerde genellikle doğal veya hormonal olarak manipüle edilen bir siklusta çözülür ve transfer edilir(88).

Dondurularak saklanan çözülmüş embriyoların transferini takiben ilk canlı doğum 1984 yılında rapor edilmiştir. Son yıllarda teknolojinin gelişmesiyle birlikte donmuş embriyo transferlerinin sayısı da artmıştır ve bazı çalışmalarda taze IVF embriyolarının transferine kıyasla daha yüksek gebelik oranlarının elde edildiği raporlanmıştır(89).

2012 yılında yayınlanmış bir derlemede taze embriyo transferine kıyasla donmuş embriyo transferi yapılarak elde edilen gebeliklerdeki obstetrik ve perinatal sonuçların daha iyi olduğuna dair sonuçlar paylaşılmıştır. Donmuş embriyo transferi yapılmış gebeliklerde erken doğum riski, SGA (gebelik yaşına göre küçük) bebekler, düşük doğum ağırlıklı bebekler ve preeklampsinin taze embriyo transferi yapılan gebeliklere göre daha az olduğundan bahsedilmiştir(90).

Elektif embriyo kriyoprezervasyonu esas olarak yumurtalık hiperstimülasyon sendromu geliştirme riski yüksek olan hastalar için geliştirilmiş olmasına rağmen(91), kullanımı artık implantasyon öncesi genetik tanı/tarama, geç foliküler progesteron yükselmesi(92) ve embriyo-endometriyal asenkronizasyon içeren siklusları (93) da kapsayacak şekilde genişletilmiştir.

Bununla birlikte, daha fizyolojik-uyarılmamış bir endometriyuma transfer edilen dondurulmuş embriyoların yalnızca daha yüksek gebelik oranlarıyla sonuçlanıp sonuçlanmayacağı (94), aynı zamanda anne ve yenidoğan morbiditesini potansiyel olarak azaltıp azaltmayacağı (95) konusunda devam eden bir tartışma vardır.

FET hazırlama yöntemleri hormon replasman tedavisi (HRT) siklusu ve doğal siklus (NC) olarak ikiye ayrılabilir (96). Doğal siklus da kendi içerisinde spontan ovulasyon ve HCG tarafından tetiklenen ovulasyon olarak ikiye ayrılır. HRT siklusunda, endometriyal proliferasyon ve foliküler büyümenin baskılanması östrojen takviyesi ile sağlanır. NC'de ise

yumurtlama öncesinde genellikle herhangi bir farmakolojik müdahale olmaksızın yalnızca adet döngüsü takibi gerçekleştirilir(96).

Çoğu HRT protokolü ampirik olarak NC'yi taklit etmek için 2 hafta süreyle östrojen takviyesi yapmayı tercih eder(97). Ancak yapılan bazı çalışmalarda yeterli endometriyal proliferasyon için 5-7 günün yeterli olabileceği görülmüştür(98). Yedi günlük protokolün avantajları arasında hamileliğe kadar geçen sürenin kısalması, östrojenlere daha az maruz kalma ve spontan LH artışı yaşama olasılığının daha az olması yer alır(99). Bununla birlikte, daha kısa östrojen takviyesiyle daha yüksek bir düşük oranının bildirildiği göz önüne alındığında dikkatli olunmalıdır(100). Östrojenler oral, vajinal ve parenteral olarak (transdermal yol) uygulanabilir ve hem doğal hem de sentetik östrojenler kullanılabilir(101). Bir meta-analiz, östrojen takviyesi çeşidinin ve uygulama yolunun FET'lerin başarı oranları üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı sonucuna varmıştır(102).

Östrojenlerin uygulanmasıyla endometriyal proliferasyonun yeterli olduğu düşünüldüğünde, embriyo transferinden önce endometriyal hazırlığın son aşamasını desteklemek için progesteron takviyesine başlanır. Progesteron takviyesinde çoğunlukla mikronize progesteronun vajinal yolla uygulanması tercih edilir(103). Kas içi (İM) enjeksiyonlarla karşılaştırıldığında kullanımının daha hızlı, kolay ve ağrısız olması nedeniyle hastaların vajinal yolu tercih ettiği görülmektedir(104).

NC FET'te, endometriyum embriyonun gelişim aşamasıyla senkronize olduğunda transferi planlamak için proliferatif faz sırasında kanda hormon düzeyinin takibi ve ultrason izlemi dışında herhangi bir müdahaleye gerek yoktur. NC'de östrojen takviyesinin olmaması bir avantajdır.

NC'de embriyo ve endometriyal senkronizasyonu değerlendirmenin başlangıç noktası, baskın folikülün yumurtlamasıdır. Bu da modifiye NC'de >16 mm'lik bir dominant folikül ortaya çıkar çıkmaz yumurtlamanın HCG tarafından tetiklenmesiyle veya gerçek NC'de LH zirvesi gözlemlenene kadar (yani yumurtlamanın kendiliğinden oluştuğu) seri kan ya da idrar örnekleme yoluyla gösterilebilir. Serum hormon seviyeleri siklus sırasında genellikle kapsamlı olarak değerlendirilir (105). Ancak seri ultrason incelemesine ek olarak hormon takibinin rolü hem gerçek hem de modifiye NC FET'lerde tartışma konusudur (106).

LH dalgalanması konusunda da bir fikir birliği yoktur. Tarihsel olarak LH artışı, LH seviyesinin önceki 24 saatte gözlemlenen ortalama seviyenin %180'inin üzerine çıkması olarak

tanımlanmıştır (107). Bununla birlikte, klinik bir ortamda, hastanın en son serum değerinde %180 üzerinde bir konsantrasyon ve sonrasında 10 IU/l veya daha yüksek bir düzeye kadar devam eden artış (108) dahil olmak üzere çeşitli tanımlar kullanılmaktadır (106).

HRT mi NC mi sorusunun cevabı için retrospektif verilere bakıldığında klinik sonuçlar açısından çelişkiler içerdiğinden net değildir. Modifiye NC'ye karşı HRT'yi inceleyen büyük, çok merkezli bir çalışmada, canlı doğum, klinik veya devam eden gebelik oranlarında herhangi bir anlamlı fark izlenmemiştir(109). Ayrıca her iki tedavi yönteminin maliyetleri birbirine benzer görülmüştür. Yapılan retrospektif bir çalışmada, NC FET'e kıyasla HRT için daha yüksek bir düşük oranı gösterilmiştir, ancak bu sonucun, çalışmaya dahil edilen HRT grubundaki polikistik over sendromu hastalarının oranının daha yüksek olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (110).

4.3. 3D Ultrasonografi

İn vitro fertilizasyon (IVF) tedavisindeki gelişmelere rağmen gebelik ve canlı doğum oranları, transfer başına %35 ve %25 civarındadır (111).

İmplantasyon başarısızlığının üçte ikisinden endometriyal reseptivite ve bozulmuş embriyo-endometriyal ilişki sorumludur (112). Endometriyal reseptiviteyi değerlendirmek için pelvik ultrason, endometriyal biyopsi, histeroskopi gibi çeşitli yöntemler mevcuttur. Ultrason basit, noninvaziv bir tekniktir ve endometriyal reseptiviteyi değerlendirmek için kullanılabilir. Endometriyal kalınlık, endometriyal patern, endometriyal hacim, uterin arter Doppleri, endometriyal kan akışı ve endometriyal kasılmalar gibi ultrason parametreleri ile endometriyal reseptivite değerlendirilerek, gebelik ve canlı doğum oranlarıyla ilişkisi incelenmiştir (113).

IVF sırasında endometriyal reseptiviteyi değerlendirmek için en yaygın kullanılan parametre endometriyal kalınlık ölçümüdür ancak yapılan çalışmalarda gebeliği öngörmede kısıtlı bir etkiye sahip olduğu görülmüştür (114). Yapılan bir meta-analizde, bildirilen vakaların yalnızca %2,4'ünde ince bir endometriyumun (≤ 7 mm) olduğu gösterilmiştir (115). Üç boyutlu (3D) ultrason ile ölçülen endometriyal hacmin, seçilen bir düzlem yerine tüm endometriyumunu ölçtüğü için endometriyal kalınlığa daha iyi bir alternatif olabileceği düşünülmüştür. Bazı çalışmalarda gebelik elde etmek için endometriyumun en az 2,0 ila 2,5 ml arasında bir hacme ulaşılması gerektiği öne sürülse de (116), IVF tedavisinde endometriyal hacmin gebe ve gebe olmayan kadınlar arasında karşılaştırılabilir olduğunu söyleyen çalışmalar da mevcuttur (117).

Üç boyutlu ultrasonun iki boyutlu ultrasona kıyasla anatomi ve patolojiyi çok düzlemli ve yüzey işlemeli görüntülerle değerlendirme yeteneği doktorlara önemli klinik bilgi sağlar. Hacim verileri, görüntünün döndürülmesi, dilimlenmesi ve diğer ortogonal dilimlere referans verilmesi yoluyla uzayda belirli bir noktanın birçok farklı açıdan değerlendirilmesine olanak tanır. Ayrıca, geleneksel yöntemlerle elde edilemeyen derinlik, eğrilik ve yüzey görüntülerini gösteren yeni hacim oluşturma ekranlarına olanak tanır (8).

Üç boyutlu ultrason (3D-US), klinik görüntüleme için kullandığımız, hızla gelişen bir alandır. 3D-US'de devam eden araştırmalar ve gelişmeler, klinik uygulamanın birçok alanı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (116).

Transvajinal 3D ultrasonografi, pelvik organların doğru bir şekilde incelenmesine ve hacimlerinin ölçülmesine olanak tanır. Endometriyal kavitenin (miyomlar, polipler ve diğer uterin anomaliler) tam olarak görüntülenmesi 3D ultrason ile elde edilebilir. 3D ultrasonun ortaya çıkmasıyla, güvenilir hacim hesaplamaları yapmak ve bunları YÜT sonrası gebelik oranları için öngörücü parametreler olarak kullanmak mümkündür (9).

Yaman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 3D-US ile uterusun 3 boyutlu hacim ölçümlerinin in vivo doğruluğunu değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada 48 hastaya histerektomi öncesi transvajinal ultrason incelemesi yapılmış, histerektomiden hemen sonra da gerçek hacim bir su banyosunda ölçülmüştür. 3 boyutlu yöntemle tahmin edilen hacimler arasında anlamlı farklılık görülmemiş ($p=0,126$), 2 boyutlu yöntemle tahmin edilen hacimler anlamlı derecede farklı bulunmuştur ($p=0,005$). 3 boyutlu hacim ölçümünde ortalama hata oranı %7,4 iken, 2 boyutlu hacim ölçümünde hata oranı %22,2 olmuştur (118).

Lee ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada menstrüel siklus süresince endometriyal hacim değişikliklerini ilk kez 3D US ile değerlendirmişlerdir. Düzenli adet gören 18 adet nullipar kadın üzerinde, tek bir adet döngüsü süresince 3-6 gün aralıklarla, endometrium ve uterus hacmini ölçen ve "uterus-endometriyum" oranını hesaplayan bir çalışma gerçekleştirdiler. Ortalama endometrial hacim $1,23 \text{ cm}^3$ olup, $0,25 \text{ cm}^3$ ile $5,5 \text{ cm}^3$ arasında değişmektedir. Bu oranın menstrüel siklus boyunca azaldığını, döngünün 20. Günü civarında en düşük seviyeye ulaştığını bulmuşlardır, bu da endometriyal hacmin orta luteal fazda en yüksek olduğunu yansıtmaktadır (119).

Raine-Fenning ve arkadaşları düzenli menstrüel siklusa sahip 30 fertil kadından oluşan bir seride endometriyal hacmi analiz etmişlerdir. Ovulasyon gerçekleşene kadar foliküler faz

boyunca endometriyal hacimde artış olduğunu ve daha sonra luteal faz boyunca hacmin nispeten sabit kaldığını bulmuşlardır. Bu bulguların, endometriyumun stratum fonksiyonale tabakasının genişlemesiyle meydana geldiği, bunun da serum estradiol seviyelerinin artmasıyla ilgili olduğu yorumunda bulunmuşlardır (120).

Zollner ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada, IVF veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) uygulanan kadınlarda klinik gebelik oranlarını belirlemek için embriyo transferi gününde 3D ultrason ile ölçülen endometriyal hacmin öngörü değerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ek olarak, IVF sonucunun tahmininde 3 boyutlu olarak değerlendirilen endometriyal hacim geleneksel 2 boyutlu ultrason ile ölçülen endometriyum kalınlığı ile karşılaştırılmıştır. Endometriyal kalınlık ve 3 boyutlu hacim, embriyo transferinden hemen önce ölçülmüştür. Kadınlar iki gruba ayrılmıştır (endometriyal hacim <2 mL ve ≥ 2 mL). Endometriyal hacmi <2 mL olan hastalarda gebelik oranı, hacmi ≥ 2 mL olanlara göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. (%10'a karşı %31.5 $p=0,004$)(9).

Raga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bir in vitro fertilizasyon programında embriyo transferi sırasında üç boyutlu (3D) ultrason ile endometriyal hacim hakkında kantitatif veriler elde etmek ve bunun endometriyal reseptiviteyi öngörmedeki yerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Döngüler ($n = 72$) endometriyal hacme göre sınıflandırılmıştır: grup A <2 ml, grup B 2-4 ml ve grup C >4 ml. Grupların karşılaştırılması, endometriyal hacmi <2 ml olan hasta grubunda gebelik ve implantasyon oranlarının anlamlı derecede düşük olduğunu ($P < 0.05$) göstermiştir. Ayrıca endometriyal hacim <1 ml olduğunda gebelik elde edilememiştir. Bu çalışmada 3D transvajinal ultrason ile endometriyal hacmin, endometriyal reseptiviteyi tahmin etmede yeni bir objektif parametre olabileceği sonucuna varılmıştır (10).

4.4. Histeroskopi

Histeroskopi, serviksten içeri yerleştirilen bir teleskop yardımıyla uterin kavitenin görüntülenmesidir. Histeroskopide endometriyal boşluğun yanı sıra tubal ostium, endoservikal kanal, serviks ve vajina da değerlendirilebilir. Histeroskopi tanısal veya tedavi amaçlı olarak yapılabilir. Histeroskopi hem hastane hem de ofis ortamında yapılabilir(121).İyi bir görsel sağlamak için kavitede distansiyon sağlamak gerekir. Bu distansiyon, karbondioksit gibi bir gaz yardımıyla veya normal salin ve %1,5 glisin gibi sıvılar yardımıyla gerçekleştirilir. Monopolar elektrocerrahi aletlerinin kullanıldığı ameliyat prosedürlerinde, termal yaralanmayı önlemek için iletken olmayan bir sıvı (örneğin: Glisin) gereklidir. Bipolar elektrocerrahi prosedürleri, iletken olmayan solüsyonlarla ilişkili elektrolit ve ozmolar dengesizlik risklerini ortadan

kaldıran izotonik bir sıvı (örneğin: Normal salin veya laktatlı Ringer sıvısı) kullanılarak gerçekleştirilebilir(122).

Tablo 2: Histeroskopi Endikasyonları (123)

-
- a. Menopoz öncesi veya sonrası anormal uterin kanama
 - b. Endometriyal kalınlık veya polip
 - c. Submukozal veya bazı intramural miyomlar
 - d. Rahim içi yapışıklıklar
 - e. Görüntülemeye anormal veya şüpheli bulgular
 - f. Endometriyal hiperplazi
 - g. Müllerian anomaliler
 - h. Rahim içi kontraseptiflerin ve yabancı cisimlerin çıkarılması
 - i. İstmosel tanı ve tedavisi
 - j. Abort sonrası uzun süre devam eden kanamalar(rest değerlendirilmesi)
 - k. Endoservikal lezyonlar
 - l. Vajinoskopi
-

Histeroskopi Kontrendikasyonları (123):

- a. İntrauterin gebelik
- b. Piyometra
- c. Aktif pelvik enfeksiyon
- d. Bilinen rahim ağzı kanseri

Düzenli adet gören kadınlarda, rahim boşluğunun incelenmesi için foliküler fazda histeroskopi yapılır (124). Sekretuar fazda kalın endometriyum, endometriyal polipleri taklit ederek yanlış tanıya yol açabilir. Ayrıca menstruasyon sırasındaki kan da görüntüyü etkileyebilir.

Histeroskopik komplikasyonların yaklaşık yüzde 50'si histeroskopiye başlama aşamasında servikal kanaldan zor geçişle ilişkilidir. Bu nedenle yeterli servikal dilatasyon histeroskopide önemli bir adımdır(125). Histeroskopi için tüm hastalarda servikal dilatasyona ihtiyaç duyulmaz ancak servikal stenoz, servikal cerrahi, nulliparite veya daha önce sezaryen öyküsü olan, menopoz sonrası hastalarda servikal dilatasyon ihtiyacı oluşur.

Servikal dilatasyon, işlem sırasında dilatörler yardımıyla mekanik olarak, ameliyat öncesi servikal olgunlaştırıcı ajanlarla (misoprostol veya dinoprostone) veya vajinal ozmotik dilatörler (laminarya) ile yapılabilir.

Preoperatif dilatasyon genellikle intraoperatif dilatasyona tercih edilir çünkü mekanik dilatasyonla ilişkili ağrı ve uterus perforasyonu riski gibi durumları azaltır(126). Preoperatif medikal dilatasyon için histeroskopiden 24 ila 48 saat önce oral veya vajinal yolla 200 ila 400 mcg misoprostol uygulanır. Bunun dışında işlem öncesi laminarya ile mekanik dilatasyon da tercih edilebilir. Laminaryalar genellikle işlemden önceki gün doktor tarafından vajinaya yerleştirilir. İşlem öncesi doktorla ekstra bir görüşmeyi gerektirdiğinden yeterli olgunlaşmayı sağlıyor olsa da laminarya yerine misoprostol günlük pratikte daha çok tercih edilmektedir.

Histeroskopi sırasında cerrahi alan enfeksiyonunu veya endokarditi önlemek için rutin olarak antibiyotik verilmez çünkü histeroskopi sonrası enfeksiyon kadınların yüzde 1'inden azında görülür(127). Sterilite için vajina povidon iyot çözeltisi ile temizlenir. Anestezi gerekliliğine ve yapılacaksa anestezi çeşidine yapılacak işleme göre karar verilir.

Histeroskopi sırasında komplikasyon nadir olarak görülür. 92 merkezin ve 21.000'in üzerinde operatif histeroskopik işlemin yer aldığı çok merkezli bir çalışmada komplikasyon oranı yüzde 0,22 olarak bildirmiştir(128). En sık görülen komplikasyonlar sırasıyla; uterus perforasyonu (yüzde 0,12), sıvı yüklenmesi (yüzde 0,06), intraoperatif kanama (yüzde 0,03), mesane ya da bağırsak yaralanması (yüzde 0,02) ve endometriyometrit (yüzde 0,01) olarak raporlanmıştır. Komplikasyonlar daha çok tanısal histeroskopi sırasında görülmüştür ve komplikasyonla en çok ilişkili olan işlemin de intrauterin adezyolizis olduğu görülmüştür.

Histeroskopi ile ilişkili olan diğer komplikasyonlar; servikal laserasyon, elektrocerrahi yaralanması, emboli, sepsis, tümör yayılması olarak sayılabilir.

Histeroskopi sırasında kullanılan enerjilerin termal etkileri, uterusun yanında bağırsak, mesane ve pelvik damarlarda da hasarlara sebep olabilir(129). Elektrocerrahi aletleri daima hareket ettirilerek termal yaralanma riski en aza indirilebilir, çünkü alet koagülasyon sırasında sabit tutulmazsa uterus serozal yüzeyinin sıcaklığı kayda değer ölçüde artmaz(130). Histeroskopi sonrası sepsis genellikle fark edilmeyen termal bağırsak hasarından kaynaklanır.

Histeroskopi ile ilişkilendirilen komplikasyonlardan diğeri, endometriyal hücrelerin fallop tüpleri yoluyla periton içine yayılması nedeniyle olası malign hücrelerin yayılma riskidir

(131). Bu hücrelerin taşınmasının klinik önemi bilinmemektedir. Periton bulaşı endometriyal karsinomun evrelemesinin bir parçası olmasa da, periton boşluğunda kanser hücrelerinin varlığının prognozu etkileyebileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, endometriyal karsinomlu hastaları içeren gözlemsel çalışmaların bir meta-analizinde, tanısal histeroskopi geçirmiş veya geçirmemiş hastalarda benzer pozitif peritoneal sitoloji oranları görülmüştür(131).

Histeroskopi in vitro fertilizasyona (IVF) başlayan infertil kadınlarda gebelik şansını artırmak için uygulanmaktadır. Ancak randomize kontrollü çalışmalarda histeroskopi sonrası gebelik oranlarının arttığına dair veriler çelişkilidir. Hollanda'da yedi üniversite hastanesi ve 15 büyük genel hastanede yapılan çok merkezli, randomize kontrollü inSIGHT çalışmasında IVF tedavisine başlayacak, ultrasonda uterus görünümleri doğal olan kadınlar rastgele olarak histeroskopi yapılacak ve yapılmayacak hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Sonuçlar incelendiğinde histeroskopi yapılan ve yapılmayan hastaların gebelik ve canlı doğum sonuçları arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir(132).

İnfertil kadınlarda histeroskopi endikasyonları arasında submukoz fibroidler, endometriyal polipler, uterin septum, adezyonlar, kronik endometrit gibi intrakaviter anormallikler yer alır. Histeroskopinin kullanımı proksimal tubal tıkanıklık, başarısız in vitro fertilizasyon (IVF) döngüsü ve ilk trimester düşüklerinde de değerlendirilmiştir (133).

Submüköz miyomu olan hastaların histeroskopi ile değerlendirilmesi şarttır. Çünkü submüköz miyomlarda gebelik kaybı oranları sıklıkla %70'i aşmaktadır (134).

2009 yılında Pritts ve arkadaşları miyomu bulunan infertil kadınları değerlendiren 23 çalışmanın meta-analizini yayınladılar. Submukoz miyomları olan ve submukoz miyomları olmayan infertil kadınlar arasında yapılan bir karşılaştırma, gebelik, implantasyon ve devam eden gebelik/canlı doğum oranlarının yanı sıra spontan düşük oranlarında klinik olarak anlamlı farklılıklar ortaya çıkardı. Histeroskopik miyomektomi yapılan kadınlarda, yapılmayanlara kıyasla klinik gebelik oranlarının daha yüksek olduğu görüldü (135).

Casini ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınladığı prospektif çalışmada (136), miyomların gebelikten önce çıkarılmasının, ameliyat yapılmaması ile karşılaştırıldığında gebelik oranlarını ve sonuçlarını iyileştirip iyileştirmediği analiz edilmiştir. Bu çalışmaya, en az 12 aydır infertil olan ve <4 cm çapında miyomu olan, ≤ 35 yaşında 181 hasta dahil edilmiştir. 181 hastanın 92'sine histeroskopi veya laparotomi yoluyla miyomektomi uygulanmış, 89 hastaya ameliyat

yapılmamıştır. Tüm hastalar klinik gebelik oranını belirlemek için 12 ay boyunca takip edilmiştir. Submüköz miyom veya submüköz ve intramural miyomu olan, miyomektomi yapılan hastalarda gebelik oranları daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Sadece intramural veya intramural ve subserozal miyom bulunan hastalarda gebelik oranında anlamlı bir artış saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Endometriyal poliplerin de submüköz miyomlar gibi çeşitli mekanizmalarla infertilite ile ilişkisi olabileceği düşünülmektedir. 2008 yılında Stamatellos ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada (137) uterin kavitedeki poliplerin büyüklüğü ve sayısının doğurganlık üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya 12 aydan uzun süredir primer veya sekonder infertilitesi olan 35 yaş altı kadınlar dahil edilmiştir. Katılımcılar polip ≤ 1 cm olanlar ve polip > 1 cm veya birden fazla polip olanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Çalışmanın sonuçlarında polip boyutu ve polip sayısının gebelik oranı ile anlamlı bir ilişkisi görülmemiştir.

Yahaihara ve arkadaşları(138), endometriyal poliplerin konumunun önemini belirlemek için 230 kadın üzerinde retrospektif bir çalışma yürütmüşlerdir. Lokasyonlar ön duvar, arka duvar, yan duvar, utero-tubal bileşke ve çoklu polipler olarak tanımlanmıştır. Çalışmanın sonuçlarında uterusun herhangi bir bölgesindeki polip boyutu gebelik oranını önemli ölçüde etkilememiştir; ancak en yüksek gebelik oranına utero-tubal bileşkeden polipleri çıkarılanlarda ulaşılmıştır.

Bir diğer histeroskopik müdahale gerektiren durum uterin septumdur. Uterus septumu, %90'a varan yüksek gebelik kaybı oranlarıyla ilişkilendirilmiştir (139).

Mollo ve arkadaşlarının açıklanamayan infertilitesi olan, metroplasti uygulanan septat uterili bir grup kadın ve septat uteri olmayan bir kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada histeroskopik metroplasti grubunda gebelik oranı ve canlı doğum oranı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (140).

Bazı kadınların ilk metroplasti sonrasında rezidüel septuma sahip olduğu izlenmiştir. Kormányos ve arkadaşları (139) rezidüel septumun doğurganlığı etkileyip etkilemediğini araştırmıştır. İlk histeroskopik metroplasti sonrası 1 hastada > 1 cm'lik rezidüel septum mevcut olup bu septum daha sonra rezekte edildi ve 35 hastada ≤ 1 cm'lik rezidüel septum mevcuttu. Rezidüel septum ≤ 1 cm olanlarda 24 ay içerisinde gebelik oluşmazsa, kalan septumun çıkarılması için hastalara ikinci bir histeroskopik metroplasti uygulandı. İkinci histeroskopi sonrası gebelik oranındaki artış anlamlı bulunmadı.

Shokeir ve arkadaşları (141) septum uzunluğuna daha ayrıntılı bakarak septum uzunluğu $\geq 2,5$ cm olan kadınları incelemiş ve bunları septum uzunluğu $< 2,5$ cm olan kadınlarla karşılaştırmışlardır. Septum uzunluğu $< 2,5$ cm olanlarda gebelik oranı %66,7, septum uzunluğu $> 2,5$ cm olanlarda ise %42,8 bulunmuştur.

Uterus septum uzunluğunun yalnızca gebelik üzerinde değil aynı zamanda gebelik kaybı üzerinde de potansiyel bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Ban-Frangež ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yayınlanan retrospektif bir çalışma (142), septum uzunluğunun gebelik kaybı üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Büyük ($> 1,5$ cm) veya küçük kısmi (1,3 ila 1,5 cm) septumu olan kadınlar ile septumu olmayan kadınlar karşılaştırıldığında, septumu olanlarda gebelik kaybı oranının anlamlı derecede yüksek olduğu ortaya çıkmıştır.

Asherman sendromu olarak da bilinen intrauterin adezyonlar, geçirilmiş intrauterin cerrahi veya enfeksiyonlar sonrasında uterin kavitede sineşi olması durumudur. Bu durum ektopik gebelik, tekrarlayan düşük, erken doğum ve anormal plasentasyon risklerinin artmasıyla ilişkilidir. %90'a varan gebelik kaybı oranları rapor edilmiştir (143).

Prospektif bir çalışmada infertilitesi olan 24 kadın ve tekrarlayan düşük öyküsü olan 12 kadın değerlendirildi. Bu 24 kadının %48'i histeroskopik adezyolizis sonrası gebe kaldı. Tekrarlayan düşük yapan 12 kadın arasında gebelik kaybı ameliyat sonrası %86,5'ten %42,8'e düştü (144).

Açıklanamayan infertilitesi ve tekrarlayan düşükleri olan intrauterin hafif adezyonu olan hastalarda yapılan çeşitli retrospektif çalışmalarda, adezyonların histeroskopik adezyolizis ile tedavi edilmesinden sonra gebelik oranlarının %58 ile %88 arasında olduğu kaydedilmiştir. Benzer şekilde, intrauterin orta ve şiddetli adezyonlar nedeniyle histeroskopik adezyolizis uygulanan kadınların gebelik oranları sırasıyla %30 ila %75 ve %14 ila %33 olarak bulunmuştur (145-147).

Bu çalışmaların tümünde, 3 ila 5 gün boyunca şişirilmiş intrauterin Foley ampülü veya ameliyat sonrası intrauterin cihaz ile birlikte veya bu olmadan 1 ila 3 aylık östrojen ve progesteron hormonal tedavisinin bir kombinasyonu kullanılmıştır. Hormonal tedavinin tamamlanmasının ardından çoğu hastaya, gerekirse tekrarlayan adezyonları değerlendirmek ve tedavi etmek için histerosalpingografi ve/veya histeroskopi uygulanmıştır.

Gebelik kaybı öyküsü olan dilatasyon ve küretaj (D&C) uygulanmış veya uygulanmamış hastalarda düzensiz vajinal kanama şikayetleri olması durumunda akla rest(gebelik ürünlerinin intrauterin kavitede mevcudiyeti) ihtimali gelmelidir. Tanı transvajinal ultrason, histerosonogram veya histerosalpingogramda anormal kavite görünümü ile konulabilir(148). Uterin kavitede kalan gebelik ürünleri, iltihabi bir duruma yol açarak, rahim içi yapışıklıklara ve infertiliteye neden olabilir.

Cohen ve arkadaşları (148) rezidüel trofoblastik doku tanısı alan hastaları retrospektif olarak incelediler. Kalan dokunun çıkarılması için hastalara histeroskopi veya D&C uygulandı. İşlemden bir sonraki gebeliğe kadar geçen süre, histeroskopik rezeksiyon uygulananlarda D&C uygulananlara göre anlamlı derecede daha kısaydı (7 ay/11 ay). D&C uygulanan 24 hastanın beşinde (%20,8) kalıcı trofoblastik doku kalıntısı nedeniyle daha sonra histeroskopik rezeksiyon gerekti.

Rein ve arkadaşlarının(149) 2011’de yaptığı daha güncel bir çalışmada ultrason kılavuzluğunda dilatasyon ve tahliye (D&C) yapılan hastalar ile histeroskopik rezeksiyon uygulanan hastalar prospektif olarak incelenmiştir. Rahim içi yapışıklıkları değerlendirmek için 3. Ayda ikinci histeroskopi yapılmıştır. Gebe kalma oranı D&C grubunda %59,9’a karşılık histeroskopik rezeksiyon grubunda %68,8 ve gebe kalma süresi 14,5 aya karşılık 11,5 ay bulunmuştur.

Kronik endometrit sıklıkla endometriyumun asemptomatik inflamasyonu olarak ortaya çıkar. Bazı çalışmalar kronik endometritin infertilite, tekrarlayan düşük ve implantasyon başarısızlığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir, ancak literatürün tümü aynı fikirde değildir. Zolghadri ve arkadaşları (150) prospektif olarak tekrarlayan düşükleri olan hastaların %67’sinde histeroskopide kronik endometrit kanıtı göstermişlerdir, buna karşın kontrollerde bu oran %27,3’tür ($p < 0,0001$). Ek olarak, Johnston-MacAnanny ve arkadaşları (151) prospektif olarak kronik endometrit grubunda kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük bir implantasyon oranı göstermiştir (%15’e karşı %46,2; $p = 0,0024$). Bunun tersine, Kasius ve arkadaşlarının(152) yaptığı küçük bir vaka kontrol çalışmasında, histolojiye göre kronik endometrit tanısı alan 17 kadın arasında, kontrollerle karşılaştırıldığında klinik gebelik veya canlı doğum oranında hiçbir fark görülmemiştir.

Kronik endometritin klinik etkileriyle ilgili diğer bir tutarsızlık, antibiyotiklerle tedavinin, histolojiye dayalı olarak teşhis konduğunda kontrollerle karşılaştırıldığında gebelik oranlarını ve sonuçlarını iyileştirdiğine dair karışık kanıtlardır. Prospektif bir çalışmada Yang ve

arkadaşları, histolojide kronik endometrit tanısı alan ve tedavi edilen hastalarda, tedavi görmeyenlerle karşılaştırıldığında implantasyon, klinik veya devam eden gebelik oranlarında farklılık tespit edemedi. Ancak, sadece histeroskopi kanıtlarına dayanarak tanı konulan ve tedavi edilen hastaları ve hiçbir tedavi almayanları karşılaştırırken, Yang ve arkadaşları (153) daha yüksek implantasyon ve devam eden gebelik oranları buldular.

Fertilizasyon için anatomik yolun tıkanmasına yol açan proksimal tubal tıkanıklık, infertil kadınların %10 ila %25'inde görülür. Tubal spazmlar, mukus tıkaçları, döküntüler, salpenjit isthmika nodosa, kronik salpenjit, intratubal endometriyozis, tubal polipler ve hipoplazi, proksimal tubal oklüzyonun bilinen nedenleridir.

Honoré ve arkadaşları tarafından 1999'da yayınlanan bir meta-analiz(154), tubal mikrocerrahi ve makrocerrahi uygulanan hastalarla ilgili çalışmalarını bildiren 7 makaleyi, seçici salpingografiyi bildiren 9 makaleyi ve proksimal tubal tıkanıklığın histeroskopik yönetimini konu alan 4 makaleyi inceledi. Ortalama gebelik oranı, histeroskopik tubal rekanalizasyon ile tedavi edilen kadınlarda, tubal mikrocerrahi ve makrocerrahi veya selektif salpingografi ile tedavi edilenlere kıyasla daha yüksekti.

2010 yılında Allahbadia ve Merchant tarafından yapılan çalışmada (155) histeroskopi ile tubal rekanalizasyonun başarısı ve gebelik oranları değerlendirilmiştir. Kısmen tıkalı tüplerde veya fallop tüpünün kornual, proksimal ve intramural/interstisyel kısımlarında tam tıkanıklıkta başarı oranları %57 ila %88 arasında değişmekteydi.

Tüp bebek tedavisi gördükten sonra hamile kalamayan kadınlarda histeroskopinin iki yönlü bir etkiye sahip olduğu düşünülmüştür. İlk olarak histeroskopi, yukarıda açıklandığı gibi, IVF döngüsünden önce normal bir histerosalpingograma sahip olan kişiler için intrauterin patolojinin teşhis ve tedavisine olanak sağlayacaktır. İkincisi, servikal kanal yoluyla histeroskopi ile uterus enstrümantasyonu gelecekteki embriyo transferlerini kolaylaştırabileceği gibi endometriyumda immünolojik bir mekanizmayı tetikleyerek gebelik oranlarını arttırabilir (156, 157).

Dört prospektif çalışma, histeroskopinin ≥ 2 başarısız IVF siklusu olan kadınlar üzerindeki etkisini değerlendirdi (158-161). Bu hastaların hepsinin IVF sikluslarından önce normal bir histerosalpingogramı vardı. Bu çalışmalardaki histeroskopik bulgular polipler, rahim içi yapışıklıklar, miyomlar, endometrit, hiperplazi ve uterin septumdu. Oliveira ve arkadaşları(160) histeroskopi sırasında tespit edilen ve tedavi edilen intrauterin patolojisi olan

hastalarda normal histeroskopi bulguları olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek gebelik oranları bildirmişlerdir.

Demirel ve Gurgan(158) ile Raju ve arkadaşlarının(159) yaptığı 2 ayrı randomize çalışmada, daha önce hiç histeroskopi geçirmemiş hastalarla karşılaştırıldığında normal bulgulara sahip olsa bile histeroskopi yapılan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek gebelik oranları bulunmuştur.

Bu sonuçların aksine Hollanda'da yedi üniversite hastanesi ve 15 büyük genel hastanede yapılan çok merkezli, randomize kontrollü inSIGHT çalışmasında IVF tedavisine başlayacak, ultrasonda uterus görünümleri doğal olan kadınlar rastgele olarak histeroskopi yapılacak ve yapılmayacak hastalar olarak iki gruba ayrılmıştır. Sonuçlar incelendiğinde histeroskopi yapılan ve yapılmayan hastaların gebelik ve canlı doğum oranları arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (132).

Gebeliklerin yaklaşık %15 ila %20'si spontan düşükle sonuçlanır ve bu düşüklerin yaklaşık %60 ila %70'i kromozomal anormalliklere sekonderdir. Gebelik başarısızlığının doğrulanmasının ardından ilk trimesterde yapılan histeroskopiye embriyoskopi denir. Embriyoskopi, doktorun halihazırda sitogenetik tekniklerle tespit edilemeyen genetik lezyonlar için embriyonik kötü gelişimi değerlendirmesine olanak tanıyabilir. Embriyoskopi yoluyla ölen embriyonun doğrudan biyopsisi, annenin kan/doku kontaminasyonunu önleyerek sitogenetik testleri iyileştirebilir. Tekrarlayan kürtaj riskini azaltmak için kromozom anormallikleri olan kişilere genetik danışmanlık sunulabilir (162-164).

2003 yılında, Ferro ve arkadaşları(165) ilk trimesterde düşük yaşayan ve doğrudan biyopsi ve ardından küretaj yapılan 68 kadını değerlendirdiler. Gebelik keselerinin %97,2'sinde biyopsi başarılı oldu. Vakaların %79,7'sinde karyotipleme tamamlandı.

2003 yılında Philipp ve arkadaşlarının (163) yaptığı başka bir çalışmada, düşük yapmış 233 kadına embriyoskopi uygulanmıştır. 233 kadının tamamında görselleştirme, 221 kadında karyotipleme başarılı olmuştur.

Histeroskopinin tüm bu faydalarının yanı sıra uzun dönem komplikasyonlarının da akılda tutulması ve dikkatli olunması gerekir. Loïc ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (166) histeroskopinin geç dönem komplikasyonlarından gebelik sırasında uterin rüptür olan vakalar incelenmiştir. Operatif histeroskopiye takiben 14 uterus rüptürü vakası görülmüştür. Bunlardan

dokuzuna uterin septum, üçüne sineşi ve birine de submüköz miyom ve plasental retansiyon nedeniyle histeroskopi yapılmıştır. Histeroskopik rezeksiyon dokuz olguda monopolar cihazla, üç olguda sert makasla ve bir olguda potasyum-titanil-fosfat (KTP) lazer ile gerçekleştirilmiştir. (Bunlardan sekizinde uterus perforasyonu oluşmuştur. Operatif histeroskopi ile sonraki gebelikler arasındaki süre 1 ay-5 yıl arasındadır (ortalama 16 ay). Bunların dokuzunda 19 ila 41. Gebelik haftaları arasında uterus rüptürü meydana gelmiştir. Uterus rüptürünü dört fetal ve bir anne ölümü izlemiştir.

Histeroskopik metroplasti sırasında uterus perforasyonu obstetrik riskleri artıran bir durumdur. Bununla birlikte, komplikasyonsuz histeroskopik metroplastiyi takiben uterus rüptürü de meydana gelebilir(167). Bu sonuçlara göre histeroskopik metroplastinin sonraki gebelikte uterus rüptürü açısından bağımsız bir risk faktörü olabileceği, uterus perforasyonu ve elektrocerrahinin ise ilişkili risk faktörleri olduğu söylenebilir. Daha önce uterus perforasyonu olan ve/veya elektrocerrahi kullanan histeroskopik metroplasti sonrası hamile kalmayı düşünen hastalar, potansiyel uterus rüptürü riskinin farkında olmalıdır. Hastanın tıbbi dosyasında metroplastinin ameliyat raporu bulunmalıdır. Bu durumda, akut karın ağrısı ve/veya fetal kalp anormallikleri her zaman olası bir neden olarak uterus rüptürünü akla getirmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır (166).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üreme Sağlığı Teşhis Tedavi Eğitim Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne 2022 ve 2023 yıllarında başvuran infertil hastalardan 3D ultrason ile endometriyal hacim ölçümü yapılmış olan hastalar retrospektif olarak tarandı. Bu hastalardan daha önce en az iki kez IVF başarısızlığı olan, dondurulmuş embriyosu mevcut olan FET siklusu yapılacak hastaların verileri incelendi. Uterusta miyomu olan veya diğer uterus anormallikleri olan kadınlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların hepsinin transfer öncesi HSG görüntüleri normaldi. Ve hastalarda IVF başarısızlığına sebep olacak faktörler incelenip dışlanmıştı.

Bu hastalarda siklusun luteal fazında yapılan 3D ultrason ile hacim ölçümlerinin gebelik sonuçlarıyla olan ilişkisinin incelenmesi planlandı. Amaç endometriyal hacim için gebelik oluşumunu öngörmeye olanak sağlayacak güvenilir bir eşik değer bulmaktır. Bu sayede klinik uygulamada siklusun iptali için bir kriter olarak kullanılabilir, hamileliğin oluşma ihtimalinin düşük olduğu kritik eşiği tanımlayabileceğiz.

FET sikluslarında endometriyal hazırlık anovulatuvar hastalarda hormon replasman tedavisi ile yapılırken, ovulatuvar olanlarda herhangi bir endometriyal hazırlık yapılmadan doğal siklusla takip edildi. Hormon replasman tedavisinde hastalara 3x2mg östradiol oral yolla verilirken, endometriyum gerekli kalınlığa ulaştığında, günlük 3x200 mg progesteron vajinal yolla verilmeye başlandı. Doğal siklus yapılanlara siklus boyunca herhangi bir hormon replasmanı yapılmısa da transfere 2 gün kala progesteron takviyesi başlandı.

Ayrıca bu hastalardan histeroskopi yapılmış olanlarda histeroskopi öncesi ve sonrasındaki 3D ultrason ile bakılan endometriyal hacim değerlerinin karşılaştırılması, histeroskopi yapılan ve yapılmayan hastaların gebelik sonuçlarının incelenmesi planlandı. Histeroskopide işlem yapılan hastalara sadece kavite optimizasyonu işlemi yapıldı. Histeroskopi yapılan hastalara histeroskopiden 3 ay sonra embriyo transferi yapıldı. Embriyo transferine kadar geçen sürede hastalara 30 günlük döngülerle estradiol günlük 3x2 mg oral yolla verilirken, siklusun son 10 gününde progesteron günlük 2x200 mg vajinal yolla verildi.

Belirlenen 94 hasta değerlendirildi. Hasta dosyalarından hastaya ait yaş, vücut kitle endeksi, infertilite süresi, infertilite etyolojisi, antral folikül sayısı, luteal faz sonunda 3D

ultrason ile ölçülen endometriyal hacim değeri, histeroskopi yapıp yapılmadığı, histeroskopi sonrasında 3D ultrason ile ölçülen endometriyal hacim değeri, transfer edilen embriyo sayısı, kalitesi ve evresi, hastaların önceki abort sayıları incelenerek kaydedildi.

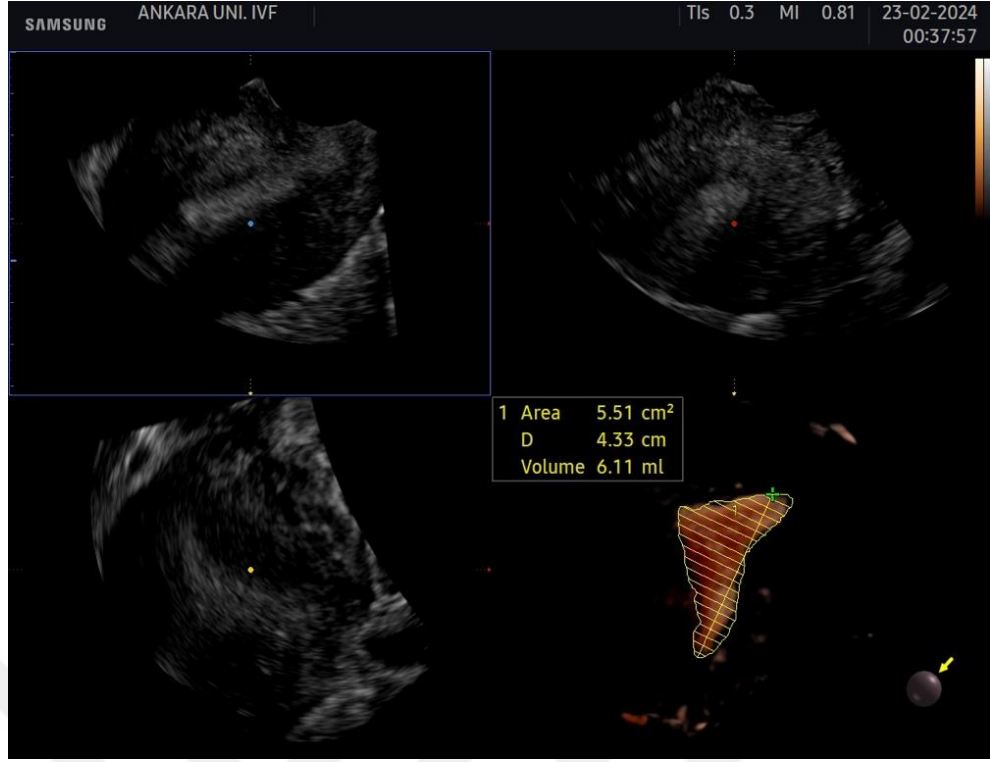
Siklusun luteal fazında 16-19.günlerde hastalara 3D USG ile endometriyal hacim ölçümü yapıldı ve hasta dosyasına yazılı olarak kaydedildi. Hastaların hepsinin 3D USG görüntüleri normaldi. Hastalar histeroskopi yapılan ve yapılmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Histeroskopi yapılan hastalara histeroskopi sonrasında 3D USG ile endometriyal hacim ölçümü yapılarak hasta dosyasına kaydedildi.

3D hacim ölçümü için kullanılan ultrason, Samsung HS60 olup, endometriyal volüm ölçümleri 5-9 MHz'lik bir endovajinal prob ile transvajinal olarak gerçekleştirildi.

Hacim ölçümü için uterus longitudinal düzlemde ortalandı ve ardından tarama görüntüsünün üzerine bir hacim kutusu yerleştirildi. Hacim, dönüştürücünün seçilen bölge üzerinde otomatik olarak taranmasıyla yakalandı.



Şekil 2: 3D USG ile endometriyal volüm ölçümü



Şekil 3: 3D USG ile endometriyal volüm hesaplanması

Tüm hastalara grade A veya B embriyo transferi yapıldı. 35 yaşın altındaki hastalara 1 adet, 35 yaşın üstündeki hastalara 2 adet embriyo transfer edildi.

Çalışmamızda primer sonuç embriyo transferi sonrası 12. günde bakılan beta HCG değeri pozitifliğini inceleyerek endometriyal hacim için gebelik oluşumunu öngörmeye olanak sağlayacak güvenilir bir eşik değeri bulmak olarak belirlendi. İkincil sonuç olarak histeroskopi yapılan ve yapılmayan hastalardaki endometriyal hacim değişimi ve bu değişimin gebelik sonuçlarına etkisi değerlendirildi.

5.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmada tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan nicel değişkenlerde ortalama±standart sapma (min-maks), dağılımı normal olmayan değişkenlerde medyan (min-maks) ile nitel değişkenlerde yüzde ile sunulmuştur. Bağımsız 2 gruba ilişkin ortalamaların karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda “İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi”, varsayımlar sağlanmadığı durumda ise “Mann-Whitney U Testi” kullanılmıştır. Bağımlı 2 gruba ilişkin ortalamalar “İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi” ile incelenmiştir. Bir laboratuvar testinin, klinik bir sonucu ayırt etme başarısını değerlendirmede

“Roc Analizi” kullanılmıştır. Niteliksel değişkenler arasındaki ilişki Ki-Kare Testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerde SPSS 11.5 program kullanılmıştır.

5.2. Etik Onay

Bu tez alışması, Ankara Üniwersitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından gerekçe, amaç ve yöntemler açısından incelenmiş olup, İ09-625-23 karar numarası ile tıbbi etik açıdan uygun bulunarak onay verilmiştir.

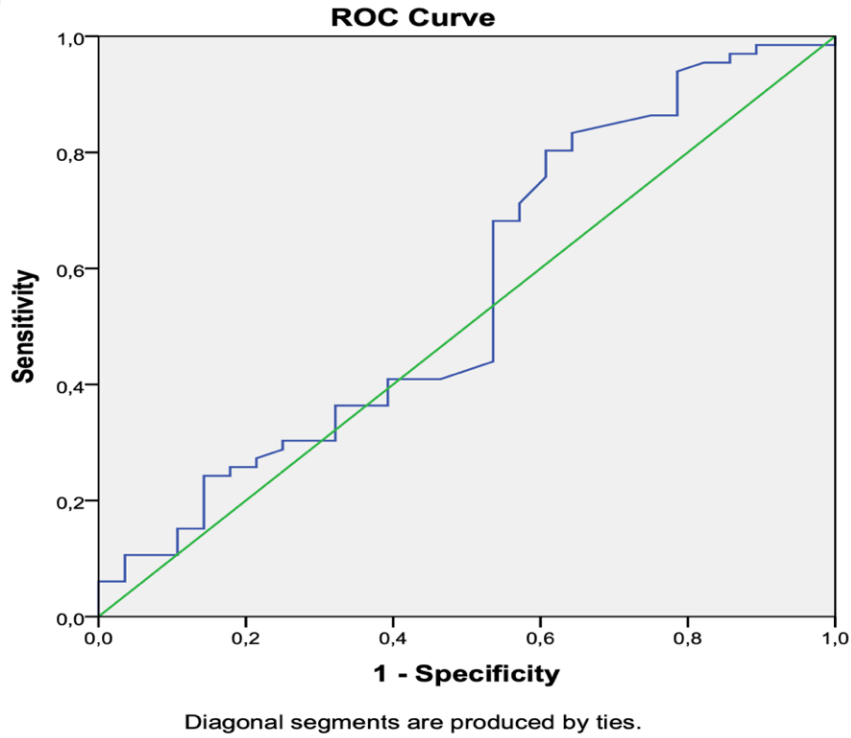


6. BULGULAR

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 94 hastanın kümülatif gebelik sonuçlarını incelediğimizde 66 hastada beta HCG pozitifliği izlenirken 28 hastada gebelik elde edilemedi (Tablo 3). Beta HCG pozitif hastalarda 3D USG ile bakılan ortalama endometriyal volüm değeri 4,86 iken beta HCG negatif hastalardaki ortalama endometriyal volüm değeri 5,22 olarak izlendi. Gebeliğin gerçekleşmesi için endometriyal hacim değerinde belirli bir eşik değerin olup olmadığını değerlendirmek amacıyla ROC analizi yapıldı, bu analizde 3D ultrasonografide ölçülen endometriyal hacim değerleri için beta HCG pozitifliğini öngörmeyi sağlayacak bir eşik değeri bulunamadı ($p=0,365$) (Şekil 4).

Tablo 3: Endometriyal volüm değeri ile beta HCG arasındaki ilişki

| Beta HCG | N | Ortalama | Ortanca | Minimum | Maksimum |
|----------|----|----------|---------|---------|----------|
| Pozitif | 66 | 4,8600 | 5,1050 | 3,1 | 7,40 |
| Negatif | 28 | 5,2279 | 5,0000 | 3,58 | 7,24 |
| Total | 94 | 4,9696 | 5,1000 | 3,1 | 7,40 |



Şekil 4: Endometriyal volüm eşik değerinin belirlenmesi için ROC eğrisi

Gebeliğe etki eden faktörlerin analizi yapıldığında yaş, infertilite süresi ve transfer edilen embriyo gününün gebeliği anlamlı olarak etkilediğini belirledik (Tablo 4).

Tablo 4: beta HCG pozitifliğine göre hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

| Değişken | Beta HCG pozitif | Beta HCG negatif | p değeri |
|------------------------------|------------------|------------------|----------|
| Yaş | 31,27±4,98 | 33,78±5,32 | 0,031 |
| VKİ(kg/m ²) | 26,43±4,12 | 25,17±3,5 | 0,264 |
| İnfertilite süresi | 4,69±3,89 | 5,78±2,9 | 0,019 |
| Transfer edilen embriyo günü | | | |
| -3.gün embriyo,% | 25,8 | 78,6 | <0,01 |
| -5.gün embriyo,% | 74,2 | 21,4 | |
| İnfertilite tipi,% | | | 0,552 |
| -primer | 72,7 | 78,6 | |
| -sekonder | 27,3 | 21,4 | |
| Antral folikül sayısı,% | | | 0,103 |
| -grade 1 | 13,6 | 35,7 | |
| -grade 2 | 27,3 | 17,9 | |
| -grade 3 | 16,7 | 21,4 | |
| -grade 4 | 39,4 | 25 | |
| İnfertilite etyolojisi,% | | | |
| -erkek faktör | 34,3 | 50 | |
| -ovulatuvar | 5,7 | 0 | |
| -açıklanamayan | 30 | 17,9 | |
| -tubal | 25,7 | 28,6 | |
| -endometriyozis | 2,9 | 0 | |
| -diğer | 1,4 | 3,6 | |

Hastalar histeroskopi yapılan ve yapılmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Histeroskopi yapılan ve yapılmayan iki grup arasında yaş, VKİ, infertilite süresi, transfer edilen embriyo günü, infertilite tipi ve antral folikül sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo 5).

Tablo 5: Histeroskopi yapılan ve yapılmayan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

| Değişken | HS yapılan | HS yapılmayan | p değeri |
|------------------------------|------------|---------------|----------|
| Yaş | 32,97±5,35 | 31,31±4,99 | 0,126 |
| VKİ(kg/m ²) | 26,37±3,95 | 25,82±4,01 | 0,284 |
| İnfertilite süresi | 5,61 ±4,54 | 4,58±2,77 | 0,381 |
| Transfer edilen embriyo günü | | | |
| -3.gün embriyo,% | 50 | 35,2 | 0,149 |
| -5.gün embriyo,% | 50 | 64,8 | |
| İnfertilite tipi,% | | | 0,393 |
| -primer | 70 | 77,8 | |
| -sekonder | 30 | 22,2 | |
| Antral folikül sayısı,% | | | 0,859 |
| -grade 1 | 25 | 16,7 | |
| -grade 2 | 22,5 | 25,9 | |
| -grade 3 | 15 | 20,4 | |
| -grade 4 | 35 | 35,2 | |
| İnfertilite etyolojisi,% | | | |
| -erkek faktör | 36,6 | 41,8 | |
| -ovulatuvar | 2,4 | 5,5 | |
| -açıklanamayan | 31,7 | 21,8 | |
| -tubal | 24,4 | 27,3 | |
| -endometriyozis | 2,4 | 1,8 | |
| -diğer | 2,5 | 1,8 | |

Çalışmamızda endometriyal hacim değeri 5 ml nin altında olan hastalara histeroskopi yapmayı tercih ettik. Ancak hastalardan histeroskopi yapılmasını istemeyenlere işlemi uygulamadık. Endometriyal volüm değeri 5 ml'nin üzerinde olup histeroskopi yapılmasını isteyenler ya da adezyon ihtimali olabilecek hastalara histeroskopi işlemi uyguladık. Histeroskopi yaptığımız hastaların ortalama endometriyal volüm değeri 4,5 ml iken, histeroskopi yaptığımız maksimum volüm değeri 6,4 tü. Histeroskopi yapılmayan hastaların ortalama endometriyal volümü 5,31 iken histeroskopi yapmadığımız minimal volüm değeri 4,09 idi (Tablo 6).

Tablo 6: Histeroskopi yapılan ve yapılmayan hastalarda endometriyal volüm karşılaştırması (p<0,01)

| hs | N | Ortalama | Std. Sapma | Median | Minimum | Maksimum |
|-------|----|----------|------------|--------|---------|----------|
| evet | 40 | 4,50 | 1,07007 | 4,5 | 3,1 | 6,4 |
| hayır | 54 | 5,31 | 1,03331 | 5,29 | 4,09 | 7,4 |
| Total | 94 | 4,96 | 1,11769 | 5,10 | 3,1 | 7,4 |

Histeroskopi yapılan hastalarda histeroskopi öncesi ve sonrası ortalama endometriyal volüm değerleri incelendiğinde histeroskopi sonrasında endometriyal volüm değerlerinin anlamlı bir artış gösterdiği görülmüştür. Histeroskopi öncesi ortalama endometriyal volüm değeri 4,5 ml iken histeroskopi sonrası ortalama endometriyal volüm değeri 5,68 ml olmuştur. Histeroskopi öncesi minimum volüm 3,10 ml iken histeroskopi sonrası minimum volüm 4,14 ml olmuştur. Histeroskopi öncesi maksimum volüm 6 ml iken histeroskopi sonrası 7,20 ml olmuştur (Tablo 7). Histeroskopi sonrası endometriyal volümdeki değişim ortalama 1,17 ml olarak hesaplanmıştır ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 7: Histeroskopi öncesi ve sonrası endometriyal volüm değerleri

| | Ortalama | Std. Sapma. | Minimum | Maksimum |
|-------------------------|----------|-------------|---------|----------|
| hs öncesi volüm | 4,5079 | ,76070 | 3,10 | 6,00 |
| hs sonrası volüm | 5,6818 | ,79096 | 4,14 | 7,20 |

Tablo 8: Histeroskopi yapılan hastalarda histeroskopi sonrası endometriyal volüm değişimi

| | Ortalama | Std.Sapma | Std. Error Mean |
|--|----------|-----------|-----------------|
| Hs sonrası endometriyal volüm değişimi | 1,17395 | ,56852 | ,08654 |

(%95 CI 0,987-1,360, p<0,001)

Histeroskopi yapılan 40 hastanın 26'sında (%65) histeroskopi sonrası gebelik elde edilirken 14'ünde (35) gebelik elde edilememiştir. Histeroskopi yapılmayan 54 hastadan 40'ında (%74,1) gebelik elde edilirken 14'ünde (25,9) gebelik elde edilememiştir. Gebelik elde edilmesi açısından histeroskopi yapılan hastalarla yapılmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (p=0,342) (Tablo 9).

Tablo 9: Histeroskopi yapılan ve yapılmayan hastalarda beta HCG pozitifliğinin karşılaştırılması

| | | | Beta HCG | | Total |
|-------|-------|-------|----------|---------|-------|
| | | | negatif | pozitif | |
| hs | evet | sayı | 14 | 26 | 40 |
| | | yüzde | %35 | %65 | %100 |
| | hayır | sayı | 14 | 40 | 54 |
| | | yüzde | %25,9 | %74,1 | %100 |
| total | | sayı | 28 | 66 | 94 |
| | | yüzde | %29,8 | %70,2 | %100 |

Histeroskopi yapılan ve yapılmayan hastalar arasında implantasyon oranı (Tablo 10) ve gebelik sonuçları (Tablo 11) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Histeroskopi yapılanlarda implantasyon oranı %43,33 iken histeroskopi yapılmayanlarda %50'dir. Histeroskopi yapılanlarda canlı doğum oranı %50 iken histeroskopi yapılmayanlarda %55,5 bulunmuştur.

Tablo 10: Histeroskopi yapılan ve yapılmayan hastalarda implantasyon oranlarının karşılaştırılması (p=0,294)

| | | | İmplantasyon Oranı | | | total |
|-------|-------|-------|--------------------|-------|--------|-------|
| | | | ,00 | 50,00 | 100,00 | |
| hs | evet | sayı | 14 | 8 | 18 | 40 |
| | | yüzde | %35 | %20 | %45 | %100 |
| | hayır | sayı | 14 | 7 | 33 | 54 |
| | | yüzde | %25,9 | %13 | %61,1 | %100 |
| Total | | sayı | 28 | 15 | 51 | 94 |
| | | yüzde | %29,8 | %16 | %54,3 | %100 |

Tablo 11: Histeroskopi yapılan ve yapılmayan hastalarda gebelik sonuçlarının karşılaştırılması (p=0,377)

| Gebelik sonuçları | | | canlı doğum | 1.trimester abort | 2.trimester abort | biyokimyasal | devam eden gebelik | Total |
|-------------------|-------|-------|-------------|-------------------|-------------------|--------------|--------------------|--------|
| hs | evet | sayı | 20 | 1 | 2 | 1 | 2 | 40 |
| | | yüzde | %50 | %2,5 | %5 | %2,5 | %5 | %65 |
| | hayır | sayı | 30 | 3 | 0 | 1 | 6 | 54 |
| | | yüzde | %55,5 | %5,5 | %0 | %1,85 | %11,1 | %73,95 |
| total | | sayı | 50 | 4 | 2 | 2 | 8 | 94 |
| | | yüzde | %53,1 | %4,2 | %2,12 | %2,12 | %8,5 | %70 |

7. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda 3D ultrason ile ölçülen endometriyal hacim değerlerinde gebelik ve canlı doğum oranlarını öngörebilecek bir eşik değer bulamadık. Gebelik elde edilen hastalarla gebelik elde edilemeyen hastaların 3D ultrason ile ölçülen endometriyal hacim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlemedik. Gebe olan hastalarda ortalama endometriyal hacim değeri 4,86 ml iken, gebe olmayan hastalarda bu hacim 5,22 ml olarak ölçülmüştür.

Literatür verilerine baktığımızda bizim çalışmamızı destekleyen ve bizim çalışmamızla çelişen sonuçlar mevcuttur.

Zollner ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada, IVF veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) uygulanan kadınlarda klinik gebelik oranlarını belirlemek için embriyo transferi gününde 3D ultrason ile ölçülen endometriyal hacmin öngörü değerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ek olarak, IVF sonucunun tahmininde 3 boyutlu olarak değerlendirilen endometriyal hacim geleneksel 2 boyutlu ultrason ile ölçülen endometriyum kalınlığı ile karşılaştırılmıştır. Endometriyal kalınlık ve 3 boyutlu hacim, embriyo transferinden hemen önce ölçülmüştür. Kadınlar iki gruba ayrılmıştır (endometriyal hacim <2 mL ve ≥ 2 mL). Endometriyal hacmi <2 mL olan hastalarda gebelik oranı, hacmi ≥ 2 mL olanlara göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. (%10'a karşı %31.5 $p=0,004$)(9).

Raga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bir in vitro fertilizasyon programında embriyo transferi sırasında üç boyutlu (3D) ultrason ile endometriyal hacim hakkında kantitatif veriler elde etmek ve bunun endometriyal reseptiviteyi öngörmedeki yerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Döngüler ($n = 72$) endometriyal hacme göre sınıflandırılmıştır: grup A <2 ml, grup B 2-4 ml ve grup C >4 ml. Grupların karşılaştırılması, endometriyal hacmi <2 ml olan hasta grubunda gebelik ve implantasyon oranlarının anlamlı derecede düşük olduğunu ($P < 0.05$) göstermiştir. Ayrıca endometriyal hacim <1 ml olduğunda gebelik elde edilememiştir. 3D transvajinal ultrason ile endometriyal hacmin, endometriyal reseptiviteyi tahmin etmede yeni bir objektif parametre olabileceği sonucuna varılmıştır (10).

Yaman ve arkadaşları (168) bir IVF-ET programında gebelik sonucunun belirleyicisi olarak endometriyum hacminin üç boyutlu ultrasonografik ölçümünün rolünün incelendiği bir

çalışma yürütmüşlerdir. Yapılan çalışmada hastaların ortalama endometriyal hacmi $4,28 \pm 1,90$ mL idi. 21 hamile kadının ortalama endometriyal hacmi ($4,53 \pm 1,79$ mL), hamile olmayan 44 kadınınkinden ($4,16 \pm 1,97$ mL) anlamlı farklılık göstermemiştir. Veriler ne endometriyal hacmin ne de endometriyal kalınlığın gebelik oranıyla doğrudan ilişkili olmadığını göstermiştir. Ancak endometriyum hacmi $\geq 2,5$ mL olan hastalarda gebelik oranı, endometriyum hacmi $< 2,5$ mL olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($P=0,012$). Bu sonuçlar, düşük özgülüğü nedeniyle endometriyal hacmin gebeliğin öngörülmesine izin vermediğini göstermiştir.

Schild ve arkadaşları (169) endometriyal hacim ile gebelik oranı arasında bir ilişki bulamamıştır. Çalışmalarında hamile kadınların ortalama endometriyal hacminin ($4,9 \pm 2,2$ mL), hamile olmayan kadınlara göre ($5,8 \pm 3,4$ mL) daha düşük olduğu görülmüştür.

Bizim çalışmamızda endometriyal volüm ile gebelik oranları arasında bir ilişki bulunamamasının nedeni literatürdeki gebelik oluşması için alt sınır olarak gösterilen 2-2,5 ml değerindeki hacmin altında kalan hastanın olmaması, çalışmamızdaki hastaların endometriyal hacim değerinin genel olarak 3 ml'den yüksek olması olabilir.

Çalışmamızda aynı zamanda histeroskopi yapılan ve yapılmayan hastaların gebelik sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızın sonuçlarında histeroskopi yapılan hastalarla yapılmayan hastaların gebelik sonuçları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Histeroskopi in vitro fertilizasyona (IVF) başlayan infertil kadınlarda gebelik şansını artırmak için uygulanmaktadır. Ancak randomize kontrollü çalışmalarda histeroskopi sonrası gebelik oranlarının arttığına dair veriler çelişkilidir.

Dört prospektif çalışma, histeroskopinin ≥ 2 başarısız IVF siklusu olan kadınlar üzerindeki etkisini değerlendirdi (158-161). Bu hastaların hepsinin IVF sikluslarından önce normal bir histerosalpingogramı vardı. Bu çalışmalardaki histeroskopik bulgular polipler, rahim içi yapışıklıklar, miyomlar, endometrit, hiperplazi ve uterin septumdu. Oliveira ve arkadaşları (160) histeroskopi sırasında tespit edilen ve tedavi edilen intrauterin patolojisi olan hastalarda normal histeroskopi bulguları olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek gebelik oranları bildirmişlerdir.

Demirel ve Gurgan(158) ile Raju ve arkadaşlarının(159) yaptığı 2 ayrı randomize çalışmada, daha önce hiç histeroskopi geçirmemiş hastalarla karşılaştırıldığında normal

bulgulara sahip olsa bile histeroskopi yapılan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek gebelik oranları bulunmuştur.

Bu sonuçların aksine Hollanda'da yedi üniversite hastanesi ve 15 büyük genel hastanede yapılan çok merkezli, randomize kontrollü inSIGHT çalışmasında IVF tedavisine başlayacak, ultrasonda uterus görünümleri doğal olan kadınlar rastgele olarak histeroskopi yapılacak ve yapılmayacak hastalar olarak iki gruba ayrılmıştır. Sonuçlar incelendiğinde histeroskopi yapılan ve yapılmayan hastaların gebelik ve canlı doğum oranları arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir(132).

Histeroskopi yapılacak hastalarda histeroskopinin faydalı etkilerinin yanı sıra kısa ve uzun dönem komplikasyonlarının da akılda tutulması ve dikkatli olunması gerekir. En sık görülen komplikasyonlar; uterus perforasyonu, sıvı yüklenmesi, intraoperatif kanama, mesane ya da bağırsak yaralanması ve endomiyometrittir.

Loddo ve arkadaşları(170) septat uterus nedeniyle histeroskopik metroplasti sonrası doğum yapan kadınlarla histeroskopik işlem yapılmayan hastalarda gebelik komplikasyonlarını (anormal fetal prezentasyonlar, erken doğumlar ve sezaryen) ve doğum sonrası üreme sonuçlarını karşılaştırdıkları bir çalışma yürütmüşlerdir. Çalışmanın sonuçları incelendiğinde metroplasti sonrası erken doğum ve fetal malprezentasyonlar ile sezaryen oranının daha yüksek olması gibi bazı gebelik komplikasyonlarının genel popülasyona göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Loïc ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada(166) histeroskopinin geç dönem komplikasyonlarından gebelik sırasında uterin rüptür olan vakalar incelenmiştir. Operatif histeroskopiye takiben 14 uterus rüptürü vakası görülmüştür. Bunlardan dokuzuna uterin septum, üçüne sineşi ve birine de submüköz miyom ve plasental retansiyon nedeniyle histeroskopi yapılmıştır. Histeroskopik rezeksiyon dokuz olguda monopolar cihazla, üç olguda sert makasla ve bir olguda potasyum-titanil-fosfat (KTP) lazer ile gerçekleştirilmiştir. Bunlardan sekizinde uterus perforasyonu oluşmuştur. Operatif histeroskopi ile sonraki gebelikler arasındaki süre 1 ay- 5 yıldır (ortalama 16 ay). Bunların dokuzunda 19 ila 41. gebelik haftaları arasında uterus rüptürü meydana gelmiştir. Uterus rüptürünü dört fetal ve bir anne ölümü izlemiştir.

Histeroskopik metroplasti sırasında uterus perforasyonu obstetrik riskleri artıran bir durumdur. Bununla birlikte, komplikasyonsuz histeroskopik metroplastiyi takiben uterus

rüptürü de meydana gelebilir(167). Bu sonuçlara göre histeroskopik metroplastinin sonraki gebelikte uterus rüptürü açısından bağımsız bir risk faktörü olabileceği, uterus perforasyonu ve elektrocerrahinin ise ilişkili risk faktörleri olduğu söylenebilir. Daha önce uterus perforasyonu olan ve/veya elektrocerrahi kullanılan histeroskopik metroplasti sonrası hamile kalmayı düşünen hastalar, potansiyel uterus rüptürü riskinin farkında olmalıdır. Hastanın tıbbi dosyasında metroplastinin ameliyat raporu bulunmalıdır. Bu durumda, akut karın ağrısı ve/veya fetal kalp anormallikleri her zaman olası bir neden olarak uterus rüptürünü akla getirmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır (166).

Çalışmamızın zayıf yanı olarak endometriyal hacim değeri 3 ml 'nin altında olan hastamızın olmaması gösterilebilir.

Çalışmamızın güçlü yanları ise histeroskopi yapılan ve yapılmayan hastaların özelliklerinin benzer olması, 3D ultrason ile ölçülen endometriyal hacim verilerinin hem histeroskopi öncesi hem de histeroskopi sonrasında incelenmiş olması, hasta sayısının yeterli olması, standart endometriyal hazırlık ve luteal faz desteği protokolünün uygulanması, canlı doğum oranlarının değerlendirilmesi olarak sıralayabiliriz.

8. SONUÇ

IVF'in sınırlı başarı oranları ile riskleri ve maliyetleri göz önüne alındığında gebeliğin ortaya çıkmasını öngören faktörlere ilişkin bilgi çok önemlidir. Biz de çalışmamızda gebeliği öngörmek için kullanılabilir kriterlerden endometriyal volümü inceledik.

Değerlendirmemizi 2D ultrasona kıyasla anatomi ve patolojiyi çok düzlemli ve yüzey işlemeli görüntülerle değerlendirme yeteneği olan 3D ultrasonografi ile yaptık.

Çalışmamızın sonucunda 3D ultrason ile ölçülen endometriyal hacim değerlerinde gebelik ve canlı doğum oranlarını öngörmek için kullanabileceğimiz bir eşik değer bulamadık. Gebelik elde edilen hastalarla gebelik elde edilemeyen hastaların 3D ultrason ile ölçülen endometriyal hacim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlemedik.

Çalışmamızda ikincil sonuç olarak histeroskopi yapılan hastalarla yapılmayan hastaların gebelik sonuçları arasında da anlamlı bir fark saptamadık. Histeroskopi yapılan hastalarda histeroskopi sonrası endometriyal volüm değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmuş olsak da bu farkın gebelik sonuçlarında bir iyileşme yaratmadığını gördük. Çalışmamızdaki hastalarda en düşük endometriyal volüm 3,1 ml idi. Biz bu değerlerin üzerindeki endometriyal volüm hacmine sahip hastalarda endometriyal volümün histeroskopi yardımıyla, kavite optimizasyonu gibi işlemlerle artırılmasının gebelik sonuçları açısından bir fark yaratmayacağı sonucuna ulaştık. Daha geniş hasta popülasyonu, daha düşük endometriyal hacme sahip hastaların da dahil edilerek yapılacağı prospektif çalışmalarla endometriyal hacim ile gebelik sonuçlarının ilişkisinin incelenmesi faydalı olacaktır.

9. KAYNAKLAR

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address aao. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;113(3):533-5.
2. Matthiesen SM, Frederiksen Y, Ingerslev HJ, Zachariae R. Stress, distress and outcome of assisted reproductive technology (ART): a meta-analysis. *Hum Reprod*. 2011;26(10):2763-76.
3. Lintsen AM, Eijkemans MJ, Hunault CC, Bouwmans CA, Hakkaart L, Habbema JD, Braat DD. Predicting ongoing pregnancy chances after IVF and ICSI: a national prospective study. *Hum Reprod*. 2007;22(9):2455-62.
4. Laasch C, Puscheck E. Cumulative embryo score, not endometrial thickness, is best for pregnancy prediction in IVF. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2004;21:47-50.
5. Wang L, Qiao J, Li R, Zhen X, Liu Z. Role of endometrial blood flow assessment with color Doppler energy in predicting pregnancy outcome of IVF-ET cycles. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2010;8(1):1-7.
6. El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khairy M, Sunkara K, Seed P, Khalaf Y, Braude P. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. *Fertility and sterility*. 2008;89(4):832-9.
7. Mercé LT, Barco MJ, Bau S, Troyano J. Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome? *Fertility and sterility*. 2008;89(1):111-7.
8. Pretorius DH, Borok NN, Coffler MS, Nelson TR. Three-dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology. *Radiologic Clinics*. 2001;39(3):499-521.
9. Zollner U, Zollner K-P, Specketer M-T, Blissing S, Müller T, Steck T, Dietl J. Endometrial volume as assessed by three-dimensional ultrasound is a predictor of pregnancy outcome after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertility and sterility*. 2003;80(6):1515-7.
10. Raga F, Bonilla-Musoles F, Casañ E, Klein O, Bonilla F. Uterus and endometrium. Assessment of endometrial volume by three-dimensional ultrasound prior to embryo transfer: clues to endometrial receptivity. *Human Reproduction*. 1999;14(11).
11. Definition of Infertility: A Committee Opinion (2023). Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. American Society for Reproductive Medicine October 2023.
12. Infertility Prevalence Estimates, 1990-2021. World Health Organization. April 2023.
13. Sun H, Gong T-T, Jiang Y-T, Zhang S, Zhao Y-H, Wu Q-J. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories,

- 1990–2017: results from a global burden of disease study, 2017. *Aging* (Albany NY). 2019;11(23):10952.
14. Snow M, Vranich TM, Perin J, Trent M. Estimates of infertility in the United States: 1995–2019. *Fertility and sterility*. 2022;118(3):560-7.
 15. Organization WH. Recent advances in medically assisted conception: report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 2 to 6 April 1990]: World Health Organization; 1992.
 16. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291(6510):1693-7.
 17. Bhattacharya S, Porter M, Amalraj E, Templeton A, Hamilton M, Lee AJ, Kurinczuk J. The epidemiology of infertility in the North East of Scotland. *Human reproduction*. 2009;24(12):3096-107.
 18. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Obstet Gynecol*. 2014;123(3):719-21.
 19. Practice Committee of American Society for Reproductive M. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(2):302-7.
 20. Centers for disease control and prevention (2020). Assisted Reproductive Technology:Fertility Clinic and National Summary Report.
 21. Baker T. Radiosensitivity of mammalian oocytes with particular reference to the human female. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1971;110(5):746-61.
 22. MJ F. A mathematical model of follicle dynamic in the human ovary. *Hum Reprod*. 1995;10:770-5.
 23. Cramer DW, Barbieri RL, Xu H, Reichardt J. Determinants of basal follicle-stimulating hormone levels in premenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1994;79(4):1105-9.
 24. Broekmans F, Soules M, Fauser B. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocrine reviews*. 2009;30(5):465-93.
 25. Legendre G, Catala L, Morinière C, Lacoëuille C, BouSSION F, Sentilhes L, Descamps P. Relationship between ovarian cysts and infertility: what surgery and when? *Fertility and sterility*. 2014;101(3):608-14.
 26. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address Aao. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2021;115(5):1143-50.
 27. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address Aao, Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril*. 2017;108(3):416-25.

28. Homer HA, Li T-C, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertility and sterility*. 2000;73(1):1-14.
29. Deans R, Abbott J. Review of intrauterine adhesions. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2010;17(5):555-69.
30. Yu D, Li T-C, Xia E, Huang X, Liu Y, Peng X. Factors affecting reproductive outcome of hysteroscopic adhesiolysis for Asherman's syndrome. *Fertility and sterility*. 2008;89(3):715-22.
31. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(4):e27-32.
32. Prescott J, Farland L, Tobias D, Gaskins A, Spiegelman D, Chavarro J, et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Human Reproduction*. 2016;31(7):1475-82.
33. Tanahatoc SJ, Hompes PG, Lambalk CB. Investigation of the infertile couple: should diagnostic laparoscopy be performed in the infertility work up programme in patients undergoing intrauterine insemination? *Human Reproduction*. 2003;18(1):8-11.
34. Casadei L, Puca F, Privitera L, Zamaro V, Emidi E. Inherited thrombophilia in infertile women: implication in unexplained infertility. *Fertility and sterility*. 2010;94(2):755-7.
35. Kallen CB, Arici A. Immune testing in fertility practice: truth or deception? *Current opinion in obstetrics and gynecology*. 2003;15(3):225-31.
36. Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L, Guanciali-Franchi P, Tiboni G. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Human Reproduction*. 2005;20(2):437-42.
37. Christensen RB, Matsumoto AM, Bremner WJ. Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism with anosmia (Kallmann's syndrome). *The Endocrinologist*. 1992;2(5):332-40.
38. Layman LC, Cohen DP, Jin M, Xie J, Li Z, Reindollar RH, et al. Mutations in gonadotropin-releasing hormone receptor gene cause hypogonadotropic hypogonadism. *Nature genetics*. 1998;18(1):14-5.
39. Aittomäki K, Lucena JD, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell*. 1995;82(6):959-68.
40. Phillip M, Arbelle JE, Segev Y, Parvari R. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the β -subunit of follicle-stimulating hormone. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(24):1729-32.
41. Toledo S, Brunner HG, Kraaij R, Post M, Dahia P, Hayashida CY, Kremer H, Themmen A. An inactivating mutation of the luteinizing hormone receptor causes amenorrhea in a 46, XX female. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(11):3850-4.

42. Barratt CL, Björndahl L, De Jonge CJ, Lamb DJ, Osorio Martini F, McLachlan R, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance—challenges and future research opportunities. *Human reproduction update*. 2017;23(6):660-80.
43. Punab M, Poolamets O, Paju P, Vihljajev V, Pomm K, Ladva R, et al. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Human reproduction*. 2017;32(1):18-31.
44. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *European urology*. 2012;62(2):324-32.
45. Balasubramanian R, Dwyer A, Seminara SB, Pitteloud N, Kaiser UB, Crowley Jr WF. Human GnRH deficiency: a unique disease model to unravel the ontogeny of GnRH neurons. *Neuroendocrinology*. 2010;92(2):81-99.
46. Grigorova M, Punab M, Ausmees K, Laan M. FSHB promoter polymorphism within evolutionary conserved element is associated with serum FSH level in men. *Human Reproduction*. 2008;23(9):2160-6.
47. Falorni A, Minarelli V, Bartoloni E, Alunno A, Gerli R. Diagnosis and classification of autoimmune hypophysitis. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(4-5):412-6.
48. Veldhuis JD, Dufau ML. Estradiol modulates the pulsatile secretion of biologically active luteinizing hormone in man. *The Journal of clinical investigation*. 1987;80(3):631-8.
49. MacADAMS MR, WHITE RH, CHIPPS BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Annals of internal medicine*. 1986;104(5):648-51.
50. Freeman DA. Steroid hormone-producing tumors of the adrenal, ovary, and testes. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1991;20(4):751-66.
51. Lekarev O, Lin-Su K, Vogiatzi MG. Infertility and reproductive function in patients with congenital adrenal hyperplasia: pathophysiology, advances in management, and recent outcomes. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2015;44(4):705-22.
52. Smith SR, Chhetri M, Johanson AJ, Radfar N, Migeon CJ. The pituitary-gonadal axis in men with protein-calorie malnutrition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1975;41(1):60-9.
53. Ferlin A, Arredi B, Speltra E, Cazzadore C, Selice R, Garolla A, et al. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(3):762-70.
54. Marcho C, Oluwayiose OA, Pilsner JR. The preconception environment and sperm epigenetics. *Andrology*. 2020;8(4):924-42.
55. Schneuer FJ, Milne E, Jamieson SE, Pereira G, Hansen M, Barker A, et al. Association between male genital anomalies and adult male reproductive disorders: a population-based data linkage study spanning more than 40 years. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2018;2(10):736-43.

56. Hadziselimovic F, Herzog B. Importance of early postnatal germ cell maturation for fertility of cryptorchid males. *Hormone Research in Paediatrics*. 2001;55(1):6-10.
57. Gottlieb B, Lombroso R, Beitel LK, Trifiro MA. Molecular pathology of the androgen receptor in male (in) fertility. *Reproductive biomedicine online*. 2005;10(1):42-8.
58. Cooke PS, Nanjappa MK, Ko C, Prins GS, Hess RA. Estrogens in male physiology. *Physiological reviews*. 2017;97(3):995-1043.
59. Nuti F, Krausz C. Gene polymorphisms/mutations relevant to abnormal spermatogenesis. *Reproductive biomedicine online*. 2008;16(4):504-13.
60. Masson P, Brannigan RE. The varicocele. *Urologic Clinics*. 2014;41(1):129-44.
61. Ficarra V, Crestani A, Novara G, Mirone V. Varicocele repair for infertility: what is the evidence? *Current opinion in urology*. 2012;22(6):489-94.
62. Saint F, Huyghe E, Methorst C, Priam A, de Mazancourt ES, Bruyère F, Faix A. Infections et infertilité masculine. *Progrès en Urologie*. 2023;33(13):636-52.
63. Umapathy E. STD/HIV association: effects on semen characteristics. *Archives of andrology*. 2005;51(5):361-5.
64. Semet M, Paci M, Saïas-Magnan J, Metzler-Guillemain C, Boissier R, Lejeune H, Perrin J. The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology*. 2017;5(4):640-63.
65. Carlson HE, Ippoliti AF, Swerdloff RS. Endocrine effects of acute and chronic cimetidine administration. *Digestive Diseases and Sciences*. 1981;26(5):428-32.
66. Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, Heller CG. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiation research*. 1974;59(3):665-78.
67. Mima M, Greenwald D, Ohlander S. Environmental toxins and male fertility. *Current urology reports*. 2018;19:1-8.
68. Omolaoye TS, El Shahawy O, Skosana BT, Boillat T, Loney T, Du Plessis SS. The mutagenic effect of tobacco smoke on male fertility. *Environmental Science and Pollution Research*. 2022;29(41):62055-66.
69. Wang C, Cui Y-G, Wang X-H, Jia Y, Sinha Hikim A, Lue Y-H, et al. Transient scrotal hyperthermia and levonorgestrel enhance testosterone-induced spermatogenesis suppression in men through increased germ cell apoptosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(8):3292-304.
70. Wong WY, Zielhuis GA, Thomas CM, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP. New evidence of the influence of exogenous and endogenous factors on sperm count in man. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2003;110(1):49-54.
71. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, De Mouzon J, Sokol R, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Human reproduction*. 2017;32(9):1786-801.

72. Fauser BC. Towards the global coverage of a unified registry of IVF outcomes. *Reproductive biomedicine online*. 2019;38(2):133-7.
73. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *The Lancet*. 1976;307(7965):880-2.
74. Baker VL, Luke B, Brown MB, Alvero R, Frattarelli JL, Usadi R, et al. Multivariate analysis of factors affecting probability of pregnancy and live birth with in vitro fertilization: an analysis of the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertility and sterility*. 2010;94(4):1410-6.
75. van Rooij IA, Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JDF, te Velde ER. Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2003;79(3):482-8.
76. Cheng X, Zhang Y, Deng H, Feng Y, Chong W, Hai Y, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy with comprehensive chromosome screening in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2022;140(5):769-77.
77. D'Arpe S, Franceschetti S, Caccetta J, Pietrangeli D, Muzii L, Panici P. Management of hydrosalpinx before IVF: a literature review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2015;35(6):547-50.
78. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive S. Salpingectomy for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl):S66-8.
79. Strandell A, Lindhard A. Why does hydrosalpinx reduce fertility? The importance of hydrosalpinx fluid. *Human reproduction*. 2002;17(5):1141-5.
80. Fuentes A, Muñoz A, Barnhart K, Argüello B, Díaz M, Pommer R. Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertility and sterility*. 2010;93(1):89-95.
81. Raffi F, Shaw R, Amer S. National survey of the current management of endometriomas in women undergoing assisted reproductive treatment. *Human reproduction*. 2012;27(9):2712-9.
82. Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, Nardo LG. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2009;92(1):75-87.
83. Barbosa MA, Teixeira DM, Navarro PA, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2014;44(3):261-78.
84. Luke B, Brown MB, Stern JE, Missmer SA, Fujimoto VY, Leach R, Group ASW. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Human Reproduction*. 2011;26(1):245-52.

85. Ye X, Peng T, Chen Z, Liao C, Li X, Lan Y, et al. Semen parameters' mediation effect on the association between advanced paternal age and IVF clinical outcomes: A 10-year retrospective cohort study. *Maturitas*. 2023;173:20-7.
86. Gaskins AJ, Nassan FL, Chiu Y-H, Arvizu M, Williams PL, Keller MG, et al. Dietary patterns and outcomes of assisted reproduction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2019;220(6):567. e1-. e18.
87. Awonuga AO, Camp OG, Abu-Soud HM, Rappolee DA, Puscheck EE, Diamond MP. Determinants of Embryo Implantation: Roles of the Endometrium and Embryo in Implantation Success. *Reproductive Sciences*. 2023:1-10.
88. Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Human reproduction update*. 2018;24(1):35-58.
89. Chen Z-J, Shi Y, Sun Y, Zhang B, Liang X, Cao Y, et al. Fresh versus frozen embryos for infertility in the polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(6):523-33.
90. Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2012;98(2):368-77. e9.
91. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment. *Human reproduction*. 2011;26(10):2593-7.
92. Healy MW, Patounakis G, Connell MT, Devine K, DeCherney AH, Levy MJ, Hill MJ. Does a frozen embryo transfer ameliorate the effect of elevated progesterone seen in fresh transfer cycles? *Fertility and sterility*. 2016;105(1):93-9. e1.
93. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Ross R. Contrasting patterns in in vitro fertilization pregnancy rates among fresh autologous, fresh oocyte donor, and cryopreserved cycles with the use of day 5 or day 6 blastocysts may reflect differences in embryo-endometrium synchrony. *Fertility and sterility*. 2008;89(1):20-6.
94. Roque M, Lattes K, Serra S, Sola I, Geber S, Carreras R, Checa MA. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2013;99(1):156-62.
95. Ishihara O, Araki R, Kuwahara A, Itakura A, Saito H, Adamson GD. Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277,042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. *Fertility and sterility*. 2014;101(1):128-33.
96. Mackens S, Santos-Ribeiro S, Van De Vijver A, Racca A, Van Landuyt L, Tournaye H, Blockeel C. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. *Human Reproduction*. 2017;32(11):2234-42.
97. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature*. 1984;307(5947):174-5.

98. Navot D, Laufer N, Kopolovic J, Rabinowitz R, Birkenfeld A, Lewin A, et al. Artificially induced endometrial cycles and establishment of pregnancies in the absence of ovaries. *New England Journal of Medicine*. 1986;314(13):806-11.
99. Racca A, Santos-Ribeiro S, Drakopoulos P, De Coppel J, Van Landuyt L, Tournaye H, Blockeel C. Clinical pregnancy rate for frozen embryo transfer with HRT: a randomized controlled pilot study comparing 1 week versus 2 weeks of oestradiol priming. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2023;21(1):62.
100. Borini A, Prato LD, Bianchi L, Violini F, Cattoli M, Flamigni C. CLINICAL ASSISTED REPRODUCTION: Effect of duration of estradiol replacement on the outcome of oocyte donation. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2001;18:187-92.
101. SCOTT Jr RT, ROSS B, ANDERSON C, ARCHER DF. Pharmacokinetics of percutaneous estradiol: a crossover study using a gel and a transdermal system in comparison with oral micronized estradiol. *Obstetrics & Gynecology*. 1991;77(5):758-64.
102. Glujovsky D, Pesce R, Sueldo C, Retamar AMQ, Hart RJ, Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane database of systematic reviews*. 2020(10).
103. Bourgain C, Devroey P, Waeshberghe LV, Smitz J, Steirteghem AV. Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Human Reproduction*. 1990;5(5):537-43.
104. Levine H. Luteal support in IVF using the novel vaginal progesterone gel Crinone 8%: results of an open-label trial in 1184 women from 16 US centers. *Fertility and sterility*. 2000;74(4):836-7.
105. Casper RF, Yanushpolsky EH. Optimal endometrial preparation for frozen embryo transfer cycles: window of implantation and progesterone support. *Fertility and sterility*. 2016;105(4):867-72.
106. Groenewoud ER, Macklon NS, Cohlen BJ, Al-Oraiby A, Brinkhuis EA, Broekmans FJ, et al. The effect of elevated progesterone levels before HCG triggering in modified natural cycle frozen-thawed embryo transfer cycles. *Reproductive biomedicine online*. 2017;34(5):546-54.
107. Frydman R, Testart J, Fernandez H, Arvis P, Belaisch J. Prediction of ovulation. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction*. 1982;11(7):793-9.
108. Testart J, Frydman R, Feinstein MC, Thebault A, Roger M, Scholler R. Interpretation of plasma luteinizing hormone assay for the collection of mature oocytes from women: definition of a luteinizing hormone surge-initiating rise. *Fertility and Sterility*. 1981;36(1):50-4.
109. Groenewoud E, Cohlen B, Al-Oraiby A, Brinkhuis E, Broekmans F, De Bruin J, et al. A randomized controlled, non-inferiority trial of modified natural versus artificial cycle for cryo-thawed embryo transfer. *Human reproduction*. 2016;31(7):1483-92.
110. Tomás C, Alsjerg B, Martikainen H, Humaidan P. Pregnancy loss after frozen-embryo transfer—a comparison of three protocols. *Fertility and sterility*. 2012;98(5):1165-9.

111. O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline. *Br J Gen Pract.* 2014;64(618):50-1.
112. Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Quenby S, Brosens JJ, Coomarasamy A. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update.* 2019;25(2):202-23.
113. Zhao J, Zhang Q, Wang Y, Li Y. Endometrial pattern, thickness and growth in predicting pregnancy outcome following 3319 IVF cycle. *Reproductive biomedicine online.* 2014;29(3):291-8.
114. Griesinger G, Trevisan S, Cometti B. Endometrial thickness on the day of embryo transfer is a poor predictor of IVF treatment outcome. *Human reproduction open.* 2018;2018(1):hox031.
115. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJ, Mol BW, Opmeer BC, Broekmans FJ. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update.* 2014;20(4):530-41.
116. Yaman C, Mayer R. Three-dimensional ultrasound as a predictor of pregnancy in patients undergoing ART. *Journal of the Turkish German Gynecological Association.* 2012;13(2):128.
117. Ng EHY, Chan CCW, Tang OS, Yeung WSB, Ho PC. The role of endometrial and subendometrial vascularity measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in the prediction of pregnancy during frozen-thawed embryo transfer cycles. *Human reproduction.* 2006;21(6):1612-7.
118. Yaman C, Jesacher K, Pölz W. Accuracy of three-dimensional transvaginal ultrasound in uterus volume measurements; comparison with two-dimensional ultrasound. *Ultrasound in medicine & biology.* 2003;29(12):1681-4.
119. Lee A, Sator M, Kratochwil A, Deutinger J, Vytiska-Binsdorfer E, Bernaschek G. Endometrial volume change during spontaneous menstrual cycles: volumetry by transvaginal three-dimensional ultrasound. *Fertility and sterility.* 1997;68(5):831-5.
120. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Kendall NR, Johnson IR. Defining endometrial growth during the menstrual cycle with three-dimensional ultrasound. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2004;111(9):944-9.
121. Okohue J. Overview of Hysteroscopy. *West African Journal of Medicine.* 2020;37(2):178-82.
122. Abdallah KS, Gadalla MA, Breijer MC, Mol BWJ. Uterine distension media for outpatient hysteroscopy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2021(11).
123. Orlando MS, Bradley LD. Implementation of office hysteroscopy for the evaluation and treatment of intrauterine pathology. *Obstetrics & Gynecology.* 2022;140(3):499-513.
124. The Use of Hysteroscopy for the Diagnosis and Treatment of Intrauterine Pathology: ACOG Committee Opinion, Number 800. *Obstet Gynecol.* 2020;135(3):e138-e48.
125. Bradley LD. Complications in hysteroscopy: prevention, treatment and legal risk. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* 2002;14(4):409-15.

126. Al-Fozan H, Firwana B, Al Kadri H, Hassan S, Tulandi T. Preoperative ripening of the cervix before operative hysteroscopy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(4).
127. ACOG Practice Bulletin No. 195: Prevention of Infection After Gynecologic Procedures. *Obstet Gynecol*. 2018;131(6):e172-e89.
128. Aydeniz B, Gruber I, Schauf B, Kurek R, Meyer A, Wallwiener D. A multicenter survey of complications associated with 21 676 operative hysteroscopies. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*. 2002;104(2):160-4.
129. Vilos GA, Brown S, Graham G, McCulloch S, Borg P. Genital tract electrical burns during hysteroscopic endometrial ablation: report of 13 cases in the United States and Canada. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. 2000;7(1):141-7.
130. Duffy S, Reid P, Sharp F. In-vivo studies of uterine electrosurgery. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1992;99(7):579-82.
131. Dessole S, Rubattu G, Farina M, Capobianco G, Cherchi PL, Tanda F, et al. Risks and usefulness of sonohysterography in patients with endometrial carcinoma. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;194(2):362-8.
132. Smit JG, Kasius JC, Eijkemans MJ, Koks CA, Van Golde R, Nap AW, et al. Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10038):2622-9.
133. Cholkeri-Singh A, Sasaki KJ. Hysteroscopy for infertile women: a review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22(3):353-62.
134. Ezzati M, Norian JM, Segars JH. Management of uterine fibroids in the patient pursuing assisted reproductive technologies. *Women's Health*. 2009;5(4):413-21.
135. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertility and sterility*. 2009;91(4):1215-23.
136. Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecological endocrinology*. 2006;22(2):106-9.
137. Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, Bontis J. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2008;277:395-9.
138. Yanaihara A, Yorimitsu T, Motoyama H, Iwasaki S, Kawamura T. Location of endometrial polyp and pregnancy rate in infertility patients. *Fertility and sterility*. 2008;90(1):180-2.
139. Kormányos Z, Molnár BG, Pál A. Removal of a residual portion of a uterine septum in women of advanced reproductive age: obstetric outcome. *Human Reproduction*. 2006;21(4):1047-51.
140. Mollo A, De Franciscis P, Colacurci N, Cobellis L, Perino A, Venezia R, et al. Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial. *Fertility and sterility*. 2009;91(6):2628-31.

141. Shokeir T, Abdelshaheed M, El-Shafie M, Sherif L, Badawy A. Determinants of fertility and reproductive success after hysteroscopic septoplasty for women with unexplained primary infertility: a prospective analysis of 88 cases. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011;155(1):54-7.
142. Ban-Frangež H, Tomažević T, Virant-Klun I, Verdenik I, Ribič-Pucelj M, Vrtačnik-Bokal E. The outcome of singleton pregnancies after IVF/ICSI in women before and after hysteroscopic resection of a uterine septum compared to normal controls. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2009;146(2):184-7.
143. Robinson JK, Colimon LMS, Isaacson KB. Postoperative adhesiolysis therapy for intrauterine adhesions (Asherman's syndrome). *Fertility and sterility*. 2008;90(2):409-14.
144. Goldenberg M, Sivan E, Sharabi Z, Mashiach S, Lipitz S, Seidman D. Reproductive outcome following hysteroscopic management of intrauterine septum and adhesions. *Human reproduction*. 1995;10(10):2663-5.
145. Klein SM, García C-R. Asherman's syndrome: a critique and current review. *Fertility and sterility*. 1973;24(9):722-35.
146. Pabuccu R, Atay V, Orhon E, Urman B, Ergün A. Hysteroscopic treatment of intrauterine adhesions is safe and effective in the restoration of normal menstruation and fertility. *Fertility and sterility*. 1997;68(6):1141-3.
147. Roy K, Baruah J, Sharma JB, Kumar S, Kachawa G, Singh N. Reproductive outcome following hysteroscopic adhesiolysis in patients with infertility due to Asherman's syndrome. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2010;281:355-61.
148. Cohen SB, Kalter-Ferber A, Weisz BS, Zalel Y, Seidman DS, Mashiach S, et al. Hysteroscopy may be the method of choice for management of residual trophoblastic tissue. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. 2001;8(2):199-202.
149. Rein DT, Schmidt T, Hess AP, Volkmer A, Schöndorf T, Breidenbach M. Hysteroscopic management of residual trophoblastic tissue is superior to ultrasound-guided curettage. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2011;18(6):774-8.
150. Zolghadri J, Momtahan M, Aminian K, Ghaffarparasand F, Tavana Z. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011;155(2):217-20.
151. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2010;93(2):437-41.
152. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, Sie-Go DM, Eijkemans RJ, Fauser BC, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertility and sterility*. 2011;96(6):1451-6.
153. Yang R, Du X, Wang Y, Song X, Yang Y, Qiao J. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2014;289:1363-9.

154. Honore GM, Holden AE, Schenken RS. Pathophysiology and management of proximal tubal blockage. *Fertility and sterility*. 1999;71(5):785-95.
155. Allahbadia GN, Merchant R. Fallopian tube recanalization: lessons learnt and future challenges. *Womens Health (Lond)*. 2010;6(4):531-48, quiz 48-9.
156. McManus J, McClure N, Traub A. The effect of cervical dilatation in patients with previous difficult embryo transfer. *Fertility and Sterility*. 2000;74(3):S159-S60.
157. Mansour R, Aboulghar M. Optimizing the embryo transfer technique. *Human reproduction*. 2002;17(5):1149-53.
158. Demirel A, Gurgan T. Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. *Reproductive biomedicine online*. 2004;8(5):590-4.
159. Rama Raju G, Shashi Kumari G, Krishna K, Prakash G, Madan K. Assessment of uterine cavity by hysteroscopy in assisted reproduction programme and its influence on pregnancy outcome. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2006;274(3):160-4.
160. 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. *Fertility and sterility*. 2003;80(6):1371-5.
161. Makrakis E, Hassiakos D, Stathis D, Vaxevanoglou T, Orfanoudaki E, Pantos K. Hysteroscopy in women with implantation failures after in vitro fertilization: findings and effect on subsequent pregnancy rates. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2009;16(2):181-7.
162. Philipp T, Feichtinger W, Van Allen MI, Separovic E, Reiner A, Kalousek DK. Abnormal embryonic development diagnosed embryoscopically in early intrauterine deaths after in vitro fertilization: a preliminary report of 23 cases. *Fertility and sterility*. 2004;82(5):1337-42.
163. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek D. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Human reproduction*. 2003;18(8):1724-32.
164. Paschopoulos M, Meridis E, Tanos V, O'Donovan P, Paraskevaidis E. Embryofetoscopy: a new “old” tool. *Gynecological Surgery*. 2006;3:79-83.
165. Ferro J, Martínez MC, Lara C, Pellicer A, Remohí J, Serra V. Improved accuracy of hysteroembryoscopic biopsies for karyotyping early missed abortions. *Fertility and sterility*. 2003;80(5):1260-4.
166. Sentilhes L, Sergent F, Roman H, Verspyck E, Marpeau L. Late complications of operative hysteroscopy: predicting patients at risk of uterine rupture during subsequent pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2005;120(2):134-8.
167. Angell NF, Domingo JT, Siddiqi N. Uterine rupture at term after uncomplicated hysteroscopic metroplasty. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;100(5):1098-9.

168. Yaman C, Ebner T, Sommergruber M, Pölz W, Tews G. Role of three-dimensional ultrasonographic measurement of endometrium volume as a predictor of pregnancy outcome in an IVF-ET program: a preliminary study. *Fertility and sterility*. 2000;74(4):797-801.
169. Schild R, Indefrei D, Eschweiler S, Van der Ven H, Fimmers R, Hansmann M. Three-dimensional endometrial volume calculation and pregnancy rate in an in-vitro fertilization programme. *Human Reproduction*. 1999;14(5):1255-8.
170. Loddo A, D'Alterio MN, Neri M, Masala F, Cane FL, Melis GB. Pregnancy Complications After Hysteroscopic Metroplasty: A Ten-Year Case-Control Study. *Surgical Technology International*. 2017;30:205-9.

