

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

OPERATİF HİSTEROSKOPİ SONRASI İNTRAUTERİN
ADEZYONLARIN DEĞERLENDİRMESİ

Dr. Samet ARSLAN

Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2017

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

OPERATİF HİSTEROSKOPİ SONRASI İNTRAUTERİN
ADEZYONLARIN DEĞERLENDİRMESİ

Dr. Samet ARSLAN

Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet Başar TEKİN

ESKİŞEHİR

2017

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Samet ARSLAN'a ait "Operatif Histeroskopi Sonrası İntrauterin Adezyonların Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ahmet Başar TEKİN
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Tufan ÖGE
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye

Yrd. Doç. Dr. Beril YÜKSEL
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Ünivesitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../.....
Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca harcadığı zaman ve ilgiden dolayı başta tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Başar TEKİN'e, ve kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ömer Tarık YALÇIN'a, Prof. Dr. Hüseyin Mete TANIR'a, Doç. Dr. Tufan ÖGE'ye, Yrd. Doç. Dr. Melih VELİPAŞAOĞLU'na Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Beril YÜKSEL'e ve ayrıca tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Araştırma Görevlisi Muzaffer BİLGİN'e teşekkür ederim.



ÖZET

Arslan, S. Operatif histeroskopi sonrası intrauterin adezyonların değerlendirilmesi. ESOGÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2017. İntrauterin adezyonlar ilk kez 1894 yılında Fritsch'in bildirdiği postpartum küretaj sonrası amenore izlenen yirmi beş yaşındaki bir olgunun sunulmasıyla literatüre girmiştir. İntrauterin adezyon insidansında günümüzde artış görülmektedir. Bunun iki nedeni; adezyon tanısının kolaylaşması ve adezyon oluşmasına neden olabilen intrakaviter uterin cerrahi uygulamalarının artmış olmasıdır. Prognozun adezyonların ciddiyeti ile olan yakın ilişkisi ve adezyonların yüksek derecelere varan nüks oranları sebebiyle erken tanı ve adezyon önleyici stratejiler önem arz etmektedir. Yine operasyon sonrası tekrar adezyon formasyonun önlenmesine yönelik tedbirlerin etkinlikleri de tartışmalıdır. Bu koşullar altında intrauterin adezyonların önlenbilmesine yönelik tedbirler büyük önem arz etmektedir. Bu çalışma operatif histeroskopi sonrası yapılan ofis histeroskopinin hem erken tanı hem de tedavide etkinliğini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Retrospektif yöntemle planladığımız ve kontrollerin bir kısmı prospektif olarak gerçekleştirdiğimiz bu analitik çalışmamızda, Ocak 2014-Mayıs 2017 tarihleri arasında bilgisayar ortamındaki operasyon kayıtları esas alınarak Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde operatif histeroskopi uyguladığımız reproduktif, perimenopozal ve postmenopozal dönemde olan ve farklı jinekolojik şikayetlerle polikliniğimize başvurmuş 78 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Hastalardan postoperatif 1.hafta ve 1.ayda ofis histeroskopi yapılan hastalar grup 1; postoperatif 1.ayda ofis histeroskopi yapılan hastalar grup 2 olarak gruplandırıldı. Operasyon sonrası görüntüler değerlendirildiğinde her iki grup arasında adezyon görülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak postoperatif dönemde ofis histeroskopi yapılması planlanıyor ise bu işlemin erken dönemde yapılması hem erken tanı hemde tedavi şansı yaratabilmektedir. Bu düşüncenin desteklenmesi için daha çok sayıda hastayı kapsayan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İntrauterin adezyon, histeroskopi, ofis histeroskopi

ABSTRACT

Arslan S. Evaluation of intrauterine adhesions following operative hysteroscopy. Thesis of Specialization in Medicine at Gynecology and Obstetrics Department of ESOGU School of Medicine, 2017. Intrauterine adhesions were first mentioned in case report of a case of twenty five years old patient with amenore following postpartum curetage published by Fritsch in year of 1894. Nowadays, there is an increasing trend in incidence of intrauterin adhesions. Main two reasons for that are; it is easier to diagnose adhesion now and there is an increase in number of surgeries that may cause intracavitery adhesions. Because of the relationship between the prognosis and extent of the adhesion and high recurrence of adhesions, early diagnosis and adhesion preventing measures are important. Also effectiveness of measures for preventing adhesion formation are controversial. In these circumstances, measures for preventing reformation of adhesions following operation are vital. This study was designed for determine effectiveness of office hysteroscopy in both early diagnosis and treatment following operative hysteroscopy. In this analytic study designed retrospectively and includes some prospective control cases, 78 patients who applied to our facility with various gynecologic complaints and were in reproductive, perimenoposal, and postmenoposal periods whom we applied operative hysteroscopy between January 2014 to May 2017 in our Gynecology and Obstetrics Clinic of ESOGU School of Medicine were evaluated based on operation records collected from computerized systems. The patient were grouped into two main groups; group 1 as who had office hysteroscopy at 1st week and 1st month and group 2 as who had office hysteroscopy at 1st month. When post-operative imaginings were compared, no statistically significant differnce in adhesion frequency was detected between groups. However, if office hysteroscopy was planned for post-operative period, performing this procedure earlier creates opportunity for early diagnosis and treatment. To support this opinion, more studies including larger number of patients are needed.

Key words: Intrauterine adhesions, hysteroscopy, office hysteroscopy.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Yara İyileşmesi	2
2.2. Adezyon Oluşum Mekanizması	4
2.3. Adezyon Oluşumu ve Fibrinolitik Aktivite	6
2.4. Doku İyileşmesinde Mediatorlerin ve Sitokinlerin Rolü	8
2.5. Adezyon ve İskemi İlişkisi	12
2.6. Organizmada Serbest Radikal Reaksiyonlarını Arttıran Faktörler	15
2.7. Postoperatif Adezyonları Önleme Prensipleri	21
2.8. Histeroskopi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	65
KAYNAKLAR	66

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ca	Kalsiyum
CAT	Katalaz
CO ₂	Karbondioksit
COX	Siklooksijenaz
ECM	Ekstrasellüler Matriks
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
GM-CSF	Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
GSH-PX	Hidroksile Glutasyon Peroksidaz
HSG	Histerosalpingografi
IFN	İnterferon
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL	İnterlökin
IVF	İnvitro Fertilizasyon
LPO	Lipit Peroksidasyonu
LTD	Lökotrien
MDA	Malondialdehit
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
NSAID	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
O ₂	Oksijen
PA	Plazminojen Aktivatörü
PAF	Plazminojen Aktive Edici Faktör
PAI	Plazminojen aktivatör inhibitörü
PDGF	Platelet Kökenli Büyüme Faktörü

RİA	Rahim İçi Araç
SOD	Süperoksit Dismutaz
TGFβ	Transforming Büyüme Faktörü Beta
TPA	Doku Plazminojen aktivatörü
TvUSG	Transvajinal Ultrasonografi



ŞEKİLLER**Sayfa**

2.1. Adezyon oluşum mekanizması	3
2.2. Cerrahi travma sonrası normal doku iyileşmesi ve adezyon oluşumu	8
2.3. Modifiye adezyon patogenezi	11
2.4. Angiogenezis ve skar oluşumu	12
2.5. Traneksamik Asit ve etki mekanizması	25
2.6. Histeroskopik operasyonlarda kullanılan rezektoskop	31
2.7. Rezektoskopun komponentleri: teleskop, el mekanizması ve kesici elektod, iç akım kılıfı, dış akım kılıfı	32
2.8. Ofis histeroskop	32
3.1. Adezyon sınıflandırması	46

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Adezyonları azaltan adjuvanların sınıflaması ve etki mekanizması	20
4.1. Hastaların demografik özellikleri	47
4.2. Hastaların ameliyat endikasyonlarına göre dağılımı	48
4.3. Hastaların adet düzenlerine göre dağılımı	49
4.4. Postoperatif 1.ayda bakılan adezyonların karşılaştırması	50
4.5. Adezyonların ESGE sınıflamasına göre derecelerinin dağılımı	50
4.6. Postoperatif 1.ayda görülen adezyonların ESGE sınıflamasına göre derecelerinin gruplara göre ortalama değerlerinin karşılaştırması	51
4.7. Ameliyat endikasyonlarına göre postoperatif 1.aydaki adezyonların dağılımı	52
4.8. Uterin septum ve intrauterin adezyon nedenli opere edilen hastalarda postoperatif intrauterin adezyon görülme oranlarının gruplara göre dağılımı	53
4.9. Gravida sayısı ve postoperatif adezyon varlığı ilişkisi	54
4.10.Öyküde abortus ve postoperatif adezyon varlığı ilişkisi	55
4.11. Abortus sayısı ve postoperatif 1.aydaki adezyon derecesi arasındaki ilişki	56
4.12. Parite öyküsü ve postoperatif adezyon varlığı ilişkisi	57
4.13. Yaş ve adezyon ilişkisi	57

1. GİRİŞ

İntrauterin adezyonlar ilk kez 1894 yılında Fritsch'in bildirdiği postpartum küretaj sonrası amenore izlenen yirmi beş yaşındaki bir olgunun sunulmasıyla literatüre girmiştir [1]. 1948 yılında ise Joseph Asherman tarafından kendi ismiyle anılmaya başlanmıştır[2]. İntrauterin adezyon insidansında günümüzde artış görülmektedir. Bunun iki nedeni; adezyon tanısının kolaylaşması ve adezyon oluşmasına neden olabilen intrakaviter uterin cerrahi uygulamalarının artmış olmasıdır [3]. İntrauterin adezyonların patogenezinde, endometrial hasarın sklerozis ile iyileşmesi ve buna sekonder adezyon formasyonunun oluşması rol oynamaktadır. Endometriyal hasar oluşmasındaki en sık neden endometriumun bazal tabakasının travma görmesidir. Erken postpartum dönemdeki küretajlar en önemli travmalardır [4].İkinci en sık neden erken gebelik kaybı sonrası yapılan küretajlardır (% 30.9). [5]. Adezyon oluşumu koagülasyon ve vasküler hemostazın sağlanması sırasında fazla fibrin depolanması sonucu oluşmaktadır. Postoperatif fibrinolizisi ve onarımı bozacak sorunları sınıflandıracak olursak: 1-Doku yapısının bozulması, 2-Yüzeyel hücrelerde kuruma ve abrazyona bağlı yok olma durumu, 3-Damarsal yapının kaybı, 4-Yabancı maddelerin varlığı şeklinde sınıflandırılabilir. Histeroskopi intrauterin adezyon tanısını doğrulama yanında tedavi olanağı da sağlar. Bu faydalar sebebiyle postoperatif ofis histeroskopi zamanlaması önem arz etmektedir. Yara iyileşmesi ve adezyon oluşum mekanizması göz önünde bulundurulduğunda postoperatif erken dönemde yapılacak olan ofis histeroskopi daha geç yapılan veya diğer adezyon önleyici prensiplerin kontrol aşamasında yapılan ofis histeroskopilerden daha değerli olduğu düşünülmektedir.

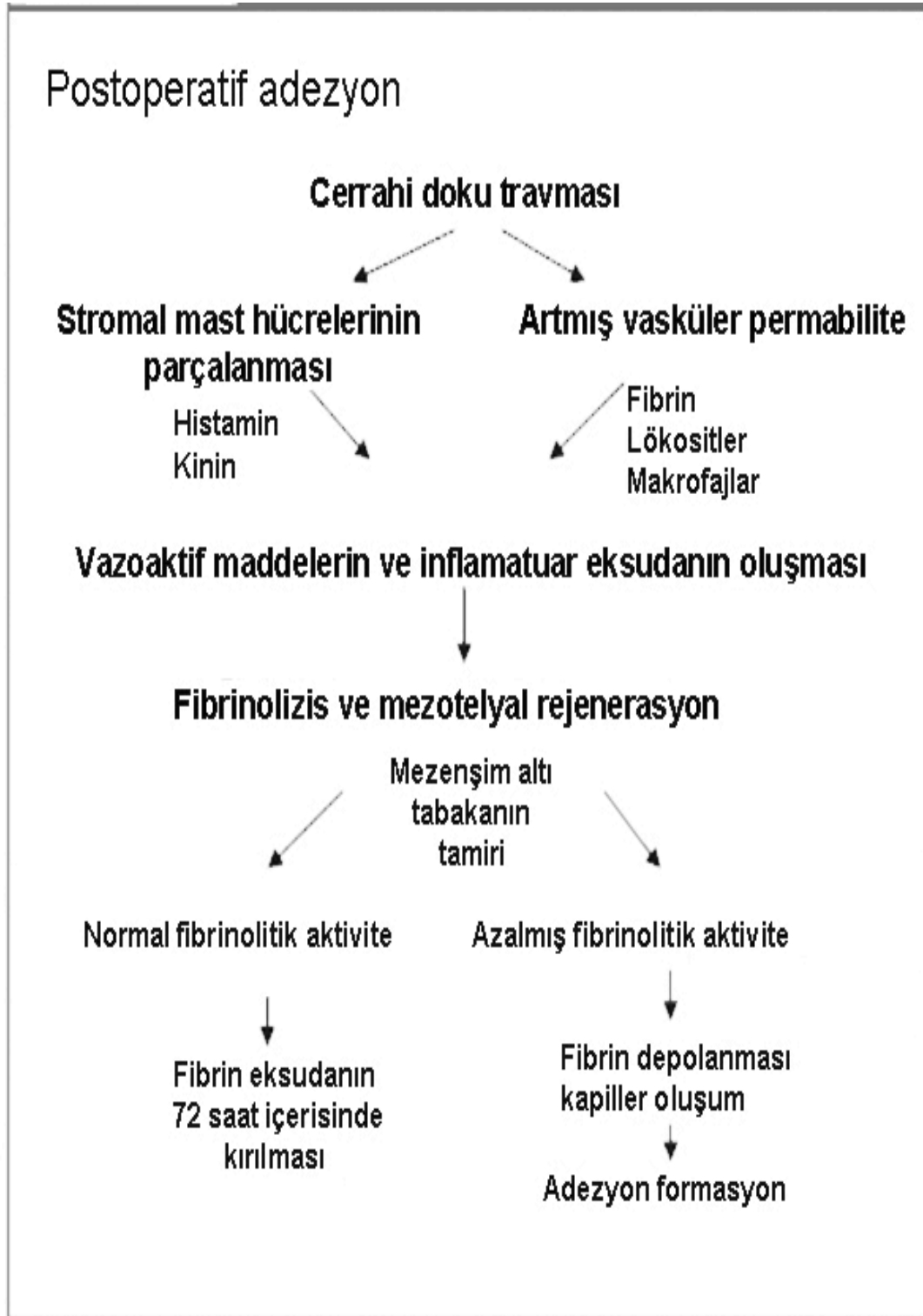
Bu hipotezin amacı operatif histeroskopi sonrası oluşabilecek adezyonların basit bir yöntem olan ofis histeroskopi ile erken dönemde belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Yara İyileşmesi

Adezyon olmaksızın iyileşme süreci, doku hasarını takiben, 3 saat içerisinde, parçalanmış stromal mast hücrelerinden kapiller permeabilite artışı ve seröz-anjinöz bir sıvı salgılanmasına neden olan histamin ve vazoaaktif kininlerin salınımı ile gerçekleşmektedir [6]. Bu olay sonucunda yara bölgesinde proteinden zengin plazma, tromboplastin, fibrinojen, ve doku plazminojeni aktive edici faktörler salınmaktadır. Trombositler ve fibrin etkilenmiş olan bu bazal membranda birikmektedir. Bazal membran ile temas ettikleri zaman 12 saat içerisinde fibrin polimerizasyonu oluşmaktadır. Monositler, plazma hücreleri, polimorfonükleer hücreler ve histiositlerin de aralarında olduğu birçok inflamatuvar hücre bu fibrinöz bantlara göç etmektedir. Yeni oluşan fibrinöz adezyonlar fibrinolizise uğrar, ortaya çıkan fibrin yıkım ürünleri absorbe edilir ve normal doku rejenerasyonu gerçekleşir. Fibrinin lizisi plazminojen aktivatörünün işlevine bağlıdır [7].

Normalde iyi oksijenlenen sağlam endotel hücreleri plazminojeni aktive edici özelliğe sahiptir. Plazminojen aktivatör (PA) aktivitesi ile plazminojen plazmine dönüşmektedir. Plazmin, fibrini parçalar. Genellikle 72 saat içerisinde fibrinolitik sistem bu bantları lizise uğratmak için tetiklenir ve yaralanmadan sekiz gün sonra normal değerlerinden daha yüksek düzeylere ulaşmaktadır. İyileşme fibrozis ve doku rejenerasyonu kombinasyonu ile olur [8]. Doku hasarının gelişiminden sonraki 2–3.günde tamir süreci başlamaktadır. Dokuların çıplak alanları 3–5. günlerde reepitelize olur ve 3–4. haftalarda iyileşme tamamlanmaktadır [9].



Şekil 2. 1: Adezyon oluşum mekanizması (57.Thompson, J. (2000) in *Peritoneal Surgery*, ed. diZerega, G. S. (Springer-Verlag, New York), pp. 133-142).

Doku hasarı her yerde eş zamanlı olarak iyileşmektedir [10].

2.2 Adezyon Oluşum Mekanizması

Doku iyileşmesinin multidisipliner bir yaklaşımla yeniden tanınmaya çalışılmasından bu yana, adezyon oluşumu daha iyi anlaşılmış ve araştırmaların yoğunluğu adezyon ve yara iyileşmesi fizyopatolojisine doğru kaymıştır [11]. Adezyon oluşumunun patofizyolojisinin altında yatan moleküler ve hücresel mekanizmaların anlaşılması adezyondan korunmada güvenli ve etkili yöntemlerin geliştirilmesini sağlayacaktır.

Adezyon gelişimi normal fizyolojik iyileşme sürecinin bozulmasıdır, bununla birlikte anormal iyileşme olarak adlandırmak doğru olmaz, çünkü adezyon oluşumu, devaskülarize dokulara oksijen ve besin maddelerini yeniden sağlamak için bir yol olarak değerlendirilebilir. Adezyonlar kesici, mekanik veya termal hasar, enfeksiyon, radyasyon, iske mi, venöz tıkanma, kuruma, sıyrık, kan ve yabancı cisim reaksiyonundan kaynaklanabilecek doku hasarının sonucudur. Hayvan ve insan deneyleri hasarın tek başına adezyonlara sebep olmadığına ilişkin veriler sunmaktadır.

Bu durum fibrinolitik aktivitenin inhibisyonu yolu ile adezyon oluşumuna ve iske miye uğramamış alandan yeterli kan akımı olmayan alana doğru anjiogenezi stimüle etmektedir [7].

Fiziksel, kimyasal yada iskemik travma veya enfeksiyon varlığında fibrinolitik aktivite baskılanır veya adezyon oluşumunu engellemekte yetersiz kalmaktadır. Fibrin matriksin organizasyonu adezyon oluşumunda büyük önem taşımaktadır. Bu matriks birkaç adımdan sonra oluşur; ilk adım fibrinojenin fibrin monomerine dönüşümüyle başlar, daha sonra çözünür fibrin polimeri oluşur. Bu en son ürün fibrin jel matriksini oluşturmak için fibronektinin de içinde bulunduğu proteinler ile etkileşmektedir.

Sürecin 1–3. günlerinde fibrin jel matriksinde, lökositler, eritrositler, trombositler, endotel, epitel ve mast hücreleri, hücresel ve cerrahi debrisler oluşmaktadır. Daha sonra oluşan bu matriks kademeli olarak; makrofaj, fibroblast ve

dev hücreleri içeren, damarlanan granülasyon dokusuna dönüşür. Fibrinin büyük kısmı 4. günde eriyip, yerini çok sayıda fibroblast ve bunların oluşturduğu kollajen yapısına bırakır. Bu yapının içerisinde, endotelial hücrelerin de bulunduğu küçük damar yapıları seçilmeye başlar. Beşinci ve onuncu günlerde fibrinojen ve kollajen yapısı tümü ile organize olmuştur.

Yaralanmadan sonraki 1 ile 2.ay arasında kollajen lifler, iğsi şekilli fibroblastlar ve az sayıda makrofajları hala içermektedir. Adezyon kalsifiye alanlar içerebilen fibröz bir bant şeklini almıştır. Altıncı ayın sonunda ise adezyonda hemosiderin içeren makrofajlar izlenir [8]. Zamanla fibröz adezyonlarda remodelling oluşur ve genellikle ilerleyici olarak fibröz adezyonlarda bir zayıflama oluşmaktadır.

Fibrin depolanması ve fibrinolitik aktivite arasındaki denge bozulursa fibrinöz bantlar kalıcı olur ve prolifer edici fibroblastlarla infiltre olur ve daha sonra anjiogenez gelişir ve doku iskemisi mevcutsa adezyon oluşmaktadır [12]. Herhangi bir nedenle doku irritasyonundan sonra adezyon oluşumundan sorumlu tutulan fibrinojenin fibrine dönüşümünde doku tromboplastinin önemi büyüktür [13]. Tromboplastin kaynaklı fibrinin aşırı üretimi veya PAI tip1 ile tip2'nin aktivitelerinde artış sonucu fibrinolizis tamamlanamaz.

İnflamatuvar hücreler fibrinöz adezyonları invaze etmeye başladıklarında substans P, transforming büyüme faktör beta (TGF β) ve interlökin-1 (IL-1) gibi büyüme ve kemotaktik faktörler salgırlar. Fibroblastlar prolifer olup fibröz adezyon oluşumuna neden olan ekstraselüler matriks (ECM) salgılar. Substance P'nin kemotaktik, anjiogenik ve mitotik potansiyeli, özellikle fibrinolitik sistemi modüle etme gibi birçok açıdan anjiogenezi kolaylaştırıp artırabilir. Serozal inflamatuvar reaksiyon ve takiben oluşan fibroblast proliferasyonunda trombositlerin önemli rolü olduğu gösterilmiştir [14]. Özetle, adezyon süreci doku inflamasyonu ile başlar, inflamatuvar eksuda içerisine fibrin depolanır, fibroblast ile invaze olan fibrin, kollajen depolanması ile organize olur ve kollajenin olgunlaşması ile kalıcı fibröz adezyonlar oluşur.

De novo adezyon oluşumu ile adezyolizis sonrası yeniden adezyon oluşumu mekanizmasının aynı olduğu şeklinde yaygın inanış vardır, bununla birlikte bu

görüşü destekleyen deneysel veriler mevcut değildir. Hem klinik hem de deneysel araştırmalarda adezyon yeniden oluşum olasılığının de novo oluşum olasılığından daha yüksek olduğu bulunmuştur[15]. Bu durum önceden hasar görmüş dokuda, doku iskemisi olasılığının daha yüksek olmasına bağlanmaktadır.

2.3 Adezyon Oluşumu ve Fibrinolitik Aktivite

Fibrinolitik sistemin yetersiz olması, fibroblastların infiltrasyonu ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentezi ve depolanması adezyon oluşumuna yol açan başlıca etmenlerdir. Yara yerinde farklı hücre türleri arasında etkileşimi düzenleyen çeşitli biyolojik sinyaller mevcuttur. Normal doku iyileşme olması için bu sinyaller optimal, net ve senkronize olmalıdır. Bu sinyallerde olan bir bozulma, kesinti veya aşırı oluşum durumu veya bozulma (iyileşmeme) ya da aşırı doku oluşumuna (adezyon) yol açmaktadır. Enzimatik çözünmeyle gerçekleşen fibrinolizis lokal salınan fibrinolitik faktörlerin etkisiyle oluşur ve yaralanmayı takip eden günlerde adezyon gelişmeden süreci normale çevirir. Fiziksel, kimyasal yada iskemik travma fibrinolitik aktiviteyi azaltır. Cerrahi oksidatif stres doku plazminojen aktivatörü (tPA) aktivitesinin upregulasyonunu engelleyen önemli bir faktördür.

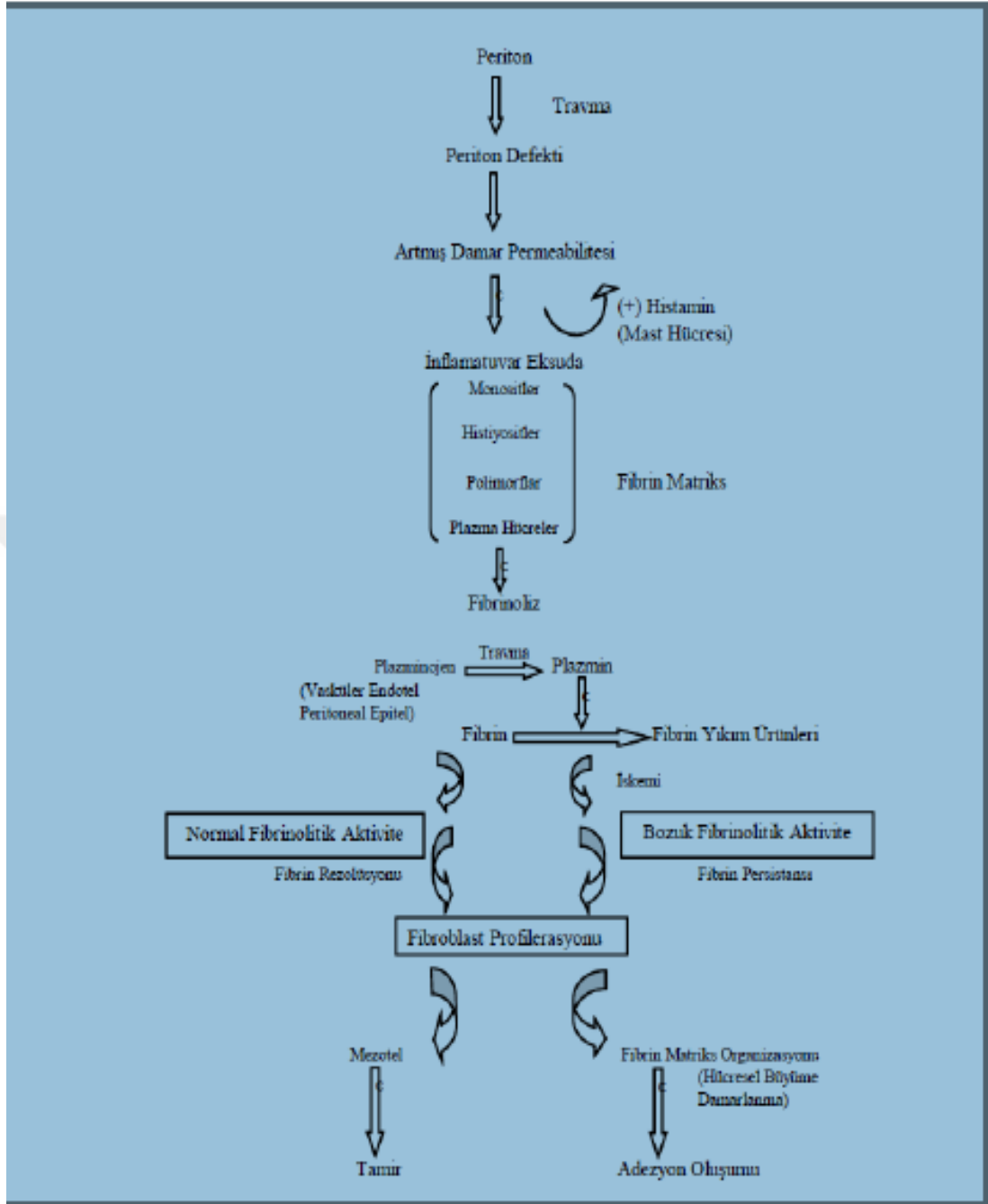
Fibrinolitik aktivitede travma tarafından indüklenen lokal süpresyon adezyon oluşumuna yatkınlık oluşturmaktadır [16]. Adezyon oluşumunda fibrinolitik sistem bozukluğunun önemli role sahip olduğuna ilişkin hayvan çalışmalarından kanıtlar edinilmiş olup aynı durumun insanlar için de geçerli olabileceğine dair veriler de mevcuttur [17]. Postoperatif dönemde lokal fibrinolitik aktivitenin azalmasının, adezyon oluşumunda ana faktör olan plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI) seviyesindeki artışa sekonder olabileceği öne sürülmüştür. Normal dokuda gösterilmemiş olan PAI, inflamasyon halinde salınmaktadır. Travma, endotelial ve inflamatuvar hücrelerden PAI 1 ve 2'nin salınımına neden olur, bu durum plazminojen aktivatörü(PA) azaltır. Böylece fibrozis gelişmekte ve fibroblast hücre yoğunluğu artmaktadır .

Bir çalışmada endometriotik odaklarda PA aktivitesi düşük olarak bulunmuştur. Bunun endometrioiziste oluşan yapışıklıkların gelişiminde etkili olabileceği düşünülmüştür [18].

Kalsiyum, plazminojen aktivatörlerinin sentezinde rol alan bir kofaktör olarak, inflamatuvar cevapta önemli bir yere sahiptir. Buna bağlı olarak kalsiyum kanal blokerlerinin adezyon gelişimini engellemede etkili oldukları görülmüştür [19].

Lökosit infiltrasyonun inhibisyonu, fibrinolitik sistemin artırılması kadar önemli olmayabilir. Lökositlerin iyileşme sürecindeki etkileri tümüyle negatif değildir. Çalışmalar makrofajlar ve ürettikleri tPA'nın doku iyileşmesindeki rollerinin kritik öneme sahip olduğu gösterilmiştir [20].





Şekil 2.2 Cerrahi travma sonrası normal doku iyileşmesi ve adezyon oluşumu

2.4 Doku İyileşmesinde Mediatörlerin ve Sitokinlerin Rolü

Normal doku onarımı ve fibröz adezyonların oluşumuna yol açan işlemler mikroskobik düzeyde genişçe araştırılmıştır. Bu sürecin moleküler boyuttaki düzenleyici faktörleri ve mekanizmaları tam aydınlatılamamıştır.

Fibrinolitik mekanizmaların yetersiz olması, fibroblastların infiltrasyonu ve ekstraselüler matriks proteinlerinin sentezi ve depolanması adezyon oluşumuna yol açan başlıca mekanizmalardır. Bu işlemler yaradaki farklı hücre türleri arasındaki etkileşimi düzenleyen çeşitli biyolojik sinyallerle düzenlenmektedir. Normal doku iyileşme olması için bu sinyallerin yaralanmış dokudaki oluşumları optimal, net ve senkronize olmalıdır. Bu sinyallerde olan bir bozulma, kesinti veya aşırı oluşma durumu; dokunun iyileşmemesine ya da adezyonuna yol açmaktadır.

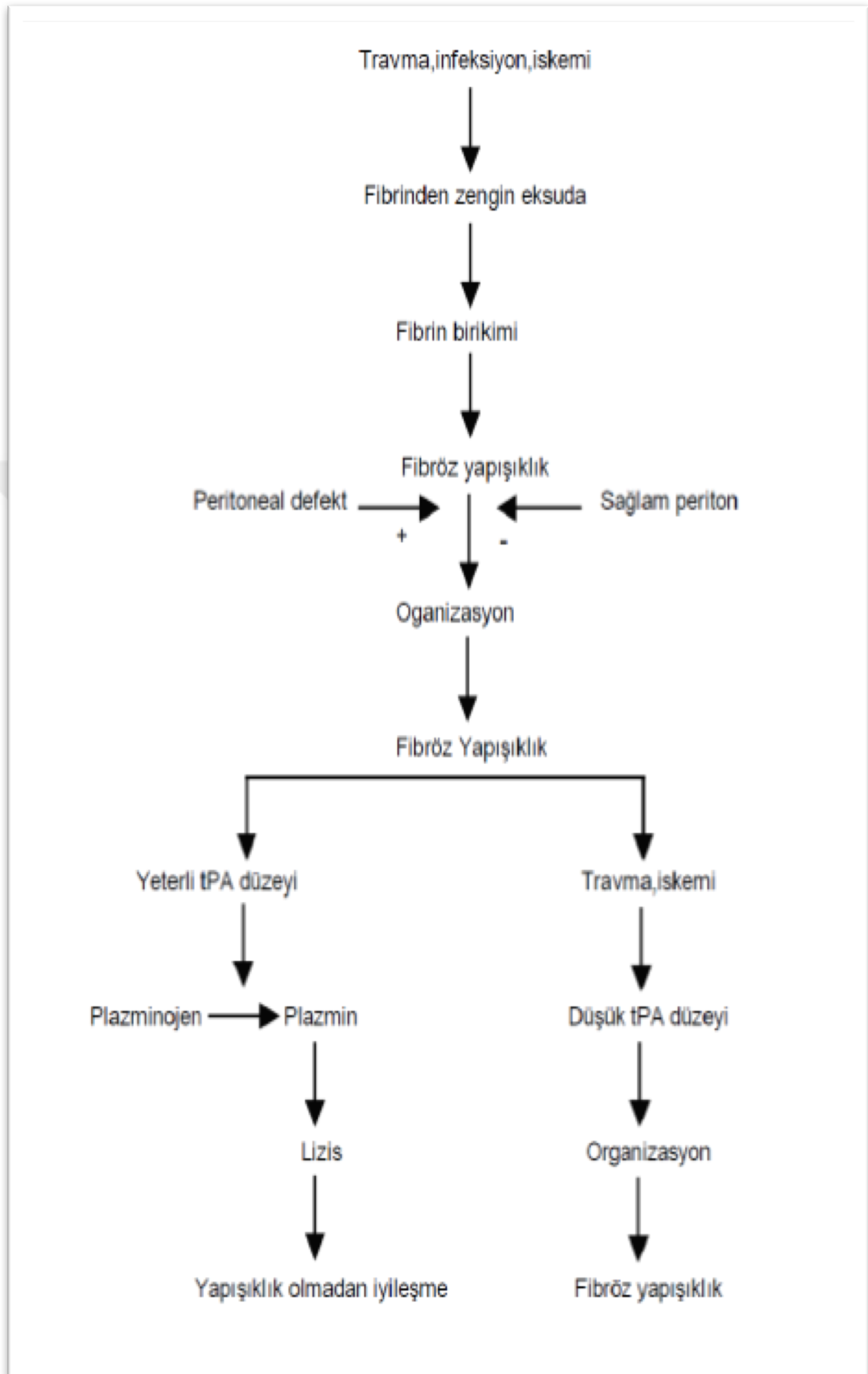
Bahsedilen bu sinyallerin bazıları aktive olan inflamatuvar ve immün hücrelerin ürünleri olarak belirtilen, inflamasyon ve immünite ile ilgili faktörlerdir. Aktive olmuş makrofajlar büyümeyi indükleyici ve sitotoksik özellikleri olan yüzün üzerinde maddenin ekspresyonunu gerçekleştirir, sentezler ve salgılamaktadır. Bunlardan başlıcaları; Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), Transforming Büyüme Faktörü (TGF- α), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF), Platelet Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF), Transforming Büyüme Faktörü (TGF- β), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), İnterlökin (IL), Tümör Nekroz Faktör (TNF- β), Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF)dür. Bu maddeler makrofajlar veya yara yerindeki diğer hücrelerden salınarak yara yerindeki çeşitli hücresel olayların lokal mediatörleri olarak görev görürler. Bu maddeler travmaya cevap olarak yara yerinde oluşacak inflamatuvar ve immün cevapları, inflamatuvar hücreleri ve fibroblastlar gibi çeşitli hücrelerin göçlerini ve mitozlarını, hücrelerin farklılaşmasını, angiogenezi, ekstraselüler matriks olaylarını ve apoptozisi içeren hızlı doku reorganizasyon olaylarını yönetmektedir .

Yara yerinde farklı hücre tipleri arasında haberleşmeyi sağlayacak büyüme faktörleri ve sitokinler hakkında olan bilgilerimize rağmen, normal doku iyileşmesi için optimal çevreyi hazırlayan moleküler mekanizmalar hala tam olarak çözülememiştir.

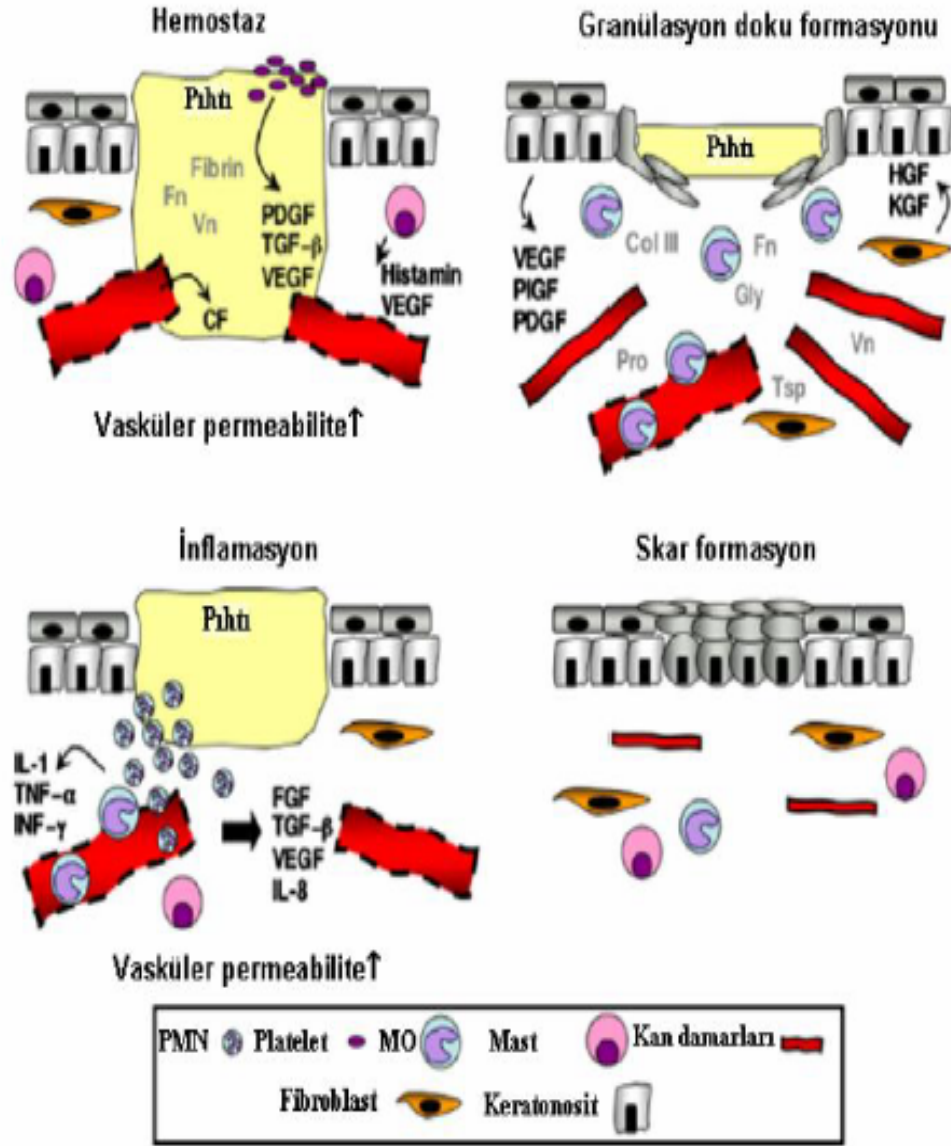
Yaralanma sonucu aynı bölgede açığa çıkan kollajen ve debris ürünleri trombositlerin buraya agregasyonuna neden olmaktadır. Aktive trombositlerden PDGF, TGF- β salınmakta ve trombüs oluşmaktadır. Trombositlerden salınan bu polipeptid yapısındaki mediatörler inflamatuvar hücre göçü ve hücresel yapışmanın sağlanmasında esas rolü oynayan faktörlerdir. Salgılanan PDGF fibroblastlardan

kollajen sentezini uyarır. Ayrıca fibrin yıkım ürünleri de lökositler için kemotaktik ajanlardır. Önemli olarak 3. ve 4. günlerde nötrofillerin yerini alan makrofajlar neovaskülarizasyon ve fibroblast proliferasyonunda etkili maddelere sahiptir[21]. Doku yaralanmalarında, iyileşme sırasında fibröz adezyonlarda TGF- β , IL-1, IL-3, IL-10, TGF- α , GM-CSF, IFN- γ Mesajcı Ribonükleik Asit (mRNA) ekspresyonları olduğu gösterilmiştir. Travma sonrası 7. günde bu sitokinler için mRNA ve proteinlerin ekspresyonları artar. Travma bölgesinde sentezlenen bu maddelerin doku onarım işlemini doğrudan etkiledikleri düşünülmekteyse de, beraberinde doku yüzeyindeki maddelerin de indirek olarak etkili olabileceği düşünülmektedir [22].





Şekil 2. 3: Modifiye adezyon patogenezi



Şekil 2. 4. Angiogenesis ve skar oluşumu

2.5 Adezyon ve İskemi İlişkisi

Adezyon oluşumunu indükleyen faktörlerden ilk tanımlananı iskemidir. Klinik ve deneysel çalışmalarda biriken yüz yıllık gözlem ve bilgiyi çok iyi değerlendiren Ellis, yapışıklığa yol açan asıl etkenin doku iskemisi olduğunu

göstermiş, iskemi varlığının önemli bir faktör olduğunu ortaya koymuştur [23].

İskemik doku, fibrini yıkabilme kabiliyetini kaybetmektedir. Ayrıca iskemik doku normal komşu dokudaki fibrin yıkımını da azaltır. Son çalışmalar iskemi ve bunu takip eden reperfüzyon sırasında oluşan serbest oksijen radikallerinin inflamatuvar reaksiyonda önemli rol oynadığını göstermiştir [23, 24].

İskemi ve reperfüzyon sırasında serbest radikal oluşumu artar ve canlılarda bulunan antioksidan komponentler bunlarla baş edemez duruma gelir ve geri dönüşümsüz bir haraplaşmaya maruz kalmaktadır. Doku iskemisi sırasında oluşumu artan serbest oksijen radikallerinin kaynağı organa göre değişmekle birlikte katekolaminler, mitokondri, serbest yağ asidi metabolitleri, nitrik oksit, lökositler ve ksantin oksidazdır [24, 25]. Bazı çalışmalarda inflamatuvar mediatörler ve reaktif oksijen radikallerinin adezyon oluşumunda rolü olduğu gösterilmiştir [6, 26].

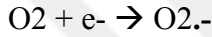
Serbest oksijen radikalleri aracılığıyla oluşan lipid peroksidasyonu, hücre membran hasarının önemli bir nedenidir, membran geçirgenliğini etkileyerek hücre içinde aşırı Ca^{+2} birikimine yol açmaktadır [26]. Hücre membranı disfonksiyonu da, hücre şişmesi ve hücre ölümü ile sonuçlanır. Malondialdehit, lipid peroksidasyonunda bir son üründür ve oksidatif hasarın düzeyini göstermede kullanılmaktadır [27, 28]. Plazma MDA ve doku MDA seviyeleri serbest radikallerin bir indikatörü olarak ölçülmektedir.

Atomun yapısını oluşturan elektronlar, orbita adı verilen yörüngede çiftler halinde bulunurlar. Az sayıda molekülde ise elektronlar çiftler halinde olmayıp tek olarak bulunurlar. Eksik elektronlu bu moleküller karşılaştıkları herhangi bir molekül ile aşırı şekilde reaksiyona girmeye eğilimli olup diğer moleküllerle elektron alışverişinde bulunurlar. Diğer moleküllerle kolayca elektron alışverişi yaparak onların yapısını bozan bu moleküllere radikal, serbest radikal veya oksidan moleküller denilmektedir. Tek olan bu elektron yapıları genellikle üst kısma yazılan bir nokta ($O^{\cdot}$) veya çizgi ($O^{\cdot}$) ile gösterilmektedir [29, 30]. Biyolojik sistemlerde en önemli serbest radikaller oksijenden oluşanlardır. Moleküler oksijenin (O_2), iki tane eşlenmemiş elektronu bulunduğundan dolayı kendisi aynı zamanda bir radikaldir.

Oksijenin bu özelliği onun diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesini sağlamaktadır. Serbest radikal olmayan maddelerle daha yavaş reaksiyona girmektedir. Organizmada oksijenin kısmi redüksiyonuyla, çok sayıda ve yüksek derecede reaktif ürünler (ROS) oluşur. Oksijen, hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan sonra en son H₂O'ya indirgenmektedir [29, 31-33].

2.5.1 Süperoksit Radikali (O₂·-)

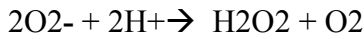
Süperoksit radikali, tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu meydana gelmektedir [29, 32].



Süperoksit, serbest radikal olmakla beraber kendisi çok zararlı değildir. Asıl önemi H₂O₂ kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır.

2.5.2 Hidrojen Peroksit

Hidrojen peroksit, O₂'nin enzimatik olarak iki elektron alması ya da O₂'lerin enzimatik/non enzimatik dismutasyon tepkimeleri sonucu oluşmaktadır [29].



Yapısında paylaşılmamış elektron içermediğinden radikal özelliği taşımaz, reaktif bir tür değildir [29].

2.5.3 Hidroksil Radikali

Hidroksil radikali (OH·) hemen bütün biyomoleküllerle reaksiyona girebilen serbest radikaller içinde en kuvvetli oksidan olan radikaldir. Suyun iyonize radyasyona maruz kalması ile oluşmaktadır (H₂O → H· + OH·).

2.5.4 Singlet Oksijen

Singlet oksijen (1O₂), ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Doymuş yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye

girerek peroksi radikalini (ROO-) meydana getirir ve lipid peroksidasyonu (LPO)'nu başlatabilir[32].

2.6 Organizmada Serbest Radikal Reaksiyonlarını Artıran Faktörler

Serbest radikal artırıcı faktörler eksojen ve endojen olmak üzere iki grupta toplanabilir [32]. Bunlar aşağıdaki şekilde sıralanabilir;

2.6.1 Eksojen Faktörler

■ **Diyetsel faktörler:** Doymamış yağ asitlerince beslenme, alkol, fazla kalorili beslenme (obezite), hayvansal proteinlerden zengin beslenme, az sebze ve meyve yenmesi, yiyeceklerin uygun olmayan ortam ve koşullarda hazırlanması

■ **Çevresel faktörler:** Sigara dumanı, hava kirliliği, radyasyon

■ **İlaçlar:** Kemoterapotik ilaçlar (adriamisin), glutatyon tüketen ilaçlar

2.6.2 Endojen Faktörler

■ **Yoğun egzersiz, sedanter yaşam**

■ **Stres**

■ **Doku hasarı ve kronik hastalıklar**

■ **Diyetsel antioksidan alımını etkileyen koşullar** (malabsorbsiyon, kolestaz) olarak belirlenebilir.

Sonuçta serbest oksijen radikalleri iskemi ve sonucunda oluşan doku hasarı ve kapiller permeabilite artışından sorumlu toksik metabolitlerdir. Bu da adezyon oluşumunda ilk basamak olan transüstasyon ve bunun fibrinöz bir eksudasyona dönüşmesi sürecinde en önemli rolü serbest oksijen radikallerinin oynadığını göstermektedir[23].

2.6.3 Antioksidan Savunma Sistemleri

Serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemek üzere organizmada antioksidan savunma sistemleri veya kısaca antioksidanlar olarak adlandırılan çeşitli savunma mekanizmaları gelişmiştir. Sağlıklı bireylerde oluşan ROS ile antioksidan savunma sistemi arasında bir denge söz konusudur.

Bu dengenin bozulması oksidatif stresle sonuçlanmaktadır [32]. Antioksidanlar genel olarak endojen ve eksojen olmak üzere iki grupta incelenmektedir [31].

2.6.4 Endojen Antioksidanlar

- a- Enzimatik antioksidanlar (mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi, SOD, CAT, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon S transferaz, glutatyon redüktaz).
- b- Enzimatik olmayan antioksidanlar (vitamin E, β karoten, vitamin C, melatonin, sistein, seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, miyoglobulin, albumin, bilirubin ve glutatyon)

2.6.5 Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit genel olarak, zincirleme radikalik tepkimeleri başlatır ve tepkimeler boyunca hidroksil radikali, $1O_2$ ve organik radikallerin oluşumuna neden olmaktadır. Radikalik zincir tepkimelerinin başlaması ve tepkimeler boyunca O_2 den çok daha reaktif ve toksik etkili radikallerin yapımı SOD tarafından engellenir. Serbest radikallere karşı organizmada ilk savunma SOD enzimiyle gerçekleşir. SOD, CAT ve GSH-Px'den farklı olarak serbest radikali substrat olarak kullanılmaktadır [31].



Süperoksit dismutaz ile katalizlenen tepkimenin ürünü olan H_2O_2 ise CAT ile H_2O 'ya indirgenmektedir [31].

Glutatyon Redüktaz (GSH-Redüktaz)

Redükte glutatyon (GSH)'un yüksek konsantrasyonları ve okside glutatyonun (GSSG) düşük düzeyleri organizmanın yaşamı için gerekmektedir. Redükte glutatyon, protein sülfidrillerinin oksidasyonunu geriye çevirir. Yüksek GSSG düzeyleri protein sülfidrilleriyle reaksiyona girer ve proteinleri inaktive eden karışık GSH-protein sülfidrilleri oluşturmaktadır. Antioksidan savunmanın etkinliğini sürdürebilmesi için oksitlenmiş GSH'ın tekrar indirgenmiş şekle dönüşmesi gerekmektedir.

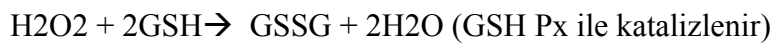
Glutatyon redüktaz, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) varlığında indirgenme reaksiyonunu katalizlemektedir [32].



NADPH/NADP⁺ ve GSH/GSSG oranlarındaki değişiklikler akut prooksidan stres ile antioksidan savunma arasındaki dengesizliğin belirtisidir[31].

Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

Hidrojen peroksidin detoksifikasyonundan esas olarak GSH-Px enzimi sorumludur. Glutatyon peroksidaz, lipid peroksidasyonunun başlamasını ve gelişmesini engelleyici özellikte olan bir enzimdir.



Glutatyon peroksidazın fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Eritrositlerde oksidan sisteme karşı en etkili antioksidandır [32].

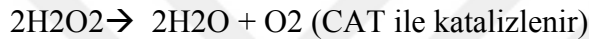
Glutatyon transferaz(GST)

Glutatyon (γ glutamil sisteinil glisin) glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptiddir. GST glutatyonu redükte ederek kimyasal toksisite ve oksidatif strese

karşı hücreleri koruyan bir faz II detoksifikasyon enzimidir. GST'lar ve onların merkaptürik asit biyosentezindeki rolleri ilk kez 1961' de Booth ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. GST'lar membrana bağlı ve sitoplazmik olmak üzere iki grupta incelenmektedirler. Ksenobiyotik metabolizmasında glutatyonun rolü; faz I enzimlerince oluşturulan reaktif türlerin glutatyon ile konjugasyona girmesi ve sonuçta hücre makromolekülleri (DNA, RNA, protein) ile bağlanmasını engelleyerek hücre hasarını önlemesi şeklinde gerçekleşmektedir [34].

Katalaz

Katalaz tüm hücre tiplerinde değişik konsantrasyonlarda bulunan hem enzimidir. Hidrojen peroksidin O_2 ve H_2O indirgenmesini katalizler [32].



2.6.6 Enzimatik Olmayan Endojen Antioksidanlar

1. C vitamini (Askorbik Asit): Güçlü bir indirgeyici ajan ve antioksidan olup, O_2 -, peroksit ve OH - radikalleri ile reaksiyona girerek bir ara ürün semidehidroaskorbat yoluyla metaboliti dehidroaskorbikasiti oluşturmaktadır. Membran içindeki ve ekstraselüler dokulardaki LPO'nu önlemektedir [35].
2. E vitamini (α -tokoferol): Lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu serbest radikal temizleyicisidir. Ayrıca OH - radikali, peroksi radikali ve O_2 - ile direk olarak reaksiyona girmektedir [35].
3. β karoten: A vitamini ön maddesi olan β karoten etkili bir $1O_2$ ve radikal tutucu antioksidandır [35].
4. Melatonin: Pineal bezden salgılanan vücutta birçok etkisine ek olarak direk radikal temizleyici, indirek olarak da antioksidan enzim düzeylerini artıran ve nitrik oksit (NO) sentetaz gibi prooksidatif enzimleri baskılayarak antioksidan etki gösteren bir hormondur [32].
5. Glutatyon (GSH): Antioksidan olarak önemli bir yer tutan GSH, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasardan korur. Glutatyon,

proteinlerdeki –SH gruplarını redükte halde tutarak bu grupların oksidasyona karşı korunmasını sağlamaktadır. Glutasyon eritrositleri, lökositleri ve göz lenslerini oksidatif hasara karşı korumada hayati önem taşımaktadır [32].

2.6.7 Diğer Enzimatik Olmayan Endojen Ajanlar

Bazı durumlarda ürik asit, sistin, albumin, bilirubin, seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, kreatinin ve östrojenler de serbest radikallere karşı koruyucu rol oynamaktadır [32].

2.6.8 Eksojen Antioksidanlar

Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopurinol, oksipurinol)

NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler)

Kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, nifedipin)

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (ibuprofen)

Demir tutucuları (desferroksamin, EDTA)

Rekombinant SOD (r-SOD)

Besinlerdeki doğal antioksidanlar. A, C, E vitamini ve β karoten

Nötrofil adezyon inhibitörleri

Asetil sistein, mannitol

Melatonin

Tablo 2. 1: Adezyonları azaltan adjuvanların sınıfları ve etki mekanizmaları**I. Fibrinolitik ajanlar** (fibrinolizisi ve plazminojen aktivatörlerini uyarırlar)

Fibrinolizin	Kimotripsin
Streptokinaz	Tripsin
Ürokinaz	Pepsin
Hyaluronidaz	Plazminojen aktivatörleri

II. Antikoagülanlar (fibrin ve pıhtı gelişimini önlerler)

Heparin
Sitratarlar
Oksalatlar

III. Anti-inflamatuvar ajanlar (vasküler geçirgenliği ve histamin salınımını azaltır, lizozom stabilitesi sağlarlar)

Kortikosteroidler	Progesteron
Nonsteroidal anti-inflamatuvar ajanlar	Kalsiyum kanal blokerleri
Anti-histaminler	Kolşisin

IV. Anti-iskemik, Anti-oksidan ajanlar (serbest oksijen radikal oluşumunu veya etkilerini engeller)

Vitamin E
Katalaz
SOD
Trimetazidin
Metilen mavisi
Allopurinol
Melatonin

V. Antibiyotikler (enfeksiyonu önlerler)

Tetrasiklinler
Sefalosporinler

VI. Mekanik ayırıcılar [yüzeyleri ayırırlar veya hidroflotasyon (sıvı içinde yüzdürerek) ile ayırma yaparlar]**Intra-abdominal verilenler**

Dekstran
Kristaloit solüsyonlar
Karboksimehil selüloz
Hyaluronik asit
Poloksamerler

Bariyerler

Omental greftler
Fetal membranlar
Gore-Tex
Okside selüloz
Fibrin Glue

2.7 Postoperatif Adezyonları Önleme Prensipleri

2.7.1 Fibrinolitik Ajanlar

Dokularda travma sonucu oluşan fibrini parçalayarak, adezyonların oluşumunu engelleyen ilaçlardan başlıcaları streptokinaz, streptodornaz, ürokinaz ve doku plazminojen aktivatörü (t-PA)'dır [36]. t-PA'nın streptokinaz ve ürokinaza göre nonallerjik olması ve kan pıhtılaşma üzerine fazla yan etki olmaması gibi birtakım üstünlükleri vardır. Bu maddenin hayvan modellerinde adezyonların kalite ve dansitesini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir [37]. Digestiv enzimler olan pepsin ve tripsinin günümüzde kullanılmamaktadır ve sadece tarihi önemi mevcuttur.

2.7.2 Anti-koagülan Ajanlar

Heparinin İnterceed ile kombine edilerek kullanıldığı bir çalışmada, adezyon oluşumunu belirgin olarak azalttığı bulunmuştur [38]. Vitamin E, düşük molekül ağırlıklı heparin ve metilen mavisi ile yapılan bir çalışmada postoperatif adezyon oluşumunu düşük molekül ağırlıklı heparinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir [39].

2.7.3 Antiinflamatuvar Ajanlar

Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ödem oluşumu, lökosit göçü ve trombosit agregasyonunda önemli rol oynayan prostoglandin sentezini, araşidonik asit metabolizması üzerinden inhibe ederler. Prostoglandin sentezini inhibe eden NSAİİ 'ın (non steroid antiinflamatuvar ilaçlar) adezyon formasyonunu azalttığı gösterilmiştir [40]. Sık kullanılan NSAİİ indometazin, oksifenbutazon ve ibuprofendir [41, 42]. Güvenal ve arkadaşları siklooksijenaz 2 (COX2) inhibitörü olan nimesulidin postoperatif adezyon oluşumunu anlamlı olarak azalttığını göstermişlerdir [43].

Steroidler doku yaralanmasına karşı oluşan ilk inflamatuvar cevabı, vasküler permeabilite değişikliklerini azaltarak, fibroblast proliferasyonunu engelleyerek azaltırlar. İmmunsupresif etki ile sitokin oluşumunu ve salınımını engellemektedir [44].

Binda ve arkadaşlarının yaptığı deneysel laparoskopik hayvan modelinde dekzametazonun adezyon oluşumunu kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttığını göstermişlerdir [45].

Diltizem, verapamil ve nifedipin adezyonlarla ilgili deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. Etki mekanizmaları tam bilinmemekle beraber, bu ilaçların invitro koşullarda adezyon oluşumunu etkilediği, vazo aktif mediatörleri ve mikro vasküler geçirgenliği azalttığı, trombosit agregasyonunu inhibe ettiği ve hücreleri granülositlerin etkilerinden koruduğu gösterilmiştir.

Kalsiyum kanal blokerleri kalsiyum salınımını azaltırlar ve doku hasarı sırasında ortaya çıkan kimyasal mediatörlerin özellikle de histamin ve lökotrienlerin sekresyonunu inhibe ederek adezyonu başlatan mekanizmayı durdururlar [45, 46].

Progestinlerin hem antiinflamatuvar hem de immünsupresif etkileri vardır. Antikor üretimini azalttıkları ve lökosit göçünü inhibe ettikleri rapor edilmiştir [47].

Travmaya, iskemiye, yabancı cisme, hasarlanmış dokuya cevap olarak histamin salınır. Antihistaminikler fibrin içeren sıvının transüstasyonunu sınırlamaya çalışır ve bu sebeple adezyonun matriksinin gelişimini engellemektedir. Mast hücreleri adezyon oluşumunun ilk aşamasındaki seroanginöz sıvının damarlardan sızmasını uyaran çeşitli mediatörlerin salınımından sorumludurlar (histamin, serotonin, PAF, LTD4, PGD2 gibi eikosanoidler ve çeşitli proteazlar vs.).

2.7.4 Antiiskemik ve Antioksidan Ajanlar

Adezyonların oluşumunda iskeminin önemi ve iskemi sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin etkilerinin anlaşılması dikkatleri bu radikallerin oluşumunun önlenmesi üzerine çevrilmesine neden olmuştur. Serbest oksijen radikal oluşumunu ya da etkilerini engelleyen maddeler ile yapılan çalışmalarda bildirilen başarılı sonuçlar iskemik dokuda oluşan bu radikallerin adezyon oluşumunda etkili olduğunu göstermektedir [23, 45].

Antioksidan, antiagregan ve antiinflamatuvar etkisi nedeni ile çalışmalarda kullanılan E vitaminin adezyon azaltıcı etkisi gösterilmiştir [6, 48]. SOD, katalaz,

allopurinol ile yapılan çalışmalarda adezyonların önemli oranda daha az oluştuğu gösterilmiştir [45].

Metilen mavisi süperoksit oluşumunu SOD'ın etkisine benzer şekilde engellemektedir. Bununla birlikte SOD'dan farklı olarak düşük molekül ağırlıklı ve özellikle yağda çözünür olması dokulara çok etkin şekilde penetre olmasını sağlamaktadır.

Süperoksit oluşumunun engellenmesi ile ondan türeyen, doku hasarı ve kapiller permeabilite artışından sorumlu olan hidroksil radikali oluşmaz. Bu yolla adezyon oluşumunda ilk basamak olan doku hasarı ve eksuda birikimi büyük oranda önlenmiş olur [6, 49].

Melatonin en potent serbest radikal önleyici maddelerdendir. Melatonin serbest radikal önleyici etkisine yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır ve iskemik hasar ve doku hasarı önlemede başarılı bulunmuştur [50, 51].

2.7.5 Mekanik Ayırıcılar

Adezyonları önlemek için doğal zarlar, sentetik bariyerler, peristaltizmi artıran ajanlar, ortama konulan kaygan sıvılar ve yüksek molekül ağırlıklı solüsyonlar kullanılmıştır [52-54]. Abdominal kavite içindeki kontaminan maddelerin aspirasyonunu sağladığı ve bakterilerin konsantrasyonlarını azaltarak abdominal kaviteyi temizlediği düşünülerek, intraoperatif lavaj, cerrahi pratikte kullanılan bir yöntemdir. Kristaloitler ve kolloidler sıklıkla bu amaçla kullanılır. Birçok çalışmada kristaloit ve kolloidler postoperatif adezyon önlemede pek başarılı bulunmamıştır. Ancak adezyon koruyucu etkisini bildiren çalışmalar da mevcuttur [53]. Yüksek molekül ağırlıklı sıvılardan dekstran 70 ve dekstran 40 antiadeziv olarak kullanımda adezyon oluşumunun azaldığını rapor eden çok sayıda çalışma vardır [55, 56]. Bazı çalışmalarda ise bunun aksi rapor edilmiştir [57, 58].

Poloxamer 407 oda ısısında likit formda bulunan, vücut ısısında ise solid jel halini alan, biyolojik uyumlu absorbabl bir polimerdir. %35'lik konsantrasyonda adezyon oluşumunda dramatik bir azalmaya neden olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda Poloxamer 407'nin adezyonları azalttığı gösterilmiştir [57].

Adezyon bariyerlerinden İnterceed ve Gore-Tex cerrahi membranın başarılı olduklarına dair birinci düzey kanıta sahiptirler [59]. Hemostatik ajan olarak kullanılan surgicelden geliştirilerek ortaya çıkan İnterceed, okside edilerek yenilenmiş selülozdan oluşmuştur. Gore-Tex hücresel geçişi engelleyen 8 yıl gibi uzun bir süre kalabilen, non reaktif, nonabsorbabl ve yabancı cisim reaksiyonu oluşturmeyen bir maddedir [57, 60].

İnsan fibrin sealant (Fibrin Glue) insan kan ürünlerinden elde edilir. Absorbabl bir bariyer oluşturularak lokal hemostazı ve yara iyileşmesini arttırarak, fibrin oluşumunu en aza indirerek etkili olduğu düşünülmüştür [52].

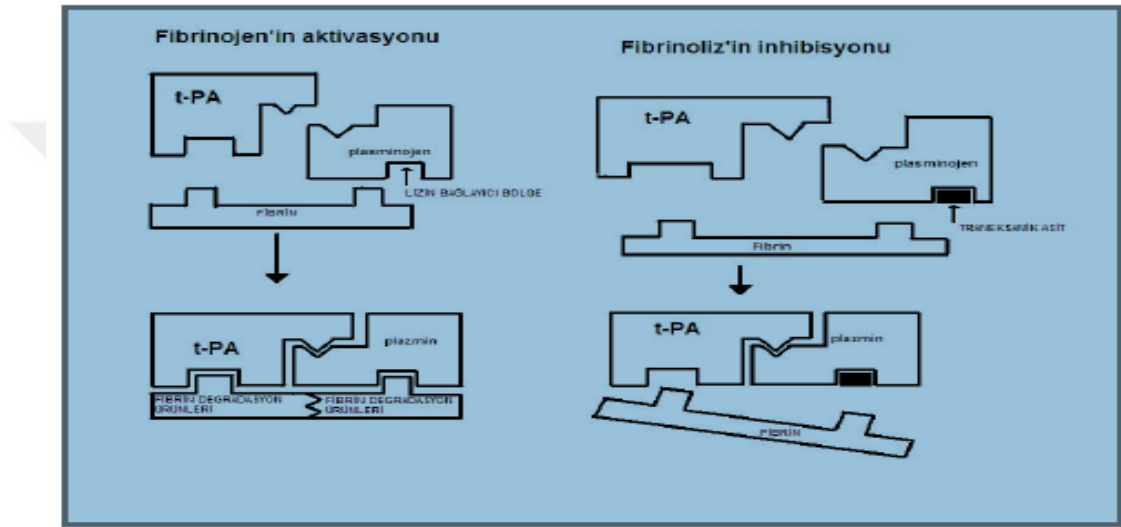
2.7.6 Traneksamik Asit

Traneksamik asit (*Transamin®*, *Cycklokapron®*, *Exacyl®*, *Cyclo-f®*) antifibrinolitik etkinliğini plazminojen üzerindeki lizin bağlayan bölgeleri reversibl bloke ederek fibrin degradasyonunu önleyen sentetik lizin türevidir. Damar hasarı olan bölgede, koagülasyon yolağının ürettiği trombin, fibrin monomerleri oluşturmak üzere plazmada çözünür fibrinojenden küçük peptitlere ayırmaktadır. Bu non-kovolen bağlarla tutunan fibrin monomerleri formu, çözünmez fibrinlere polimerize olmaktadır. Trombin tarafından aktive edilen faktör 13 fibrin molekülleri arasında kovalen bağlar oluşumunu katalize ederek pıhtı formasyonunu oluşturmaktadır. Bu çözünmeyen fibrin agregatları, trombosit agregatlarıyla hasarlı damar lümenini tıkayarak kanamayı önlemektedir .

Fibrin depolanması fibrinolitik sistemde aktive ederek hasarlı damarda açık lümen olacak şekilde yapılanmasına yardım eder [61]. Fibrinoliz, plazminojen aktivasyonu aracılığıyla gerçekleşir. Plazminojenin plazmine dönüşümü endotel hücrelerinden salınan doku plasminojen aktivatörleri (t-PA) ile gerçekleşir. Fibrinojenin fibrine dönüşümüyle, plazminojenin lizin bağlanma bölgelerine bağlandığı lizin rezidüleri oluşur; plazminojen plazmine dönüşür. Plazmin fibrini önce büyük X ve Y fragmanlarına parçalar sonra küçük fragmanlarına parçalamaktadır. Aşırı fibrinoliz, fibrinolizi yavaşlatan PAI-1 gibi plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAIs) ve plazmada bulunan hızlı şekilde plazmini inaktive eden a2- antiplazmin gibi plazmin inhibitörleriyle önlenmektedir.

Pıhtı formasyonu oluşmasındaki defektler veya fibrinin hızlı ve aşırı yıkımı, şiddetli ve tekrarlayan kanamalara yol açmaktadır.

Bu istenmeyen aşırı fibrin yıkımı fibrin yapısını stabilize eden antifibrinolitik ilaçlarla önlenabilir. Traneksamik asit [4-(aminometil)sikloheksankarboksilik asit] insanda antifibrinolitik aktivitesi olan sentetik amino asit lizin türevidir. Traneksamik asidin trans-izomer formunun aktivitesi 1964 tarihinde tanımlanmış, o tarihten itibaren çeşitli klinik durumlarda kullanılmaktadır [62].



Şekil 2. 5 Traneksamik asit etki mekanizması

Traneksamik asitin antifibrinolitik etkisi, ilacın plazminojenle yaptığı geri dönüşümlü kompleks yapı sonucunda ortaya çıkmaktadır. İnsan plazminojeninin içerdiği lizin bağlayıcı bölgeler sadece sentetik antifibrinolitik aminoasit türevleri için değil, a2- antiplazmin ve fibrin içinde önemli etkileşim bölgeleridir[63]. Lizin bağlanma bölgelerinden biri traneksamik asit için yüksek affinitesi varken, diğerlerinin düşük affinitesi vardır.

Traneksamik asit, plazminojen üzerindeki yüksek affiniteli lizin bağlayıcı bölgelere bağlanmaktadır. Bu şekilde plazminojen ve plasmin ağır zincirinin, fibrin monomerlerinin lizin rezidüleriyle olan etkileşimini hemen hemen tümüyle bloke eder[64]. Bağlayıcı bölgelerin traneksamik asitle doygunluğa ulaşmasıyla, plazminojenin fibrin yüzeyine bağlanması engellenir. Bu süreç fibrinolizisi

geciktirir, çünkü plazmin oluşmasına rağmen fibrinojen ve fibrin monomerlerine bağlanamaz.

2.8 Histeroskopi

2.8.1 Histeroskopinin Tarihçesi

Histeroskopi, fiberoptik cihazlarla, servikal kanaldan, uterin kaviteye gaz ve sıvı verilerek, oluşturulan ortam distansiyonu ile uygulanan endoskopik bir işlemdir. Günümüzde histeroskopi diagnostik amaçlı ve tedavi amacıyla uygulanmaktadır.

Endoskopi kullanımı 200 yıllık bir geçmişe sahiptir. Jinekolojik endoskopik girişimlere ise anal ve vajinal spekulumlarla başlanılarak, dilatasyon ve gözlem için sabit olarak biçimlendirilen tüplere ve daha kompleks enstrümanlara doğru gelişen sistemlerle bugünkü modern görünümüne ulaştırılmıştır[65, 66]. Histeroskopi işlemi ilk olarak 1869 yılında Pantaleoni tarafından tanımlanmıştır. Kullandığı histeroskop, basit bir tüpten ibaret olup, uterus kavitesinin aydınlatılmasında konkav aynalarla yansıtılan mum ışığından yararlanılmıştır[67].

1893'te Blondel birbiri içine geçen iki tüpten oluşan bir sistem geliştirmiştir. Dışta yer alan tüp, uterin duvarların birbirinden ayrılmasını sağlarken içteki tüp ise uterin kavitenin gözlenmesinde kullanılmıştır[68]. Modern sistoskopinin kurucularından olan Maximillian Nitze, 1877 yılında optik lensleri geliştirmiş, bu sayede görüntünün büyümesini sağlamış ve endoskoplara birlikte ışık kaynağını tüpün distal ucuna yerleştirmiştir[69].

1914'te Heineberg, lenslerin önünü kapatarak, görüntüyü engelleyen kanın temizlenmesi için su fışkırtıcı bir sistem geliştirmiştir[70].

1925'te Dr. I. C. Rubin, uterin kavite distansiyonu için yeterli insuflasyon ve illuminasyon işlemini gerçekleştirmiştir[71]. Rubin, uygun basınçta sürekli CO2 gazı vererek uterin distansiyonu sağlamıştır. Mikulicz-Radecki 1927'de net görüntüyü engelleyen kanın temizlenmesini sağlayan bir sistemle çalışmıştır[72]. Bu cihaz, uterin kavitenin görüntüsünü daha iyi bir konuma getirmiş ve direkt gözlem altında endometriyal biyopsi alınmasına olanak sağlamıştır.

1934'te Carl Shroder, optik sistemi geliştirerek çok daha iyi bir görüş olanağı veren yeni bir cihaz geliştirmiştir. Bu da uterin kavitenin geniş alanlarının gözlenmesi ve üç boyutlu görüntünün sağlanmasında önemli bir avantaj sağlamıştır[73].

1957'de Palmer, 10 mm çaplı olarak kullanılan histeroskop yerine, servikal kanal dilatasyonu gerektirmeyen 5 mm çaplı histeroskop ve uterin kavitenin distansiyonu için standart su irrigasyon sisteminin kullanılmasını önermiştir[74].

1962'de Silander uterin kavitenin direkt inspeksiyonu için endoskopa bir balon ilave etmiş ve serum fizyolojik ile şişirmiştir. Bu yöntemle daha net görüntüler elde edilmiştir. Silander'in bu metodu, histeroskopun diagnostik yeteneğini kanıtlamıştır[75].

1970'li yıllarda H.J.Lindemann uterin kavitenin CO₂ gazı ile distansiyonunu içeren çalışmalarını sunmuş, uterin kavite ve tüplerin yeterli izlenebilmesi için 100-200 mm-Hg basınçla gaz verilmesini önermiştir(91). Günümüzde distansiyon ortamı olarak CO₂ yanında % 1,5 glisin, % 3 sorbitol, serum fizyolojik (Salin) gibi sıvılar özellikle operatif uygulamalarda tercih edilmektedir.

1980'lerden sonra Bettocchi tarafından diagnostik ve kısmen operatif çalışmaların yapıldığı ofis histeroskopi pratik uygulamaya sokulmuştur. Kesin diagnostik bir teknik olarak histeroskopi, patolojinin direkt gözlenmesi ve doğru lokalizasyonunun yanında, patolojik örneklemenin daha doğru bir şekilde yapılmasını sağlar. Histeroskopi genellikle düşük riskli bir tekniktir ve intrauterin ortama girerken doğal vücut yollarından biri olan endoservikal kanal kullanılmaktadır. Günümüzde intrauterin adezyon ve septumların tedavisinde histeroskopi altın standart yöntemdir. Anormal uterin kanamaların tedavisinde endometriyum rezeksiyonu veya ablasyonu histerektomiye alternatif olarak kabul edilmektedir. Submüköz myomlu olgular artık histerektomiye gerek duyulmadan operatif histeroskopi ile konservatif bir şekilde rezeke edilebilmektedir. Kornual ve interstisyel tubal obstrüksiyonlar günümüzde histeroskopik olarak değerlendirilebilmektedir[76].

2.8.2 Histeroskopide Kullanılan Aletler

Temel Enstrümanlar

1. Teleskoplar
2. Işık Sistemleri
3. Operatif Kılıflar

Yardımcı Enstrümanlar

1. Kontakt Histeroskop
2. Mikrohisteroskop
3. Fleksibl Histeroskop
4. Mekanik Aletler
 - Grasping forseps
 - Makas
 - Biyopsi forsepsi
 - Kateterler

Genişletici Ortam (Distansiyon) Sağlayan Sistemler (Medyum)

1. Gaz Genişletici Sistemler: CO₂ (Karbondioksit)
2. Sıvı Genişletici Ortamlar
 - a. Yüksek Viskositeli Sıvılar: Dextran 70 (Hyskon)
 - b. Düşük Viskositeli Sıvılar:

- Elektrolit Solüsyonları: Salin (serum fizyolojik), ringer laktat
- Non elektrolit Solüsyonlar: % 1,5'lik glisin, % 3'lük sorbitol
- Mannitol

Enerji Sistemleri

1. Elektrocerrahi jeneratörler
2. Lazerler

2.8.3 Temel Enstrümanlar

Teleskoplar

Histeroskoplara çap ve rezolüsyon olarak farklılıklar göstermektedir. Birçok yeni skopi geliştirilmesine rağmen, rijid skopilerin rezolüsyonu fiber skopilerden daha iyidir. En küçük dış çaplı, en keskin ve en net görüntüyü, 4 mm çaplı teleskoplar (lens) vermektedir. Teleskoplar 0 dereceli düz veya 30 dereceli ön oblik görünümlü olabilir. 0 dereceli lensler, operatif cihazları görmek için 30 dereceli olanlara göre daha iyi olarak sağlamaktadır. Diagnostik ve operatif amaçlı olmak üzere farklı skopiler oluşturulmuştur. Teleskop temel olarak 3 kısımdan oluşmaktadır; birincisi; lens, ikincisi; gövde, üçüncüsü; objektif lens'tir[76].

Işık Sistemleri

Işık sistemleri iki kısımdan oluşmaktadır.

A. Işık Jeneratörleri

- a. Tungsten
- b. Xenon
- c. Metal İletken

B. Işık Kabloları

a. Fiberoptik Kablolar

b. Sıvı Kablolar

Teleskopa gönderilen ışığın gücü ve kalitesi, ışık jeneratörünün yapısına, gücüne, tipine ve fiberoptik ışık kabloları ile bağlantının yapısal uygunluğuna bağlıdır. Histeroskopi için, 3400 K renkli ısı veren 50 watt halojen sistemi yeterlidir. En basit ve en ucuz jeneratörler Tungsten jeneratörleri olup hafif turuncu sarı renkli ışık üretirler. Xenon jeneratör ise beyaz ışık üretir ve video görüntüsü için en iyi görüntüyü sağlar. Jeneratörden teleskopa optimal ışık sağlayan fiberoptik kablolar intakt olmalıdırlar. Fiberoptik kablolar, kırılan fiberler için düzenli olarak kontrol edilmeli ve eğer fiberlerin % 25'inden fazlası kırılmışsa kablo değiştirilmelidir. Sıvı kablolar ise ışığı efektif olarak iletir ve Xenon jeneratörü ile kombine edildiğinde iyi bir ışık sağlar. Bu kablolar daha az fleksibldir ama ışığı daha fazla geçirmektedir. Operatif prosedürler için yaklaşık olarak 6000K renk ısı veren 300 wattlık Xenon hava lambası idealdir[76].

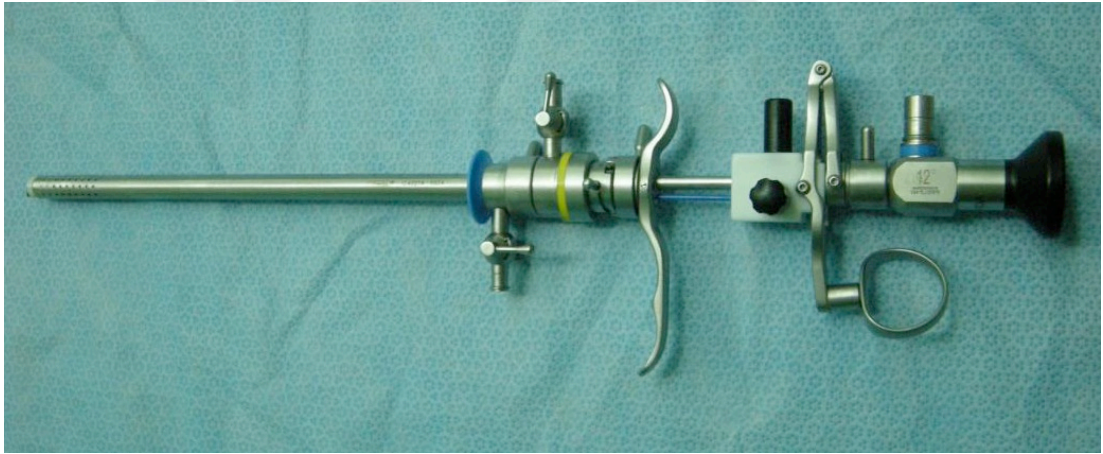
Operatif Kılıflar

Operatif kılıflar, diagnostik kılıflardan daha geniş çapa sahiptirler. Çapları 7 mm ile 10 mm arasında değişmekte olup ortalama 8 mm çapa sahiptir. Operatif kılıflar; medyumların verilmesi, 4 mm'lik teleskop ve operatif aletlerin yerleştirilmesi için yeterli boşluğun sağlanmasına izin verir. Operatif kanal genişletici medyumun göllenmesini önlemek için kauçuk bir uç veya conta ile kapatılmıştır. Standart operatif kılıflar medyum, teleskop ve operatif aletler tarafından paylaşılan tek bir kaviteden oluşmaktadır. Bu tür kılıfların dezavantajı ise; uterin kavitenin genişletici medyumlarla yeterince temizlenememesi, operatif cihazların doğru bir şekilde yerleştirilememesi ve uterin kavite içinde manipüle edilememesidir[76].

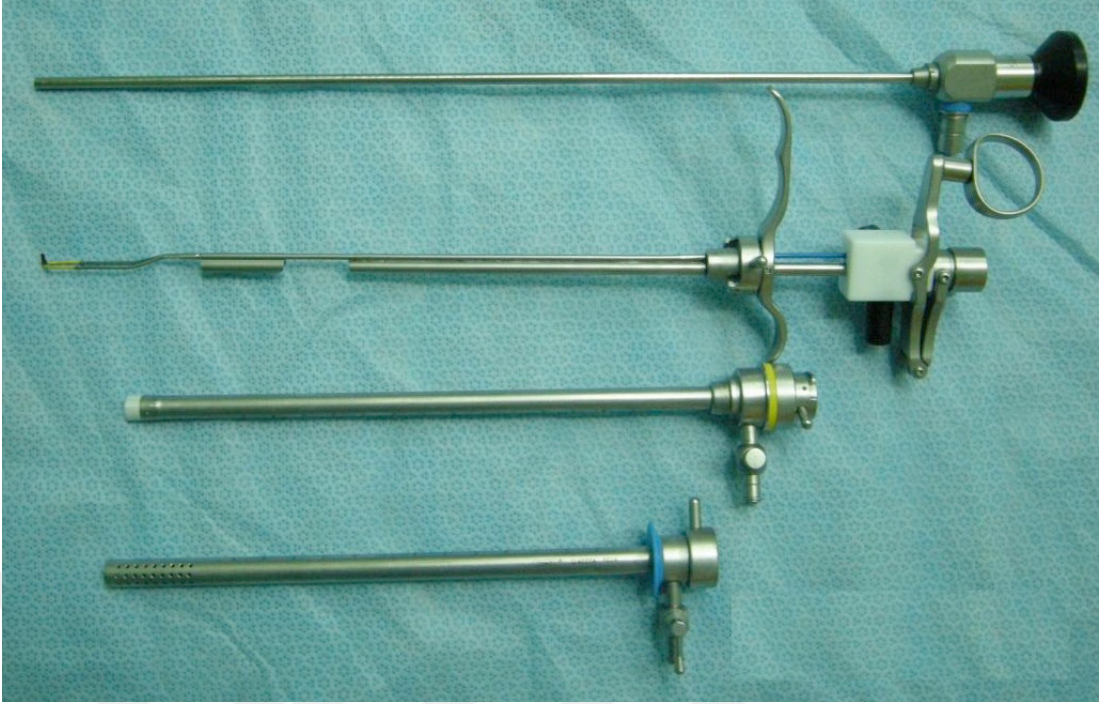
1980'li yıllarda geliştirilen multipl kanallı histeroskoplarda günümüzde bu teknik zorlukları gidermiştir. Çift operatif kanallılar, uterin kavitenin yıkanmasına ve operatif aletlerin doğru bir şekilde yerleştirilmesine olanak sağlamaktadır. En son

kullanıma giren izole kanallı kılıflar, iki yıkayıcı kılıftan oluşmaktadır. Bunlardan içte olanı, medyumun infüzyonuna olanak verirken; dış kılıf; medyumun geri dönüşüne izin verip, medyumun kavitenin içine ve dışına devamlı akımını sağlar, bu sayede net bir operatif görüş alanı oluşturulur[76].

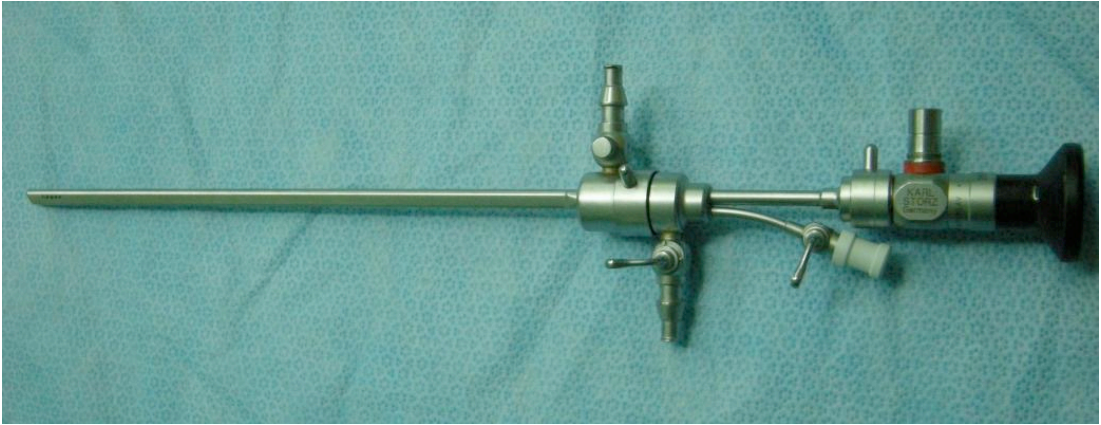
Rezektoskop; iç ve dış kılıftan oluşan özel bir elektrocerrahi endoskopudur (Monopolar). Cerrahın eli ile rezektoskopyu fiks edebileceği şekilde yapılmıştır. Dış kılıf medyumun dönüşü içindir. İç kılıf teleskop, medyum ve elektrod için tek bir kanala sahiptir. Operatif aletler 4mm'lik top ve 5 mm'lik kesici loop olmak üzere iki temel elektrodan oluşmaktadır. Çoğu rezektoskop 30 derecelik teleskoplara sahiptir. Yeni operatif kılıflar en az 8mm lik çapa sahiptir ve yerleştirmek için genellikle servikal dilatasyon gerekmektedir[76].



Şekil 2. 6 Histeroskopik operasyonlarda kullanılan rezektoskop



Şekil 2. 7 Rezektoskopun componentleri: teleskop, el mekanizması ve kesici elektrod, iç akım kılıfı, dış akım kılıfı



Şekil 2. 8 Ofis histeroskop

2.8.4 Yardımcı Enstrümanlar

İlk geliştirilen standart enstrümanlar, fleksibl makas, grasping (tutucu)

forseps ve biyopsi forsepsleri olup, uzun kollu olduklarından dokuyu güçlü bir şekilde kavrama yeteneğine sahip değillerdi. Ölçüleri 5Fr ve 7Fr olduğu için, ufak çaplı kılıflar ile kullanılamamaktaydı. Bu fragil, semirijid enstrümanlar özellikle el ile tutulan kısım ile gövdenin birleşim yerlerinde aşırı bükülmeye maruz kaldıklarından kırılmaya eğilimlidirler. Geniş izole kanallı kılıfların gelişimi 3 mm'lik tam fleksibl enstrümanların uygun şekilde kullanımına olanak sağlamıştır[76]. Makas ve tutucular nispeten daha ağırdır. Hem monopolar hemde bipolar elektrodlar bugün operatif histeroskoplarda kullanılmaktadır.

2.8.5 Kontakt Histeroskoplara

Tüm modern histeroskoplara arasında sadece kontakt histeroskoplara ne kılıf ne de genişletici medyum gerektirir. Bu histeroskop tanısal amaç için en uygun tek enstrümandır. Embriyoskopi gibi prosedürler, kontakt histeroskopi ile ideal bir şekilde uygulanmaktadır. Kontakt histeroskopi ile elde edilen görüntüler kalite açısından panoramik ve mikroskopik görünüm arasındadır. Kontakt histeroskopi diğer histeroskopi ile karşılaştırıldığında uygulaması en kolay, yorumlanması en zor tekniktir[76]

2.8.6 Mikrohisteroskoplara

Bu enstrüman, lensi 150 kat büyüten panoramik bir histeroskoptur[76].

2.8.7 Fleksibl Histeroskoplara

Fujinon tarafından yapılan 4,8mm çaplı yumuşak ve rijid fiberoptik histeroskoplara üç kısımdan oluşmaktadırlar; yumuşak, fleksibl ön kısım; rijid dönen orta kısım ve semirijid arka kısımdır. Fleksibl histeroskoplara tubal kanalizasyon için kataterin yerleştirilmesinde sağladığı kolaylıktan dolayı özel bir avantaja sahiptir[76].

2.8.8 Genişletici Ortamlara (MEDYUM)

Endoskopik cerrahide başarıyı sağlayan en önemli etkenlerin başında, uterin kavitenin iyi bir şekilde genişletilerek istenilen görüntü kalitesinin sağlanabilmesi gelmektedir. Uterin kavite genişlemez ve dar olarak kalırsa panoramik görüntü elde

edilemez[67].

Normal şartlar altında uterin kavite potansiyel bir boşluktur ve uterus içinde panoramik bir görüntü alınabilmesi için duvarlar birbirinden ayrılmalıdır. Histeroskop ile uterin kavitenin görüntülenebilmesi için, kalın kas tabakasına sahip olan uterin duvarların 30-40 mmHg'lık bir basınç ile birbirinden ayrılması gereklidir[76].

Bu basıncın kaybı, kullanılan medyumun serviks, tubal ostiumlar, histeroskopik kılıf drenaj kanalları ve uterin damarlardan kaçış ile olmaktadır. Kavite içi basıncın damarlardan daha fazla olması durumunda, vasküler intravazasyon oluşur. Bu yüzden kullanılan medyumun sistemik olarak tolere edilebilmesi gerekir[76].

Gevşek uygulanmış bir histeroskop kılıfı ile serviksin aşırı dilatasyonu; medyumun göllenmesine, zayıf intrauterin basınca, uterin kavitenin yetersiz genişlemesine neden olur. Aksine, kılıfın sıkı uygulanması ile medyum kavite içinde kalmaya devam eder, intrauterin basıncı ortalama arteriyel basıncın üzerinde tutar ve net bir operatif görüşün sürdürülmesini sağlar. Histeroskopi için seçilen medyum, kullanılan enstrümasyona bağlı olup ideal basınç, uterin kaviteyi genişletmeli, ortama kanamayı önlemeli ve vasküler intravazasyonu azaltmalıdır. Bu özellikler histeromat olarak isimlendirilen, kontrollü basınç ve absorpsiyon sağlayan sistemlerle sağlanmaktadır[76].

Gaz Genişletici Sistemler

Karbondioksit (CO₂): CO₂ medyum, diagnostik ve ofis histeroskopi amaçlı kullanım için uygun olmasına rağmen, operatif prosedürler için uygun değildir. Bunun nedeni ise gaz akımının operatif kanaldan kaçabilmesi ve oluşabilecek kan ve hava baloncuğunun görüşü engelleyebilmesidir. Operatif uygulamalarda genişletici ortam olarak genellikle sıvılar tercih edilmektedir[76].

Sıvı Genişletici Medyumlar

Sıvı medyumlar, uterin kavitenin etkili ve simetrik genişlemesini sağlarken

aynı zamanda kan, mukus, hava kabarcığı ve ufak doku fragmanlarını operasyon sahasından temizleme özelliklerine sahiptir.

Hyskon (Dextran 70): % 10'lık dextroz içinde, % 32'lik dextran 70 karışımı olan renksiz, visköz nonpirojenik ve steril solüsyon olan hyskon, operatif histeroskopik prosedürler için mükemmel bir medyumdur. Bu solüsyon elektrolit içermez ve iletken değildir[77].

Dolaşıma geçen her 100 ml hyskon için intravasküler volüm 800 ml genişlemektedir. Emniyetli bir medyum olan hyskonun majör avantajı kan ile karışmaması ve aktif kanama sırasında bile mükemmel bir görüş sağlamasıdır.

Bu yüzden kanama bekleniyorsa kullanımı yararlıdır. İletken olmadığı için elektrocerrahi prosedürlerde kullanılabilir. Çoğu diagnostik histeroskopiler, 100 ml'den daha az hyskon ile tamamlanabilirken; operatif prosedürler, 200-500 ml hyskon gerektirir. Hyskonun dezavantajı ise kuruyunca histeroskopik kılıfların kanallarını tıkaması ve sertleştirmesidir. Bu durum operasyondan hemen sonra skopi ve kılıfların sıcak su ile yıkanması ile önlenebilir[76].

Hyskon solüsyonunun iki tip yan etkisi rapor edilmiştir. Birincisi, "idiosinkratik anaflaktoid reaksiyon"dur ve herhangi bir akut allerjik reaksiyona benzer şekilde tedavi edilmelidir. İkincisi ise "kanama diatezi"dir[78].

Günümüzde histeroskopik uygulamalarda diagnostik amaçlı serum fizyolojik, operatif amaçlı ise glisin solüsyonu ilk olarak tercih edilen medyumlardır.

Normal Salin ve Ringer Laktat Solüsyonu: Normal salin ve ringer laktat solüsyonu, en emniyetli histeroskopik medyumlardır. Aşırı vasküler absorpsiyonun en kötü sonucu sıvı yüklenmesi ve pulmoner ödem ile ortaya çıkar. Salin ve ringer laktat solüsyonlarının iletken olmaları bu medyumların elektrocerrahide kullanılmama nedenidir. Çünkü bu sayede akım uterusu dağılmakta ve enerji belirli bir yerde odaklanamamaktadır. Ancak, Nd: YAG laser, KTP 532 laser, bipolar elektrodlar ve makas gibi mekanik cihazların kullanıldığı durumlarda seçilebilecek histeroskopik distansiyon medyumlarıdır. Hyskonun aksine, salin ve ringer laktat solüsyonları uterusun dışında kolaylıkla birikebilmektedir ve distansiyonu devam

ettirmek için devamlı ve yüksek bir akımda verilmesi gerekmektedir[76].

% 1,5'lik Glisin Solüsyonu: Operatif histeroskopide en sık olarak kullanılan ve aminoasit içeriğe sahip medyumlardan birisi de glisin solüsyonudur. İlk olarak ürolojik cerrahide erkek hastalar için kullanılmış daha sonra monopolar elektromekanik aletlerin (rezektoskop gibi) kullanımı için uyarlanmıştır. Glisin solüsyonu kendi yapısından kaynaklanan bazı dezavantajlara sahiptir. Glisin % 1,5'lik hipotonik irrigasyon sıvısıdır (200 mosm/L) ve elektrolit içermez. Yüksek basınçlı infüzyon pompaları ile verildiği zaman oksijenizasyon ve koagülasyonda bozulmalara neden olmaktadır. Bu medyumun en önemli yan etkisi vasküler yollarla absorpsiyonu ve akut hiponatremik, hipervolemik durumun oluşumuna neden olmasıdır. Glisinin hücrel penetrasyonu sudan daha hızlı olup karaciğerde metabolize olur ve plazma yarı ömrü 85 dakikadır[79, 80]. Glisin kullanımına bağlı hipoosmolar durum olduğu zaman yaşamı tehdit edecek düzeyde serebral ödem oluşabilir[81, 82]. Bu nedenlerden dolayı, monopolar elektrocerrahi aletler kullanılacaksa glisin ve sorbitol dışında isoosmolar % 5'lik mannitol gibi başka bir medyum seçilmeli eğer bipolar akım veya laser kullanılacaksa salin solüsyonu tercih edilmelidir. Glisin kullanımına bağlı olarak, görme bozukluğu, kas zayıflığı, kalp yetersizliği, ensefalopati, nöbet ve bulantı, kusma gibi gastrointestinal semptomlar meydana gelebilir[76].

Sorbitol: Sorbitol % 3 izotonik heksoz şeker solüsyonu olup elektrocerrahide kullanılabilir. Karaciğerde fruktoz ve glukozu yıkılan sorbitol diyabetik hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Sorbitol kullanımı renal vasküler rezistansı azaltıp, renal kan akımını artırdığından diüreze neden olmakta ve büyük hacimlerde kullanıldığında hemolize neden olmaktadır[83, 84].

Mannitol: % 5'lik mannitol izotonik, elektrolit içermeyen, hekza-hidroksi alkol solüsyonu olup elektrocerrahi prosedürlerde kullanılabilir. Karaciğerde glikojene dönüştürülür ve böbrekler yolu ile filtre edilir ancak % 10'undan daha azı tübüler reabsorpsiyona uğrar[84].

2.8.9 Enerji Sistemleri

Operasyon sırasında kullanılan enerji sistemleri iki türden oluşmaktadır.

A- Elektrocerrahi Jeneratörler

Elektrocerrahi jeneratörler günümüzde şu amaçlarla kullanılmaktadır.

- a. Kesme
- b. Koagülasyon
- c. Kesme + Koagülasyon

Elektrocerrahide dokuları kesmek ve koagüle etmek için radyofrekans dalgaları kullanılmaktadır. Akım yönü hastaya doğru olan radyofrekans dalgaları bir jeneratör ile üretilerek operasyon sahasındaki aktif elektroda iletilmektedir. Akım hastanın bacak yada arkasına yerleştirilen dönüş elektrodu ile toplanarak, devre tamamlanmaktadır (Monopolar elektrocerrahi). Elektrocerrahi işlemlerinde alternatif akım kullanılmaktadır[85].

B- Laser

Laser (Light Amplification by the Stimulated Emission of Radiation) elektrocerrahiye alternatif bir enerji kaynağı olup operatif histeroskopi için cerrahlar genellikle Nd: YAG laseri (Neodymium - Yttrium Aliminium-Garnet) tercih etmektedirler.

Laserlerdeki ışık enerjisi elektron akımı yoluyla termal enerjiye çevrilip, ısı 100°C'ye yükseldiğinde doku kesilir (vaporizasyon). Laser elektrocerrahi cihazları gibi dokuya direk temas gerektirmemektedir. Monopolar elektrocerrahi aletler elektrolit içermeyen medyumlarda daha etkili bir şekilde kullanılırken Nd YAG laser ışınları sıvı veya gaz herhangi bir medyumdan kolaylıkla geçiş gösterebilirler. Ancak laser ile birlikte operatif histeroskopi işlemi esnasında en sık salin solüsyonu tercih edilmektedir[86].

Hem laser hem de elektrocerrahi aletler 60°C - 70°C'de koagülasyon ve 100°C'de vaporizasyon oluştururlar. Laser fiberleri veya elektrod yoluyla oluşabilecek uterin perforasyon makas veya mekanik aletlerle oluşturulabilecek perforasyonlardan çok daha ciddi tablolar oluşturmaktadır. Çünkü termal enerji kolon ve mesane gibi çevre organlara zarar verebilmektedir. Cerrahiden 2-3 gün sonraya kadar injurinin etkileri ortaya çıkmayabilir. Bu nedenle bu tür vakalarda injürünün yaygınlığını tespit edebilmek için laparoskopi veya laparotomi uygulanmalıdır[76].

2.8.10 Operatif Histeroskopi Teknikleri

Teleskop, operatif kılıfın içine yerleştirilir. Kılıfın içine distansiyon medyumu uygulanır ve ışık kablosu bağlanır. Operatif kılıfın tam ve sıkı bir şekilde servikal kanaldan geçebileceği ana kadar bujilerle dikkatli bir şekilde servikal dilatasyon yapılmalıdır.

Medyumun akışı ile birlikte histeroskop direkt vizualizasyon veya monitör bağlantısı ile uterin kaviteye yerleştirilebilir. Uterin kavite gözlenmeli ve bulgular operatör tarafından not edilmelidir (tubal ostiumlar, kornuların derinliği, lezyonların lokalizasyonu, internal servikal osun yakınlığı). Sıvı medyum ile debris akımı tubal ostiumları lokalize etmek için yardımcı olacaktır. Eğer kavite net olarak gözlenemiyorsa, histeroskop muhtemelen çok derine yerleştirilmiştir ve uterin duvar ile temas halindedir. Görüş engellendiği zaman ilk yapılacak manevra, uterus içine medyum akışının olduğu ortama enstrümanı geri çekmektir[76].

Net bir görüntü elde edildikten sonra operatif aletler uterin kavite içine yerleştirilmeli ve kavite içinde boşluk oryantasyonu ve kısmi kalibrasyon için endometriyuma dokunana kadar ilerletilmelidir. Bu noktada bilgili ve tecrübeli endoskopist, kavite içindeki debrislerin temizlenmesine yardımcı olmak için aspire edici bir kanül yerleştirir. Ayrıca kavite geri akım musluğu kapatılarak, sabit akım kılıfı ile aşırı olarak genişletilebilir. Musluk daha sonra açılır ve kavite temizlenir. Hiçbir operatif prosedür net bir görüş elde edilmeden uygulanmamalıdır. Bazı vakalarda aynı zamanda laparoskopi uygulamasının da yararları vardır. Bu sayede uterusun serozal yüzeyi gözlenmiş olur ve işleme bağlı oluşabilecek perforasyonlar

da gözden kaçmamış olur. Histeroskopi ile uterin septum insizyonu, adezyonların lizisi ve geniş submukozal myomların eksizyonu sırasında eşzamanlı laparoskopi uygulaması komplikasyonlardan korunmak için önerilmektedir[76]. Günümüzde çoğu histeroskopist, teleskopa doğrudan bağlı endoskopik mikroçip kamera kullanarak video monitör yolu ile histeroskopik cerrahi uygulamaktadır.

2.8.11 Histeroskopinin Klinik Endikasyonları

1. Anormal premenopozal veya postmenopozal kanamalar
2. Submuköz myomların veya endometriyal poliplerin tedavisi
3. Tespit edilemeyen intrauterin araçların (RİA) veya diğer yabancı cisimlerin çıkarılması
4. Uterin patoloji saptanan histerosalpingografi olgularının araştırılması
5. İntrauterin adezyonların (sineşi) teşhisi ve tedavisi
6. Uterin septumların tanısı ve tedavisi
7. Hormonal tedaviye cevapsız disfonksiyonel uterin kanamalı hastalarda endometriyal rezeksiyon-ablasyon
8. Fallop tüplerinin kornual tıkanıklıkları için tubal kanülasyon
9. Rekürren abortuslu olgularda endoservikal kanal ve uterin kavitenin incelenmesi
10. Histeroskopik tubal sterilizasyon
11. İnfertil ve IVF olgularında uterus kavitesinin değerlendirilmesi[87].

2.8.12 Histeroskopi Komplikasyonları

Histeroskopi uygulamaları genellikle güvenli ve komplikasyon oranı düşüktür. Başlıca oluşabilecek komplikasyonlar:

İntraoperatif ve Postoperatif Kanama

Histeroskopi prosedürü sırasında en sık görülen komplikasyondur. İntraoperatif kanamalar, işlem sırasında kanın aspire edilmesi veya genişletici medyumun basıncının artırılması ile durdurulabilir. Bununla birlikte, kanama odağı 3 mm'lik roller-ball elektrod ile koagüle edilebilir. İşlem bitiminden sonra medyum basıncının azalmasından dolayı kanamanın tekrarlayabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Bu gibi durumlarda kanamayı kontrol etmenin en iyi yolu kaviteye, 5-10 ml şişirilmiş foley sonda yerleştirmektir. Eğer bu basınçta kanama halen devam ediyorsa, basınç kontrollü şekilde kanama durana kadar 15-20 ml'ye kadar çıkarılabilir. Balonu şişirirken uterusun perfore olmaması için dikkat edilmelidir. Balon 6-8 saat yerinde kaldıktan sonra basıncı 6 saatlik sürede azaltılarak çıkartılır[76].

Uterus Perforasyonu

Uterus perforasyonu en sık septum rezeksiyonu, myomektomi ve intrauterin adezyolizis işlemi sırasında meydana gelebilir. Bu komplikasyondan kaçınmanın en iyi yolu histeroskopi ile birlikte laparoskopi uygulamasıdır. Histeroskopi tecrübesi az olan operatörler tarafından yapılan girişimlerde histeroskopun yerleştirilme aşamasında dahi perforasyonlar oluşabilir. Bu nedenle uterin aksın yönü operatör tarafından iyi bilinmelidir. En önemli perforasyonlar, lazer ve elektrocerrahi aletler ile oluşan perforasyonlardır. Bu aletlerin kullanımı ile intestinal sistemde injüriler gözlenmiştir. Septum rezeksiyonu sırasında uterin rüptür riski en sık son fazda, uterin fundus seviyesinde meydana gelmektedir. Çünkü operatör septumun nerede bitip myometriyumun nerede başladığına karar vermede zorluk yaşayabilir[76].

Eğer perforasyonun farkına varılmaz ise postoperatif dönemde, intestinal rüptür, peritonit ve sepsis gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Perforasyonun bir sonucu olarak, iliak damarlarda da injüriler görülebilir[76].

Açıklanamayan kan basıncı düşüklüğü ve medyum göllenmesi bize bu durumu düşündürmelidir. Postoperatif dönemde, ağrı, ateş, kusma, distansiyon ve intraperitoneal serbest hava; intestinal perforasyon için uyarıcıdır.

Azalmış idrar çıkışı, distansiyon ve ateş; mesane ve üreter hasarını düşündürür. Kan basıncında düşme, hızlı ve zayıf nabız; vasküler hasar veya üçüncü boşluklara kanamayı düşündürür[76].

Uterin perforasyonun laparoskopik kontrolünde kanama odağının hemostazı elektrocerrahi koagülasyon ile sağlansa dahi; lezyona sütür konulması ileride oluşacak gebelikteki rüptür ve dekolman riskini en aza indirmesi nedeniyle mutlaka önerilmektedir[76].

Aşırı Sıvı Yüklenmesi

Basıncılı olarak verilen irrigasyon sıvılarının açık ven ve retroperitoneal yoldan sistemik dolaşıma geçmesiyle oluşan bu tablodaki major sıvı absorpsiyonunun en erken bulgusu ani veya gittikçe artan arteriyel kan basıncıdır. Sonradan ortaya çıkan bulgular ise dilüsyonel olarak oluşan hiponatremiye bağlı olup genişlemiş QRS kompleksi, ST segment yükselmesi, ventriküler fibrilasyon bu komplikasyonlar içerisinde sayılabilir. Genel anestezi altında olmayan bir hastada işlemiden 20-30 dk sonra dolaşım yüklenmesinin ilk belirtisi retrosternal göğüs ağrısı olup gelişen akciğer ödemine bağlı dispne ve siyanoz ile birlikte görülebilir. Aynı hasta grubunda hipertansiyonu takiben hipotansif tablo ve buna eşlik eden bradikardi gelişebilir. Başlangıç semptomlarını takiben oligüri ve anüri sıklıkla gözlenir ve ekstrasvasküler absorpsiyona bağlı abdominal şişkinlik, ağrı, ajitasyon, konfüzyon, grand-mal tipi nöbetler (ensefalopati) ve korku da sayılabilecek ilk bulgular arasındadırlar. Glisin (normal plazma konsantrasyonu 13 - 17mg/L) ve metabolik ürünü olan amonyak (5 - 10µmol/L) santral sinir sistemindeki nörotransmitterleri inhibe ederek nöral dokular üzerinde toksik etkiye sahiptirler. Glisinli solüsyonların absorpsiyonundan sonra dolaşım depresyonu ve SSS toksisitesini ağırlaştıran belirgin hiperglisinemi geliştiği rapor edilmiştir. Hiperglisinemi tablosunda geçici körlük ve görme bulanıklığı oluşabilir[76].

Aşırı sıvı yüklenmesinin önlenmesi için;

- a) Görüntüleme için oluşturulan intrauterin basınç, hastanın mean arteriyel basıncından düşük olmalıdır.
- b) Cerrahin tecrübesi, işlem süresinin ve anestezi süresinin kısaltılması, verilen distansiyon sıvısının miktarının azaltılması ile aşırı sıvı yüklenmesinin önüne geçilebilir.

Aşırı sıvı yüklenmesinin nedenlerinden biri de intrauterin cerrahi alanın genişliği ve derinliğidir. Histeroskopik myomektomi ve intrauterin septanın açılması gibi geniş ve derin alana yayılan cerrahi girişimler sıvı yüklenmesi riskini arttırmaktadırlar[76].

Tedavide hastanın sodyum değerine bakılmalı, gerekiyorsa irrigasyon sonlandırılarak tedaviye başlanmalıdır. Hipertansiyon genellikle geçicidir ve vazodilatatörlerle kontrol edilebilirken gelişen göğüs ağrısı 5-10 dk içerisinde ortadan kalkmaktadır. Hipotansif ve bradikardik atak kristalloidler, kolloidler ve vazopressörlerle kontrol altına alınabilir.

Aşırı sıvı yüklenmesi semptomlarına sahip hastalarda hipoksemi ve hipoperfüzyon engellenmeli, sıvı kısıtlaması ile beraber diüretik verilmelidir. Hastada hiponatremi semptomları (epileptik nöbetler ve koma) gelişmiş ve bu laboratuvar olarak da destekleniyor ise (110 mEq/L'den az) hipertonik salin infüzyon tedavisine geçilmelidir[76].

Operatif Alanın Yetersiz Görülmesi

Bu durumun en sık sebebi histeroskopun derin seviyelere yerleştirilmesi ve teleskopun endometriyum ile direkt temasıdır. Operatör kırmızı bir bulanıklık dışında bir şey göremediği zaman histeroskopu daha derine yerleştirme eğiliminde olup her zaman perforasyona neden olabilecek stratejik bir hata yapabilir[76].

Gaz Embolisi

Gaz embolisi nadir fakat ciddi bir durumdur. Özellikle CO2 verilmesi

sırasında uygunsuz ekipman kullanılırsa meydana gelebilir. Histeroskopik insuflatörün yerine laparoskopik insuflatör kullanılırsa, akım dakika başına mililitre yerine litre seviyesinde olacaktır. Bu durum, yoğun CO2 absorpsiyonu nedeni ile kardiyovasküler problemlere yol açabilir[76].

İnfeksiyon

Endometriyum düzenli olarak değişme özelliğine sahip olduğu için genellikle enfeksiyona dirençlidir. Bu nedenle postoperatif dönemde, enfeksiyon sık karşılaşılan bir durum değildir. Yoğun servikal enfeksiyon, uterin enfeksiyon ve salpenjit durumunda histeroskopi uygulanmamalıdır. İnfeksiyon intrauterin cerrahilerden sonra bile sık karşılaşılan bir durum değildir. Profilaktik antibiyotik tedavisi, romatoid kardit, konjenital kalp hastalığı ve mitral valv prolapsusu olanlarda ve kronik endometrit şüphesi olan vakalarda uygulanmalıdır (submüköz myom ve yerleşmiş RİA gibi) [76].

Operatör Tekniği

En ciddi komplikasyonlar operatör hatalarından kaynaklanmaktadır. Bu duruma en sık yetersiz tecrübe yol açmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif yöntemle planladığımız ve kontrollerin bir kısmı prospektif olarak gerçekleştirdiğimiz bu analitik çalışmamızda, Ocak 2014-Mayıs 2017 tarihleri arasında bilgisayar ortamındaki operasyon kayıtları esas alınarak Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde operatif histeroskopi uyguladığımız reproduktif, perimenopozal ve postmenopozal dönemde olan ve farklı jinekolojik şikayetlerle polikliniğimize başvurmuş 78 hasta değerlendirmeye alındı. Bu tarihler arasında opere olan hastaların arşiv kayıtlarından dosyalarına ve operasyon görüntülerine ulaşıldı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 17 Nisan 2017 gün ve 9 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş dağılımları, polikliniğe başvuru şikayetleri, gebelik ve fertilitate öyküleri, dosyadaki veriler istatistiksel olarak hesaplanarak verildi. Bu hastalara sırasıyla pelvik muayene, transvajinal ultrasonografi, diagnostik histeroskopi yapıldı. Yapılan diagnostik histeroskopi sonrası cerrahi gerektiren hastalara genel anestezi ile operatif histeroskopi yapıldı. Hastaların ayrıntılı öyküleri, fertilitate, obstetrik öyküleri dosyalarından sorgulandı. Dosyalarına ulaşamayan, verilerinde eksiklikler bulunan olgular analiz dışında bırakıldı. Çalışma kriterlerine uyan hastalara tüm işlemler hastanın genel durumuna göre, aynı aletlerle ve aynı uzmanlar gözetiminde yapıldı. Hastalara Logiq 730 Pro marka ultrason ve 6,5 mHz vajinal probu kullanılarak TvUSG yapıldı. Sagittal planda uterusun ortasından geçen; endometrium miyometrium sınırında ön ve arka tabakalarını içerecek şekilde dıştan dışa ölçüldü. Kavite içindeki sıvı birikimleri ölçüme dahil edilmedi. TvUSG'de endometriyumu ince ($< 5\text{mm}$) ve düzenli olarak izlenen olgular atrofik olarak kabul edildi. Endometriyumu transvers kesitte bir alanda kalınlaştırmış, normal endometriyal ekojeniteden daha ekojen ve endometriyum myometriyum birleşim çizgisini aşmayan fokal kalınlaşmalar endometrial kavitede kitle olarak sınıflandırıldı, endometriyum kavitesinde poliplere göre hipoekojen lezyonlar (myometriyum ekojenitesine yakın) submüköz myom olarak değerlendirildi.

Histeroskopi işlemi tercihen premenopozal hastalara menstrüasyon sonrası erken foliküler fazda, postmenopozal hastalara ise poliklinik günleri içinde kanamanın olmadığı dönemde yapıldı. Endoservikal kanal, tüm kavite ve her iki tubal ostiumun

izlenebildiği olgularda işlem yeterli sayıldı. Uterin kavitenin distansiyonu için serum fizyolojik solüsyonu kullanıldı. Uterin kavite farklı operatör tarafından değerlendirilerek; normal kavite bulgusu, endometrial veya endoservikal polip, submüköz myom, adezyon, konjenital uterin anomali tanıları tespit edilmiştir.

İntrauterin patoloji saptanan olgularda cerrahi müdahale uygulandı. Endotrakeal genel anesteziyi takiben hastalara dorsolitotomi pozisyonu verildi ve kalçalar 30° abduksiyona ve fleksiyona alındı. Dizler 90° fleksiyona getirildi. Abdomen ve perine antiseptik solüsyonla silindi. Daha sonra servikal kanal 9,5 nolu Hegar bujisi geçene kadar dilate edildi. İçinde 4mm çapında 12 derece açılı optik ve unipolar koagülasyon elektrodu olan 9mm çapındaki rezektoskop ile dilate edilmiş endoservikal kanaldan girilerek tüm kavite incelendi. Distansiyon medyumunu olarak % 1,5 glisin kullanıldı. Akış basıncı 70-100 mmHg olarak ayarlandı. Uterin kaviteye giren ve çıkan sıvı miktarı arasındaki fark 500 ml'yi aşmadı. Endometriyal polip olgularında polipektomi, submüköz myom saptanan hastalara myomektomi, uterin septum saptanan hastalarda septum insizyonu, sineşi saptanan vakalarda ise adezyolizis yapıldı.

Operatif histeroskopi sonrası hastalara adezyon durumlarını belirlemek amacıyla belirli zamanlarda tekrar diagnostik histeroskopi uygulandı. Diagnostik histeroskopi poliklinik şartlarında anestezi madde kullanmadan hastalar operasyon öncesi bilgilendirilerek yazılı onayları alındı. Postoperatif ofis histeroskopi uygulanan hastalar 2 gruba ayrıldı. Postoperatif 1.hafta ve 1.ayda ofis histeroskopi uygulananlar grup1; postoperatif 1.ayda ofis histeroskopi uygulananlar grup 2 olarak kabul edildi. Adezyon durumlarını değerlendirmek için hastaların ofis histeroskopi kayıtlarına göre etkilenen kavite oranı ve adezyon çeşidi belirlendi. Hastaların postoperatif adezyon durumları, geçmişteki abortus, parite(doğum sayısı) ve gebelik sayısının postoperatif adezyon durumuna etkisi ve operasyon endikasyonlarının postoperatif adezyon durumuna etkisi karşılaştırıldı. Adezyonları sınıflamak için ESGE'nin yayınlamış olduğu adezyon sınıflaması kullanıldı.

European Society of Gynecological Endoscopy (ESGE) classification of IUAs (1995 version).	
Grade	Extent of intrauterine adhesions ^a
I	Thin or filmy adhesions Easily ruptured by hysteroscope sheath alone Cornual areas normal
II	Singular dense adhesion Connecting separate areas of the uterine cavity Visualization of both tubal ostia possible Cannot be ruptured by hysteroscope sheath alone
Ila	Occluding adhesions only in the region of the internal cervical os^b Upper uterine cavity normal
III	Multiple dense adhesions Connecting separate areas of the uterine cavity Unilateral obliteration of ostial areas of the tubes
IV	Extensive dense adhesions with (partial) occlusion of the uterine cavity Both tubal ostial areas (partially) occluded
Va	Extensive endometrial scarring and fibrosis in combination with grade I or grade II adhesions With amenorrhea or pronounced hypomenorrhea
Vb	Extensive endometrial scarring and fibrosis in combination with grade III or grade IV adhesions^b With amenorrhea

Source: Wamsteker, 1997, Hysteroscopy Training Centre, Spaarne Hospital, Haarlem, The Netherlands. (35)

^a From findings at hysteroscopy and hystero-graphy.

^b Only to be classified during hysteroscopic treatment.

Şekil 3.1 Adezyon sınıflaması

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Sciences) ve Microsoft Excel 2010 kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, standart sapma, frekans, oran) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square Test kullanıldı. $p < 0.05$ olanlar istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza grup 1'i oluşturmak üzere postoperatif 1. Hafta ve 1.ayda bakılan 36 (%46,2) hasta ve grup 2'yi oluşturmak üzere postoperatif 1.ayda bakılan 42(53,8) hasta dahil edildi. Hastaların ortalanca yaşı 30,50(26-36,25) olarak bulundu. Hastaların ortalanca abortus sayısı 1,00(0,00-2,00), ortalanca gebelik sayısı 2,00(1,00-3,00), ortalanca parite(doğum sayısı) sayısı 0,00(0,00-1,00) olarak bulundu.

Tablo 4.1 Hastaların demografik özellikleri(ortalanca değerleri)

	Grup 1	Grup 2
Ortanca yaş değeri(yıl)	27,00(26,00-33,75)	32,00(28,00-37,00)
Ortanca gravida sayısı	2,00(1,00-3,00)	1,50(1,00-3,00)
Ortanca parite sayısı	0,00(0,00-1,00)	0,00(0,00-1,00)
Ortanca abortus sayısı	1,00(0,00-2,00)	1,00(0,00-2,00)

Hastaların ameliyat endikasyonlarına bakıldığında intrauterin adezyon nedeni 23 hasta, uterin septum nedeni 35 hasta, endometrial polip nedeni 13 hasta, submüköz myom nedeni 7 hasta bulunmaktaydı.

Tablo 4.2 Hastaların ameliyat endikasyonlarına göre dağılımı

Endikasyon	Grup 1	Grup 2	Oran(%)
Adezyon (n=23)	12	11	29,5
Myom (n=7)	4	3	9,0
Polip (n=13)	6	7	16,7
Septum (n=35)	14	21	44,9

Hastaların adet düzenlerine bakıldığında ise değerlendirmeye alınan 78 hastadan 1.grupta 2 hasta ve 2.grupta 2 hasta olmak üzere 4(%5,1) hastada amenore, 58(%74,4) hastada eumenore, 1.grupta 8 hasta ve 2.grupta 8 hasta olmak üzere 16(%20,5) hastada menometroraji saptandı.

Tablo 4.3 Hastaların adet düzenlerine göre dağılımı

Adet düzeni	Grup 1	Grup 2	Oran(%)
Amenore (n=4)	2	2	5,1
Menometroraji (n=16)	8	8	20,5
Eumenore (n=58)	26	32	74,4

Her iki gruba bakıldığında operatif histeroskopi sonrası 1.hafta ve 1.ayda ofis histeroskopi bakılan grupta 36 hastadan 8(%22,2) hastada 1.ayda adezyon görülmekte iken operatif histeroskopi sonrası 1.ayda bakılan 42 hastadan 15(%35,7) hastada 1.ayda adezyon görüldü. Her iki grup karşılaştırıldığında adezyon görülme sıklığında postoperatif erken dönemde yapılan ofis histeroskopi ile azalma meydana gelmesine rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı(p=0,292).

Tablo 4.4 Postoperatif 1.ayda bakılan adezyonların karşılaştırması

Postoperatif Adezyon		Grup 1 (n=36)	Grup 2 (n=42)
	Yok	28	27
	Var	8	15

Adezyon saptanan hastaların ESGE sınıflamasına göre adezyon derecelerine bakıldığında ise 1(%1,3) hastada 1.derece, 10(%43,5) hastada 2.derece, 8(%34,8) hastada 3.derece, 4(%17,4) hastada 5.derece adezyon varlığı bulundu.

Tablo 4.5 Adezyonların ESGE sınıflamasına göre derecelerinin dağılımı

Adezyon derecesi	Sayı	Oran (%)
1	1	%1,3
2	10	%12,8
3	8	%10,3
5	4	%5,1
Toplam	23	%29,5

Her iki gruptaki hastaların adezyon görülme derecelerinin ortalamaları karşılaştırıldığında ise grup 1 de 2,87 olarak bulunmuş olup grup 2 de 2,80 olarak bulunmuştur ve her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır(p=0,91).

Tablo 4.6 Postoperatif 1.ayda görülen adezyonların ESGE sınıflamasına göre derecelerinin gruplara göre ortalama değerlerin karşılaştırılması

	Adezyon görülen hasta sayısı	Adezyon derecelerinin ortalaması
Grup 1	8	2,87
Grup 2	15	2,80

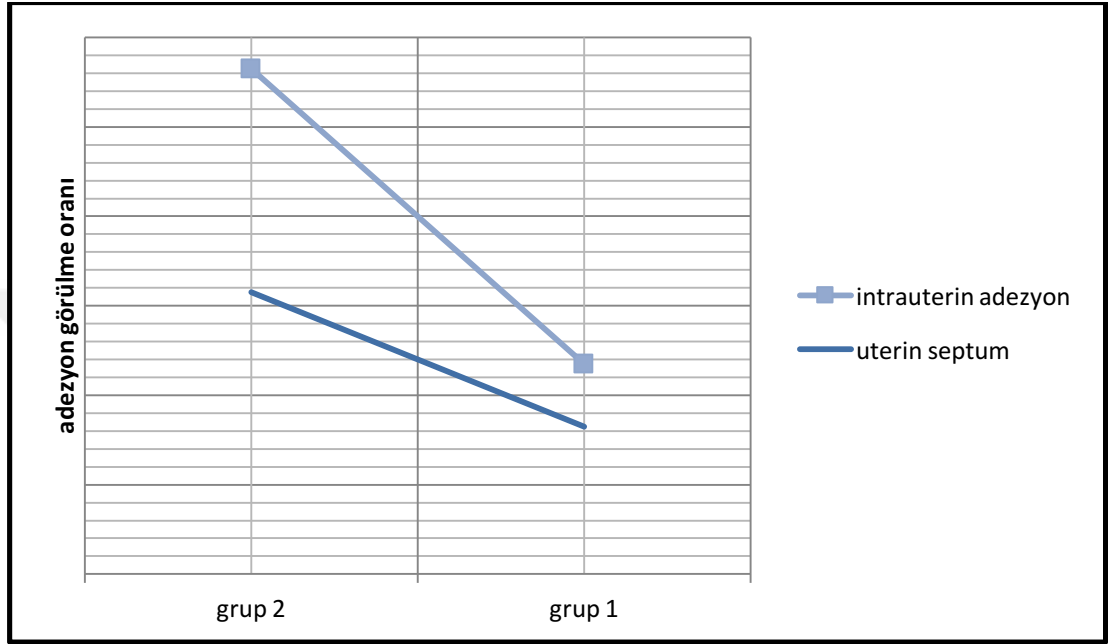
Hastaların ameliyat endikasyonlarına göre postoperatif adezyon görülme sıklığına bakıldığında ise uterin septum ve intrauterin adezyon nedenli operatif histeroskopi yapılan olgularda postoperatif adezyon görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla bulundu($p=0,02$). Erken dönemde ofis histeroskopi yapılmasına bakılmaksızın toplamda intrauterin adezyon nedenli opere edilen olgularda 13(%56) hastada, uterin septum nedenli opere edilen olgularda 9(%39) hastada postoperatif adezyon görülmekteydi.

Tablo 4.7 Ameliyat endikasyonlarına göre postoperatif 1.aydaki adezyonların dağılımı

Endikasyon	Adezyon varlığı	
	Yok	Var
Adezyon (n=23)	10	13
Myom (n=7)	7	0
Polip (n=13)	12	1
Septum (n=35)	26	9

Hastalara erken dönemde ofis histeroskopi yapılmasının etkilerini ameliyat endikasyonlarına göre incelediğimizde ise; uterin septum ve intrauterin adezyon nedeni ile opere edilen olgularda adezyon görülme oranı sadece 1.ayda ofis histeroskopi yapılan olgulara göre istatistiksel anlamda daha az olduğu saptandı($p=0,38$).

Tablo 4.8 Uterin septum ve intrauterin adezyon nedenli opere edilen hastalarda postoperatif intrauterin adezyon görölme oranlarının gruplara göre dağılımı



Hastaların fertilité öyküsü sorgulandığında gebelik sayısı ve adezyon ilişkisine bakıldığında gebelik sayısı arttıkça operatif histeroskopi sonrası adezyon görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı bulundu($p=0,03$). Adezyon görülen hastaların öykülerinde daha fazla gravida(gebelik) sayısı bulunurken adezyon görülmeyen hastaların öykülerinde gravida sayısı daha az olarak bulundu.

Tablo 4.9 Gravida sayısı ve postoperatif adezyon varlığı ilişkisi

Postoperatif Adezyon		Ortalama gravida sayısı
	Yok (n=55)	1,60
	Var (n=23)	2,65

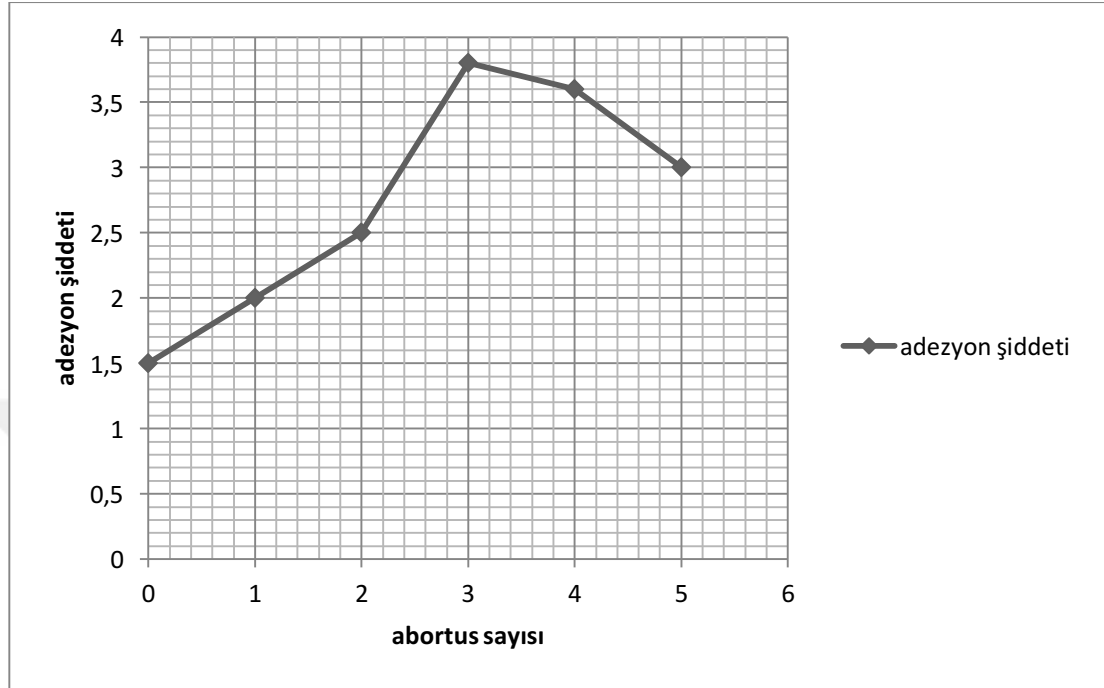
Hastaların geçmişteki abortus öykülerine göre postoperatif intrauterin adezyon durumları kıyaslandığında geçmişte abortus öyküsü sayısı arttıkça postoperatif adezyon görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olarak bulundu($p<0,001$). Adezyon görülen hastalarda ortalama abortus sayısı 2,26 olarak bulunmaktayken adezyon görülmeyen hastalarda ortalama abortus sayısı 0,80 olarak bulundu.

Tablo 4.10 Öyküde abortus ve postoperatif adezyon varlığı ilişkisi

Postoperatif Adezyon		Ortalama abortus sayısı
	Yok (n=55)	0,80
	Var (n=23)	2,26

Hastaların abortus sayısı 3 ve üzerine çıktığında ise postoperatif saptanan adezyonların ESGE sınıflamasına göre yapılan derecelendirmelerine bakıldığında adezyonların şiddeti istatistiksel anlamda artmış olarak bulundu($p=0,04$). Abortus sayısı 2 ve altında olan hastaların ESGE sınıflamasına göre postoperatif adezyonlarının ortalama derecesi 2,1 iken abortus sayısı 3 ve üzerine çıktığında ise bu rakam 3,7 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.11 Abortus sayısı ve postoperatif 1.aydaki adezyon derecesi arasındaki ilişki



Hastaların doğum sayısı öyküsü ve postoperatif intrauterin adezyon arasındaki ilişki incelendiğinde parite sayısındaki artışla intrauterin adezyon görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı gözlemlendi($p=0,27$). Adezyon görülmeyen hastalarda ortalama doğum sayısı 0,80 olarak bulunmaktayken adezyon görülen hastalarda ortalama doğum sayısı 0,39 olarak bulundu.

Tablo 4.12 Parite öyküsü ve postoperatif adezyon varlığı ilişkisi

Postoperatif Adezyon		Ortalama parite sayısı
	Yok (n=55)	0,80
	Var (n=23)	0,30

Hastaların yaşı ve postoperatif intrauterin adezyon görülme sıklığı arasındaki ilişkiye bakıldığında ise istatistiksel anlamda anlamlı bir sonuç bulunamadı ($p=0,79$). Adezyon görülmeyen hastaların yaş ortalaması 32,50 olarak bulunurken adezyon görülen hastalarda yaş ortalaması 30,78 olarak bulundu ve bu fark anlamlı bulunmadı.

Tablo 4.13 Yaş ve adezyon ilişkisi

Postoperatif Adezyon		Ortalama yaş
	Yok (n=55)	32,50
	Var (n=23)	30,78

Çalışmamızın dikkat çekici bulgularından biri ise operatif histeroskopi sonrası 1 hafta ofis histeroskopi yaptığımız 36 hastanın 1. hafta görüntüleri incelendiğinde ESGE sınıflamasında göre derecesi düşük bile olsa 22(%61) hastada

intrauterin adezyon görüldü. Aynı hasta grubu 1.ayın sonunda değerlendirildiğinde ise adezyon görülen hasta sayısı 8(%22)'e düştüğü görüldü. Bu fark istatistiksel açıdan bakıldığında ise anlamlı olarak bulundu($p<0,001$).

Literatürdeki çalışmalara benzer oranlar saptadığımız bu çalışmada istatistiksel anlam açısından değerlendirildiğinde geçmişteki abortus sayısının hem postoperatif adezyon varlığını artırdığı, hemde postoperatif adezyonun ESGE sınıflamasına göre derecesini artırdığı görülmektedir.



5. TARTIŞMA

Üç ve üzeri ardışık düşük hikayesi olan 60 hastada yapılan çalışmada uterin anomali prevalansı araştırılmış uterin anomali 23 hastada tespit edilmiş ve prevalansı %38.3 olarak bildirilmiştir. Hastaların %26.7'sinde sineşi, %13.3'ünde Müllerian anomali ve %5'inde polipoid lezyon olduğu belirtilmiştir [88]. Bizim çalışmamızda postoperatif adezyon görülen hastaların ortalama abortus sayısı $2,26 \pm 1,32$ olarak bulunmuştur ve intrauterin adezyon ile abortus öyküsü arasındaki yakın ilişkiyi desteklemektedir. Adezyonların daha sık görülen klinik görünüşleri menstruel bozukluklar ve infertilitedir [89]. Bizim çalışmamızda ise farklı endikasyonlarla opere edilen 78 hastadan 20 hastada(%25.6) adet düzensizliği belirlenmiştir.

Son yıllarda uterin adezyon görülme sıklığında artış gözlenmektedir[90]. İntrauterin adezyon oluşumunda istemli gebelik sonlandırması genellikle düşük risk taşımaktadır. Ciddi ve yaygın intrauterin adezyonlar birden fazla intrauterin girişim geçiren olgularda yakın ilişki içerisinde. Bizim çalışmamızda postoperatif adezyon görülmeyen hastalarda geçmişteki abortus sayısının ortalaması 1'in altında bulunmuştur. Gerek spontan abortus sonrası uygulanan intrauterin cerrahi girişimler gerekse istemli gebelik sonlandırılmasında cerrahi yöntemin kullanılması endometrial dokunun aşırı travmaya maruz kalmasına, bu travmaya karşı normal doku iyileşmesinde bozulmaya sebep olmaktadır. Bizim çalışmamızda da vurguladığımız gibi abortus sayısı ve buna bağlı endometriuma yönelik girişimsel işlem sayısı arttıkça gerek intrauterin adezyon görülme gerekse bu adezyonları ciddiyeti artmaktadır. Bu sonuç intrauterin adezyonlar ile intrauterin girişimler arasındaki yakın ilişkiyi desteklemektedir.

Çalışmamızdaki dikkat çekici sonuçlardan bir tanesi de 1.hafta ofis histeroskopi ile bakılan 36 hastanın 22'sinde görülen adezyonlar 1.ayda bakıldığında 8'e düşmüştür. Yani 14 hasta 1. hafta ofis histeroskopi ile etkin bir şekilde tedavi edilmiş olduğu sonucu çıkarılabilir. Bu sonucun hem klinik olarak hemde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüşü tarafımızca savunulmaktadır, Bu 14 hastanın fibrinolitik aktiviteye en çok ihtiyacı olduğu 7-8. günlerde ofis histeroskopi ile yapılan müdahale ile maliyet yönünden etkin ve tedavi yönünden etkileyici sonuçlar elde edilmiştir.

Histeroskopi tanıya eş zamanlı tedavi olanağı sağlaması sebebiyle intrauterin patolojilerde altın standart yöntemdir [91]. Doğru zamanlama ile yapılacak olan ofis histeroskopi ile ESGE'nin intrauterin adezyon sınıflamasına göre grade 1 adezyonlar yüksek oran ve başarı ile açılabilir. Bizim çalışmamızda postoperatif 1.haftada yapılan ofis histeroskopi ile saptanan de novo adezyon derecesi 1-2 olan adezyonlar başarı ile tedavi edilmiş olup bu oran postoperatif 1.ayın sonunda bakıldığında %60 lardan %22 lere düşmüştür.

Tarek ve arkadaşlarının 61 hasta ile yapmış oldukları bir çalışmada postoperatif erken dönemdeki yapılan ofis histeroskopi ile grade 2 ve üzeri adezyonların görülme sıklığında anlamlı olarak azalma olduğunu, fertilite üzerine etkilerine bakıldığında ise erken dönemde ofis histeroskopi yapılmayan grupla benzer sonuçlar olduğunu yayınlamışlardır[92].

Ciddi adezyon varlığında servikal dilatasyon işlemi esnasında oldukça dikkatli olunmalıdır. Uterin perforasyon veya psödotayol oluşumu ciddi adezyon varlığında karşılaşılabilecek komplikasyonlardır. Bazı çalışmalarda % 5 lere varan komplikasyon oranı bizim çalışmamızda gerek operatif histeroskopi gerekse ofis histeroskopi işlemi esnasında herhangi bir komplikasyonla karşılaşmamıştır.

Uterin adezyonlar inkomplet abortus sonrası %50, postpartum kanama sonrası %24, istemli gebelik sonlandırma işlemi sonrası ise %17 oranında görülmektedir[93]. Bizim çalışmamızda erken dönemde ofis histeroskopi yapılmayan olgularda intrauterin adezyon görülme oranı %35 olarak bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada gebelik sonlandırmasını takiben yapılan 3. Ve 12. Ayda histeroskopi ile çeşitli derecelerde %37 oranında intrauterin adezyon varlığı tespit edilmiştir[94]. Bizim çalışmamızda abortus sayısının artması hem postoperatif adezyon görülme sıklığını artırdığı hemde bu adezyonların ESGE sınıflamasına göre şiddetini artırdığı bulunmuştur. Tekrar adezyon oluşumu operasyon başarısını gölgeleyen ana etmen olup lezyon ciddiyeti ile doğrudan ilişkilidir. Tüm olgular için %3.1- 23.5, ağır olgular için %20-62.5 rekürrens bildirilmiştir[95, 96].

Sardo ve arkadaşlarının operatif histeroskopi sonrası polietilen oksit-sodyum karboksimetilselüloz jelin etkinliğini değerlendirdiği bir çalışmada denovo

adezyonların görülme sıklığını azalttığı ve kontrollerde tubal ostiumların açıklığının sağlanmasını artırdığı bulunmuştur[97]. Ducarme ve arkadaşları farklı endikasyonlarla operatif histeroskopi yapılan olgularda hyaluronik asit jelin postoperatif intrauterin adezyonlar üzerine etkisini incelemişler ve herhangi derecedeki bir intrauterin adezyonu azaltmada etkisiz olduğu sonucuna varmışlardır[98]. Acunzo ve arkadaşları hyaluronik asit jelin etkisini histeroskopik adezyolizis yapılan olgularda incelemiş ve tekrar adezyon gelişimini önlediği sonucuna varmışlardır[99]. Aynı etken maddenin yaratmış olduğu farklı sonuçlar yöntemin güvenilirliğini etkilediği açıktır ve sonuçlar tartışmaya açıktır.

Abdominal cerrahi sonrasında bile intrauterin adezyonlar görülebilmektedir. Gupta ve arkadaşları 26 hasta ile yaptıkları bir çalışmada abdominal myomektomi sonrası intrauterin adezyon oluşumunu değerlendirmişlerdir. 16 hastaya cerrahi sonrası intratuerin foley katater 30 ml salin ile şişirilerek yerleştirilmiş ve 10 hastaya herhangi bir işlem uygulanmamıştır. 6 ay sonra yapılan kontrol ofis histeroskopi ile intrauterin adezyon varlığı araştırılmış ve foley katater yerleştirilen 16 hastada adezyon varlığı saptanmazken foley katater yerleştirilmeyen 10 hastanın 3'ünde intrauterin adezyon görülmüştür[100].

Postoperatif adezyonların önlenmesinde Kim ve arkadaşları iki yöntemin karşılaştırıldığı randomize bir çalışma yapmıştır. Bir gruba cerrahi sonrası alginat karboksimetilselüloz hyaluronik asit ve bir gruba karboksimetilselüloz hyoluronik asit vermişlerdir. Her iki madeninde cerrahi sonrası intrauterin adezyon gelişme sıklığını azalttığını alginat eklenen grubun adezyon şiddetinin daha da düşük olduğunu bulmuşlardır[101].

Taşkın ve arkadaşları endometrial süpresyon ile adezyon arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Farklı endikasyonlarla operatif histeroskopi yapılan hastalardan bir gruba danazol ile endometrial süpresyon yapmışlar ve postoperatif diagnostik histeroskopi ile adezyon durumları değerlendirilmiştir. Danazol verilen ve plasebo verilen her iki grup karşılatırıldığında adezyonları azaltmada danazolun bir etkinliğinin olmadığını bulmuşlar ve cerrahi sonrası yapılan histeroskopinin maliyet etkin olabileceği görüşünü öne sürmüşlerdir[102]. Bu görüş bizim cerrahi sonrası yapılan ofis histeroskopinin maliyet olarak etkin ve adezyon oluşumunu önlemede

etkili bir yöntem olduğu tezimizi desteklemektedir.

Tonguç ve arkadaşları septum rezeksiyonu yapılan 100 kadında postoperatif adezyon gelişimi ve gebelik sonuçlarına üzerine östrojen ve rahim içi aracın etkilerini araştırmışlardır. Sonuçlarına bakıldığında ise postoperatif östrojen tedavisi ve rahim içi uygulamasının postoperatif intrauterin adezyon gelişimi ve gebelik oranları üzerine herhangi bir etkilerinin olmadığı sonucuna varmışlardır[103].

Amer ve arkadaşları histerokopik adezyolizis yapılan 25 hastayı içeren bir çalışmada postoperatif yerleştirdikleri intrauterin foley katater üzerine amnion greft yerleştirerek adezyon oluşumunu önlemede etkinliğini araştırmışlardır. 4 ay sonra yaptıkları kontrol ofis histeroskopi ile değerlendirdiklerinde postoperatif intrauterin adezyon oluşumunu azalttıkları fakat bu görüşün desteklenmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu kanaatine varmışlardır[104].

Lin ve arkadaşları Asherman sendromu nedenli operatif histeroskopi uyguladıkları 107 hasta üzerinde postoperatif adezyon oluşumunu önlemede rahim içi araç, intrauterin foley ve hyaluronik asit'in etkinliklerini araştırmışlardır. Sonuçlarına bakıldığında ise hyaluronik asit jejin postoperatif adezyon oluşumunu önlemede etkin olmadığını, ancak intrauterin foley katater ve rahim içi araç uygulamasının postoperatif adezyon oluşumunu önlemede etkin olduğu sonucuna varmışlardır[105].

Healy ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir meta-analizde operatif histeroskopi sonrası intrauterin adezyonları önleme yöntemleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak intrauterin adezyon bariyer yöntemlerin çelişkili sonuçları olsa bile adezyonları azaltılabileceği fakat oral östrojen tedavisi, intrauterin araç ve intrauterin balon gibi yöntemlerin etkin olmadığı görüşünü bildirmişlerdir[106].

Sardo ve arkadaşları yine postoperatif adezyonları önleme konusunda yapılan çalışmalarlar ilgili bir derleme yayınlamışlardır. Sonuç olarak elektrocerrahi kullanımının azaltılmasını öne sürmüşlerdir. Ayrıca erken dönemde yapılan ofis histeroskopinin etkin,ucuz,önleyici ve tedavi edici olduğu fakat kanıt düzeyinin henüz yeterli olmadığı, bariyer yöntemlerin adezyonları önlemede kullanılan en sık

yöntem olduğu, antibiyotik ve hormon tedavisi ile ilgili bilgilerin ise henüz yetersiz kadığı görüşünü yayınlamışlardır[107].

Revaux ve arkadaşları adezyon önleyici yöntemleri değerlendirdiği sitemik bir derlemede tüm yöntemlerin klinik kullanıma uyarlamak için verilerin yetersiz olduğu kanaatine varmışlardır[108].

Thubert ve arkadaşları 90 hasta ile yaptıkları bir çalışmada operatif histeroskopi sonrası uygulanan hyaluronik asit jelin gebelik sonuçları ve postoperatif intrauterin adezyon oluşumu üzerine olan etkilerini incelemişler ve gebelik sonuçları adezyon oluşumunu iyileştirmediği sonucuna varmışlardır. Çalışmada ortalama adezyon derecesi ise bizim çalışmamız benzer şekilde 2,7 olarak bulunmuştur[109].

Li ve arkadaşları 125 hastayı kapsayan sonuçları etkili bir çalışma yapmışlardır. Asherman sendromu nedeni operatif histeroskopi yaptıkları hastaları kontrol ofis histeroskopi ile değerlendirmişler ve bu ofis histeroskopinin intrauterin adezyon gelişimini engelleme etkinliğini araştırmışlardır. Ayrıca yapılacak olan kontrol ofis histeroskopinin zamanlaması konusunda da bir değerlendirme yapmışlardır. Hastaları 3 gruba ayırmış olup birinci gruba ilk 1 ay içerisinde, ikinci gruba 1 ile 2 ay arasında, üçüncü gruba ise 2 aydan daha uzun sürede operatif histeroskopi sonrası kontrol histeroskopi yapmışlardır. Sonuçlarına bakıldığında ise cerrahi sonrası histeroskopinin erken yapılması ile adezyon görülme oranları ve görülen adezyonların şiddeti anlamlı ölçüde azaldığını bulmuşlardır. Bu sonuçlar bizim görüşümüze oldukça paralellik göstermektedir. Fakat erken yapılan ofis histeroskopinin adezyonları azaltmadaki bu başarı cerrahi tedavi sonrası yapılacak olan histeroskopinin zamanlamasının daha fazla erken döneme çekilmesi ile daha da kuvvetleneceğini düşünmekteyiz. Bu düşüncemizin altında yatan gerekçe ise adezyon oluşum mekanizmasıdır. Travmaya maruz kalan dokularda fibrin oluşumu ve sonrasında gerçekleşmesi beklenen fibrinolitik aktivite yetersiz çalışması durumunda doku iyileşmesi bozulacak ve adezyon oluşacaktır. Endojen veya eksojen sebeplerle fibrinolitik aktivitesi yeterli olmayan bireylerde normal doku iyileşmesi oluşmayacak ve süreç adezyon oluşumuna kayacaktır. Fibrinlerin oluşumu, fibrinolitik aktivitenin çalışmaya başlaması 3-4. Günlerde başlamış olsa bile kapasitesinin en yüksek olduğu günler 7-8.günlerdir. Çalışmamızın dikkat çekici

bulgularından biri olan 1.haftada %60 lara varan 1.ayda bakıldığında ise %30 lara düşen adezyon saptama oranı fibrin yıkımının en etkili günler 7-8. günler olduğunun kuvvetli bir kanıtı gibi gözükmemektedir. Sebebi her ne olursa olsun adezyon oluşumunu önleyecek yeterli fibrinolitik aktiviteye sahip olmayan bireylerde tam da 7-8.günlerde yapılacak olan ofis histeroskopi ile normal doku iyileşmesi sağlanabileceği düşünülmektedir. Li ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve istatistiksel olarakta anlam taşıyan erken dönemdeki ofis histeroskopinin etkinliğini vurgulayan çalışma ve bizim yaptığımız bu çalışmada bu düşünce kuvvetle desteklenmektedir.

Bizim çalışmamızda her ne kadar erken dönemde yapılan ofis histeroskopi ile postoperatif adezyon oranları %35 den %22 ye düşmüş olsa bile bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Eğer çalışmanın power değeri 0,80 olarak alındığında bu çalışma 361 hasta ile yapılmış olsaydı bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı çıkacaktır. Operatif histeroskopi sonrası hastalar ofis histeroskopi ile değerlendirildiğinde yapılacak olan histeroskopinin zamanlaması ve sayısı önem taşımaktadır. Postoperatif 1. Haftada yapılacak olan ofis histeroskopi ile intrauterin adezyonlar oluşum aşamasında tanı alma fırsatı oluşmakta hemde cerrahiye bağlı gelişen yeni adezyonlara işlem esnasında müdahale şansı yaratmaktadır.

Farklı sonuçların elde edildiği tüm çalışmalarda henüz bir görüş birliği sağlanamamıştır. Fakat adezyon önleyici yöntemlerin değerlendirildiği birçok çalışmada kontroller ofis histeroskopi ile yapılmaktadır. Bu durum maliyet yükü açısından anlam taşımaktadır. Maliyet açısından etkin, adezyon oluşumu ve rekürrensi açısından tedavi edici ve önleyici olduğunu düşündüğümüz erken dönem histeroskopi ile diğer yöntemlere benzer oranlarda etkinlik ve daha az maliyet oluşturduğu görülmektedir. Her ne kadar istatistiksel olarak bu anlam gösterilememiş olsa bile daha kapsamlı çalışmalar yapılarak erken dönem ofis histeroskopinin postoperatif intrauterin adezyonları önlemede başarısı ortaya konabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma operatif histeroskopi sonrası yapılan ofis histeroskopinin hem erken tanı hem de tedavide etkinliğini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Prognozun adezyonların ciddiyeti ile olan yakın ilişkisi ve adezyonların yüksek derecelere varan nüks oranları sebebiyle erken tanı ve adezyon önleyici stratejiler önem arz etmektedir. Şiddetli intrauterin adezyonların prognozu zayıf olup, tekrarlayan cerrahi girişimler sonrasında dahi istenilen sonuçlar elde edilemeyebilmektedir. Yine operasyon sonrası tekrar adezyon formasyonunun önlenmesine yönelik tedbirlerin etkinlikleri de tartışmalıdır.

Bu koşullar altında intrauterin adezyonların önlenmesine yönelik tedbirler büyük önem arz etmektedir. Bu tedbirler sırası ile şu şekildedir.

1. Küretaj bir kontrasepsiyon yöntemi değildir. Bu nedenle kontrasepsiyona önem verilmelidir.
2. Erken gebeliklerin sonlandırılmasında medikal yöntemler tercih edilmelidir.
3. Cerrahi yöntemlerin uygulanması gereksiniminde keskin küret kullanımından kaçınılmalı, vakum aspirasyonu tercih edilmelidir.
4. Görüntüleme yöntemleri (Renkli-pulsed Doppler, transvajinal duplex Doppler) etkin olarak kullanılarak intrauterin pıhtı formasyonları rest abortuslardan ayırd edilerek gereksiz intrauterin girişimler önlenmelidir[110].
5. Rest abortuslarda, içeride kalan gebelik materyalin temizlenmesinde küretaj yerine histeroskopi tercih edilmelidir. Adezyolizis sonrası gebelikler spontan abortus, preterm doğum, plasental anomaliler gibi durumlarla karşılaşabilmektedir ve bu nedenle adezyolizis sonrası gebelikler yakından izlenmelidir.

Cerrahi sonrası kabul edilebilir adezyon önleyici stratejileri belirlemek ve tekrarlayan adezyon oluşumunu engellemek için daha kapsamlı ,randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Fritscfi, J., *Einfall von volligen Schwund der Gebermutterhohle nach Auskratzung*. Zentrable Gynaekol, 1894. 52: p. 337.
2. Asherman, J.G., *Amenorrhoea traumatica (atretica)*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1948. 55(1): p. 23-30.
3. Asherman, J.G., *TRAUMATIC INTRA-UTERINE ADHESIONS*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1950. 57(6): p. 892-896.
4. Klein, S.M. and C.-R. García, *Asherman's syndrome: a critique and current review*. Fertility and sterility, 1973. 24(9): p. 722.
5. Pabuçcu, R., et al., *Hysteroscopic treatment of intrauterine adhesions is safe and effective in the restoration of normal menstruation and fertility*. Fertility and sterility, 1997. 68(6): p. 1141-1143.
6. Galili, Y., et al., *Reduction of surgery-induced peritoneal adhesions by methylene blue*. The American journal of surgery, 1998. 175(1): p. 30-32.
7. Liakakos, T., et al., *Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance*. Digestive surgery, 2001. 18(4): p. 260-273.
8. Dizerega, G.S., *Contemporary adhesion prevention*. Fertility and sterility, 1994. 61(2): p. 219-235.
9. DiZerega, G.S., *Peritoneum, peritoneal healing, and adhesion formation*, in *Peritoneal surgery*. 2000, Springer. p. 3-37.
10. Roth, L.W. and R. Alvero, *Adhesion Prevention in Gynecologic Surgery*. Topics in Obstetrics & Gynecology, 2009. 29(19): p. 1-5.
11. Drollette, C.M. and S. Badawy, *Pathophysiology of pelvic adhesions. Modern trends in preventing infertility*. The Journal of reproductive medicine, 1992. 37(2): p. 107-21; discussion 121-2.

12. Diamond, M.P. and A. Hershlag, *Adhesion formation/reformation*. Prog Clin Biol Res, 1990. 358: p. 23-33.
13. Renvall, S.Y., *Peritoneal metabolism and intra-abdominal adhesion formation during experimental peritonitis*. Acta chirurgica Scandinavica. Supplementum, 1979. 503: p. 1-48.
14. Wallach, E.E. and G. Holtz, *Prevention and management of peritoneal adhesions*. Fertility and sterility, 1984. 41(4): p. 497-507.
15. March, C.M., *Intrauterine adhesions*. Obstet Gynecol Clin North Am, 1995. 22(3): p. 491-505.
16. Diamond, M. and D. El-Mowafi, *Pelvic adhesions*. Surgical technology international, 1997. 7: p. 273-283.
17. Hellebrekers, B.W., et al., *A role for the fibrinolytic system in postsurgical adhesion formation*. Fertility and sterility, 2005. 83(1): p. 122-129.
18. Buckman, R.F., et al., *A physiologic basis for the adhesion-free healing of deperitonealized surfaces*. Journal of Surgical Research, 1976. 21(2): p. 67-76.
19. Golan, A., et al., *Calcium Antagonist Effect on Adhesion Formation*. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 1989. 68(6): p. 529-532.
20. Ar'Rajab, A., et al., *Enhancement of peritoneal macrophages reduces postoperative peritoneal adhesion formation*. Journal of Surgical Research, 1995. 58(3): p. 307-312.
21. Cheong, Y., et al., *Peritoneal healing and adhesion formation/reformation*. Human reproduction update, 2001. 7(6): p. 556-566.
22. Williams, R.S., et al., *Effect of transforming growth factor β on postoperative adhesion formation and intact peritoneum*. Journal of Surgical Research, 1992. 52(1): p. 65-70.

23. Tsimoyiannis, E.C., et al., *Prevention of peritoneal adhesions in rats with trimetazidine*. Acta Chir Scand, 1990. 156(11-12): p. 771-774.
24. Parks, D.A. and D.N. Granger, *Ischemia-induced vascular changes: role of xanthine oxidase and hydroxyl radicals*. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 1983. 245(2): p. G285-G289.
25. Zimmerman, B.J. and D.N. Granger, *Reperfusion injury*. Surgical Clinics of North America, 1992. 72(1): p. 65-83.
26. Kaçmaz, A., et al., *Octreotide improves reperfusion-induced oxidative injury in acute abdominal hypertension in rats*. Journal of gastrointestinal surgery, 2004. 8(1): p. 113-119.
27. Okutan, H., C. Savas, and N. Delibas, *The antioxidant effect of melatonin in lung injury after aortic occlusion–reperfusion*. Interactive cardiovascular and thoracic surgery, 2004. 3(3): p. 519-522.
28. Nielsen, F., et al., *Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors*. Clinical chemistry, 1997. 43(7): p. 1209-1214.
29. Cheeseman, K. and T. Slater, *An introduction to free radical biochemistry*. British medical bulletin, 1993. 49(3): p. 481-493.
30. Angel, M.F., et al., *Free radicals: basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology, and relevance to plastic surgery*. Plastic and reconstructive surgery, 1987. 79(6): p. 990-997.
31. Slater, T.F., *Free-radical mechanisms in tissue injury*. Biochemical Journal, 1984. 222(1): p. 1.
32. Tekkes, Y., *Streptozotosin ile diabet oluşturulmuş farelerde aspirin ve E vitaminin dokularda lipid peroksidasyonu ve antioksidan sisteme etkisinin araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş, 2006.

33. McCord, J.M., *Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance*. Clinical biochemistry, 1993. 26(5): p. 351-357.
34. Koç, S. and D. Alptekin, *Glutasyon S-transferaz genindeki delesyonların (GSTT1 ve GSTM1) koroner arter hastalığı ve akut miyokart infarktüsü ile ilişkisi*. Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi), 2014. 39(2).
35. Ozsoy, N., E. Candoken, and N. Akev, *Implications for degenerative disorders: Antioxidative activity, total phenols, flavonoids, ascorbic acid, β -carotene and β -tocopherol in Aloe vera*. Oxidative medicine and cellular longevity, 2009. 2(2): p. 99-106.
36. Sulaiman, H., et al., *Role of plasminogen activators in peritoneal adhesion formation*. 2002, Portland Press Limited.
37. Irkorucu, O., et al., *Reduction of postsurgical adhesions in a rat model: a comparative study*. Clinics, 2009. 64(2): p. 143-148.
38. Diamond, M.P., et al., *Synergistic effects of Interceed (TC7) and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model*. Fertility and sterility, 1991. 55(2): p. 389-394.
39. Celik, A., et al., *Which is most effective in prevention of postoperative intraperitoneal adhesions—methylene blue, low molecular weight heparin or vitamin E: an experimental study in rats*. The Internet Journal of Surgery, 2008. 15(1).
40. Rodgers, K.E., et al., *Reduction of adhesion formation by intraperitoneal administration of various anti-inflammatory agents*. Journal of Investigative Surgery, 1998. 11(5): p. 327-339.
41. Larsson, B., S.G. Svanberg, and K. Swolin, *Oxyphenbutazone—an adjuvant to be used in prevention of adhesions in operations for fertility*. Fertility and sterility, 1977. 28(8): p. 807-808.

42. Siegler, A.M., V. Kontopoulos, and C.F. Wang, *Prevention of postoperative adhesions in rabbits with ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory agent*. Fertility and sterility, 1980. 34(1): p. 46-49.
43. Guvenal, T., et al., *Prevention of postoperative adhesion formation in rat uterine horn model by nimesulide: a selective COX-2 inhibitor*. Human Reproduction, 2001. 16(8): p. 1732-1735.
44. Kucukozkan, T., et al., *Prevention of adhesions by sodium chromoglycate, dexamethasone, saline and aprotinin after pelvic surgery*. ANZ journal of surgery, 2004. 74(12): p. 1111-1115.
45. Binda, M., et al., *Effect of reactive oxygen species scavengers, antiinflammatory drugs, and calcium-channel blockers on carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesions in a laparoscopic mouse model*. Surgical endoscopy, 2007. 21(10): p. 1826-1834.
46. Dunn, R.C., A.J. Steinleitner, and H. Lambert, *Synergistic effect of intraperitoneally administered calcium channel blockade and recombinant tissue plasminogen activator to prevent adhesion formation in an animal model*. American journal of obstetrics and gynecology, 1991. 164(5): p. 1327-1330.
47. Maurer, J.H. and L.M. Bonaventura, *The effect of aqueous progesterone on operative adhesion formation*. Fertility and sterility, 1983. 39(4): p. 485-489.
48. de la Portilla, F., et al., *Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E: an experimental study in rats*. Diseases of the colon & rectum, 2004. 47(12): p. 2157-2161.
49. Dinc, S., et al., *Methylene blue prevents surgery-induced peritoneal adhesions but impairs the early phase of anastomotic wound healing*. Canadian journal of surgery, 2006. 49(5): p. 321.
50. Özçelik, B., et al., *Effect of melatonin in the prevention of post-operative adhesion formation in a rat uterine horn adhesion model*. Human

reproduction, 2003. 18(8): p. 1703-1706.

51. Demirbag, S., et al., *Comparison of hyaluronate/carboxymethylcellulose membrane and melatonin for prevention of adhesion formation in a rat model*. Human Reproduction, 2005. 20(7): p. 2021-2024.
52. Medicine, P.C.o.t.A.S.f.R., *Control and prevention of peritoneal adhesions in gynecologic surgery*. Fertility and sterility, 2006. 86(5): p. S1-S5.
53. Tarhan, O.R., I. Barut, and M. Sezik, *An evaluation of normal saline and taurolidine on intra-abdominal adhesion formation and peritoneal fibrinolysis*. Journal of surgical research, 2008. 144(1): p. 151-157.
54. Larsson, B., et al., *Effect of intraperitoneal instillation of 32% dextran 70 on postoperative adhesion formation after tubal surgery*. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 1985. 64(5): p. 437-441.
55. Luciano, A.A., K.S. Hauser, and J. Benda, *Evaluation of commonly used adjuvants in the prevention of postoperative adhesions*. American journal of obstetrics and gynecology, 1983. 146(1): p. 88-92.
56. Holtz, G., E. Baker, and C. Tsai, *Effect of thirty-two per cent dextran 70 on peritoneal adhesion formation and re-formation after lysis*. Fertility and sterility, 1980. 33(6): p. 660-662.
57. Leach, R.E., et al., *Reduction of postsurgical adhesion formation in the rabbit uterine horn model with use of hyaluronate/carboxymethylcellulose gel*. Fertility and sterility, 1998. 69(3): p. 415-418.
58. Jansen, R.P., *Failure of intraperitoneal adjuncts to improve the outcome of pelvic operations in young women*. American journal of obstetrics and gynecology, 1985. 153(4): p. 363-371.
59. Ates, U., et al., *Prevention of adhesion formation following ovarian surgery in a standardized animal model: comparative study of Interceed and double layer Surgicell*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2008.

34(1): p. 12-17.

60. González-Quintero, V.H. and F.E. Cruz-Pachano, *Preventing adhesions in obstetric and gynecologic surgical procedures*. Rev Obstet Gynecol, 2009. 2(1): p. 38-45.
61. Berkow, R., *The Merck manual of diagnosis and therapy*. 1987.
62. OKAMOTO, S., et al., *An active stereo-isomer (trans-form) of AMCHA and its antifibrinolytic (anti-plasminic) action in vitro and in vivo*. The Keio journal of medicine, 1964. 13(4): p. 177-185.
63. Thorsen, S., *Differences in the binding to fibrin of native plasminogen and plasminogen modified by proteolytic degradation influence of ω -aminocarboxylic acids*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure, 1975. 393(1): p. 55-65.
64. Hoylaerts, M., H.R. Lijnen, and D. Collen, *Studies on the mechanism of the antifibrinolytic action of tranexamic acid*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 1981. 673: p. 75-85.
65. Aubinais, E., *De l'uteroscopie*. J Sect Med Soc Acat Dept Loire Infer, 1863. 39: p. 71.
66. Baggish, M. and J. Bardot, *Histeroscopia de contacto*. Clin Obstet Gynecol, 1984. 2: p. 258.
67. Pantaleoni, D., *On endoscopic examination of the cavity of the womb*. Med Press Circ, 1869. 8(26): p. 1869.
68. Blondel, R., *CR Soc d'Obstet*. 1893, Decembre.
69. Nitze, M., *Über eine neue Beleuchtungsmethode der Höhlen des menschlichen Körpers*. Wien Med Presse, 1879. 26: p. 851-858.
70. Heineberg, A., *Uterine endoscopy; an aid to precision in the diagnosis of intra-uterine disease, a preliminary report, with the presentation of a new*

uteroscope. Surg Gynecol Obstet, 1914. 18(513): p. 196.

71. Rubin, I.C., *Uterine endoscopy, endometroscopy with the aid of uterine insufflation*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1925. 10(3): p. 313-327.
72. Lindemann, H.-J., *Eine neue Untersuchungsmethode für die Hysteroskopie*. Endoscopy, 1971. 3(04): p. 194-199.
73. Sugimoto, O., *Diagnostic and therapeutic hysteroscopy for traumatic intrauterine adhesions*. American journal of obstetrics and gynecology, 1978. 131(5): p. 539-547.
74. Siegler, A. and E. Kemmann, *Hysteroscopy: a review*. Obstet Gynecol Surg, 1975. 30: p. 567.
75. Siegler, A.M. and H.J. Lindemann, *Hysteroscopy: principles and practice*. 1984: Lippincott Williams & Wilkins.
76. Pabuçcu, R., *Tanışal ve operatif histeroskopi*. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Atlas yayınevi, 1999.
77. Amin, H.K. and R.S. Neuwirth, *Operative hysteroscopy utilizing dextran as distending medium*. Clinical obstetrics and gynecology, 1983. 26(2): p. 277-284.
78. Nachum, Z., et al., *Massive air embolism-a possible cause of death after operative hysteroscopy using a 32% dextran-70 pump*. FERTILITY AND STERILITY-INTERNATIONAL EDITION-, 1992. 58: p. 836-836.
79. Hasham, F., et al., *Fluid absorption during laser ablation of the endometrium in the treatment of menorrhagia*. British journal of anaesthesia, 1992. 68(2): p. 151-154.
80. Istre, O., et al., *Postoperative cerebral oedema after transcervical endometrial resection and uterine irrigation with 1· 5% glycine*. The Lancet,

1994. 344(8931): p. 1187-1189.
81. Arieff, A.I. and J.C. Ayus, *Endometrial ablation complicated by fatal hyponatremic encephalopathy*. Jama, 1993. 270(10): p. 1230-1232.
 82. Arieff, A.I., *Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women*. New England Journal of Medicine, 1986. 314(24): p. 1529-1535.
 83. Norlén, H., *Isotonic solutions of mannitol, sorbitol and glycine and distilled water as irrigating fluids during transurethral resection of the prostate and calculation of irrigating fluid influx*. Scandinavian journal of urology and nephrology. Supplementum, 1984. 96: p. 1-50, 81p.
 84. Osborn, D., et al., *Fluid absorption during transurethral resection*. British medical journal, 1980. 281(6254): p. 1549.
 85. Pearce, J.A., *Electrosurgery*. 1986: John Wiley & Sons Inc.
 86. Baggish, M.S., *Basic and advanced laser surgery in gynecology*. 1985: Appleton-Century-Crofts.
 87. Baggish, M., J. Barbot, and R. Valle, *Operative hysteroscopy*. Rock JA, Jones HW Jr. Telinde's Operative Gynecology. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2003: p. 379-408.
 88. Guimarães Filho, H.A., et al., *Prevalence of uterine defects in habitual abortion patients attended on at a university health service in Brazil*. Archives of gynecology and obstetrics, 2006. 274(6): p. 345-348.
 89. Al-Inany, H., *Intrauterine adhesions*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 2001. 80(11): p. 986-993.
 90. Letterie, G.S., *Structural abnormalities and reproductive failure: effective techniques for diagnosis and management*. 1998: Blackwell Science.
 91. Ragni, G., et al., *Effectiveness of sonohysterography in infertile patient work-*

- up: a comparison with transvaginal ultrasonography and hysteroscopy. Gynecologic and obstetric investigation*, 2005. 59(4): p. 184-188.
92. Shokeir, T.A., M. Fawzy, and M. Tatongy, *The nature of intrauterine adhesions following reproductive hysteroscopic surgery as determined by early and late follow-up hysteroscopy: clinical implications. Archives of gynecology and obstetrics*, 2008. 277(5): p. 423-427.
 93. Salzani, A., et al., *Prevalence of uterine synechia after abortion evacuation curettage. Sao Paulo Medical Journal*, 2007. 125(5): p. 261-264.
 94. Colacurci, N., et al., *Reproductive outcome of hysteroscopic lysis of intrauterine adhesions. Minerva ginecologica*, 1996. 49(7-8): p. 325-327.
 95. Yu, D., et al., *Asherman syndrome—one century later. Fertility and sterility*, 2008. 89(4): p. 759-779.
 96. Deans, R. and J. Abbott, *Review of intrauterine adhesions. Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2010. 17(5): p. 555-569.
 97. Sardo, A.D.S., et al., *Efficacy of a polyethylene oxide–sodium carboxymethylcellulose gel in prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery. Journal of minimally invasive gynecology*, 2011. 18(4): p. 462-469.
 98. Ducarme, G., et al., *Interest of auto-cross-linked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery: a case-control study. Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*, 2006. 35(7): p. 691-695.
 99. Acunzo, G., et al., *Effectiveness of auto-cross-linked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic adhesiolysis: a prospective, randomized, controlled study. Human Reproduction*, 2003. 18(9): p. 1918-1921.
 100. Gupta, S., et al., *A pilot study of Foley's catheter balloon for prevention of*

intrauterine adhesions following breach of uterine cavity in complex myoma surgery. Archives of gynecology and obstetrics, 2013. 288(4): p. 829-832.

101. Kim, T., et al., *A randomized, multi-center, clinical trial to assess the efficacy and safety of alginate carboxymethylcellulose hyaluronic acid compared to carboxymethylcellulose hyaluronic acid to prevent postoperative intrauterine adhesion.* Journal of minimally invasive gynecology, 2012. 19(6): p. 731-736.
102. Taskin, O., et al., *Role of endometrial suppression on the frequency of intrauterine adhesions after resectoscopic surgery.* The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists, 2000. 7(3): p. 351-354.
103. Tonguc, E.A., et al., *Intrauterine device or estrogen treatment after hysteroscopic uterine septum resection.* International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2010. 109(3): p. 226-229.
104. Amer, M.I. and K.H. Abd-El-Maeboud, *Amnion graft following hysteroscopic lysis of intrauterine adhesions.* Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2006. 32(6): p. 559-566.
105. Lin, X., et al., *A comparison of intrauterine balloon, intrauterine contraceptive device and hyaluronic acid gel in the prevention of adhesion reformation following hysteroscopic surgery for Asherman syndrome: a cohort study.* European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2013. 170(2): p. 512-516.
106. Healy, M.W., et al., *Intrauterine adhesion prevention after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis.* American journal of obstetrics and gynecology, 2016. 215(3): p. 267-275. e7.
107. Sardo, A.D.S., et al., *Prevention of intrauterine post-surgical adhesions in hysteroscopy. A systematic review.* European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2016. 203: p. 182-192.

108. Revaux, A., G. Ducarme, and D. Luton, *Prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery*. Gynecologie, obstetrique & fertilité, 2008. 36(3): p. 311-317.
109. Thubert, T., et al., *Influence of auto-cross-linked hyaluronic acid gel on pregnancy rate and hysteroscopic outcomes following surgical removal of intra-uterine adhesions*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2015. 193: p. 65-69.
110. Alcázar, J.L., *Transvaginal ultrasonography combined with color velocity imaging and pulsed Doppler to detect residual trophoblastic tissue*. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 1998. 11(1): p. 54-58.

