



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İSTMOSELLİ OLGULARDA ENDOMETRİAL
MİKROBİYATADA OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLERİN
ARAŞTIRILMASI**

EMRULLAH SEZER

UZMANLIK TEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
PROF. DR. ARİF SERHAN CEVRİOĞLU

2022-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İSTMOSELLİ OLGULARDA ENDOMETRİAL
MİKROBİYATADA OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLERİN
ARAŞTIRILMASI**

EMRULLAH SEZER

UZMANLIK TEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
PROF. DR. ARİF SERHAN CEVRİOĞLU

2022-SAKARYA

TEZ ONAYI

Kurum : Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı : Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Tez Sahibi : Emrullah SEZER
Sınav Tarihi : **Saat:**
Tez Başlığı : İstmoselli Olgularda Endometrial Mikrobiyatada Oluşan
Değişikliklerin Araştırılması

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)	Prof. Dr. Arif Serhan Cevrioğlu		
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez ../../2022 tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

../../2022
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim. Bu tez, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyonu Başkanlığı tarafından 2021-7-25-76 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 15/03/2020 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır.

Tarih:

.../.../...

Emrullah SEZER

İmza

TEŞEKKÜR

Kıymetli hocam Prof. Dr. Arif Serhan CEVRİOĞLU'na uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalanmamı sağlaması, tez sürecimin her aşamasında yanımda olması, mesleğimi sevmemde büyük rolünün olması nedeniyle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi'ndeki hocalarım Prof. Dr. Selçuk ÖZDEN, Prof. Dr. Nermin AKDEMİR, Doç. Dr. Mehmet Sühha BOSTANCI, Doç. Dr. Hilal Uslu YUVACI, Jin. Onk. Op. Dr. Osman Köse'ye tecrübelerime yenilerini katarak, bilgi ve deneyimlerimi arttırmama yardımcı oldukları için en içten saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecimdeki katkıları için sayın hocam Prof. Dr. Mehmet KÖROĞLU'na ve Uzm. Dr. Elif ÖZÖZEN ŞAHİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım kliniğimizin uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma, meslektaşlarıma, hemşirelerimize, ebelerimize ve diğer çalışanlarımıza teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık dönemimde dostluğunu kazandığım her zaman yanımda olan Özkan DURMAZ'a tez yazdığım dönemdeki destekleri için ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık ve tez yazdığım bu dönemde, sevgi ve anlayışını hiç esirgemeyen eşim Mihriban SEZER'e, tez yazarken tatlı halleriyle güldürüp içimi ısıtan biricik kızım Duru SEZER'e, bu günlere gelmemi sağlayan canım annem, babam ve kardeşlerime, ayrıca tıp fakültesi hayatım boyunca hep örnek aldığım abim Uzm. Dr. M. Nurullah SEZER'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Emrullah SEZER

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ	ix
RESİM LİSTESİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Uterus	3
2.2.Uterus ve Gebelik	3
2.3. Sezaryen Doğum	4
2.3.1.Tanım	4
2.3.2.Tarihçe	4
2.3.3. Sezaryen endikasyonları	5
2.3.4. Sezaryen operasyon teknikleri	5
2.3.4.1. Cilt insizyonu ve batına giriş	5
2.3.4.2. Uterin insizyonlar	6
2.3.4.3. Fetüs ve plasentanın doğurtulması	7
2.3.4.4. Uterus insizyon hattı ve batının kapatılması	8
2.3.5. Sezaryen komplikasyonları	9
2.3.6. Sezaryen yara yeri iyileşmesi	10
2.3.6.1. İnflamasyon	10
2.3.6.1. Epitelizasyon	10
2.3.6.2. Fibroplazi	10
2.3.6.3. Matürasyon	11
2.4. İstmosel	11

2.4.1. İstmosel tanım ve prevalansı	11
2.4.2. İstmosel tanısı	11
2.4.3. İstmosel ölçülmesi	14
2.4.4. İstmosel sınıflandırılması	20
2.4.5. Etyopatogenezi	21
2.4.6. Risk faktörleri.....	22
2.4.7. Klinik bulgular	23
2.4.8. İstmosel tedavisi	24
2.4.8.1. Medikal tedavi	24
2.4.8.2. Histeroskopi cerrahi.....	25
2.4.8.3. Laparoskopi cerrahi	27
2.4.8.4. Vajinal cerrahi	28
2.4.9. İstmosel ve gebelik	29
2.5. Mikrobiyota ve Mikrobiyum Tanımı.....	29
2.6. Mikrobiyota Tarihçesi	31
2.7. Mikrobiyota Analizi	31
2.8. Üreme Sisteminde Mikrobiyota.....	32
2.9. Üreme Çağındaki Kadınlarda Fizyolojik Endometrial Mikrobiyota.....	32
2.10. Kronik Endometrit ile Endometrial Mikrobiyota Arasındaki İlişki	33
3. YÖNTEM.....	35
3.1. İstmosel Tanı Koyma Yönetimi	36
3.2. İstmosel Hasta Takibinde Kullanılan Parametreler	40
3.2.1. Veri formu	40
3.2.2. Kanamanın değerlendirilmesi	40
3.2.3. Ağrının değerlendirilmesi.....	41
3.3. İstmosel’de Histeroskopik Cerrahi Tekniğimiz.....	42
3.4. İstmosel Hastalarında Endometrial Mikrobiyota Örneği Alımı ve Saklanması.....	43
3.5. Endometrial Mikrobiyota Örneği Nükleik Asit (DNA) İzolasyonu	43
3.6. Endometrial Mikrobiyota Örneği 16S rRNA Sekans	43
3.7. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	45
3.8. Mikrobiyota Örneğinin Biyoinformatik ve İstatistiksel Analizi	46

4. BULGULAR.....	49
4.1. Klinik Veri Sonuçlarına Göre Bulgular.....	49
4.2. Endometrial Kavite Örneğinin Geleneksel Mikrobiyolojik Analizleri	54
4.3. Mikrobiyata Sonuçlarına Göre Bulgular	54
4.3.1. Genus bazında analiz sonuçları.....	55
4.3.2 Alfa çeşitlilik analiz sonuçları.....	56
4.3.3. Beta çeşitlilik analiz sonuçları	60
4.3.4. LDA ve lefse analizi.....	62
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	66
6. KAYNAKLAR	77
7.EKLER.....	85
EK-7.1. Etik kurul kararı	85
EK- 7.2. Asgari bilgilendirilmiş gönüllü onam formu	86
EK- 7.3. Veri Toplama Formu	89
ÖZGEÇMİŞ	Error! Bookmark not defined.

KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

HSG	: Histerosalpingografi
ITS	: Internal Transcribed Spacer
IUI	: İnseminasyon kateteri
İMP	: İnsan Mikrobiyum Projesi
KDK	: Kalan doku kalınlık
LNG-RİA	: Levonorgestrelli rahim içi araç
MRG	: Manyetik rezonans görüntülemenin
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
QIIME	: Quantitative Insights Into Microbial Ecology
RMK	: Rezidü myometrial kalınlık
rRNA	: Ribozomal RNA
SHG	: Sonohisterografi
SİS	: Salin infüzyon sonohisterografisi
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SSD	: Sezeryan skar defekti
SVS	: Serviko vezikal sınır
TVUSG	: Transvajinal ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. TVUSG ile istmosel şeklinin değerlendirilmesinde kullanılan şematik diyagram; A üçgen, B yarım daire, C dikdörtgen, D daire, E damlacık, F inklüzyon kistleri.....	15
Şekil 2.2. Logitudinal düzlemde İstmosel Ölçümünü gösteren şematik diyagram A: Kalan miyometriyal kalınlık, B: İstmosel derinliği, C: İsthmosel genişliği, D: Servikal kalınlık, E: Uterus fundustan istmosel alanına olan mesafe, F: İstmoselden servikse olan mesafe.	16
Şekil 2.3. Ana istmosel ve vezikovajinal kıvrım. (a) Kırmızı ve yeşil alanlar ana nişi, mavi alan ise dal kısmı temsil eder. (b) Yeşil çizgi plika vezicouterina veya uterovezikal kıvrımı gösterirken kırmızı çizgi vezikovajinal kıvrımı gösterir	17
Şekil 2.4. İstmosel ölçüm prosedürü.....	18
Şekil 2.5. Transvers düzlemde uterus istmosel genişliğinin sonografik ölçümü için pergellerin konumu. istmosel tabanında hem en büyük genişlik hem de genişlik ölçülmelidir	19
Şekil 2.6. Histeroskopi’de rezeksiyon alanları: Servikal external osa yakın olan kısım proksimal kenarı, uzak olan kısım distal kenarı göstermektedir.....	26
Şekil 3.1. Uterus longitudinal kesitte istmosel sınırları	37
Şekil 3.3. İstmosel’de dallanma	38
Şekil 3.4. Endoservikal kanal hizasındaki uterus transvers kesit görüntüsü D: İstmosel’in transvers kesitteki genişliği E: İstmosel’in transvers kesitteki derinliği. 38	
Şekil 3.5. Piktoryal kan kaybı değerlendirme tablosu Türkçeleştirilerek kullanılmıştır.	41
Şekil 3.6. Sayısal ağrı skalası ve Wong Baker ölçeği.....	42
Şekil 4.1. Sekonder infertilite nedeni ile başvuranlarda istmosel cerrahisi sonrası ilk 12-16 ay içerisinde gebelik görülme durumu.....	50
Şekil 4.2. Hastaların patoloji sonuçları	52
Şekil 4.3. Genus bazında relatif abudance grafikleri	55
Şekil 4.4. Laktobasillerin (yeşil renk) dominant olduğunu gösteren relatif abudance grafiği (tek sayı: tedavi öncesi, çift sayı: tedavi sonrasını temsil ediyor).....	56

Şekil 4.6. Shannon_indeksine göre alfa çeşitlilik analizi boxplots grafiği	57
Şekil 4.7. Simpson indeksine göre alfa çeşitlilik analizi dağılım grafiği.....	58
Şekil 4.8. Simpson indeksine göre alfa çeşitlilik analizi boxplots grafiği	58
Şekil 4.9. Chao 1 indeksine göre alfa çeşitlilik analizi dağılım grafiği	59
Şekil 4.10. Chao 1 indeksine göre alfa çeşitlilik analizi boxplots grafiği.....	59
Şekil 4.11. Bray-Curtis analizlerine göre beta çeşitlilik sonuçları	60
Şekil 4.12. Qiime Beta diversity Bray-Curtis Emperor üç boyutlu analizi	61
Şekil 4.13. Beta çeşitlilik Jaccard Emperor üç boyutlu analiz.....	61
Şekil 4.14. Taksonomik düzeyinde LDA /Lefse analiz grafikleri	63
Şekil 4.15. Taksonomik düzeyinde Kladogram analizi	64
Şekil 4.16. Gruplar arasında LDA /Lefse analiz grafikleri.....	64
Şekil 4.17. Gruplar arasında Kladogram analizi	65
Şekil 4.18. Filum düzeyinde azalan Bacteroidetes	65
Şekil 4.19. Takım düzeyinde artan Lactobacillales	65

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Sezaryen endikasyonları	5
Tablo 2.2. İstmosel sınıflaması.....	21
Tablo 2.3. İsthmosel oluşum hipotezi	21
Tablo 4.1. Hastaların yaş ve antropometrik özellikleri	49
Tablo 4.2. Hastaların gebelikle ilgili özellikleri.....	49
Tablo 4.3. Hastaların başvuru nedenleri.....	50
Tablo 4.4. Histeroskopi bulguları.....	51
Tablo 4.5. Hastaların HS istmosel ile ilgili özellikleri	51
Tablo 4.6. VAS skoru ve pictoral bleeding index'in zamana göre değişimi.....	52
Tablo 4.7. Kanama ve ağrı ile alakalı özelliklerin zamana göre değişimi	53
Tablo 4.8. USG ölçümlerinin zamana göre değişimi	53

RESİM LİSTESİ

Resim 2.1. Kliniğimizdeki hastalarda TVUSG ile antevert uterusda isthmosel tanısı.....	12
Resim 2.2. Kliniğimizdeki hastalarda TVUSG ile retrovert uterusda isthmosel tanısı.....	13
Resim 2.3. Kliniğimizdeki histeroskopi video kayıtlarından dev isthmosel görüntüsü. İsthmosel alanındaki endometrit bulgusu ve damarlanma artışı görüldü	14



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Sezaryen skar defekti (SSD) olarak da bilinen istmosel, sezaryen kesisinde myometriyumun bütünlüğünün bozulması ve myometriyumdaki açıklığın visseral peritona doğru girinti yapmasıdır. İstmosel kesesinde biriken artık adet kanı kronik endometrite neden olabilir. Çalışmada istmosel hastalarına uygulanan histeroskopik cerrahi yaklaşımının (istmoplasti) klinik başarısı araştırıldı. Ayrıca istmoplastinin endometriyal kavite mikrobiyomu üzerindeki etkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM: İstmosel semptomları ile başvuran ve transvajinal ultrasonografilerinde (TVUSG) istmosel saptanan 40 kadın çalışmaya dahil edildi. Ameliyattan önce ve ameliyattan 3 ay sonra uterus kavitesinden alınan lavaj örneklerine nükleik asit izolasyonu, 16S rRNA PCR, yeni nesil dizileme, biyoinformatik ve istatistiksel analiz ile mikrobiyolojik kültür ve mikrobiyom analizleri uygulandı. Ameliyat sonrası kontroller öncesi ve sırasında istmosel çap ölçümleri ve semptom sorgulamaları yapıldı.

BULGULAR: Çalışma 22 kadınla tamamlandı. Ameliyat sonrası istmosel boyutları azaldı ($p<0,001$). Anormal uterin kanama, kronik pelvik ağrı, sekonder infertilite gibi istmosel semptomları düzeldi ($p<0,001$). İkincil infertilite nedeniyle başvuran 18 hastanın 12'si (%66,6) postoperatif takip süresinde (ortalama 8,9 ay) kendiliğinden gebe kaldı. Cerrahi tedavi öncesi alınan endometrial lavaj sıvılarında ağırlıklı olarak anaerobik bakterilerden oluşan endometrial mikrobiyom, laktobasillere dönüştü.

SONUÇ: SSD, seçilmiş vakalarda histeroskopik istmoplasti ile etkin bir şekilde tedavi edilebilir. Endometriyal mikrobiyal floranın SSD'nin kapanmasından sonra normal fizyolojik yapısına dönmesi, özellikle sekonder infertilite olmak üzere istmosele sekonder gelişen semptomların düzelmesinin temel nedenidir.

Anahtar Kelimeler: Endometriyal mikrobiyom, histeroskopi, infertilite, istmoplasti, istmosel.

ABSTRACT

Investigation of Changes in Endometrial Microbiota in Isthmoseli Cases

INTRODUCTION AND AIM: Isthmocele, also known as cesarean scar defect (CSD), is the disruption of the integrity of the myometrium in the cesarean section incision and the indentation of the opening in the myometrium towards the visceral peritoneum. Residual menstrual blood accumulating in the isthmocele sac can cause chronic endometritis. In the study, the clinical success of the hysteroscopic surgical approach (isthmoplasty) applied to the patients with isthmocele was investigated. In addition, the effect of isthmoplasty on the endometrial cavity microbiome was investigated.

MATERIALS AND METHODS: Forty women who presented with symptoms of isthmocele who were found to have isthmocele in their transvaginal ultrasonographies (TVUSG) were included in the study. Microbiological culture and microbiome analyzes by nucleic acid isolation, 16S rRNA PCR, next generation sequencing, bioinformatics and statistical analysis were applied to lavage samples taken from the uterine cavity before and 3 months after surgery. Isthmocele diameter measurements and symptom inquiries were made before and during postoperative controls.

RESULTS: The study was completed with 22 women. The dimensions of the isthmocele decreased after surgery ($p<0.001$). Isthmocele symptoms such as abnormal uterine bleeding, chronic pelvic pain, secondary infertility improved ($p<0.001$). Twelve (%66.) of 18 patients who applied for secondary infertility became pregnant spontaneously within the postoperative follow-up period (mean 8.9 months). Endometrial microbiome consisting predominantly of anaerobic bacteria in the endometrial lavage fluids taken before the surgical treatment, transformed into lactobacilli.

CONCLUSION: CSD can be effectively treated with hysteroscopic isthmoplasty in selected cases. The return of the endometrial microbial flora to its normal physiological structure after closure of the CSD is the main reason for the improvement of the symptoms developing secondary to isthmocele, especially secondary infertility.

Keywords: Endometrial microbiome, hysteroscopic, infertility, isthmocele, isthmoplasty.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son zamanlarda tüm dünyada görüldüğü gibi ülkemizde de sezaryan oranları artmaktadır. Sezaryan sonrasında oluşabilecek erken ve geç komplikasyonlar da buna bağlı olarak daha fazla görülmektedir. Geç komplikasyonlardan birisi olan istmosel ile artık daha sık karşılaşmaktayız.

İstmosel sezaryen kesi bölgesinde myometriumun incilmesi, bütünlüğünün bozulması ve myometrial açıklığın viseral peritona doğru girintilenmesidir. Sezaryen skar defekti, niş, uterin divertikulum,uteroperitoneal fistül diğer isimleridir. Oluşan defekte bağlı anormal uterin kanama, infertilite, pelvik ağrı ve skar gebeliği görülebilmektedir (Naji ve ark., 2012).

İstmosel tanısında ultrasonografi, sonohisterografi, histerografi, histeroskopi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi çeşitli görüntüleme yöntemleri uterus ön duvarını değerlendirmek ve istmosel tanısı koymak için kullanılabilir (Marotta ve ark.,2013). Girişimsel olmayan, düşük maliyete sahip, ulaşılması kolay, en çok kullanılan yöntem transvajinalultrasonografi (TVUSG) ile olan görüntülemedir (Fabres ve ark., 2003). TVUSG ile yapılan görüntüleme metodu histeroskopi ile karşılaştırıldığında %100 korelasyon saptanmıştır (Fabres ve ark., 2003).

İsthmosel oluşum hipotezinde, hastaya bağlı faktörler olarak; yara iyileşmesini ve anjiogenezi engelleyen durumlar olarak düşünülmüştür.Cerrahi tekniklere bağlı faktörler olarak ise; uterin insizyon seviyesinin alt kısımda olması, uterin insizyonun yeterli kapatılmaması, adezyon oluşumunu arttıracak cerrahi teknikler olduğu düşünülmüştür.

İstmosel tedavisinde semptomu olmayan istmosel hastalarına tedavi verilmemelidir (Iannone ve ark.,2019). Medikal ve Cerrahi olarak yapılabilir. Cerrahi yöntemler olarak histeroskopik, vajinal, laparatomik, laparoskopik (Robotik laparoskopiler dahil) yada kombine uygulamalar yapılabilir.

Son yıllarda barsak mikrobiyatasının gebelik dönemindeki rolü bilim dünyasının dikkatini önemli ölçüde çekmiştir. Barsak mikrobiyatasında oluşan değişim gebeliğin

ilk trimesterinden itibaren ortaya çıkmıştır. Yakın tarihlere kadar plasentanın steril olduğu düşünülmüştür (Cerdo ve ark., 2016).

Doğumdan sonra şekillenmeye başlayan ve herkeste farklılık gösteren insan mikrobiyotası nispeten stabil hale 2-3 yaşlarındayken ulaşmakta ve mikrobiyatanın cins ve tür düzeyindeki değişiklikleri dinamik bir şekilde yıllar içinde devam etmektedir. Yenidoğan intestinal mikrobiyotası annenin deri ve vajinal mikrobiyotasına benzemekte olup bu nedenle doğum şekli bebeğin sahip olacağı mikrobiyatayı etkilemektedir. Sezaryen ile doğanlarda normal vajinal yolla doğanlara göre daha az Bifidobacterium ve Bacteroides türleri bulunmaktadır (Kuk ve ark., 2016; Salman ve ark., 2015).

Endometrial ve vajinal örneklerde bulunan bakteri grupları arasındaki benzerlik, endometrial kavitede oluşan mikrobiyomun vajinadan çıkan bakterilerden geldiği hipotezini desteklemektedir. Bununla birlikte uterusda bulunan fizikokimyasal ve biyolojik koşullar endometriyumda yaşayan bakteri popülasyonunun vajinadakinden önemli ölçüde farklı olmasına neden olabilir. Bu durumda alt genital sistemde tanımlanan bakterilerden üst genital mikrobiyatayı tahmin etmek yerine, uterusun mikrobiyolojik durumunu doğru bir şekilde teşhis etmek için endometriyumdan örnek almak çok önemlidir (Moreno ve Franasiak, 2017).

Literatürde istmosel ile endometrial kavite mikrobiyomunun ilişkisinin araştırıldığı herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda istmosel tedavisinde cerrahi yaklaşımların klinik başarısının araştırılmasının yanı sıra tedavi öncesi ve tedavi sonrası alınan endometrial kavite örneklerinde kültür ve mikrobiyum analizleri yapılarak istmosel ile endometrial kavite mikrobiyomu arasındaki ilişkinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uterus

Uterus pelvisin ortasında yer alan kas tabakasından oluşan organdır. Üç katmandan oluşur: endometrium (en iç katman), myometrium ve perimetrium (en dış katman). Uterus dört kısımdan oluşmaktadır: serviks, isthmus, fundus ve korpus. Korpus en büyük kısmı olup servikse isthmus yoluyla bağlanır. Uterus gövdesini vajinal lümene serviks bağlar. Uterus rektumun önünde mesanenin arka kısmında yer alır (Cunha ve ark., 2018; Roach ve Andreotti, 2017).

Uterusun kanlanması uterusun arter asıl sorumlu olmakla birlikte ovaryen arter kolleteralleri de kanlanmasını sağlamaktadır. Uterusun parasempatik innervasyonu pelvik splanknik sinir ile, sempatik innervasyonu ise hipogastrik sinir ile sağlanmaktadır (Kido ve Togashi., 2016; Rosner ve ark., 2019).

2.2. Uterus ve Gebelik

Uterus gebe olmayan bir kadında yaklaşık olarak 70 gram ağırlıktadır. Uterusun kavite hacmi ise 10 ml'den azdır. Endometriyal kavite dışında solid yapıdadır. Gebelik ile birlikte uterus, amnion sıvısını, plasentayı ve fetüsü barındırabilme kapasitesine sahip kaslı, ince duvarlı bir organa dönüşür. Ortalama hacmi 5 L olmakla birlikte 20 lt ye kadar çıkabilir. Uterus böylece gebelik öncesi durumuna göre 500-1000 kat daha büyük kapasiteye ulaşmış olur. Uterus ağırlığı ise ortalama 1100 gr seviyelerine çıkmaktadır. Gebelikte uterus büyümesi için yeni miyosit üretimi sınırlıdır. Bunun yerine myometriyal hücrelerde gerilme ve hipertrofi olur. Elastik doku artar fibroz doku dış kas tabakasında birikir. Uterus korpus duvarı kalınlaşır ve güçlenir daha sonra zamanla inceler. Myometrium termde palpe edilebilecek seviyeye ulaşır. Böylece myometrium kalınlığı 1-2 cm ölçülür. Östrojen ve progesteron etkisiyle uterus hipertrofisi olduğu tahmin edilmektedir. 12. Gebelik haftasından sonra uterus hipertrofisi genişlemeye bağlı mekanik etki ile alakalıdır. Uterus boyutundaki genişleme fundus kısmında en çok olur. Plasentayı çevreleyen myometrium daha hızlı büyümesi sebebiyle uterus hipertrofisinin derecesi de plasentanın lokalizasyonunu belirler (Cunningham ve ark., 2015).

2.3. Sezaryen Doğum

2.3.1.Tanım

Sezaryen, 20 haftadan fazla olan veya 500 gram ağırlığın üstünde olan fetüsün laparotomi (abdominal) olarak histeretomi (uterus ön yüzüne insizyon) yapılarak cerrahi kesi ile canlı veya ölü olarak fetüsün doğurtulmasıdır. Kadınlarda cerrahi olarak uygulanan en sık ameliyattır. Primer sezaryen gebe bir kadına ilk yapılan sezaryen operasyonudur. Mükerrer sezaryen ilk uygulanan sezaryen operasyonundan sonraki sezaryenlere verilen isimdir. Elektif sezaryen acil obstetrik durum olmaksızın planlı olarak uygulanan sezaryen operasyonudur (Gabbe ve ark., 1997).

2.3.2. Tarihçe

Sezaryen eski zamanlardan beri tanımlanmış olup batı ve diğer toplumlarda birtakım inanışlar mevcuttur. Bir inanışa göre antik roman imparatoru Julius Sezar'dan gelmektedir (Picrell K,1935). Sezar'ın doğumunun bu yöntemle olduğu ve tarihte ilk defa geliştiğine inanılsa da annesi Aurelia'nın sezaryenden sonra yaşamış olması o zamanın şartları göz önüne getirildiğinde mümkün değildir. Sezar döneminde annenin öldüğü veya ölmek üzere olduğu hallerde yapıldı. Roma yasaları ölü gebenin gömülmeden önce fetüsün anne rahminden alınmasını isterdi. Dini kurallar anne ve bebeğin ayrı gömülmesini önerirdi. Latince 'caedere' kelimesinin kesmek anlamına karşılık gelmesi sebebiyle sezaryen kelimesinin keserek açmak manasına gelmesi daha olasıdır. Eduardo porro kanama kontrolü ve postoperatif enfeksiyonu engellemek için histerektomi yapılmasını önerdi (Gabbe ve ark., 1997; Porro ve ark., 1976). Sezaryen 19.yüzyılın ortalarında obstetrik uygulamaların bir parçası olarak bildirilmiştir. Sezaryen yapılarak annenin yaşadığı ilk ameliyat 1900'lü senelerde gerçekleşmiştir. Ardından jinekolog J.Marrion Sims tarafından gümüş tel ipliklerin bulunmasıyla cerrahlar sütur tekniklerinde ilerledi (Gabbe ve ark., 1997). Jinekolog Munro Kerr alt segment tranvers sezaryen kesilerini savundu ve popüler hale geldi (Sewell JE., 1993).

2.3.3. Sezaryen endikasyonları

Sezaryen alt kısımda belirtilen durumlarda tercih edilmekle birlikte, belirtilen endikasyonlar kesin değildir. Doğum şekli olgunun özelliğine göre değişmekle birlikte, bulunan koşullara göre karar verilmesi gerekmektedir.

Sezaryen endikasyonları sağlık bakanlığının doğum ve sezaryen eylemi yönetim rehberinden alınarak Tablo 2.1’de özetlenmiştir (<https://kalite.saglik.gov.tr>, erişim tarihi: 14.08.2022).

Tablo 2.1. Sezaryen endikasyonları

Fetal Endikasyonlar	-Fetal Sıkıntı -Fetal Prezantasyon Anomalileri Makat prezantasyon Diğer prezantasyon anomalileri (Transvers, alın, yüz geliş vb.) -Çoğul Gebelikler -Fetal Anomaliler (Hidrocefali, sakrokoksigeal teratom vb)
Maternal Endikasyonlar	-Geçirilmiş Uterus Cerrahisi (sezaryen, diğer operasyonlar) -Sistemik Hastalıklar (DM, HT, gebeliğe bağlı hipertansiyon vb.) -Vertikal geçişli Maternal Enfeksiyonlar (HIV, HSV2, vb.)
Travay ve Doğuma ait Endikasyonlar	- Baş-Pelvis Uyumsuzluğu - Fetal Makrozomi - Uzun Eylem
Umbilikal Kord ve Plasentaya Ait Endikasyonlar	-Kordon Sarkması -Ablasyo Placenta -Placenta Previa -Vasa Previa

2.3.4. Sezaryen operasyon teknikleri

2.3.4.1. Cilt insizyonu ve batına giriş

Obstetrik cerrahi operasyonlarda transvers ve vertikal midline insizyon teknikleri kullanılmaktadır. Sezaryen operasyonlarında transvers insizyonlar, vertikal midline insizyona göre postoperatif ağrısı daha az olması ve kozmetik sonuçlarının daha iyi

olması nedeniyle daha çok tercih edilmektedir (Bickenbach ve ark., 2013; Seiler ve ark., 2009).

Vertikal insizyonlarda kanama daha az olmakla birlikte batına giriş daha hızlıdır. Ayrıca cerrahi görüş daha iyi olmaktadır (Pandit ve Khan, 2013). Göbek altı median kesi vertikal kesi yapılarak umblikustan simfizise kadar uzmanmasıdır. Göbek üstü medyan kesi ile göbek solundan dönülerek ksifoide kadar uzatılabilir (Yüce ve ark., 2015).

Transvers insizyonlarda ağrı ve insizyonel herni daha az görülür (Pandit ve Khan, 2013). Pfannenstiel insizyon alt transvers insizyon olup sezaryen operasyonlarında en sık tercih edilen insizyon tipidir (Kanmaz ve İnan., 2019). Pfannenstiel insizyon simfisis pubisin iki parmak üst kısmında yaklaşık 3 cm kadar olan bir kesidir. Uzunluğu 10-15 cm kadar olup uç kısımları yukarı yönde hafifçe eğiklik gösterir (Cunningham ve ark., 2015). Cilt ve cilt altı doku keskin disseksiyonla fasya dokusuna ulaşana kadar ayrılır. Fasya dokusu tranvers olarak makas ile kesilir. Künt disseksiyonla her iki rektus kasından fasya tabakasından ayrılır. Üst fasya yaprağının rektus kasından ayrılması işlemi orta hattın umblikusa doğru devam eder. Periton rektus kaslarının orta hattın ayrılması ile ortaya çıkar. Periton künt disseksiyonla yada klemp ile iki taraflı tutularak keskin künt disseksiyonla açılır. Batına giriş yapılır.

2.3.4.2. Uterin insizyonlar

Klasik insizyon, vertikal bir insizyon olup alt uterin segmentten fundusa kadar çıkar. Kanamanın fazla olması, rüptür olma riskinin fazla olması, onarımının daha zor olması sebebiyle pratikte yeri bulunmamaktadır (Cunningham ve ark., 2015). Ancak geçirilmiş operasyona bağlı alt segment adhezyonları, alt segmentte olan myom, maternal morbid obezite, plasenta previa, plasenta invazyon anomalileri, serviks invaziv karsinomları ve fetüsün prezentasyon anomalilerinde tercih edilebilir (Kan A, 2020).

Sezaryen doğumların büyük kısmı için transvers insizyonun uterin alt segmente yapılması önerilmektedir. Bu insizyon şekli ilk defa 1926 yılında Munro Kerr

tarafından tanımlanmıştır (Cunningham ve ark.,2015). Transvers insizyon ile daha kolay onarım, daha az kan kaybı, daha az mesane disseksiyonu ihtiyacı ve sonraki gebelikleri için rüptür riski daha düşük bulunmaktadır. Dezavantaj olarak kesi hattının lateral kısma uzanmasıyla birlikte uterin arter ve vende hasar oluşmasıdır (Dahlke ve ark., 2013).

Uterus bistüri ile kesilerek histeretomiye başlanır. Uterin kaviteye ulaşılnca operatörün parmakları histeretomi kesisini künt genişletmeyle uzatır. Böylece fetüse olabilecek travma riski daha az olur. Künt genişletmenin sefalokaudal olarak yapılmasının transvers olarak yapılmasına göre maternal faydaları bulunmaktadır. Bir metaanalizde insizyon hattının uzamasını ve uterin arter hasarını azalttığı gösterilmiştir (Dodd ve ark., 2014).

Plasenta histeretomi kesi hattı altındaysa,fetüsü çıkartmak için hızlı davranılmalı plasenta rüptüre edilmelidir (Cunningham ve ark., 2015). Eğer kesi hattı fetüsü doğurtmak için yetersiz olursa yukarı doğru T,U veya J şeklinde yukarı yönlü çıkılabilir (Pandit ve Khan, 2013).

2.3.4.3. Fetüs ve plasentanın doğurtulması

Sefalik prezentasyonda cerrahın eli fetal başın arasından kaviteye ulaşılır. Fetüs başı parmak ve el içi kullanılarak insizyon kesisine kadar çıkarılır. Asistan transabdominal fundal bası yaparak yardımcı olur. Başın çıkması ile birlikte operatör fetüs boynunu iki taraftan kavrar. Ön omzun doğurtulması için hafif aşşağı yönlü traksiyon uygular. Daha sonra yukarı traksiyon verilerek iki omuz çıkartılır. Sabit ileri traksiyon yapılarak fetüs doğurtulur. Kordon karın duvarı seviyesinde tutulup klemplenip kesilir (O'Grady ve Gimovsky, 1995).

Plasenta çıkarılmasında iki yol izlenebilir; uterus masajı ile birlikte korda yapılan hafif traksiyon ile plasentanın spontan olarak ayrılması (Cunningham ve ark.,1997) yada manuel olarak plasenta ayrılması sağlanır (Phelan ve Clark, 1991).

2.3.4.4. Uterus insizyon hattı ve batının kapatılması

Uterusun batın içinde onarılması ile batın dışında onarılması arasında komplikasyon bakımından farklılık bulunmamıştır (Walsh ve Walsh, 2009). Uterusun batın dışında sütür edilmesi adnekslerin görülmesinde, tubal sterilizasyonda, kanayan alanların değerlendirilmesinde ve uterus masajı yapılmasında cerrahi yönden kolaylık sağlamaktadır (Cunningham ve ark., 2015). Ancak uterus batın dışına çıkarıldığında traksiyona bağlı olarak ağrı, mide bulantısı ve kusma görülebildiği bildirilmiştir (Hema ve Johanson, 2001).

Uterus tek kat kitlemeli/kitlemesiz veya çift kat kitlemeli/kitlemesiz olarak suture edilebilir. Tek kat ile çift kat kapatmayı kıyaslayan bir çalışmada kan transfüzyonu ve enfeksiyon bakımından anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Dodd ve ark., 2014).

Uterus çift kat kapatıldığında tek kat kapatılmaya göre daha kalın rezidüel myometrial kalınlık olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada çift kat ile tek katın uterus rüptürü bakımından anlamlı farklılıkları olmadığı saptanmıştır (Di Spiezio Sardo ve ark., 2017).

Uterus kanama kontrolü yapıldıktan sonra Douglas ve her iki parakolik kısımlardaki koagulum ve amniyon mayi alınmalıdır. Batın içinin yıkanması rutin olarak önerilmemektedir. Bir kontrollü randomize çalışmada batın içi irrigasyon yapılan ile yapılmayan hastalar karşılaştırılmış postoperatif kusma, endometrit ve enfeksiyon riski yönünden fark görülmemiştir. Sadece batın içi irrigasyonun ameliyat devam ederken bulantıyı arttırdığı saptanmıştır (Viney ve ark., 2012).

Periton kapatılması konusunda yapılan çalışmalarda kapatılmayanlarda ameliyat sonrası ateşin daha az olduğu hastanede yatışın daha kısa olduğu belirtildi (Bamigboye ve Hofmeyr, 2003). Başka bir çalışmada karın ağrısı, kabızlık, üriner sistem semptomları, infertilite ve batın içi adhezyonlar açısından birbirlerine üstünlük gösterilmemesine rağmen peritonun kapatılmaması önerildi (CAESAR, 2010). Fasya kapatılmasında çoğunlukla absorbable süturlar kullanılır. Yara kenarlarından 10 mm aralık bırakılarak 10 mm dışarıdan alınarak sütür edildiğinde yara iyileşmesi daha iyi olmaktadır (Andsoy, 2010). Yapılan bir çalışmada cilt altı

kapatılan hastalarda yara yerinde ayrılma sıklığı azalmıştır (Kılıç, 2001). Cilt uçları subkutiküler, intrakutan yada stapler ile kapatılabilir. Üç yöntem karşılaştırıldığında kozmetik açıdan en iyi sonucun subkutiküler olduğu randomize olmayan bir çalışmada kanıtlanmıştır (Andsoy, 2010).

2.3.5. Sezaryen komplikasyonları

Sezaryen ile doğum dünyada en sık yapılan cerrahi operasyonlardan biridir. Vajinal doğum ile karşılaştırıldığında maternal ve neonatal mortalite ve morbidite ile alakalıdır (Villar ve ark., 2007).

Postpartum endometrit doğum sonrası endometrial kavitede oluşan enfeksiyondur. Doğumdan sonra uterin hassasiyet ile birlikte ateşin yaygın sebeplerindendir. Vajinal doğuma göre 10 ila 30 kat oranında sıklığı artar. Genelde hafif seyreder antibiyotik tedavisine cevap verir. Bir kısmı peritona yayılıp apse veya sepsis tablosu yapabilir. Endometrit oranı eyleme giren sezaryen ile doğum yapan hastalarda %11 iken eyleme girmeyenlerde bu oran yarı oranında azalmış olarak görülür (Hammad ve ark., 2014).

Yara yeri enfeksiyonu sezaryen ile doğum olduktan sonra 4-7 gün içerisinde gelişir. Bazen erken yara yeri enfeksiyonu streptokoklar nedeniyle ilk 24-48 saat içerisinde gelişebilir (Martens ve ark., 1995).

Cerrahi yaralanma için en büyük risk adezyonlardır. Primer sezaryenler için cerrahi yaralanma (üreter injury, mesane ve bağırsak yaralanması) %0.2-%0.5 olarak görülmüştür (Hammad ve ark., 2014).

Sezaryen sonrasında derin ven trombüsü ve pulmoner emboli insidansı 100.000 sezaryen için 260 bulunmuştur. Bu oran elektif sezaryen için 2.3 acil sezaryen için 3.6 olarak tespit edilmiştir (Mavrides ve ark., 2016)

Uyuşukluk ve ağrı abdominal transvers insizyon sırasında ilioinguinal ve iliohipogastrik sinirin dallarının kesilmesi ile ortaya çıkar. Skar hattında kalıcı uyuşukluk yapar (Loos ve ark., 2008).

Cilt altı endometriozis sezaryen sonrasında %0.03 ile % 0.45 arasında bildirilmiştir. İnsizyonda adet ile birlikte büyüyen ağrılı hassasiyeti olan kitle olarak karşımıza çıkar (Zhang ve ark., 2019).

Sezaryen skar defekti uteroperitoneal fistül, niş, isthmosel gibi terimlerle isimlendirilir. Uterus insizyon hattındaki myometrium dokusunun yetersiz iyileşmesi bu bölgenin incilmesi ve çentikleşmesidir. Sezaryen doğum sayısı arttıkça eski skar dokusu nedeniyle yara iyileşmesi olumsuz etkilenir böylece sıklığı da artar (Antila ve ark., 2018).

2.3.6. Sezaryen yara yeri iyileşmesi

Yara iyileşmesinde rejenerasyon olarak da bildiğimiz olay yaralanma ve yıkımla giden dokunun yerine benzer özellikte dokunun gelmesidir. İnflamasyon, epitelizasyon, fibroplazi, yara kontraksiyonu ve skar maturasyonu süreçleriyle çoğunlukla bir arada olarak tamamlanır (Antila ve ark., 2018).

2.3.6.1. İnflamasyon

İyileşmenin inflamatuvar dönemi olup yaralanmaya karşı başlangıç yanıtıdır. Çoğunlukla 3 gün içerisinde tamamlanır.

2.3.6.1. Eitelizasyon

İmmatür epitelium hücrelerinin derin bazal tabakalardan göçü ile başlar maturasyonu ile tamamlanır. Migrasyon olarak da adlandırılır. Tabaka yenilenince göç durur. Yüzeyel epitel tabakası çok ince bir bariyer olup 48 saat içerisinde tamamlanır. Bakteri ve diğer yabancı cisimlere karşı koruyucu tabaka görevi olur (Darby ve Hewitson, 2007).

2.3.6.2. Fibroplazi

Yaranın tekrar güç kazandığı, skar oluşumu için lokal mezenkimal hücrelerin fibroplastlara dönüştüğü, kollajen üretiminin başladığı dönemdir. Çoğunlukla 24 saat içinde yarada görülür. Ameliyat sonrası 10.gününde dominant hale gelir (Doillon ve ark., 1985).

2.3.6.3. Matürasyon

Fibroplazi fazında oluşan düzensiz lifler daha güçlü düzenli liflere dönüşür. Kollajen lifler kovalent bağlarla yara gerginliğini arttırmak için komşu fibrillere bağlanır. Yara kontraksiyonu ve repigmentasyon ile süreç tamamlanır. Dokunun eski gücünün % 80'lik kısmına ulaşması 6 haftayı bulur. Ancak hiçbir zaman % 100 seviyesine ulaşmaz (Diegelmann ve Evans, 2004; Koh ve DiPietro, 2011).

2.4. İstmosel

2.4.1. istmosel tanım ve prevalansı

Sezaryen kesi bölgesinde myometriumun incilmesi, bütünlüğünün bozulması ve myometrial açıklığın viseral peritona doğru girintilenmesidir. Sezaryen skar defekti, niş, uterin divertikulum, uteroperitoneal fistül diğer isimleridir. Oluşan defekte bağlı anormal uterin kanama, infertilite, pelvik ağrı ve skar gebeliği görülebilmektedir (Naji ve ark., 2012). İstmosel ilk kez Morris ve arkadaşları tarafından histerektomi materyalinin incelenmesiyle tanımlanmıştır (Morris, 1995). Servikal kanalın isthmus anterior kısmına yerleşmiş divertikül benzeri kese olarak da tanımlanmıştır (Gubbini ve ark., 2008).

Prevalans çalışmalarında Dünyada sezeryan sonrası istmosel prevalansı %19-84 arasında değişmektedir. İlk sezaryen sonrası %61, ikinci sonrası %81, 3. sezaryen ve sonra %100 olarak görülmektedir (Osseer ve ark., 2009).

Daha önce geçirilmiş 1 sezeryan operasyonu olanlarda residüel myometrium 2.2 mm altında olması 2 sezaryen geçirenlerde 1.9 mm altında olması büyük defekt için sınır kabul edilmiştir (Osseer ve ark., 2010).

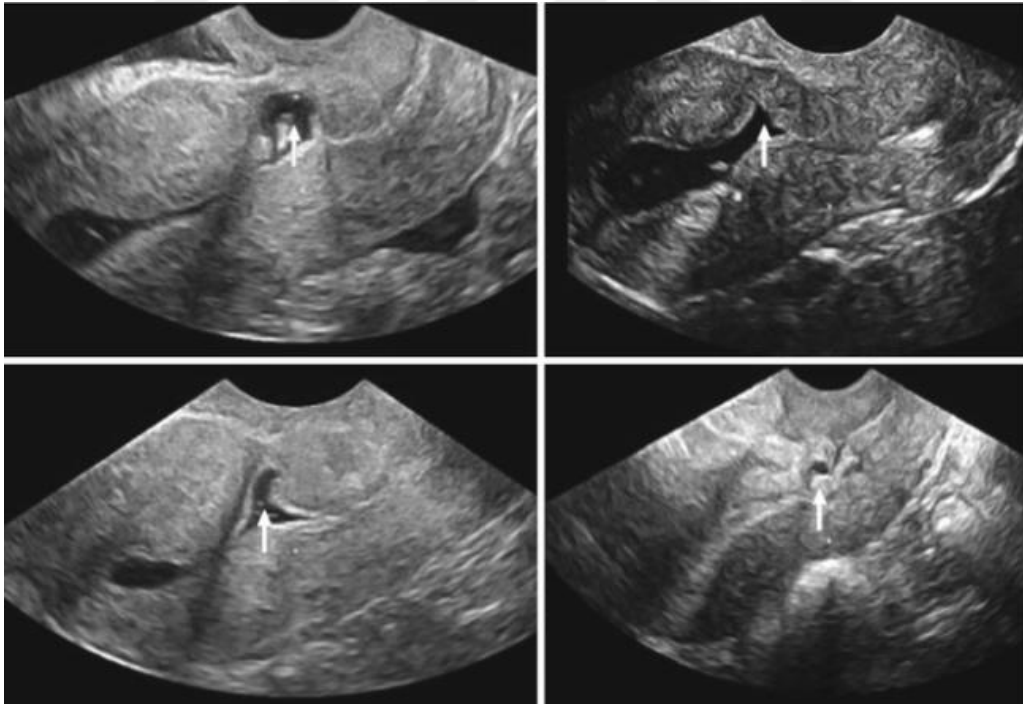
2.4.2. İstmosel tanısı

İstmosel tanısı için kesin bir kriter yoktur (Tulandi ve ark., 2016). Ultrasonografi, sonohisterografi, histerografi, histeroskopi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi çeşitli görüntüleme yöntemleri uterus ön duvarını değerlendirmek ve istmosel tanısı koymak için kullanılabilir (Marotta ve ark., 2013).

Girişimsel olmayan, düşük maliyete sahip, ulaşılması kolay, en çok kullanılan yöntem Transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile olan görüntülemedir (Fabres ve ark., 2003).

TVUSG ile yapılan görüntüleme metodu histeroskopi ile karşılaştırıldığında %100 korelasyon saptanmıştır (Fabres ve ark., 2003).

İstmosel ölçülmesi menstrüel siklusun ilk 14 günü içinde, menstrüel kanama veya sonrasında lekelenme devam ederken yapılması tercih edilir. USG değerlendirmesi sırasında kavitede bir miktar sıvı bulunması, İstmosel sınırlarının belirlenmesi açısından yararlı olabilir (Tulandi ve Cohen,2016). Genellikle üçgen şeklinde görülür ve üst kısmı uterus ön yüzüne bakan anekoik bir boşluk şeklinde izlenir (Fabres ve ark., 2003). Kliniğimizde TVUSG ölçüm görüntüleri resim 2.1 ve resim 2.2 de gösterilmiştir.



Resim 2.1. Kliniğimizdeki hastalarda TVUSG ile antevort uterusda isthmosel tanısı



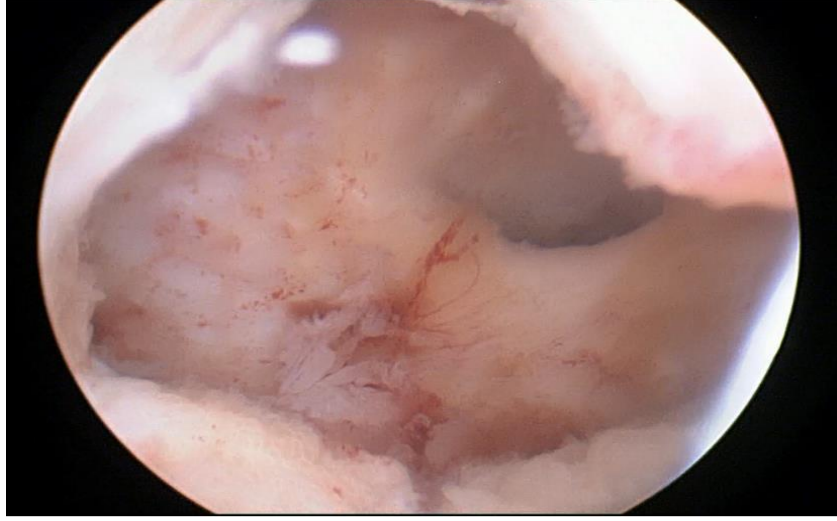
Resim 2.2. Kliniğimizdeki hastalarda TVUSG ile retrovert uterusta istmosel tanısı

Sonohisterografi (SHG), istmoseli tespit etmede ve değerlendirmede yapılan bir çok çalışmada daha sensitif bulunmuştur (Osseer ve ark., 2010). SHG yapılırken artan endometrial kavitedeki basınç istmoselin olduğundan daha büyük gözükmeye sebep olabilir (Naji ve ark., 2012).

Histerosalpingografi (HSG) ile istmosel tanısını koyulabilir ancak myometrial kalınlığı ölçemez. Ayrıca kan veya mukus birikimi varsa istmosel net değerlendirilemeyebilir (Sipahi ve ark., 2017).

Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) kullanılması, sagittal T2 ağırlıklı görüntülerde istmoselin rezidü myometrial kalınlık (RMK) kalınlığının belirlenmesini sağlar. Bununla birlikte MRG'deki RMK ölçümlerinin TVUSG aracılığıyla yapılan değerlendirmelerle ilişkili olduğunu buldu (Marotta ve ark., 2013).

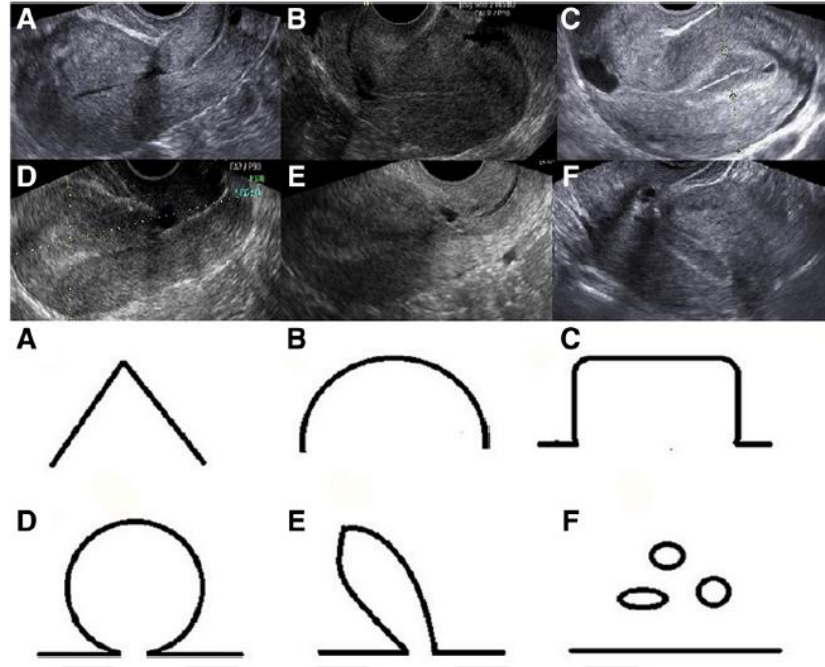
Histeroskopi ile istmosel tanısı koyulabilir. Servikal kanal girişinde yada uterin alt segment ön kısmında dışa doğru bir çıkıntı yada ayrı bir oda görünümünde olabilir. Uterusun pozisyonu ve rezidü myometrial kalınlık mesane yaralanması ve uterus rüptürü açısından önemlidir (Brown ve Tkacez, 2018). Kliniğimizde histeroskopi görüntüsü resim 2.3'de gösterilmiştir.



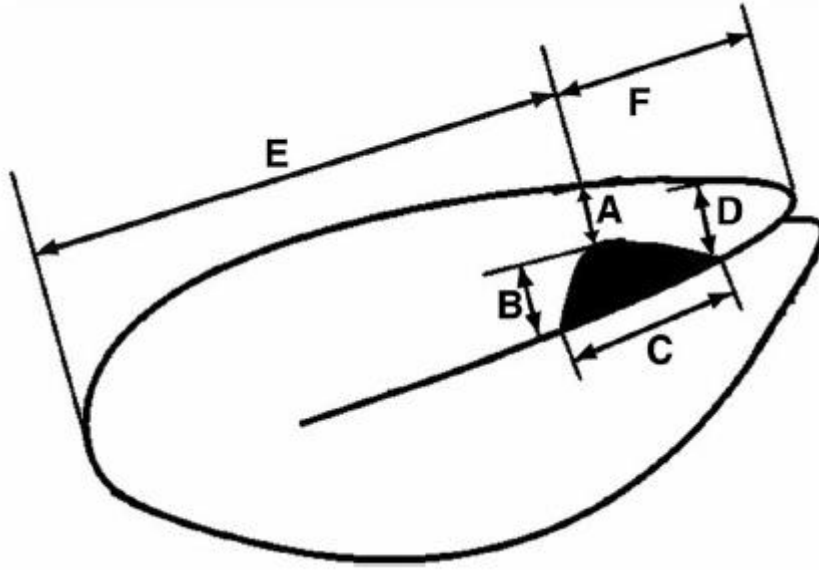
Resim 2.3. Kliniğimizdeki histeroskopi video kayıtlarından dev isthmosel görüntüsü. İsthmosel alanındaki endometrit bulgusu ve damarlanma artışı görüldü

2.4.3. İsthmosel ölçülmesi

Birçok çalışmada isthmoselin şekli ve ölçümü konusunda farklı görüşler şekil 2.1 ve şekil 2.2’de gösterildiği gibi bildirilmiştir (Marjelen ve ark., 2015).

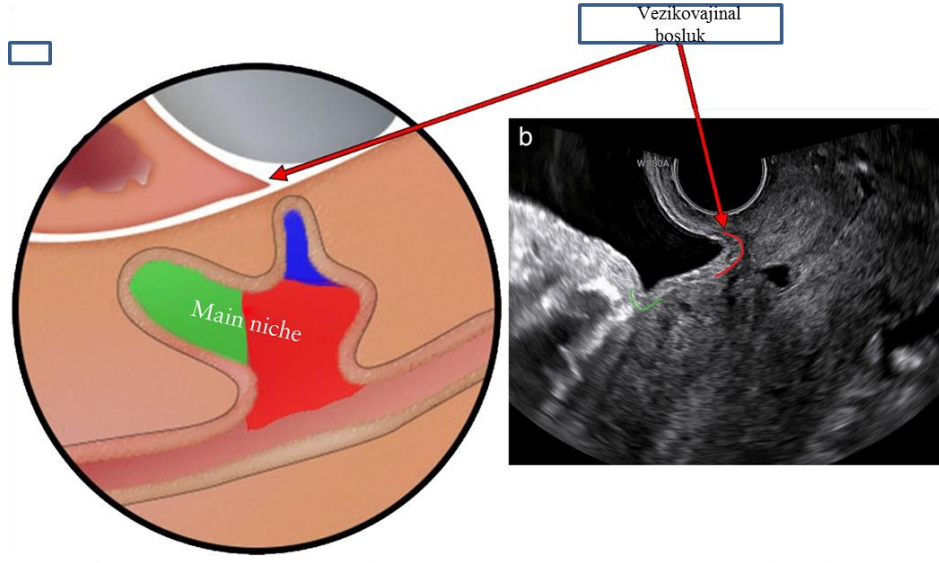


Şekil 2.1. TVUSG ile istmosel şeklinin değerlendirilmesinde kullanılan şematik diyagram; A üçgen, B yarım daire, C diktörtgen, D daire, E damlacık, F inklüzyon kistleri

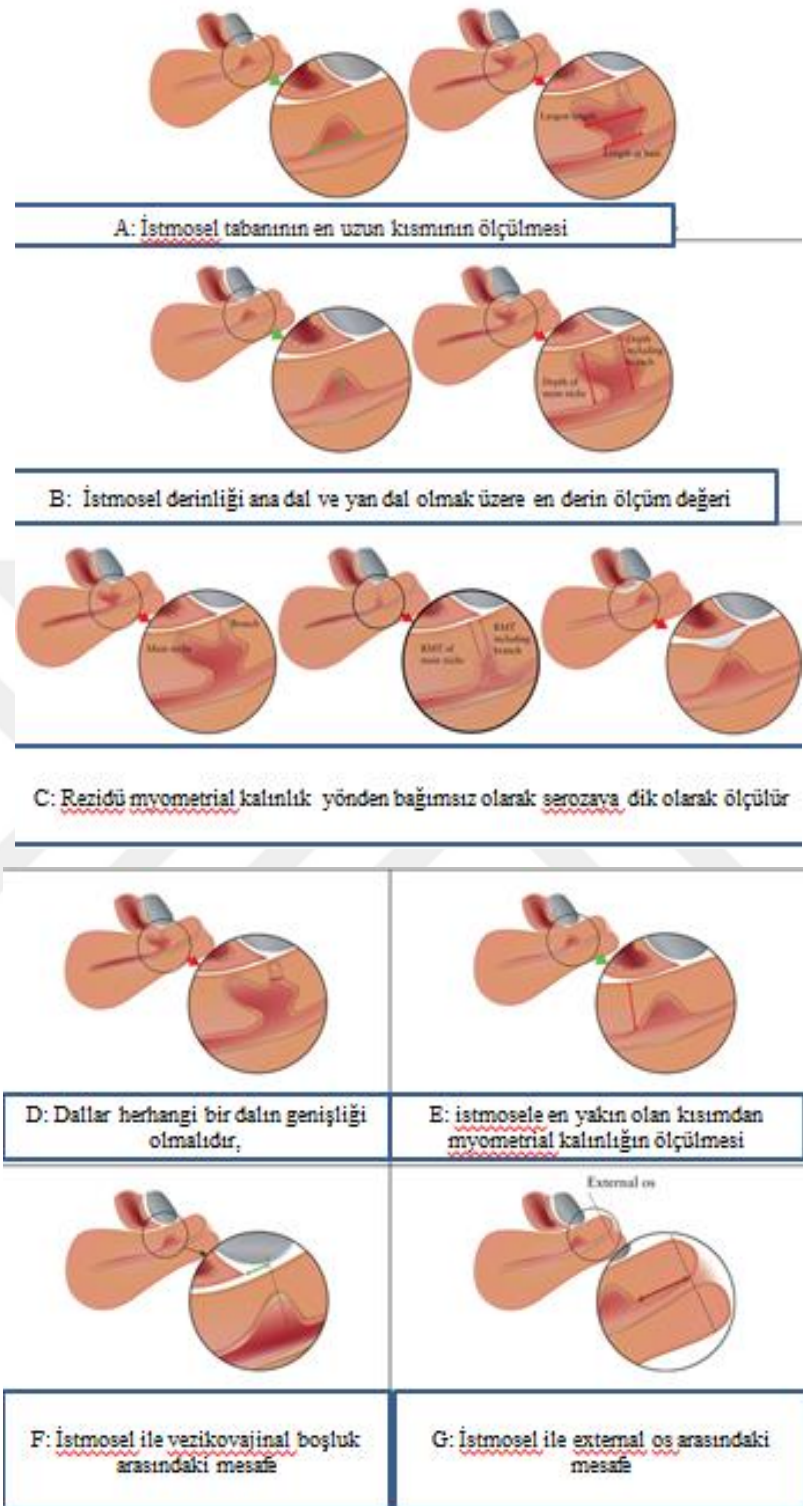


Şekil 2.2. Logitudinal düzlemde İstmosel Ölçümünü gösteren şematik diyagram A: Kalan miyometriyal kalınlık, B: İstmosel derinliği, C: İsthmosel genişliği, D: Servikal kalınlık, E: Uterus fundustan istmosel alanına olan mesafe, F: İstmoselden servikse olan mesafe.

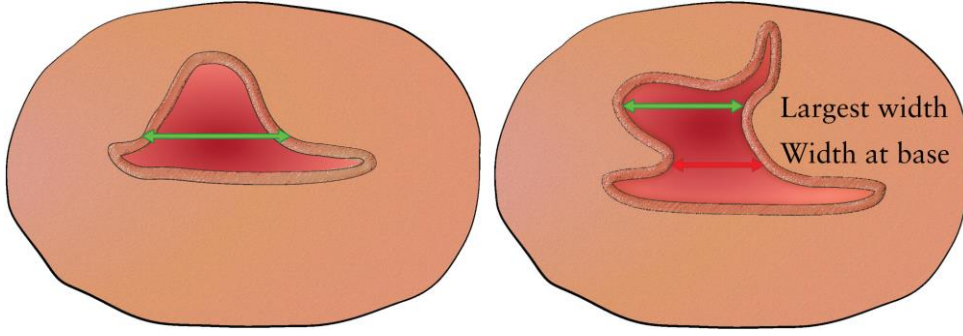
İstmoselin ultrasonografik ölçümü konusunda Jordans ve arkadaşları modifiye delphi prosedürü için 2018 yılında çalışmaya başladı. Ayrıntılı değerlendirme yapılarak istmosel ölçümü konusunda klavuz oluşturulmak istendi. Delphi prosedürüne on beş uzman katılmıştır. Tanımlar, uygunluk, ölçüm yöntemi ve istmoselin görselleştirilmesi için ipuçları da dahil olmak üzere istmosel değerlendirmesine ilişkin 42 maddenin tamamı için fikir birliğine varıldı. İstmosel, en az 2 mm derinliğinde bir sezaryen bölgesinde bir girinti olarak tanımlandı. İstmosel uzunluğu ve derinliği, sagittal düzlemde artık ve bitişik miyometrial kalınlık ve enine düzlemde istmosel genişliği gibi temel ölçümler esas olarak kabul edildi. Buna göre istmosel ölçümü şekil 2.3, şekil 2.4 ve şekil 2.5’de gösterildiği gibi belirtilmiştir (Jordans ve ark., 2019).



Şekil 2.3. Ana istmosel ve vezikovajinal kıvrım. (a) Kırmızı ve yeşil alanlar ana nişi, mavi alan ise dal kısmı temsil eder. (b) Yeşil çizgi plika vezikouterina veya uterovezikal kıvrımı gösterirken kırmızı çizgi vezikovajinal kıvrımı gösterir.



Şekil 2.4. İstmosel ölçüm prosedürü.



Şekil 2.5. Transvers düzlemde uterus istmosel genişliğinin sonografik ölçümü için pergellerin konumu istmosel tabanında hem en büyük genişlik hem de genişlik ölçülmelidir.

İstmosel ölçümü konusunda anlaşmaya varılan modifiye delphi yöntemi 16 madde olarak özetlenmiştir (Jordans ve ark., 2019):

- Endometrium göz ardı edilmelidir. İstmosel ölçümleri sadece miyometriyum tabakası dikkate alınmalıdır.
- İstmosel ölçümü yapmak için doğru sagittal düzlem, bir veya daha fazla dalı olan istmosellerde (uzunluk, derinlik veya rezidü myometrial kalınlık) ölçümün kendisine bağlıdır.
- Enine düzlem, derinlik veya rezidü myometrial kalınlık için değil, istmoselin yalnızca üçüncü boyutu (genişlik) için kullanılır
- İstmosel ölçümü için doğru sagittal düzlemi elde etmenin en iyi yöntemi, servikal kanalın iyi bir şekilde görüntülenmesiyle midsagittal düzlemden başlamak ve ardından transvajinal probu her iki tarafa lateral olarak hareket ettirmektir.
- İstmosel enine düzlemde görselleştirmenin en iyi yöntemi, transvajinal probu sagittalden enine düzleme döndürürken istmoselin iyi görselleştirilmesini sağlayarak sagittal düzlemden başlamaktır.
- Olası dalları saptamak için en iyi yöntem, enine düzlemde, serviksten korpusa kadar tüm alt uterin segmentin taranmasıdır.

- İstmoseli ölçmek için sadece alt uterus segmentinin iyi bir şekilde görüntülenmesi gerekir; bu tüm uterus pozisyonları için geçerlidir (anteversiyon, retroversiyon veya gerilmiş)
- Transvajinal probun pozisyonu (ön veya arka forniks) istmosel ölçümü için doğru düzlemi etkiler.
- İstmosel ölçümü için en iyi düzlemi elde etmek için transvajinal prob ile basıncı değiştirmek faydalıdır.
- Doppler görüntülemenin kullanımı standart istmosel ölçümünde zorunlu değildir, ancak istmosel ile örneğin hematomlar, adenomiyomlar, adenomyozis, fibrotik doku arasında ayırım yapmak için faydalı olabilir.
- İstmoseli olan hastalarda kontrastlı sonografi katma değer sağlamıştır.
- Jel veya salin tercihi yoktur.
- Kontrast sonografide kullanılan kateter tercih edilmemektedir.
- Salin infüzyonu sonrası ultrason yapılırken kateter istmosel önüne bırakılabilir.
- Jel infüzyonunu takiben ultrason yapılırken, kateterin çıkarılması veya istmoselin (en distal kısmına kaudal) önünde bırakılması arasında bir tercih yoktur.
- Endometrial kavite içinde sıvı birikmesi durumunda jel veya salin infüzyonu arasında fark saptanmaz.

2.4.4. İstmosel sınıflandırılması

Gubbini ve arkadaşları TVUSG ile istmosel ölçümelerini yaparak istmoseli sınıflandırmışlardır. Bu ölçüm hesaplamasına göre 3 grade kullanılmıştır (Gubbini ve ark.,2008).

Grade hesaplaması istmoselin derinliği (yükseklik) ve genişliği (taban) ölçülerek bu formül ortaya çıkmıştır: $\text{Yükseklik} \times \text{Taban} / 2$

Aşağıda tablo 2.2’de belirtildiği gibi alan ölçümü 15 mm^2 az ise grade 1, 16 mm^2 ile 25 mm^2 arasında ise grade 2, 25 mm^2 den büyük olanlara grade 3 tanımlaması yapılmıştır (Gubbini ve ark., 2008).

Tablo 2.2. İstmosel sınıflaması

Grade 1	$\leq 15\text{mm}^2$
Grade 2	$16\text{mm}^2 - 25\text{mm}^2$
Grade 3	$> 25\text{mm}^2$

2.4.5. Etyopatogenezi

İstmosel oluşumu için birçok hipotez ortaya atılmıştır. Vervoort ve arkadaşları bu hipotezleri hastaya bağlı faktörler ve cerrahi tekniğe bağlı faktörler olarak 2 sınıfta toplamışlardır (Vervoort ve ark., 2015).

Tablo 2.3. İstmosel oluşum hipotezi

Hastaya bağlı faktörler
1-Yara iyileşmesini ve anjiogenezi engelleyen durumlar
Cerrahi tekniklere bağlı faktörler
2-Uterin insizyon seviyesinin alt kısımda olması
3-Uterin insizyonun yeterli kapatılmaması
4-Adezyon oluşumunu arttıracak cerrahi teknikler

Cerrahi teknik açıdan ilk hipotez olan uterin insizyon seviyesinin alt kısımda olması, servikste mukus sekrete eden glandlara denk gelmesine bunun da yara iyileşmesini olumsuz etkilemesine neden olduğu varsayılmıştır. Böylece insizyonun ayrışması hatta oluşabilecek retansiyon kistleriyle defektin artabileceği düşünülmüştür (Vervoort ve ark., 2015).

İkinci hipotez olarak uterus duvarının inkomplet kapatılmasının istmosele neden olabileceği düşünülmüştür (Vervoort ve ark., 2015).

Uterusun insizyon hattının kapatılması ile alakalı birçok çalışma bulunmaktadır.

Tek kat kapatmak ile çift kat kapatmak arasında kanama ve uterin rüptür açısından fark oluşmadığı klinik koşullara göre karar verilmesi gerektiği İngiliz klavuzunda bildirilmiştir (NICE Guideline, Erişim tarihi:17.08.2022).

Yapılan başka bir çalışmada uterus insizyon hattının tek tek kapatma sonrasında rezidü myometrium tabakasının daha ince olduğu görülmüştür (Roberge ve ark., 2014).

Bunun yanında 1613 hasta ile yapılan diğer bir çalışmada tek kat kapatılan ile çift kat kapatılan uterus karşılaştırılmıştır. Ultrason ile yapılan takiplerde myometrium kalınlığı tek kat ile kapatılanlarda daha ince olduğu saptanmıştır (Vachon ve ark., 2017).

Yapılan bir çalışmada 96 uterin rüptür vakası ile yapılan çalışmada uterusu çift kat kapatmanın tek kat kapatmaya göre uterus rüptür riskini yarı oranında azalttığını ortaya koymuştur (Bujold ve ark., 2010).

Tartışılan diğer bir konu ise uterusun kilitli ya da kilitsiz kapatılması konusundaki hipotezlerdir. 60 primipar gebe hastanın yarısına tek kat devamlı kitlemeli onarım diğer yarısına ise tek kat kesintili onarım yapılan randomize kontrollü bir çalışmada tek kat kitlemeli grubun istmosel oranı TVUSG ve histereskopi ile daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu durum iskemi riskinin kitlemeli kapatmada daha yüksek riskte olmasına bağlanmıştır (Ceci ve ark., 2012).

Üçüncü hipotez olarak ise karşılaştırılan myometrium dudakları çevresinde oluşan adezyonlar çekilmelere ve açılmalara neden olabileceği bunun da istmosel oluşumunu indükleyebileceği düşünülmüştür (Vervoort ve ark., 2015).

Adezyon oluşumunu engellemek için yabancı cisim kullanımında sakınılması, ameliyat bölgesinin nemli olması, enfeksiyon riskinin en aza indirilmesi, minimal doku hasarının sağlanması önleyici önemli faktörler olabilir (Fatehi ve ark., 2021).

Hastaya bağlı faktörler açısından bakıldığında ise genetik yatkınlığın, çevresel faktörlerin, beslenmenin yara iyileşmesini etkileyeceği düşünülmektedir (Vervoort ve ark., 2015).

2.4.6. Risk faktörleri

Sezaryen sayısı arttıkça risk artar (Wang ve ark., 2009). Retrovert uterus olanlarda istmosel sıklığı antevort olana göre 2 kat arttığı görülmüştür (Ofilli ve ark., 2008).

İstmosel oluşumu hakkında 108 kadın ile yapılan kesitsel bir çalışmada 78 hastaya istmosel tanısı konulmuş etkili olabilecek faktörler incelendiğinde; preterm doğum, maternal yaş, aktif doğum eyleminde olmak, operasyon esnasında servikal dilatasyonun 5 cm ve üzerinde olması istmosel oluşumunda etkili olduğu görülmüştür (Osser ve Valentin, 2010).

Aktif doğum eylem sırasında sezaryen yapıldığında insizyon hattının internal servikal os hizasına daha yakın olduğu tespit edilmiş istmosel oluşumunda artış saptanmıştır (Osser ve Valentin, 2010). Ayrıca serviks iyileşmesi uterus diğer kısımlarına göre daha az olduğu için servikal bölgeye yakın kesilerde defektin daha fazla görülebileceği bildirilmiştir (Osser ve Valentin, 2010).

2.4.7. Klinik bulgular

İstmosel genellikle asemptomatik olup TVUSG ile yapılan rutin kontroller sırasında saptanır. Klinik semptomu olan hastalar sezaryen sayısının artmasıyla birlikte daha çok görülmeye başlamıştır. Semptom sorgulaması yapıldığında sekonder infertilite, kronik pelvik ağrı, postmenstrüel lekelenme, adet kanamalarında uzama dismenore ve disparoni tariflemiştir (Van der Voet ve ark., 2013).

İstmosel ile ilişkili en sık şikayet aralıklı adet sonrası olan kanamadır. İstmosel menstruasyon sonrasında kan için bir rezervuar oluşturmaktadır. İsthmoselli kadınlarda, normal adeti takiben 5-10 gün devam eden lekelenme tarzı kanamalar görülmektedir (Tower ve Frishman, 2013).

İstmosel alanında myometrium dokusunun kontraksiyonunun zayıf olmasına bağlı adet bitiminden sonra 2-12 gün kadar süren lekelenmeler görülür (Thurmond ve ark., 1999).

Kronik pelvik ağrı ile isthmosel arasındaki ilişki çok net değildir. Uterusun istmosel içeriğini boşaltmak amacıyla gerçekleştirdiği anormal kontraksiyon ağrının nedeni olabilir (Wang ve ark., 2009).

İstmosel genişliği ile dismenore şiddeti arasına anlamlı ilişki bildirmiştir (Van der Voot ve ark., 2015).

Kronik pelvik ağrı (%40), dismenore (%53), disparoni (%18), sıklıkta görüldüğü patogenezi incelendiğinde alt segment anatomisinde oluşan fonksiyon bozukluğu, lenfosit infiltrasyonu ve iyatrojenik adenomyozisten şüphelenilmiştir (Van der Voot ve ark., 2015). İstmoselin histeroskopik rezeksiyonu sonrası ağrıda %97 azalma olduğu bildirmiştir (Van der Voot ve ark., 2015).

Servikal kanalda istmosel alanında biriken menstruel kan, hem servikal mukus kalitesini olumsuz etkileyerek sperm geçişini engelleyebilir. Hemde oluşturduğu endometrit tablosuyla embriyonun implantasyonuna da engel olabilir (Gubbini ve ark., 2008). Ayrıca hemoglobin yıkımına bağlı demir miktarında artış endometrial mikrobiyatayı bozup toksik etki yapabilir (Gubbini ve ark., 2008). Gubbini ve arkadaşları İstmoselin histeroskopik tedavi sonrası 12-24 ay içinde %100 gebelik oranı bildirmiştir (Gubbini ve ark., 2011).

2.4.8. İstmosel tedavisi

Semptomu olmayan istmosel hastalarına tedavi verilmemelidir (Iannone ve ark., 2019). Medikal ve Cerrahi olarak yapılabilir. Cerrahi yöntemler olarak histeroskopik, vajinal, laparatomik, laparoskopik ya da kombine uygulamalar yapılabilir.

2.4.8.1. Medikal tedavi

Anormal uterin kanama nedeniyle başvuran hastaların tedavisinde medikal tedavi düşünülebileceğini söyleyen 11 hasta ile yapılan bir çalışmada, yüksek doz en az 3 kür oral kontraseptif tedavi uygulandıktan sonra lekelenmelerin azalıp durma noktasına geldiği, 3 mm'den küçük istmosellerin kaybolduğu gözlenmiştir (Tahara ve ark., 2006). Hormonal tedavi sonrasında yapılan doppler usg ve histeroskopide istmosel alanında görülen damar oluşumunun kaybolacak seviyeye geldiğini görülmüştür (Tahara ve ark., 2006).

Hormonal tedavi ile histeroskopinin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada 3 ay sonra yapılan takipler sonucunda anormal uterin kanamanın ve pelvik ağrının azalması histeroskopi yapılan grupta daha fazla görülmüştür (Florio e ark., 2011).

Levonorgestrelli rahim içi araç (LNG-RİA) ile histeroskopi tedavisinin karşılaştırıldığı prospektif bir kohort çalışmasında 6 ay sonrasındaki adet süresi LNG-RİA grubunda belirgin daha az görülmüştür (He ve ark., 2021). Maliyet açısından histeroskopi daha yüksek bulunmuştur (He ve ark., 2021).

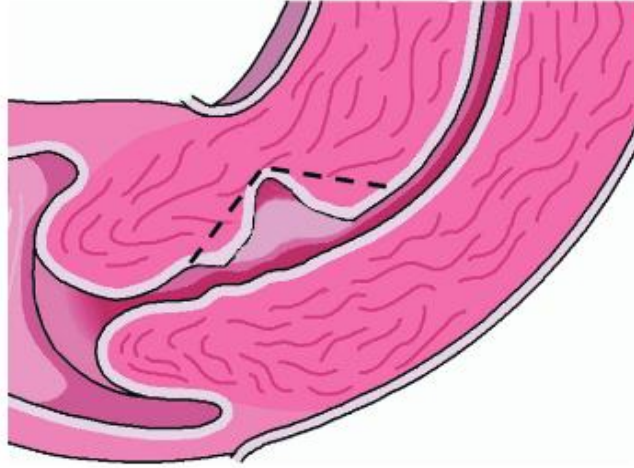
2.4.8.2. Histeroskopi cerrahi

Servikal kanal ile endometrial kavitenin incelenmesinde gold standart görüntüleme histeroskopidir. İstmosel tanısını koymakla birlikte histeroskopi cerrahi tedavisi yapma imkanı da sağlayabilir (Iannone ve ark., 2019).

Hastanede yatış süresinin daha kısa olması, kan kaybının daha az olması, kısa ameliyat süresinin olması diğer cerrahi operasyonlara göre avantajıdır (Zhang ve ark., 2016).

İstmosel sebebi ile menstrüel kanın birikmesini engellemek için istmoselin proksimal ve distal kenarlar rezeke edilerek servikal kanalın devamlılığı sağlanır (Gubbini ve ark., 2008). Daha sonra koagülasyon ile istmosel alanı koagüle edilir. Böylece istmosel kaynaklı kan ve mukus üretimi bitmiş olur (Gubbini ve ark., 2008).

İstmosel rezeksiyonu için bazı yayınlarda sadece proksimal kenarın rezeke edilmesi önerilir (Chang ve ark., 2009; Fabres ve ark., 2005; Feng ve ark., 2012; Wang ve ark., 2011). Bazı yayınlarda hem proksimal hemde distal kenarın rezeke edilmesi şekil 2.6'da gösterildiği gibi önerilir (Gubbini ve ark., 2008; Gubbini ve ark., 2011). İstmosel tavanına koagülasyon yapılmasının gerekli olmadığı da savunulmuştur (Raimondo ve ark., 2015).



Şekil 2.6. Histeroskopi’de rezeksiyon alanları: Servikal external osa yakın olan kısım proksimal kenarı, uzak olan kısım distal kenarı göstermektedir.

Daha sonra 62 hasta ile yapılan bir çalışmada semptomlarda gerileme %90’dan fazla olarak görülmüştür. Bu nedenle histeroskopi tedavisindeki yüksek başarı oranını ortaya çıkarmıştır (Feng ve ark., 2012).

Anormal uterin kanama nedeniyle histeroskopi operasyonu yapılan 26 hastada semptomların tamamen geçmesi %100 olarak görülmüştür (Gubbini ve ark., 2008).

Rezidü myometrium kalınlığının ölçülmesi mesane ve uterus perforasyonu açısından önemlidir. Alt değer olmamakla birlikte birçok çalışmada farklı değerler ortaya atılmıştır (Tulandi ve Cohen, 2016).

Yapılan bir çalışmada rezidü myometrium kalınlığı alt sınır olarak 3 mm kabul edilip 103 hastaya histeroskopi cerrahisi yapıldıktan sonra özellikle lekelenme şikayetlerinde belirgin azalma olduğu görülmüştür (Vervoort ve ark., 2018).

Yazarların bir araya gelerek yaptığı ortak değerlendirme sonucunda histeroskopi cerrahisi için rezidü myometrium kalınlığının 2 mm alt sınır kabul edilmesi gerektiği önerilmiştir. Rezidü myometrium kalınlığının 2-2,5mm aralıklarında olduğunda vajinal ve laparoskopik tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi önerilmiştir (Abacjew- Chmylko ve ark., 2017).

İsthmosel nedeniyle sekonder infertilite tanısı konulan 41 hasta ile yapılan bir çalışmada histeroskopi tedavisi sonrasında hastaların tamamı kendiliğinden gebe kalmış, 37 hasta sezaryen ile komplikasyonsuz doğum yapmış, 4 hasta düşük ile sonuçlanmıştır (Gubbini ve ark., 2011).

Histeroskopi tedavisi sırasında sadece proksimal kısmı rezeke edilen hastalarda myometrial kalınlık artışı istmosel alanında oluşan basınçta azalmayla ilişkili olabileceği düşünülmüş ve %71 oranında gebelik başarısı oluşmuştur (Tsuji ve ark., 2020).

2.4.8.3. Laparoskopik cerrahi

Laparoskopi ile cerrahi tedavi ilk kez 2003 yılında uteroperitoneal fistül oluşan bir vakada Jacobson ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (Jacobson ve ark., 2003).

Laparoskopik cerrahi tedavi sonrasında myometrial dokunun güçlenmesi ve rezidü dokunun kaybolması nedeniyle fertilite isteği olanlarda doğru tercih olabilir (Api ve ark., 2015).

Bir çok çalışmalar sonucunda rezidü myometriumun kalınlığının 3 mm'nin altında olması yada %80 den fazla myometrial doku kaybı olması laparoskopik cerrahi tedavisi için endikasyon olabilir (Zhang ve ark., 2016).

Büyük bir seri olarak sunulan 38 hastadan oluşan bir çalışmada istmosel alanı karbondioksit lazer kullanılarak çıkartıldı. Hegar probu servikal kanalın uterus ile devamlılığını sağlamak için endometrial kaviteye koyuldu. Ardından uterus ve periton onarıldı. Retrovert olan uteruslara eş zamanlı olarak bilateral round ligament uzunluğunda kısaltma işlemi yapıldı. Operasyon sonunda servikal kanal ve istmosel alanı histeroskopi ile değerlendirildi. Postoperatif takipler sonucunda ağrı ve kanama şikayetlerinin %91 oranında gerilediği görüldü. Ayrıca rezidü myometrium dokusunda kalınlaşma olduğu izlendi. Tedavi sonunda %44 oranında gebelik oluşumu görüldü (Donez ve ark., 2017).

Laparoskopik istmosel cerrahisi yapılan 101 hastadan oluşan bir çalışmada rezidü myometrium kalınlığının 3 mm altında olması ve semptomatik olması dikkate alındı.

Histeroskopi ile istmosel alanı tespit edildikten sonra laparoskopik yoldan makas yardımıyla istmosel alanı çıkartıldı. Uterus çift kat olacak şekilde suture edildi. Adhezyon oluşmaması için hyaluronik asit uygulandı. Retrovert uteruslarda round ligamentler kısaltıldı. Postop takiplerde rezidü myometrial kalınlık 1.2 mm seviyesinden 5.3 mm'ye çıktığı görüldü. Ayrıca semptom sorgulamasında % 79 oranında semptomlarında kaybolma görüldü (Vervoort ve ark., 2018).

Laparoskopi ile histeroskopi eş zamanlı kullanılması pek çok fayda sağlar. İstmosel alanında oluşan ince myometrium tabakası transillüminasyon sayesinde ortaya çıkartılır. Böylece oluşabilecek komplikasyonlar en aza indirilmiş olur. Oluşabilecek komplikasyonlar karşısında erken müdahale etme olanağı sağlar (Vervoort ve ark., 2018).

2.4.8.4. Vajinal cerrahi

Vajinal yoldan istmosel alanına ulaşıp eksize edildikten sonra istmosel alanı çıkartılıp suture edilir. Hastanede kalış süresi histeroskopide olduğu gibi kısadır (Zhang ve ark., 2016).

Vajinal istmosel onarımı için 42 hastadan oluşan bir seri Luo ve arkadaşları tarafından yayınlandı. Serviks Tenekulum ile sabitlendikten sonra vezikovajinal aralığa epinefrin enjekte edildi. Böylece hemostaz ve hidrodiseksiyon sağlanmış oldu. Ardından vajen anterior duvar eksize edilerek vezikoservikal alan açıldı. Mesane uterustan disseke edildi. İstmosel alanı palpasyonla tespit edildi. İstmosel alanı eksize edildi. Histeretomi alanı iki kat suture edildi. Mesane peritonu ve vajen mukozası tekrar kapatıldı. Yapılan bu çalışmada Luo ve arkadaşları % 92.9 oranında tedavi etme başarısı sağladı. Sadece 1 hastada komplikasyon gelişti (Luo ve ark., 2012).

Vajinal ve laparoskopik cerrahi yöntemin karşılaştırıldığı bir çalışmada 59 hasta laparoskopik olarak, 65 hasta vajinal olarak opere edildi. Hastanede yatış süresi postop kan kaybı ve gaz çıkışı konusunda ciddi farklılık gözükmedi. Vajinal onarımın operasyon süresinin daha kısa olduğu görüldü. 3 ay sonra yapılan takiplerde vajinal yolla yapılan grupta %89, laparoskopi yapılan grupta %86

oranında anormal uterin kanama şikayetleri gerilemiş olarak görüldü. İstmosel ölçümleri yapıldığında vajinal operasyon sonrası %87, laparoskopik onarım sonrası 86 oranın kaybolma olduğu görüldü. Böylece iki grup arasında klinik açısından belirgin bulgular saptanmadı (Zhang ve ark., 2016).

İstmosel tedavisi hastanın öyküsüne, semptomuna, gelecekteki gebelik isteğine ve istmoselin özelliğine göre değişmektedir. Bu nedenle hangi tedavinin diğerinden daha üstün olduğunu tahmin etmek mümkün değildir. Tedavi yönetiminin hasta ile tartışılması çok önemlidir. Tedavinin sadece semptomu olan hastalara önerilmesi gerektiğini vurgulamak önemlidir.

2.4.9. İstmosel ve gebelik

İstmosel varlığında gebe kalmak birçok komplikasyonu beraberinde getirebilir. Skar gebeliği, uterus rüptürü, tekrarlayan implantasyon başarısızlıkları bunlardan bazılarıdır. Gebe kalmadan önce rezidü myometrial dokunun ölçülmesi olası komplikasyonları engelleyebilir (Setubal ve ark., 2018).

Uterus rüptürünü önceden tespit etmek için yapılan bir çalışmada rezidü myometrium kalınlığı alt sınır olarak 2.3 mm değeri alınmıştır. Tam kat myometrium kalınlığı 2.3 mm altında olanlar, önceki sezaryen sırasında uterus insizyon hattı tek kat kapatılanlar, iki doğumu arasında 18 aydan daha az zaman geçirmiş olanlar vajinal doğum yapılması uterus rüptürü riski nedeniyle önerilmemektedir (Bujold ve ark., 2009).

Yapılan başka bir çalışmada rezidü myometrial doku ölçümü 0,6 ile 2.0 mm arasında olanlarda dehisans ve uterin rüptür açısından önemli derecede riskli olduğu görülmüştür (Kok ve ark., 2013).

2.5. Mikrobiyota ve Mikrobiyum Tanımı

İnsan vücudunda yaşayan kommensal, simbiyotik ve patojenik (bakteri, mantar, protozoa) mikroorganizmaların oluşturduğu ekolojik komüniteler, önceleri varolan vücut florası olarak tanımlanırken günümüzde mikrobiyota olarak tanımlanmıştır. Bu

Çevrede yaşayan simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların tamamının genomlarına ise mikrobiyom denilmiştir (Koroğlu, 2017).

Dünyada yaklaşık olarak 1030 mikrobiyal hücre varlığından söz edilmekte ve sadece bir insan vücudunda 100 trilyon mikroorganizma olduğu bilinmektedir. İnsan mikrobiyumunun büyük kısmının başta gastrointestinal sistem olmak üzere solunum sistemi, deri, ve genitoüriner sistemde kolonize olduğu görölmüştür (Bozok ve ark., 2014).

İnsan vücuduna çoğu zaman fayda sağlayan mikroorganizmalar flora, mikrobiyata veya mikrobiyom olarak isimlendirilmiştir. Aslında bu isimlendirmeler zarar vermeden yaşayan (kommensalist) yada insan vücuduna faydası olan (mutualist) mikroorganizmaları tanımlamaktadır (Çetin ve ark., 2015).

Son yıllarda barsak mikrobiyatasının gebelik dönemindeki rolü bilim dünyasının dikkatini önemli ölçüde çekmiştir. Barsak mikrobiyatasında oluşan değişim gebeliğin ilk trimesterinden itibaren ortaya çıkmıştır. Yakın tarihlere kadar plasentanın steril olduğu düşünölmüştür (Cerdo ve ark., 2016).

Barsaklardaki mikroplar ve insan konakçı arasındaki ilişki doğumda başlamaktadır. Doğumda insanlar sterildir ve hayatlarının ilk gününden itibaren, anneden (vajinal ve fekal mikrobiyata), anne sütünden ve çevrelerindeki ortamdan gelen mikroorganizmalar ile kolayca kolonize olmaktadır (Rampelli ve ark., 2016).

Doğumdan sonra şekillenmeye başlayan ve herkeste farklılık gösteren insan mikrobiyatası nispeten stabil hale 2-3 yaşlarındayken ulaşmakta ve mikrobiyatanın cins ve tür düzeyindeki değişiklikleri dinamik bir şekilde yıllar içinde devam etmektedir. Yenidoğan intestinal mikrobiyatası annenin deri ve vajinal mikrobiyatasına benzemekte olup bu nedenle doğum şekli bebeğin sahip olacağı mikrobiyatayı etkilemektedir. Sezaryen ile doğanlarda normal vajinal yolla doğanlara göre daha az Bifidobacterium ve Bacteroides türleri bulunmaktadır (Kuk ve ark., 2016; Salman ve ark., 2015).

2.6. Mikrobiyata Tarihçesi

Yaklaşık olarak 100 yıldır insan vücudunda yararlı mikroorganizmaların olduğu bilinmektedir (Linares ve ark., 2016). Yeni nesil sekans teknolojisinin (YNS) ortaya çıkması ile birlikte konvansiyonel mikrobiyolojik metotlarla mikroorganizmaların yaklaşık %3-5 kısmının kültüre edilebildiği ortaya çıkmıştır (Tedjo ve ark., 2015).

İnsan mikrobiyal florasını araştırmak için 2007 yılında İnsan Mikrobiyum Projesi (İMP) kurulmuştur. İnsan mikrobiyal florasını tanımlama ve karakterize etme görevini üstlenmiştir. İkinci aşama olarak 2014 yılında bütünleştirici insan mikrobiyum projesi (İMP2) oluşturulmuştur. Mikrobiyomu karakterize etmeye, sağlık ve hastalık durumundaki rollerini araştırmaya odaklanılmıştır. İMP2'deki bu projeler insan sağlığını ve hastalık dinamiklerini izleyen üç çalışmayı içeriyordu. Bu üç çalışma erken doğum, hamilelik, prediyabetli bireyler ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları inceleyen araştırmalardır. Böylece mikrobiyal değişiklikler, karşılıklı etkileşim mekanizmaları hakkında zengin bir veri sağlanmıştır (Jason ve ark., 2019).

2.7. Mikrobiyata Analizi

Genel olarak mikrobiyom verilerini elde etmek için Kültüre dayalı konvansiyonel yöntemler yetersiz kaldığından dolayı günümüzde mikrobiyom analizleri yaygın kullanılmaya başlamıştır (Claesson ve ark., 2017).

Henüz keşfedilmemiş vücudun belli bölgesinde bulunan mikroorganizmalara ulaşmak için örneğin uygun toplanması, işlenmesi, yeni nesil dizileme aşaması ve biyoinformatik aşamaları kapsayan komplike bir disiplin gerekmektedir. Böylece hedeflere ve hastalıklara yönelik analiz imkanı sağlanmış olur (Bharti ve ark., 2021).

Günümüzde mikrobiyom verileri daha çok yeni nesil olan DNA dizilime teknolojileri sayesinde elde edilmektedir. Özellikle omik teknolojilerin yaygınlaşması ile birlikte metagenom yaklaşımlar en çok kullanılan teknoloji olmuştur. DNA dizileme tekniği olarak amplikon dizeleme ve metagenom dizileme olarak iki temel üzerinde şekillenmiştir. Amplikon dizeleme 16S/18S RNA genleri ile Internal Transcribed Spacer (ITS) benzeri bölgeleri dizelerken, metagenom daha çok bir örnekteki tüm DNA materyalini dizelemektedir. Bakteriler için 16S

ribozomol alt ünite geni kullanılırken, fungal mikrobiyatayı keşfetmek için daha çok 18S ribozomal ITS bölgeleri kullanılır (Hoffmann ve ark., 2013).

2.8. Üreme Sisteminde Mikrobiyata

Tarihsel olarak uterusun steril olduğu ve bakteri içermediği düşünülmüştür. Verilerin çoğu vajinal örneklemeye dayanmaktadır. Sağlıklı kadınlarda normal vajinal mikrobiyata genellikle Laktobasil türlerinden oluşmaktadır (Ravel ve ark., 2011).

Yaşa ve hormonal ortama bağlı olarak mikrobiyata değişmektedir. Örneğin, bebeklik döneminde vajinal flora; Streptokok, Stafilokok, Prevotella ve Enterobakteri gibi aerobik ve anaerobik popülasyonlarının bir karışımıdır. Ergenliğin getirdiği östrojene bağlı olarak, glikojenin yükselmesi PH'nın düşmesi sonucunda laktobasil türlerinin hakimiyeti artar (Huang ve ark., 2014).

Vajinal florayı kategorize etmek için beş sınıfa ayrılmıştır (CST'ler). CST-I, CST-II, CST-III ve CST-V'e karşılık gelen *L.cripiatus*, *L.gasseri*, *L.iners* veya *L.jenseni*'nin hakim olduğu vajinal mikrobiyata görülmüştür. Daha küçük oranda ise CST-IV'e karşılık gelen daha düşük lactobasil yüzdesi ve *Aerococcus*, *Atobolium*, *Dialester*, *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Prevotella* ve *Sneathia* anaerob bakterilerin baskınlığı ile karakterize edilen grup gösterilmiştir (Ravel ve ark., 2011).

Üst genital sistemin normal mikrobiyatası çok bilinmemektedir (Romero ve ark., 2004). Bununla birlikte 16S rRNA geninin yeni nesil dizilimini kullanarak yapılan bir çalışmada asemptomatik grup ile fertil gebe olmayan grup karşılaştırılmıştır. Mikrobiyata sonucunda lactobasillus daha çok olmakla birlikte gardnerella, prevotella, atopobium ve sneathia görülmüştür. Kadınların beşte birinde endometriumda tanımlanan mikrobiyatanın vajinal mikrobiyatadan farklı olduğu ortaya çıkmıştır (Moreno ve ark., 2016).

2.9. Üreme Çağındaki Kadınlarda Fizyolojik Endometrial Mikrobiyotaya

Birkaç çalışmada endometrial kavitenin fizyolojik koşullarda fonksiyonel bir mikrobiyataya sahip olduğunu bildirmiştir (Mitchell ve ark., 2015; Moreno ve ark., 2016). Normal vajinal mikrobiyatada, sağlıklı asemptomatik kadınların

endometriumunda laktobasil hakimiyeti vardır. Ancak sağlıklı asemptomatik olan kadınlarda da laktobasil eksikliği olan gruplar tespit edilmiştir. Buda patolojik belirtilerin yokluğunda laktobasil hakimiyetinin baskın olmamasının normal kabul edilebileceğini düşündürmüştür (Ravel ve ark., 2011).

Endometrial ve vajinal örneklerde bulunan bakteri grupları arasındaki benzerlik, endometrial kavitede oluşan mikrobiyomun vajinadan çıkan bakterilerden geldiği hipotezini desteklemektedir. Bununla birlikte uterusu bulunan fizyokimyasal ve biyolojik koşullar endometriumda yaşayan bakteri popülasyonunun vajinadakinden önemli ölçüde farklı olmasına neden olabilir. Bu durumda alt genital sistemde tanımlanan bakterilerden üst genital mikrobiyotayı tahmin etmek yerine, uterusun mikrobiyolojik durumunu doğru bir şekilde teşhis etmek için endometriyumdan örnek almak çok önemlidir (Moreno ve Fransiak, 2017).

2.10. Kronik Endometrit ile Endometrial Mikrobiyota Arasındaki İlişki

Endometrial mikrobiyotanın değişimine neden olan patolojinin en belirgin örneği kronik endometrittir. Kronik endometrit; *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp*, *Mycoplasma* ve *Ureaplasma spp* gibi genital patojenler ve *Saccharomyces cerevisiae* ve *Candida spp* gibi mayalar kronik endometrit etkeni olabilir (Greenwood ve Moran, 1981; Cicinelli ve ark., 2009).

Genel popülasyonda kronik endometrit prevalansının %19 olduğu tahmin edilmektedir (Yoshii ve ark., 2013). İnfertil hastalarda % 45 olduğu tahmin edilmektedir (Kushnir ve ark., 2016).

Kronik endometrit genellikle asemptomatik, TVUSG ile saptanamadığından nadiren şüphelenilir ve teşhis konur. Kronik endometrit teşhisi ofis endometrial örnekleme üzerine CD138 için geleneksel boyama veya immünohistokimya yoluyla plazma hücrelerinin tanımlanmasına dayanmaktadır. Kronik endometrit için bu altın standart tanıya ek olarak güvenilir bir yöntem olarak histeroskopi önermiştir (Bayer-Garner ve ark., 2004; Cicinelli ve ark., 2008).

Kronik endometrit olgularında kültür sonuçlarına bakılarak uygun antibiyogram tedavisi verilip infertilite sonuçlarında olumlu yanıtlar alınan çalışmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte kültür sonuçları için uzun bir süre gerekmesi ve pahalı olması nedeniyle rutinde kullanılmamaktadır (Cicinelli ve ark., 2015).



3. YÖNTEM

Çalışmamızın etik kurul onayı (Sayı:71522473/050.01.04/) Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul’undan 05.03.2020 tarihli imza ile alınmıştır (Ek 7.1). Bu araştırma Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi (SAÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (KAEEK) tarafından etik kurul onayının verilmesinin ardından Nisan 2020-Mayıs 2022 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği tarafından çalışılmıştır. Çalışmaya standart olarak semptomatik istmosel olguları: Anormal uterin kanama, pelvik ağrı, inferilite bulgularının yanında usg bulgusu olan 40 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan yapılacak olan ek araştırma konusunda bilgi aktarılmış, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (Ek 7.2.) okutulmuş, çalışmaya katılmak isteyenlerin onam ve imzaları alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma grubuna katılan tüm hastaların dahil edilme ve dışlanma kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterler aşağıda sıralanmaktadır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Semptomatik istmosel olguları: Anormal uterin kanam, pelvik ağrı, infertilite
- 18-45 yaş arasında, doğum yapmış menstrüel aktivesi devam etmekte olan olması
- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayarak onam vermiş, çalışmayla ilgili anket formlarını doldurmuş takip süreçlerine kesintisiz devam etmiş olması
- En az 6 hafta boyunca herhangi bir antibiyotik, probiyotik ürün, vitamin takviyesi, probiyotik ürün kullanmıyor olması

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Üç ay içerisinde oral kontraseptif kullanımı
- Son 3 ay içerisinde intrauterin inseminasyon(IUI) verilmiş veya IVF tedavisi almış olmak
- Son 1 yıl içerisinde doğum yapmış olmak
- Emzirme döneminde olmak

- Son 6 ay içerisinde abortus, mol gebelik, ektopik gebelik geçirmiş olmak ve bu nedenle endometrial kaviteye herhangi bir girişim yapılmış olması
- Son 6 ay içerisinde endometrial, servikal, endoservikal biyopsi geçirmiş olmak
- Son 6 ay içerisinde abdominal, laparoskopik ve histeroskopik myomektomi geçirmiş olmak

3.1. İstmosel Tanı Koyma Yönetimi

İstmosel diyebilmek için sezeryan skar bölgesinde en az 2 mm ve daha fazla derinlikte bir girintinin olması gerektiği kabul edilmektedir (Osser ve ark., 2010). İstmosel ölçüm standardizasyonu hem hastanın semptomlarının istmosel boyutlarıyla korelasyonu, hem de yapılacak olan tedavilerin etkinliklerinin değerlendirilmesi yönünden ortak bir dil kullanma imkanı sağlayacaktır.

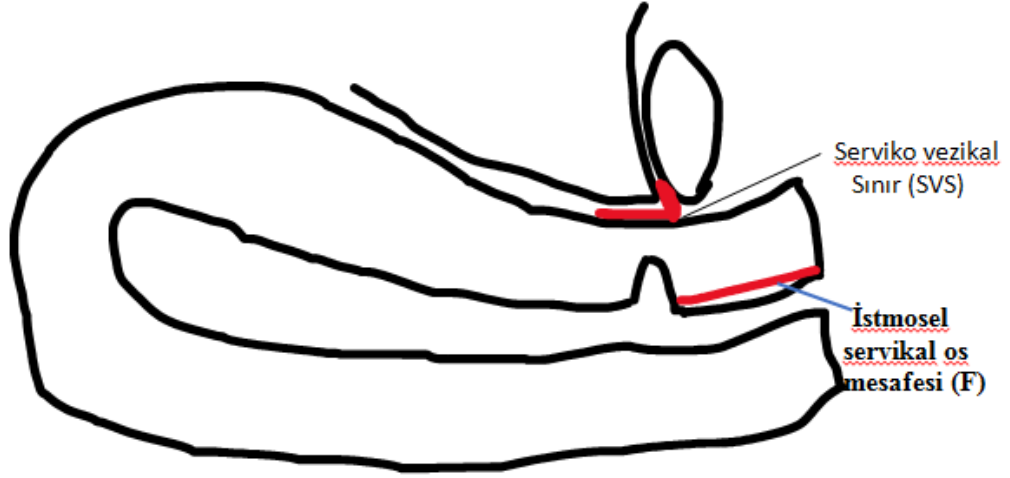
İstmosel ölçüm tekniğinde tercihen menstrüel siklusun ilk 14 günü içinde, menstrüel kanama veya sonrasında lekelenme devam ederken yapılması tercih edilir. TVUSG değerlendirmesi sırasında kavitede bir miktar sıvı bulunması, İstmosel sınırlarının belirlenmesi yönünden yararlı olabilir. Muayene sırasında hastanın idrarına sıkışık olması ya da idrarını tamamen yapmış, mesanenin boş olması istenmez.

İstmosel boyut ölçümleri milimetrik değer cinsinden yapılmaktadır. Longitudinal kesitte istmosel ana gövdesinin ve varsa dallanmalarının boyutları şekil 3.1 ve şekil 3.2’de gösterildiği gibi ölçülmüştür.

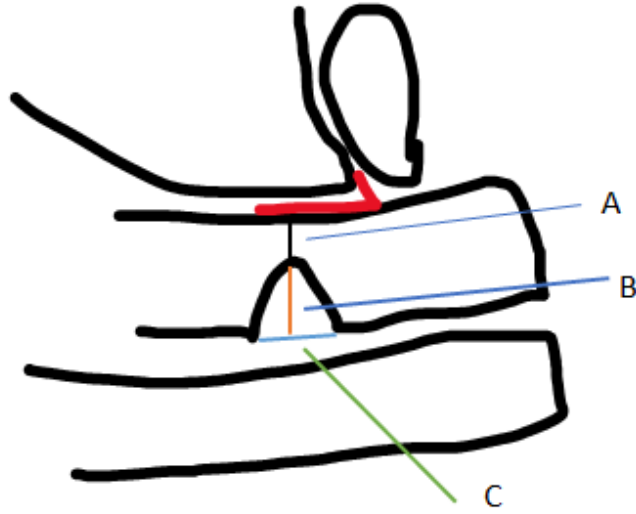
İstmosel ölçümü TVUSG (Toshiba MPU-37BT, 2014, 3-11 mhz) kullanılarak Prof. Dr. Arif Serhan Cevrioğlu tarafından yapılmıştır.

İstmosel ölçüm tekniği; transvajinal probun ön vajinal fornikse yerleştirilmesi sonrasında serviks istmus anterior serozası ile mesane tabanı detrusor kası arasındaki çizgi serviko-vezikal sınır (SVS) olarak şekil 3.1’de gösterildiği gibi isimlendirilir. Gelecekte yapılacak cerrahi girişimleri planlamak yönünden istmosel tavanı ile VVK arasındaki mesafenin (kalan myometrial dokunun), yine istmoselin servikal internal os komşuluğundaki alt sınırı ile dış servikal os arasındaki mesafenin ölçümü de

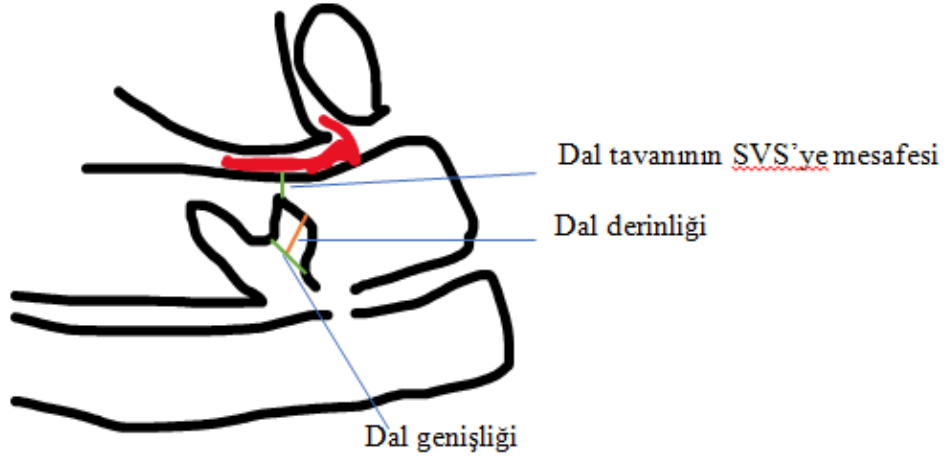
istmosel kapanmasının değerlendirilmesi için şekil 3.1 ve şekil 3.2’de gösterildiği gibi önemli olmaktadır.



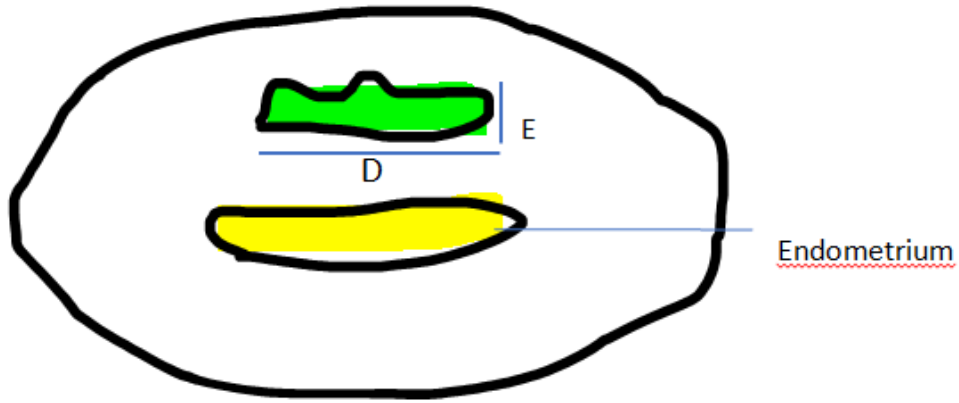
Şekil 3.1. Uterus longitudinal kesitte istmosel sınırları



Şekil 3.2. Uterus longitudinal kesitte istmosel ölçülmesi, A: İstmosel tavanından SVS' a olan mesafedir. İstmosel ile uterus serozası arasındaki mesafedir. B: İstmosel tavanından endoservikal kanala olan uzaklığı temsil etmektedir: İstmosel'in derinliğidir. B istmosel tavanı ile C çizgisi arasındaki mesafedir. C: İstmosel'in endoservikal kanala bakan alt dudakları arasındaki mesafedir: İstmosel taban genişliği.



Şekil 3.3. İstmosel'de dallanma



Şekil 3.4. Endoservikal kanal hizasındaki uterus transvers kesit görüntüsü D: İstmosel'in transvers kesitteki genişliği E: İstmosel'in transvers kesitteki derinliği

Ölçümler: A mesafesi istmosel'in tavanından SVS'a olan mesafedir. A mesafesi aynı zamanda istmosel üzerinde kalan (rezidüel) doku kalınlığı (KDK) ifade eder. B mesafesi istmosel tavanından endoservikal kanala olan uzaklığı temsil etmektedir: İstmoselin derinliğidir. C mesafesi endoservikal kanala komşu istmosel alt

kenarlarının arasındaki düzlemin mesafesidir: istmosel genişliğidir. İstmosel boyutları ölçümü TVUSG probunun servikse hafif dokundurulduğu pozisyonda uterus longitudinal kesitinde servikal kanalın boylu boyunca görüldüğü düzlemde şekil 3.1, şekil 3.2, şekil 3.3 ve şekil 3.4’de gösterildiği gibi yapılır. Dallanmış, komplike bir istmosel varsa ana istmosel ölçümleri kaydedildikten sonra, ölçüm formuna çizilen şekil üzerinde dallanma yapısı çizilerek istmosel dallarının boyutları ve SVS’ a olan uzaklığı ayrıca Şekil 3.3 de gösterildiği gibi kaydedilir.

Longitudinal plandan transvers ölçüm planına geçmeden önce, istmosel’in servikal internal os komşuluğundaki alt sınırıyla dış servikal os arasındaki uzunluk ölçülür. Bu ölçüm istmosel taban alt ucu-servikal eksternal os mesafesi (F) olarak şekil 3.1’de görüldüğü gibi kaydedilir. İstmosel-servikal os mesafesi ölçümünü takiben vaginal prob istmosel ölçüldüğü düzlem korunarak transvers plana çevrilir. İstmosel kesesinin transvers ölçüm değerlendirmesinde, istmosel transvers kesitteki genişliği D ölçüm değeri olarak kaydedilir. İstmosel transvers kesitteki derinliği ise E ölçüm değeri olarak şekil 3.4’de olduğu gibi kaydedilir. Transvers planda istmosel ölçümünü yapmak için, longitudinal akstaki görüntü alanının üzerindeyken, probun transvers aksa çevrilmesiyle hedeflenen görüntü alanına kolayca ulaşılabilir. Bu esnada uterin korpusla, serviks arasındaki alt segment görüntüsü proba taranarak, istmosel transvers ölçüm planındaki en geniş çaplarına ulaşılır.

İstmosel ölçümünde Doppler kullanımı standart olmamakla birlikte, uterin arter ve ven varlığını görmek istmoplasty sırasında cerrahi sınırında arter varlığı yönünden bilinçli kullanım faydalı olabilir.

Salin infüzyon sonohisterografisi (SIS), isthmoselin tanımlanması için daha duyarlı ve özgüdür (Thurmond ve ark., 1999). İstmosel alanı kontrast maddesi ile dolduğu için istmosel alanını daha detaylı gösterir. Ancak TVUSG ile karşılaştırdığında basınç etkisiyle 1-2 mm daha büyük ölçekbilir (Osser ve ark., 2010).İstmosel değerlendirmesinde Saline infüzyon sonografi (SIS) kullanımı standart değildir. Endometrial kavitede, özellikle niş alanında bir miktar sıvı varsa, SİS yapılmasına gerek yoktur. Bu nedenlerle istmosel değerlendirmesini endometrial kavitede bir miktar sıvının olduğu menstrüel siklus döneminde yapmayı tercih ediyoruz.

3.2. İstmosel Hasta Takibinde Kullanılan Parametreler

3.2.1. Veri formu

Tüm hastalardan anamnezleri alındı. İstmosel olgularında çalışma, araştırması, veri toplama formu oluşturuldu (Ek 7.3). Bütün hastalara bu form sistematik bir şekilde dolduruldu. Yaş, boy, kilo gibi demografik bilgileri, adet düzeni, pelvik ağrı, infertilite, disparoni, dismenore şikayetleri sorgulandı. Ameliyat öncesi ultrasonografi yapıldı. Uterus, overler ve istmosel alanı yukarıdaki Şekil 3.1, şekil 3.2, şekil 3.3 ve şekil 3.4 materyal medoloji kısmında belirtildiği gibi ölçülüp kaydedildi. Jinekolojik semptom sorgulaması ve istmosel alanı ölçümleri 3. ve 6. aylarda tekrar muayene edilerek sorgulandı. Jinekolojik şikayetlerde ve istmosel alanında oluşan değişimler kaydedildi.

3.2.2. Kanamanın değerlendirilmesi

Anormal uterin kanamanın türü; kanama uzaması, postmenstrüel lekenlenme, postmenstrüel kanama, hipermenore, ara kanama semptom sorgulaması yapıldı. Semptomu olan hastalarda gün ve pet sayısı not alındı. Bu sorgulama ameliyat öncesi, postop 3.ay ve postop 6.ay olacak şekilde sorgulandı.

Menstrüel kanama şeklinin ve kaybedilen kan miktarının laboratuvar ortamında tespitinin mümkün olmaması nedeniyle ucuz, pratik olup, doğruluk payının yüksek olan Higham ve arkadaşlarının geliştirdiği Piktoryal kan kabı değerlendirme tablosu (PBAC) Türkçeleştirilerek şekil 3.5’de olduğu gibi kullanıldı. Bu formu hastalara nasıl kullanacağı eğitim verilerek gösterildi. Anlayıp anlamadığını öğrenmek için kanama takibini işaretlemesi istenip kontrolü sağlandı. Pet kullanan hastalara kanamanın miktarına göre Şekil 3.5’de görüldüğü gibi puanlama yapıldı. Cut-off değer 100 puan olarak kabul edildi. Menorajinin saptanmasında bu puan ve üzerindeki değerlerin sensitivitesi %86 ve spesifitesi %81 olarak bulunmuştur (Higham ve ark., 1990).



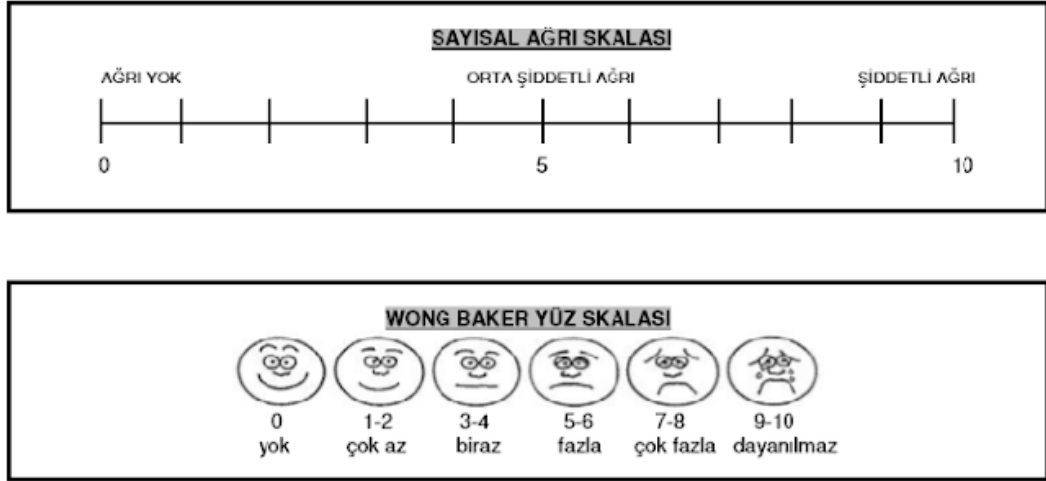
ADET KANAMA MİKTARINI BELİRLEME FORMU

HASTANIN ADI SOYADI:		TOPLAM PUAN:							
ADETİN BAŞLADIĞI TARİH:									
ADET GÜNLERİ									
PET	PUAN	1.GÜN	2.GÜN	3.GÜN	4.GÜN	5.GÜN	6.GÜN	7.GÜN	8.GÜN
	1								
	5								
	20								
Peteki pıhtı 10 karışık büyüklüğünde	1								
Peteki pıhtı 1 lira büyüklüğünde	5								
Petten kanun damlaması	5								
TAMPON		1.GÜN	2.GÜN	3.GÜN	4.GÜN	5.GÜN	6.GÜN	7.GÜN	8.GÜN
	1								
	5								
	10								
Tamponda pıhtı varlığı	1								
Tampondan kanun damlaması	5								

Şekil 3.5. Piktoryal kan kaybı değerlendirme tablosu Türkçeleştirilerek kullanılmıştır

3.2.3. Ağrının değerlendirilmesi

Hastaların ameliyat öncesi ağrı şiddetinin belirlenmesi ve tedavi sonrasında takiplerinin yapılabilmesi için Wong Baker yüz ağrı değerlendirme ölçeği, sayısal ağrı skalası ameliyat öncesi ve ameliyat olduktan sonra 3.ay ile 6.ay da sorgulanarak Şekil 3.6’da görüldüğü gibi doldurulmuştur. Burada 5 puan ve üzeri puan olanlar kronik pelvik ağrı var olarak kabul edilmiştir.



Şekil 3.6. Sayısal ağrı skalası ve Wong Baker ölççeği

3.3. İstmosel’de Histeroskopik Cerrahi Tekniğimiz

Genel anestezi altında dorsolitomi pozisyonda, aseptik şartlar altında spekulum takıldıktan sonra %0,9 serum fizyolojik ile vajinal lavaj yapıp, steril inseminasyon kateteri (IUI) katateri ile endoservikal kanaldan endometrial kaviteye girilip, kavite 2 cc steril serum fizyolojik ile irrike edilip, aspire edilen endometrial irrigasyon solüsyonu steril kapaklı tüpe konularak, yarım saat içerisinde laboratuvara ulaştırıldı. Ardından serviks tek dişli ile tutulup traksiyona alındıktan sonra, servikal kanal 8 numaraya kadar hegar bujileri ile dilate edildi. Operatif histeroskopi (Olympus winter 4 mm 30°, Almanya) kaviteye yerleştirildikten sonra endometrial kavite sf distansiyon media ile distandü edildi. Endometrial kavite distansiyon basıncı manşonlu manometrik sistem (VBM Ref 52-08-300, Almanya) yardımıyla 100 mm hg’ya ayarlandı. Endometrial kavite eksplorasyonu takiben bipolar loop elektrod yardımıyla, istmosel kesesinin eksternal servikal os’a doğru olan proksimal bölümü ekstarnal osa doğru rezeke edildi: Ark açıldı. Takiben istmosel kese tabanındaki mukoza 40 watt gücündeki elektrikselsel enerji ile bipolar loop koter ucu mukozaya dokundurularak ablate edildi. Ardından no:8 karmen kanül ile kavite aspirasyonu yapılarak alınan örnek patolojik incelemeye gönderildi. Servikal kanama kontrolü sonrası işleme son verildi.

3.4. İstmosel Hastalarında Endometrial Mikrobiyata Örneği Alımı ve Saklanması

Semptomatik istmosel olgularında histeroskopi başlamadan önce rutin olarak yapılması gereken endometrial kültür örnekleme yapılmıştır. Ameliyat ortamında steril şartlar altında vajinal lavaj yapılmadan spekulum takılıp endometrial kaviteden steril IUI katateri ile 2 ml flush mayi alınıp, steril kaba konulup en geç yarım saat içerisinde mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırılmıştır. Mikrobiyoloji laboratuvarına gelen örneklerin hızlıca kanlı ve EMB agar besiyerine ekimi yapılmıştır. Eş zamanlı olarak örnekler dondurulup -80 derecede saklamaya alınmıştır. 3 ay sonra kontrol ultrasonografi muayenesi ve semptom sorgulaması sonrasında kontrol kültür alınması için aynı işlemler tekrar uygulanmıştır. Kültür için ekim yapılan plaklar 35-37 °C’de 16-18 saat inkübasyon sonrası değerlendirilmiştir. Gereken örneklerde inkübasyon süresi 48 saate uzatılmıştır. Üreyen bakteri ve mayaların identifikasyonu kütle spektrometrisi yöntemi ile (VITEK MS, Biomerieux, Fransa) yapılmıştır. Antibiyotik-antifungal duyarlılık testleri VITEK 2 otomatize sistemi (Biomereux, Fransa) ile yapıldı.

3.5. Endometrial Mikrobiyata Örneği Nükleik Asit (DNA) İzolasyonu

Üretici firmanın tavsiyesi doğrultusunda, genomik DNA Qiaamp[®] Fast DNA Stool Mini kit (QIAGEN, Almanya) aracılığıyla endometrial kültür örneklerinden izole edilmiştir.

3.6. Endometrial Mikrobiyata Örneği 16S rRNA Sekans

PCR Proof Reading DNA Polymerase 2x Reaction Mix ve her bir primerden 200 nm, dizi analizi için kütüphane hazırlık yapılmaya başlamadan önce yapılmıştır. PCR cihazında şu sıcaklık döngüsü programı uygulanmıştır. 95 derecede 3 dakika; 25 döngü 95 derece yarım dakika, 55 derecede yarım dakika ve 72 derecede 1.5 dakika daha sonra 72 derecede 5 dakika yapılarak döngü tamamlanmıştır. Amplifikasyon da toplanan total nükleik asit sayısı florometrik yoldan (Qubit 3, ThermoFisher, ABD) ile hesaplanmıştır. Amfikasyon’da toplanan nükleik asitler daha sonra agaroz jelde

ilerletilerek boyutu (~1450 bp) onaylanmış ve PCR Product Purification Kit aracılığıyla safkaştırılmıştır.

Öncesinde tanımladığımız iş akışı 16S rRNA hedefli metagenomik analiz için uygulanmıştır (Cusco vd. 2018). Amplikon kütüphanelerinin yapılması için kullanılacak primer çifti 16S rRNA genini içine alan ortalama 1400 bp'lik bir bölgeyi hedeflemektedir (Zeng vd., 2013; Klindworth vd., 2013). Hedef spesifik primer çiftlerinin 5' ucuna, elde edilen kütüphanenin Oxford Nanopore Technologies Nanopore barkod DNA dizileri eklenmiştir. 16S rRNA'ya özgü hedef spesifik primer - konnektör sekansları; forvard primer için TTTCTGTTGGTGCTGATATTGC-AGRGTTTGATYHTGGCTCAG - 3' ve revers primer için 5'-ACTTGCCGTGTCGCTCTATCTTC - TACCTTGTTAYGACTT - 3' şeklindedir. Amplikon kütüphanesi oluşturulması amacıyla ligasyon dizeleme kiti 1D (SQK-LSK108; Oxford Nanopore Technologies) ve amplikon kütüphanesi MinION cihazına (Oxford Nanopore Technologies, İngiltere) yüklenmiştir. Cihaza 1–1.5 µg DNA içeriğine sahip 45 µl barkodlanmış DNA karışımı ve pozitif kontrol olarak 5 µl lambda faj DNA'sı yüklenmiştir. DNA uç tamiri ve dA eklenmesi için NEBNext End Repair/dA-tailing Module (New England Biolabs) kitinden yararlanılmıştır. Saflaştırma için Agencourt AMPure XP beads (Beckman Coulter) kitinden yararlanılmıştır.

Adaptör ligasyonu basamağı için total olarak 0.2 pmol uçları oluşturulmuş DNA 50 µl Blunt/TA ligase master mix (New England Biolabs) karışımının içerisine eklenmiş ve 20 µl adaptör karışımı eklenerek oda ısısında 10 dakika inkübasyon yapmak için bırakılmıştır. DNA kütüphanesinin oluşması için son saflaştırma işlemi Adapter Bead Binding buffer (provided in the SQK-LSK108 kit) ve 0.5X Agencourt AMPure XP beads (Beckman Coulter) kitlerinden yararlanılarak bitirilmiştir.

Dizileme karışımı (14 µl DNA kütüphanesi), Loading beads (25.5 µl) ve Running Buffer karışımı (35.5 µl) ile birlikte karıştırılır. Kullanılacak R9.4 akış hücresi priming olacak şekilde yüklemeye uygun hale getirilmiş ve akış hücresinin örnek yükleme alanına oluşturulan dizileme karışımı aktarılmıştır.

MinION™ kontrol yazılımı, MinKNOW™ versiyon 0.46.1.9 (R9.4) yararlanılarak 2 günlük (R9.4) bir dizileme protokolü uygulanmıştır. Okuma dataları, 1.2.2 rev 1.5 iş akışı ve Metrichor™ agent (versiyon 0.16.37960) yazılımı kullanılarak elde edilmiştir.

Dizileme tamamladıktan sonra, fast5 formatında elde edilen veriler guppy v3.1.5 yazılımı yardımıyla fastq formatına dönüştürülmüştür (base-calling ve de-multiplexing). Daha sonra barkod ve adaptör sekansları Porechop v0.2.3 yazılımı yardımıyla temizlenmiş, aynı zamanda dizilerin her iki uç kısmından 45 baz yok edilerek evrensel primer ve etiketler de silinmiştir. Dizilerin temizlendikten sonra 1350-1550 bp mesafesindeki okumalar alınarak filtrelenmiş ve diğer kalan okumalar analizden çıkarılmıştır.

Temizlenmiş okumalar mothur v.1.39.5 platformu kullanılarak özelleştirilmiş iş akışı ile analize tabi tutulmuştur. Sekanslar kimerik yapılardan arındırılmış, hızlanmış, benzerlik matrisi ile aralarındaki mesafeler ölçülerek %99'dan daha fazla benzerlik gösteren okumalar kümelenerek OTU'lar oluşturulmuştur. Oluşturulan OTU'lar RDP 16S rRNA veri tabanına göre karşılaştırılarak taksonomik anotasyonları gerçekleştirilmiş ve aynı cins olarak tespit edilen OTU'lar ilişkilendirilerek istatistiksel sonuçlar elde edilmiştir. OTU'ların eşleştiği organizmalara, bunların kantitatif değerlerine ve örneklerle ait metadata verilerine göre grafikler Minitab ve R programları kullanılarak çeşitli istatistiksel analizler ile oluşturulmuştur.

3.7. Verilerin İstatistiksel Analizi

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) ve medyan (minimum-maksimum) değerleri ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Tekrarlı ölçümler değerlendirilirken ölçümsel veri için Friedman analizi, Kategorik veriler için ise Cochran's Q testi yapılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.8. Mikrobiyata Örneğinin Biyoinformatik ve İstatiksel Analizi

İlk etapta 16S dizilimi, Oxford Nanopore Teknolojisinden yararlanılarak MinION™ (Oxford Nanopore Technologies, Cat. # MIN-101B, İngiltere) cihazında oluşturuldu.

Daha sonra kütüphane hazırlığına başlanmıştır. Dizileme yapmak için adaptörlerin bağlı kaldığı bir DNA parçalarından oluşan havuz yapılmalıdır. 16S Barkodlama Kiti 1-24 (SQK-16S024) aracılığıyla, oluşan cins analizini yapmak için multipleks numuneler araştırılabilir. LongAmp Hot Start Taq 2X Master Mix (NEB, M0533S) kullanıldı, daha sonra numune olan tüplere 16S spesifik barkoddan oluşan primerler eklendi. Ardından, her örneği çoğaltmak amacıyla PCR işlemi uygulandı. 95 °C'de 1 dakika süre beklenerek ilk denatürasyon işlemi oluşturuldu. Ardından 95 °C'de 20 saniye 25 kez tekrar edilerek denatürasyon ve 55°C'de yarım dakika 25 kez tekrarlanarak birleştirilme yapıldı. Uzatma olayı, 65 °C'de 120 saniye 25 kez tekrarlanarak ve 65°C'de 5 dakika süre sonunda son bir uzatma olayı uygulanmış oldu.

PCR aşamasından sonra tekrar saflaştırma amacıyla Agencourt AMPure XP boncukları ile beraber Rapid Adapter (RAP) uygulandı. Daha sonra, bütün barkodlu kütüphaneler bir araya getirilerek hedeflenen konsantrasyon oluşturuldu. MinION akış hücresine yüklemenin sağlanması için oluşturulan kütüphaneden yararlanıldı. Kütüphane, yüklenmeye uygun hale gelene kadar buz ile birlikte korundu.

Örnekleri analiz yapmak için Flow Cell uygulama Kitinden (EXP-FLP002) yararlanıldı. 11 µl DNA örneği 25.5 µl Loading Beads (LB) ile birlikte 34 µl Sekanslama Tamponu (SQB) ile birleştirildi. Uygulanılacak R9.4 akış hücresi oluşturuldu ve numunelerin yüklemeye uygun duruma gelmesi sağlandı. Oluşan dizileme karışımı, akış hücresinin örnek yükleme tarafına gönderildi.

MinION™ kontrol yazılımı, 2 günlük sekanslama protokolü (R9.4), MinKNOW™ sürümünden 21.11.8 yararlanılarak oluşturuldu.

Dizileme tamamlanınca, fast5 formatında sonuçlanan veriler guppy v6.0.1 yazılımından faydalanılarak fastq formatına dönüştürülmüştür (base-calling, de-multiplexing, barkod, primer ve adaptör sekansları temizlenmesi). Dizilerin

temizlenmesi bittikten sonra boyutu 1000-2000 bp dışında kalan okumalar ve kalitesi zayıf okumalar ayrıştırılmış ve analizden geri çekilmiştir (Wick ve ark., 2019).

Python programlama dili sayesinde temizlenmiş okumalar spesifikleştirilmiş iş akışı ile analizden geçirilmiştir.

Sekanslar analize uygun olacak şekilde kalite basamaklarını aştıktan sonra NCBI veritabanı üzerinden, 16s rRNA için özelleştirilmiş lokal dizileme analizi ile taksonomik klasifikasyon uygulanarak, eşleştirmeler yüksek olasılıklı organizmalar aracılığıyla sağlanır (Sayers ve ark., 2022). Bu eşleştirmelerin benzerlik oranı ve kalite kontrolleri eşleşmede belirgin benzerliğe sahip atamalar takson bilgisi olarak kayıt altına alınır.

Taksonlar ile birlikte istatistiksel sonuçlar tamamlanınca diğer kalan veri sonuçları için post analiz relative abundance değerleri hesaplanır. Organizmaların genomları ve relative abundance ile birlikte Qiime ve BIOM veri dosya formatları aracılığı ile filogenetik veri analizleri, alpha & beta çeşitlilik veri analizleri, lineer diskriminant analizi etki büyüklüğü (Lefse), ile birlikte Krona, benzerlik matris ısı haritaları (heatmap) ve bunlar için istatistik test veri sonuçları (p-value) analizleri tümüyle üretilip raporda detaylı sunulur (Bolyen ve ark., 2019; Daniel ve ark., 2012; Ondov ve ark., 2011; Segata ve ark., 2011).

Beta çeşitlilik veri analizindeki ana hedef örneklerin birbirleri içinde ve içinde oldukları gruplara göre diğer gruplar ile kıyaslayarak gruplar veya örnekler arası özellikle yapısal durumu tespit etmektir. Bu nedenle genel anlamda örneklerin ait oldukları organizmalar ile de kıyaslanması amaçlanıp PCoA veri analizleri yani özel temel koordinat analizi sağlanmıştır. PCoA veri analizleri PCA veri analizlerinden ayrı olarak örneklerde var olan organizmaların kendi arasındaki uzaklıklar hesaba katılması sağlanmıştır.

Alfa çeşitlilik veri analizi, örneğin ekosistemde kendi bölgesindeki türlerin içinde bulunduğu durumu ortaya çıkaran analizlere denilen genel addır. Alfa çeşitlilik veri analizinde örneklerin ait oldukları organizmalara göre Shannon, Simpson, Chao1 gibi veri analiz yöntemleri uygulanarak mikrobiyom dağılımı ortaya çıkarılmaktadır. Bu

dağılım ortaya çıkarılırken gruplara ait örnekler ile birlikte çokluk oranları yani abundance ları da gösterilmesi sağlanmıştır.

Aynı zamanda örneklerin içinde bulukdukları gruplarda bu veri analizin farklı ayağını oluşturmaktadır. Çalışmamızda Weighted-unifrac ve Bray-curtis analizleri ile birlikte PCoA veri analizleri uygulanmıştır. Bray-Curtis PCoA veri analizi örneklerdeki organizmaların miktar yüzdesi dikkate alarak ortak alandaki organizmaların bulunma hesabına göre şekillenen bir istatistik uygulayarak oluşturulmaktadır. Ayrıca Weighted-unifrac ise örneklerin içerisinde bulunduğu organizmalara ait filogenetik ağaç oluşturmak için organizmaların bulunma miktar yüzdesi, genomların sekansları ve uzaklık hesabı birlikte analiz edilir.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Veri Sonuçlarına Göre Bulgular

Çalışmaya yaş ortalaması $34,3\pm4,7$ (26-44) olan toplam 40 kadın dahil edilmiştir. Hastaların BMI ortalaması $25,2\pm3,9$ (15,4-34,6) olarak tablo 4.1 de görüldüğü gibi bulunmuştur.

Kadınların 34'ü (%85) ev hanımı iken 6'sı (%15) diğer meslek grubunda görülmüştür.

Tablo 4.1. Hastaların yaş ve antropometrik özellikleri

	Ort $\pm$ SS	Ortanca (min-maks)
Yaş	$34,3\pm4,7$	34,0 (26,0-44,0)
Boy	$163,3\pm5,5$	163,0 (152,0-173,0)
Kilo	$67,1\pm9,3$	68,5 (42,0-85,0)
BMI	$25,2\pm3,9$	25,0 (15,4-34,6)

Kadınların gravida ortalaması $2,50\pm1,32$ olarak, parite ortalaması $1,97\pm,86$ olarak, abortus ortalaması $,48\pm,91$ olarak, yaşayan ortalaması $1,92\pm,80$ olarak, sezaryen sayısı ortalaması $1,75\pm,78$ olarak bulunmuş ve ortalama $7,23\pm4,70$ yıl önce sezaryen oldukları tablo 4.2'de görüldüğü gibi bulunmuştur. Kadınların sadece 2'sinde (%5) ektopik gebelik görülmüştür.

Tablo 4.2. Hastaların gebelikle ilgili özellikleri

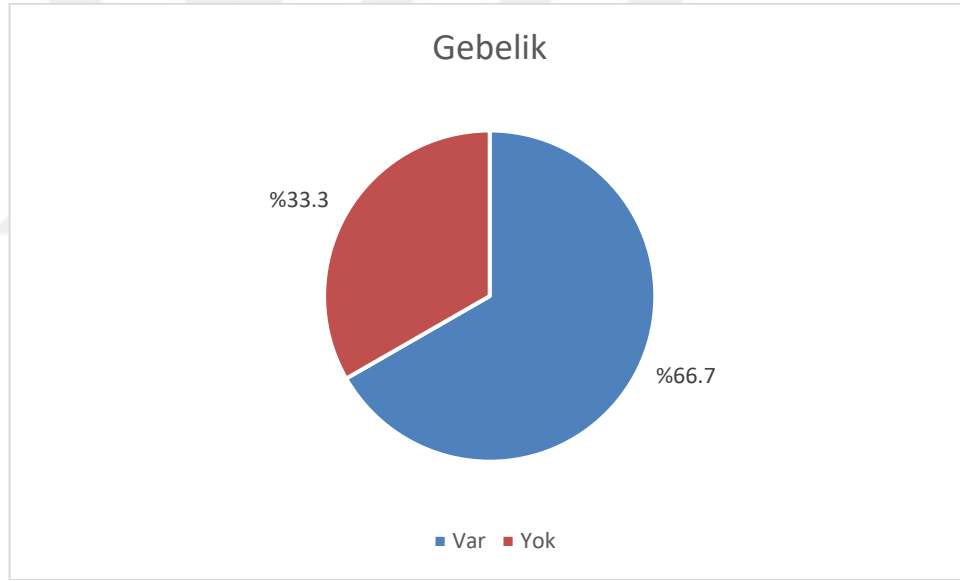
	Ort $\pm$ SS	Ortanca (min-maks)
Gravida	$2,50\pm1,32$	2,00 (1,00-7,00)
Parite	$1,97\pm,86$	2,00 (1,00-4,00)
Abortus	$,48\pm,91$	,00 (,00-4,00)
Yaşayan	$1,92\pm,80$	2,00 (1,00-3,00)
Sezaryen sayısı	$1,75\pm,78$	2,00 (1,00-3,00)
Sezaryen yılı	$7,23\pm4,70$	5,00 (2,00-21,00)

Çalışmaya dahil edilen hastalar tablo 4.3'de görüldüğü gibi 36'sı (%90) anormal uterin kanama, 18'i (%45) sekonder infertilite ve 20'si (%50) kronik pelvik ağrı nedeni ile başvuru yapmıştır

Tablo 4.3. Hastaların başvuru nedenleri

		Sayı	%
Anormal uterin kanama	Var	36	90,0
	Yok	4	10,0
Sekonder infertilite	Var	18	45,0
	Yok	22	55,0
Kronik pelvik ağrı	Var	20	50,0
	Yok	20	10,0

Sekonder infertilite nedeni ile başvuran şekil 4.1’de görüldüğü gibi 18 kadının 12’sinde istmosel cerrahisi sonrası ilk 12-16 ay içerisinde (%66,7) gebelik görülmüş iken 6’sında (%33,3) gebelik görülmemiştir.



Şekil 4.1. Sekonder infertilite nedeni ile başvuranlarda istmosel cerrahisi sonrası ilk 12-16 ay içerisinde gebelik görülme durumu

Çalışmaya dahil edilen hastalar tablo 4.4’de görüldüğü gibi 37’sinin (%92,5) histeroskopisinde kronik endometritle uyumlu bulgular saptandı. 6 olguda (%15) ek patolojiler saptandı. Bu patolojiler sırasıyla endometrial polip (6 olgu, %15), myom (3 olgu, %7,5) ve adenomyozis (1 olgu, %2,5) şeklindedir.

Tablo 4.4. Histeroskopi bulguları

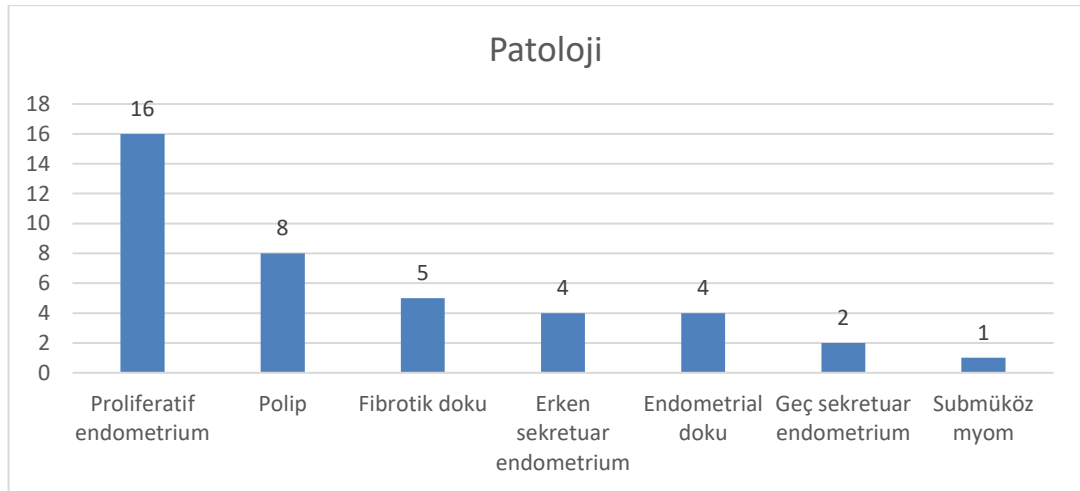
		Sayı	%
Endometrit	Var	37	92,5
	Yok	3	7,5
Ek patoloji	Var	10	25,0
	Endometrial polip	6	15,0
	Myom	3	7,5
	Adenomyozis	1	2,5
	Yok	30	75,0

Hastaların 37'sinde (%92,5) isthmus anterior, 3'ünde (%7,5) isthmus posteriorda idi. Hastaların HS istmosel derinliği ve genişliği Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların HS istmosel ile ilgili özellikleri

		Sayı	%
HS istmosel lokalizasyonu	İsthmus anterior	37	92,5
	İsthmus posterior	3	7,5
HS istmosel derinliği (cm), Ort±SS		1,93±,87	2,00 (,50-5,50)
HS istmosel genişliği (cm), Ort±SS		2,68±1,61	2,50 (1,50-12,00)

Histeroskopi bitiminde karmen kanül aspirasyonu ile alınan endometrial örneklerin patolojik incelenmesinde 16 olguda (%40) Proliferatif endometrium, 8 olguda (%20) polip, 5 olguda (%12,5) fibrotik doku, 4 olguda (%10) Erken sekretuar endometrium, 4 olguda (%10) Endometrial doku, 2 olguda (%5) Geç sekretuar endometrium ve 1 olguda (%2,5) Submüköz myom olduğu şekil 4.2'de belirtildiği gibi görülmüştür.



Şekil 4.2. Hastaların patoloji sonuçları

Kronik pelvik ağrı şikayeti olan kadınlara yönelik isthmoplasty önce ve sonrasında sorgulanan VAS skorları tablo 4.6’da görüldüğü gibi incelendiğinde Preop, 3. ay ve 6. ay arasında ölçülen VAS skoru açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$) ve VAS skoru zamanla düşmüştür. Bu farklılık preop VAS skoru ile 3. ay VAS skoru ve preop VAS skoru ile 6. ay VAS skoru arasındaki farktan kaynaklanmıştır.

Menstrüel kanama takip formuyla yapılan kanama şiddeti puanı (pictoral bleeding index) karşılaştırması yönünden Preop, 3. Ay ve 6. Ay arasında ölçülen piktoriyal indeks açısından anlamlı farklılık tablo 4.6’da olduğu gibi görülmüştür ($p<0,001$) ve piktoriyal indeks zamanla azalmıştır. Bu farklılık tüm ölçümler arasındaki farktan kaynaklanmıştır.

Tablo 4.6. VAS skoru ve pictoral bleeding index’in zamana göre değişimi

	Preop Ort±SS Ortanca (min-maks)	3. ay Ort±SS Ortanca (min-maks)	6. ay Ort±SS Ortanca (min-maks)	p*
VAS	5,33±2,54 ^a 6,00 (,00-9,00)	2,44±2,39 ^b 2,00 (,00-7,00)	1,08±1,97 ^b ,00 (,00-6,00)	<0,001
Piktoriyal indeks	151,45±59,78 ^a 145,50 (67,00-264,00)	85,52±22,96 ^b 81,00 (59,00-161,00)	68,93±11,65 ^c 68,50 (51,00-111,00)	<0,001

*Friedman analizi yapılmıştır. ^{a,b,c} Farklılığın kaynaklandığı grup

Preop, 3. ay ve 6. ay arasında ölçülen metroraji varlığı, ara kanama varlığı, dismenore varlığı ve disparoni varlığı açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$) ve zamanla düşmüştür. Bu farklılık preop ile 3. ay ve preop ile 6. ay arasındaki farktan kaynaklanmıştır.

Preop, 3. ay ve 6. ay arasında menstrüel kanama süresi (defibrine taze kırmızı adet kanamasının olduğu süre), postmenstrüel lekelenme süresi (aktif menstrüel kanama bitiminden sonra başlayan, istmosel olguları için tipik olan vişne çürüğü, kahverengi lekenlenme süresi) varlığı açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$) ve zamanla tablo 4.7’de görüldüğü gibi azalmıştır. Bu farklılık tüm zamanlar arasındaki farktan kaynaklanmıştır

Tablo 4.7. Kanama ve ağrı ile alakalı özelliklerin zamana göre değişimi

	Preop Sayı (%)	3. ay Sayı (%)	6. ay Sayı (%)	p*
Menstrüel kanama süresi	31 (77,5) ^a	16 (40,0) ^b	3 (7,5) ^c	<0,001
Postmenstrüel lekelenme	32 (80,0) ^a	20 (50,0) ^b	5 (12,5) ^c	<0,001
Dismenore	25 (62,5) ^a	7 (17,9) ^b	3 (7,5) ^b	<0,001
Disparoni	20 (50,0) ^a	1 (2,6) ^b	0 (0) ^b	<0,001

*Cochran's Q testi yapılmıştır. ^{a,b,c} Farklılığın kaynaklandığı grup

TVUSG ile Preop, postop 3. ay ve 6. ay muayeneleri sırasında ölçülen residüel myometrial kalınlık, istmosel derinliği, istmosel genişliği, transvers kesitte istmosel genişliği, transvers kesitte istmosel derinliği ve alan açısından anlamlı farklılık görülmüştür (p<0,001) ve zamanla tablo 4.8'de gösterildiği gibi azalmıştır. Bu farklılık residüel myometrial kalınlık için 6. Ay ile preop ve 3. Ay arasındaki farktan diğer parametreler için ise tüm zamanlar arasındaki farktan kaynaklanmıştır.

Tablo 4.8. USG ölçümlerinin zamana göre değişimi

	Preop Ort±SS Ortanca (min-maks)	3. ay Ort±SS Ortanca (min-maks)	6. ay Ort±SS Ortanca (min-maks)	p*
Rezidüel myometrial doku (A)	5,68±2,84 ^a 4,90 (1,40-13,90)	5,82±2,29 ^a 5,55 (2,40-10,40)	8,68±2,95 ^b 8,45 (4,00-17,00)	<0,001
İstmosel derinliği (B)	6,92±2,65 ^a 6,40 (3,40-18,00)	3,98±1,54 ^b 3,80 (,00-7,10)	1,85±1,95 ^c 2,10 (,00-6,20)	<0,001
İstmosel genişliği (C)	8,43±3,84 ^a 7,55 (2,80-16,70)	4,87±2,32 ^b 4,50 (,00-10,00)	2,28±2,43 ^c 2,50 (,00-7,80)	<0,001
Transvers kesitte İstmosel genişliği (D)	11,30±6,18 ^a 10,00 (,00-33,00)	6,29±5,11 ^b 5,20 (,00-31,00)	2,69±3,47 ^c ,00 (,00-13,30)	<0,001
Transvers kesitte İstmosel derinliği (E)	5,25±3,06 ^a 4,10 (,00-15,80)	3,28±1,91 ^b 3,00 (,00-9,00)	1,51±1,84 ^c ,00 (,00-6,10)	<0,001
İstmosel -servikal os mesafesi (F)	23,20±3,89 ^a 22,00 (17,00-34,00)	29,28±4,59 ^b 28,50 (22,00-39,00)	33,05±6,92 ^c 34,00 (,00-45,00)	<0,001
İstmosel Alan	29,76±21,86 ^a 21,59 (8,50-123,30)	10,72±7,93 ^b 8,83 (,00-33,50)	4,08±4,57 ^c 3,80 (,00-15,81)	<0,001

*Friedman analizi yapılmıştır. ^{a,b,c} Farklılığın kaynaklandığı grup

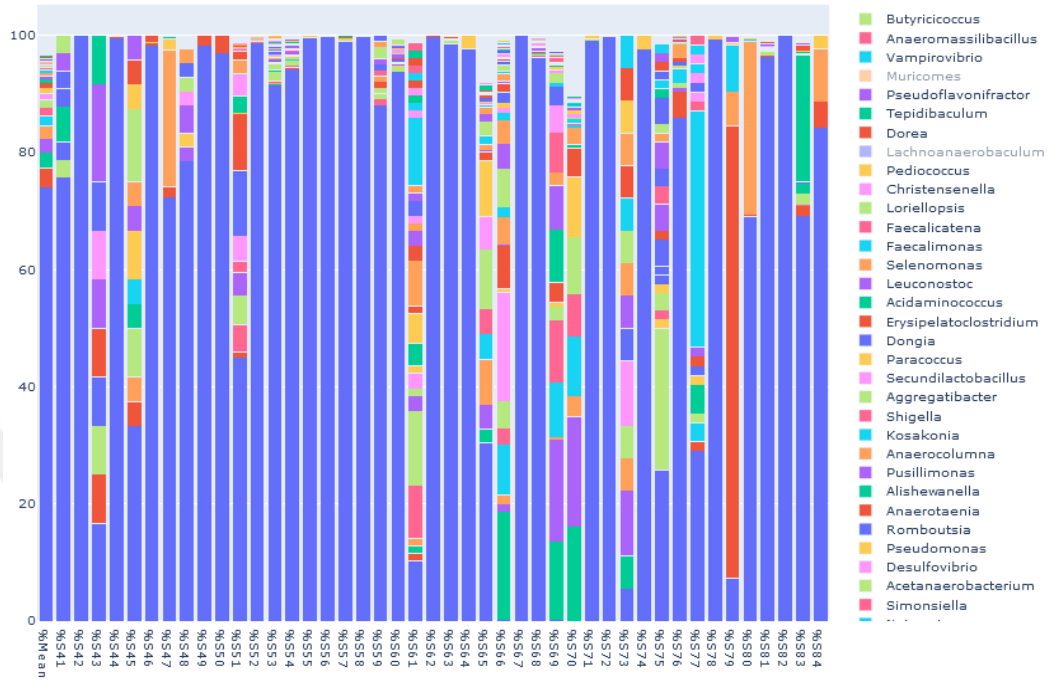
4.2. Endometrial Kavite Örneğinin Geleneksel Mikrobiyolojik Analizleri

Çalışmaya kapsamındaki 40 hastanın uterin kavitesinden alınan lavaj solüsyonu örneklerine mikrobiyolojik kültür uygulanmıştır. Kanlı ve EMB besiyerine ekilen uterin lavaj solüsyonu 18-24 saatlik inkübasyon sonrasında değerlendirilmiştir. Hastaların 2'sinde *Lactobacillus acidophilus*, 2'sinde *Candida kefyr*, 1'inde *Lactobacillus gasseri* üremesi tespit edilmiştir. 1 hastada *E.coli* üremesi tespit edilmiş, antibiyogram yapılmış ve hastaya tedavi başlanmıştır. Diğer hastalarda kültürde üreme olmamıştır.

4.3. Mikrobiyata Sonuçlarına Göre Bulgular

Yapılan karşılaştırmalı metagenomik analiz ile ameliyat öncesi alınan 22 örnek ve operasyondan 3 ay sonra alınan 22 örnek olacak şekilde toplam 44 farklı örnek bakteriyel kompozisyonları açısından incelenmiştir. Kullanıcı tarafından metadata ile örneklerle ait mikrobiyota arasındaki ilişkiler farklı analizlerle incelenmiş ve bulgular şekil 4.3 ve şekil 4.4'de görüldüğü gibi sunulmuştur.

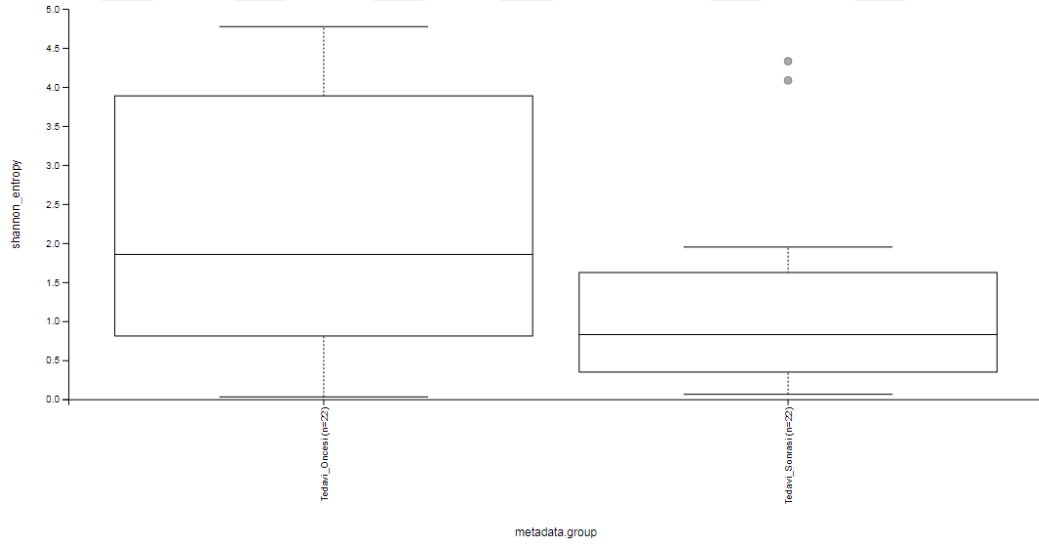
4.3.1. Genus bazında analiz sonuçları



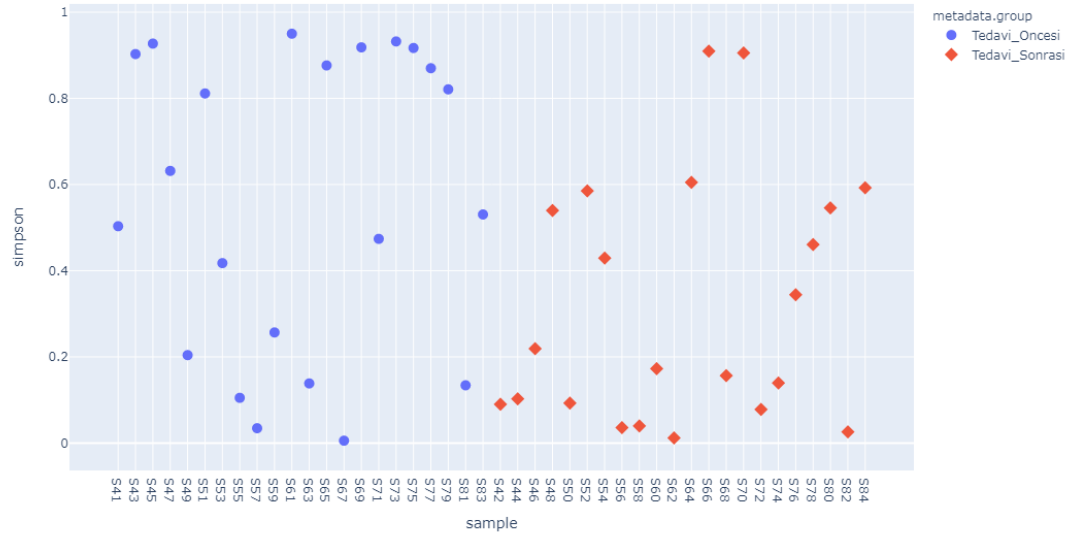
Şekil 4.3 Genus bazında relatif abudance grafikleri



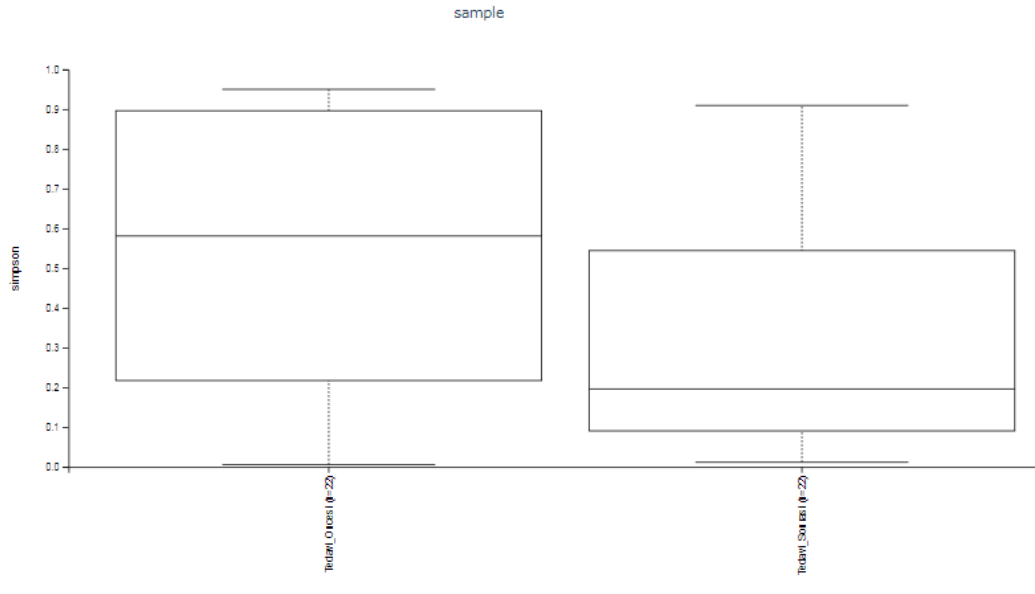
Şekil 4.5. Shannon indeksine göre alfa çeşitlilik analizi dağılım grafiği



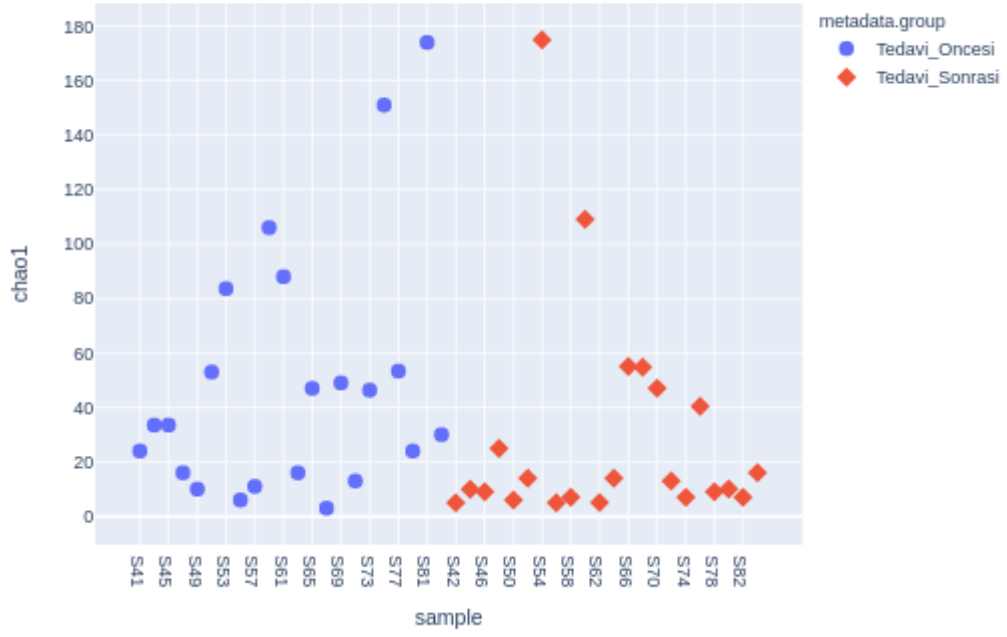
Şekil 4.6. Shannon_indeksine göre alfa çeşitlilik analizi boxplots grafiği



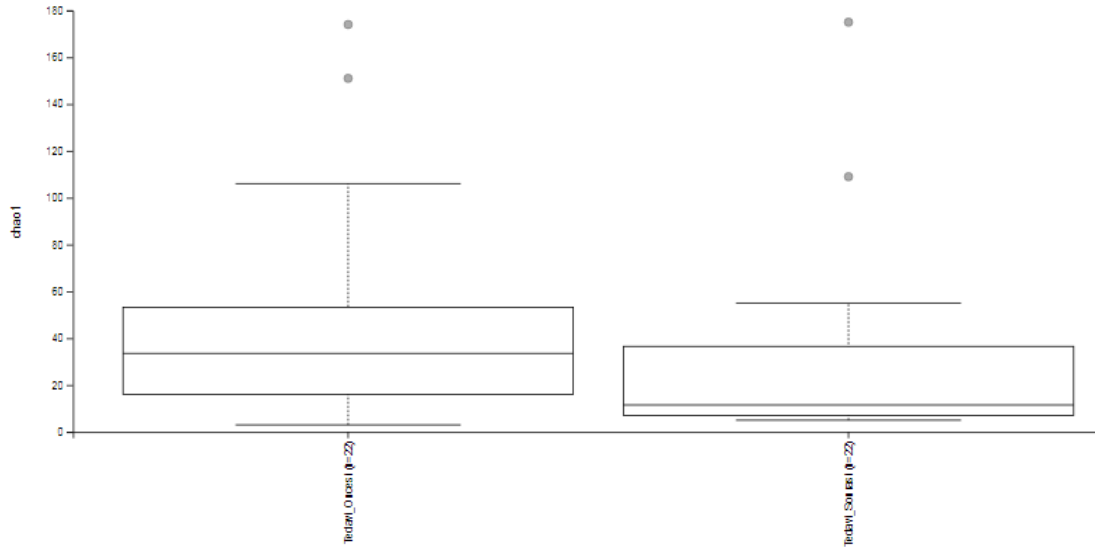
Şekil 4.7. Simpson indeksine göre alfa çeşitlilik analizi dağılım grafiği



Şekil 4.8. Simpson indeksine göre alfa çeşitlilik analizi boxplots grafiği



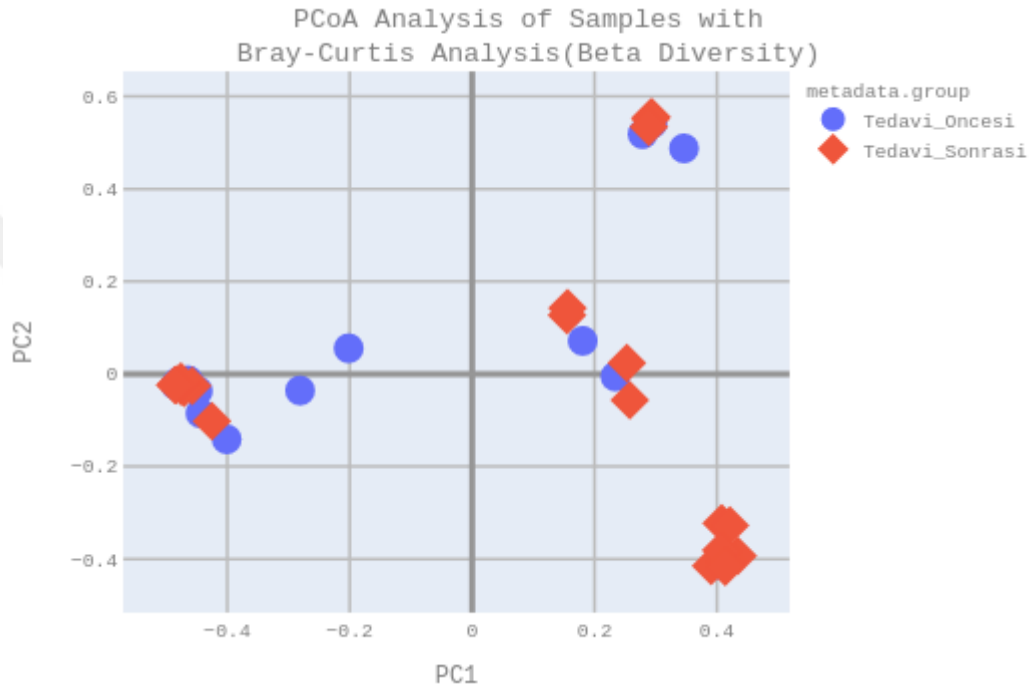
Şekil 4.9. Chao 1 indeksine göre alfa çeşitlilik analizi dağılım grafiği



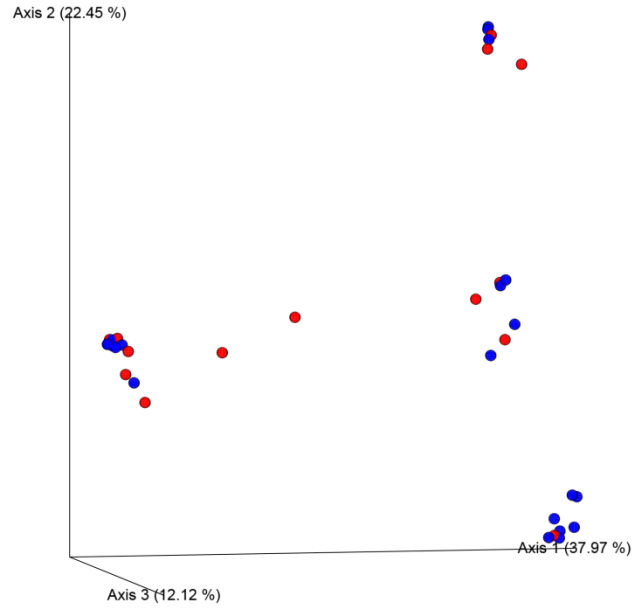
Şekil 4.10. Chao 1 indeksine göre alfa çeşitlilik analizi boxplots grafiği

4.3.3. Beta çeşitlilik analiz sonuçları

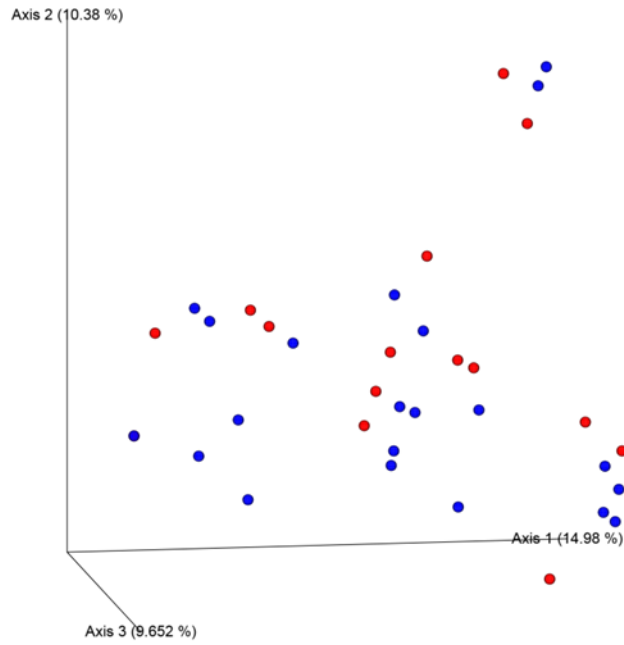
Tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplar arasında yapılan Permanova analiz sonuçlarına göre; Bray-Curtis ve Jaccard grafiklerinde iki grup arasında anlamlı fark şekil 4.11, şekil 4.12 ve şekil 4.13’ de görüldüğü gibi bulunmamıştır ($p=0.347$, $p=0.859$).



Şekil 4.11. Bray-Curtis analizlerine göre beta çeşitlilik sonuçları



Şekil 4.12. Qiime Beta diversity Bray-Curtis Emperor üç boyutlu analizi



Şekil 4.13. Beta çeşitlilik Jaccard Emperor üç boyutlu analiz

4.3.4. LDA ve Lefse analizi

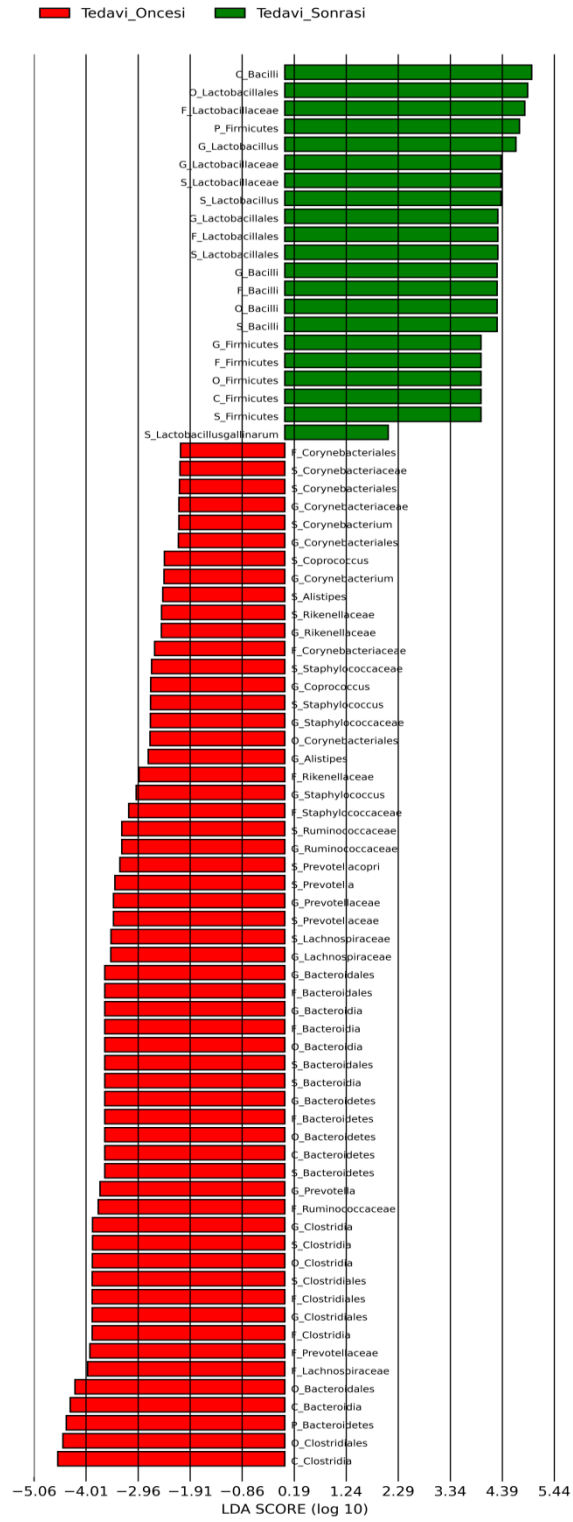
LDA /Lefse analizleri sonucunda tedavi öncesi grupta tüm taksonomik düzeylerde saptanan ve anlamlı farklılık gösteren bakteriler şekil 4.14 ve şekil 4.15.'de sunulmuştur. Bu açıdan bakıldığında; tedavi öncesi grupta order düzeyinde olanlar, Corynebacteriales, Bacteroidia, Bacteroidetes, Clostridia, Bacteroidales, Clostridiales; aile düzeyinde bakıldığında Corynebacteriales, Corynebacteriaceae, Rikenellaceae, Staphylococcaceae, Bacteroidales, Bacteroidia, Bacteroidetes, Ruminococcaceae, Clostridiales, Clostridia, Prevotellaceae, Lachnospiraceae yüksek oranda görülmüştür.

Tedavi sonrası grupta ise; sınıf düzeyinde olanlar, Bacilli, Firmicutes; order düzeyinde, Lactobacillales, Bacilli, Firmicutes; aile düzeyinde bakıldığında, Lactobacillaceae, Lactobacillales, Bacilli, Firmicutes bulunmuştur ($p < 0.05$ ve LDA skoru > 2). Ayrıca *Lactobacillus gallinarum* tür düzeyinde anlamlı oranda tedavi öncesi gruba göre yüksek bulunmuştur.

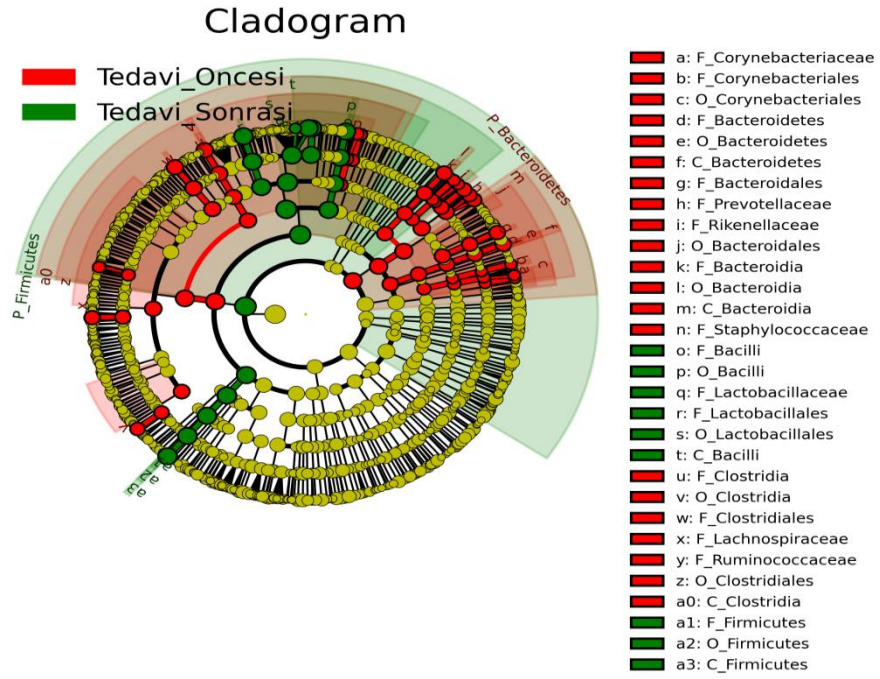
Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında grupta yüksek oranda bulunan taksonlar ile ilgili analiz sonuçları şekil 4.16 ve şekil 4.17'de verilmiştir.

Şekil 4.16 ve şekil 4.17'de görüldüğü üzere iki grup arasında öne çıkan farklılıklar; tedavi öncesi takım düzeyinde, Corynebacteriales, Bacteroidales, Clostridiales, aile düzeyinde; Corynebacteriaceae, Rikenellaceae, Staphylococcaceae, Ruminococcaceae, Prevotellaceae, Lachnospiraceae, Bacteroidetes, cins düzeyinde; Corynebacterium, Alistipes, Coprococcus, Staphylococcus, Prevotellacopri, Prevotella, Lachnospiraceae, Bacteroidia, Clostridia anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrası grupta ise filum düzeyinde; Firmicutes, takım düzeyinde; Lactobacillales, sınıf düzeyinde; Bacilli, aile düzeyinde; Lactobacillaceae, cins düzeyinde; Lactobacillus, tür düzeyinde; Lactobacillus gallinarum, Lactobacillus acetotolerans şeklinde saptanmıştır.

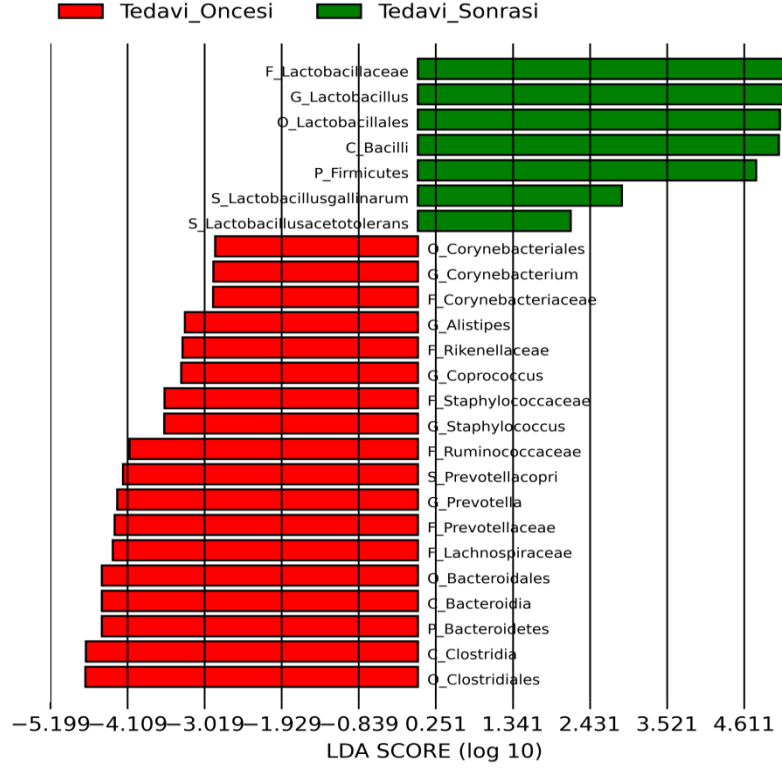
Lefse ve LDA analizlerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupta bariz olarak filum düzeyinde azalan Bacteroidetes ve takım düzeyinde artan Lactobacillales bakterilerinin grafikleri şekil 4.18 ve şekil 4.19 olarak aşağıda sunulmuştur.



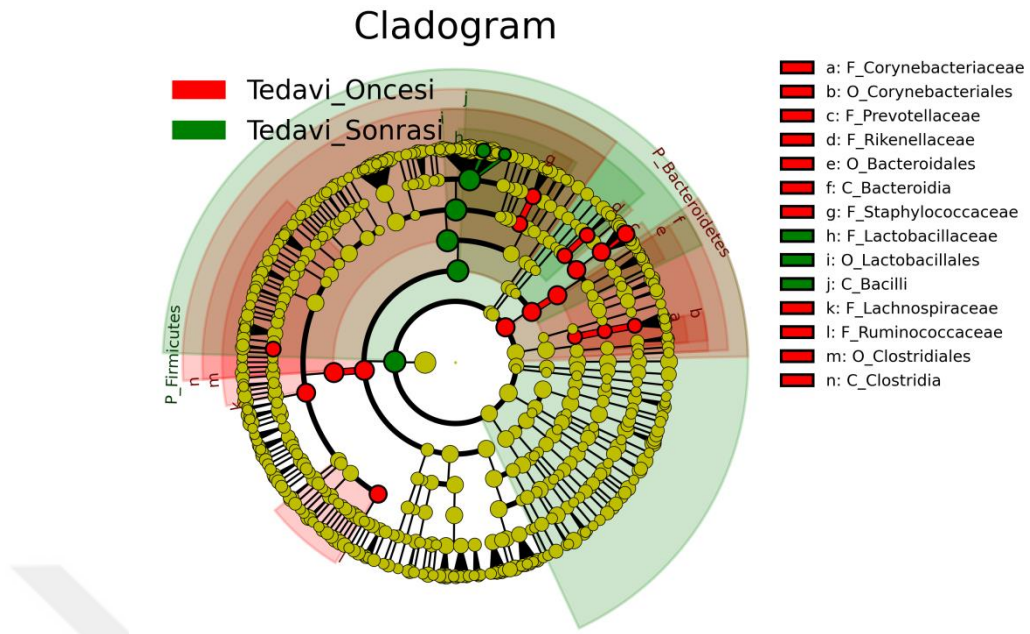
Şekil 4.14. Taksonomik düzeyinde LDA /Lefse analiz grafikleri



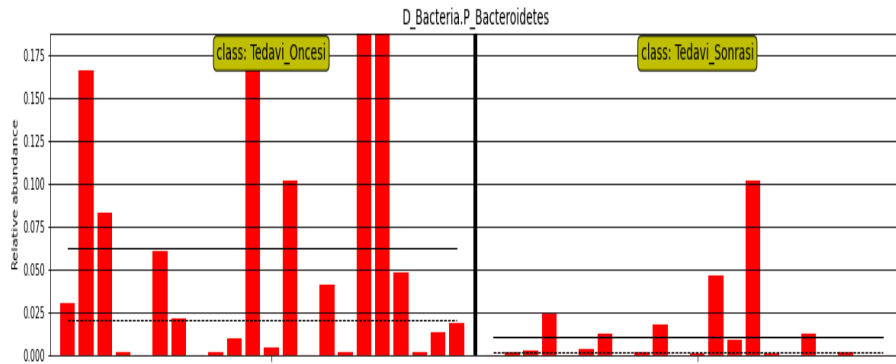
Şekil 4.15. Taksonomik düzeyinde Kladogram analizi



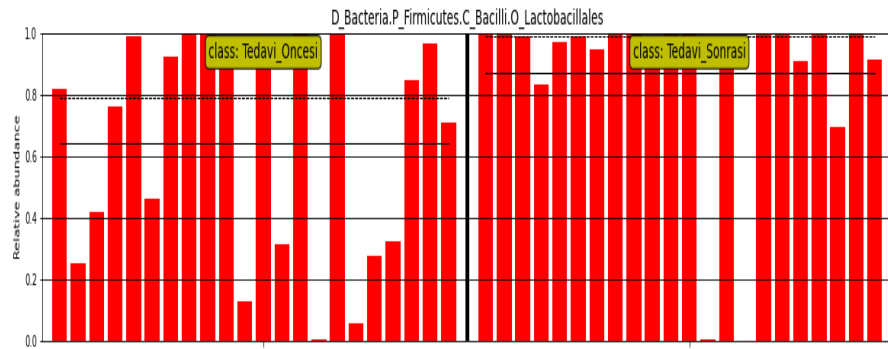
Şekil 4.16. Gruplar arasında LDA /Lefse analiz grafikleri



Şekil 4.17. Gruplar arasında Kladogram analizi



Şekil 4.18. Filum düzeyinde azalan Bacterioidetes



Şekil 4.19 Takım düzeyinde artan Lactobacillales

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sezaryen oranları her geçen gün daha da yükselerek ilerlemeye devam etmektedir. Bu yükseliş oluşabilecek komplikasyon oranını da aynı hızda arttırmaya devam etmektedir. İstmosel önceki zamanlarda klinisyenler tarafından çok fazla bilinmez iken, günümüzde daha fazla bilinip merak edilmekte ve istmosel hakkında yapılan çalışmalar her geçen gün artarak devam etmektedir. İstmosel hastaları asemptomatik olarak seyredip rutin kontroller sırasında TVUSG ya da diğer görüntüleme yöntemler ile tanı koyulabilir. Semptomatik olan hastalarda özellikle menstrüel kanama süresinde uzama, postmenstrüel lekelenme, kronik pelvik ağrı, sekonder infertilite şikayetleri ön plana çıkabilir. Bu tez çalışmasında cerrahi tedavi uygulanan istmosel hastalarında klinik başarı ölçütleri ile birlikte endometrial kavite mikrobiyomu-istmosel ilişkisini ortaya konulması planlanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla istmoselde cerrahi tedavinin endometrial mikrobiyata florasına değişimini inceleyen başka çalışma yoktur.

İstmosel tanısında HSG, SHG, MRG, histeroskopi kullanılmakla birlikte genellikle TVUSG kullanılır. Fabres ve arkadaşları 92 hastadan oluşan retrospektif bir çalışma yaparak TVUSG görüntüleme yöntemi ile istmosel tanısını koymuştur. Girişimsel olmadan yapılan bu yöntem histeroskopi ile karşılaştırıldığında %100 korelasyon saptanmıştır. Genellikle üçgen şeklinde anekoik bir şekilde görülür, ayrıca ucuz bir tanı koyma yöntemi olduğundan bahsetmiştir (Fabres ve ark., 2003). İstmosel ölçümünü ne zaman yapmalıyız sorusuna ise Tulandi ve Cohen yaptığı bir çalışmada menstrüel siklusun ilk 14 günü içerisinde yapılması gerektiğini, özellikle TVUSG ile ölçüm yapılırken bir miktar sıvının olmasının istmosel sınırlarını belirlemede faydalı olacağından bahsetmiştir (Tulandi ve Cohen, 2016). Çalışmamızda istmosel tanısını koyarken fabres ve arkadaşlarının kullandığı TVUSG yöntemini tercih ettik. Maliyet açısından ucuz ve pratik olması avantajlarındandır. Tanı koyduğumuz hastalara yaptığımız histeroskopi ile TVUSG'nin korelasyonu %100 olarak saptandı. Ölçüm zamanlamasını menstrüel siklusun erken foliküler fazında yaparak literatür ile benzer yöntem kullanmış olduk.

İstmosel ölçümü konusunda birçok yöntem belirtilmiştir. Park ve arkadaşlarının 404 hasta ile yaptığı bir çalışmada TVUSG ile yapılan ölçümde longitudinal düzlemde istmosel ölçümünü gösteren şematik diyagram da A: Kalan myometrial kalınlık, B: İstmosel derinliği, C: İstmosel genişliği, D: Servikal kalınlık, E: Uterus fundustan istmosel alanına olan mesafe, F: İstmoselden servikse olan mesafe olarak belirlenmiştir (Park ve ark., 2018). Yapılan diğer bir çalışmada ise Jordans ve arkadaşları modifiye delphi prosedürleri adıyla klavuz yayınlamıştır. Bu klavuzdaki ölçüm tekniğine göre; A: İstmosel tabanının en uzun kısmının ölçülmesi, B: İstmosel derinliği ana dal ve yan dal olmak üzere en derin ölçüm değeri, C: Rezidü doku kalınlık (RDK) yönden bağımsız olarak serozaya dik olarak ölçülür, D: Dallar herhangi bir dalın genişliği olmalıdır, E: İstmosel en yakın olan kısımdan myometrial kalınlığın ölçülmesi olarak belirtilmiştir (Jordans ve ark., 2019).

Tez çalışmamız kapsamındaki 40 istmosel hastasında istmosel ölçümü; A mesafesi istmosel'in tavanından SVS'a olan mesafedir. A mesafesi aynı zamanda istmosel üzerinde rezidüel doku kalınlığı (RDK) ifade eder. B mesafesi istmosel tavanından endoservikal kanala olan uzaklığı temsil etmektedir: İstmoselin derinliğidir. C mesafesi endoservikal kanala komşu istmosel alt kenarlarının arasındaki düzlemin mesafesidir: İstmosel genişliğidir. İstmosel boyutları ölçümü TVUSG probunun servikse hafif dokundurduğu pozisyonda uterus longitudinal kesitinde servikal kanalın boylu boyunca görüldüğü düzlemde yapılır. Dallanmış, komplike bir istmosel varsa ana istmosel ölçümleri kaydedildikten sonra, ölçüm formuna çizilen şekil üzerinde dallanma yapısı çizilerek istmosel dallarının boyutları ve SVS' a olan uzaklığı ayrıca kaydedilir. Longitudinal plandan transvers ölçüm planına geçmeden önce, istmoselin servikal internal os komşuluğundaki alt sınırıyla dış servikal os arasındaki uzunluk ölçülür. Bu ölçüm istmosel taban alt ucu-servikal eksternal os mesafesi (F) olarak kaydedilir. İstmosel-servikal os mesafesi ölçümünü takiben vaginal prob istmosel ölçüldüğü düzlem korunarak transvers plana çevrilir. İstmosel kesesinin transvers ölçüm değerlendirmesinde, istmosel transvers kesitteki genişliği D ölçüm değeri olarak kaydedilir. İstmosel transvers kesitteki derinliği ise E ölçüm değeri olarak kaydedilir. Preoperatif değerlendirilmede yapılan istmosel çap ölçüm değerlerinin alınması postoperatif 3. ve 6. ay kontrollerinde istmosel boyutlarındaki değişimi tespit etmemizi sağlamıştır. Diğer çalışmalarda kullanılan ölçüm

tekniklerine bakıldığında aslında aynı bölgeleri ölçmemiz ile birlikte D ve E kısmının ölçülmemizin istmosel alanında oluşan küçülmeyi üç boyutlu olarak daha objektif ortaya koyma imkanı sağlamıştır. Ayrıca F değerinin takibi yapılarak istmoselin boyutlarının küçülmesi ve cerrahi sonrasında oluşacak gebelik sırasında servikal uzunluk takibiyle olası servikal yetmezlik hakkında ön görüde bulunmamıza yardımcı olabilir.

İstmosel cerrahi tedavisinde birçok yöntem tartışılmaya devam etmektedir. Gubbini ve arkadaşları 26 hasta ile yaptığı prospektif çalışmada istmosel cerrahisinde proksimal ve distal kenarların aynı anda rezeke edilmesinin servikal kanalın devamlılığını sağlamada, menstrüel kanın birikiminin azalmasında daha etkin olacağını ayrıca tavanın koagüle edilmesinin kan ve mukus üretimini bitireceğini savunmuştur (Gubbini ve ark., 2008). Buna karşılık olarak Raimondo ve arkadaşları İstmosel tavanına koagülasyon yapılmasının gerekli olmadığını savunmuştur (Raimondo ve ark., 2015). Yapılan başka çalışmalarda ise İstmosel rezeksiyonu için sadece proksimal kenarın rezeke edilmesinin yeterli olacağı savunulmuştur (Chang ve ark., 2009; Fabres ve ark., 2005; Feng ve ark., 2012; Wang ve ark., 2011).

Çalışmamızda; operatif histeroskopi ile monopolar rezekteskop loop elektrod yardımıyla, sadece proksimal kısmı içine alacak şekilde istmosel kesesinden eksternal osa doğru ark rezeksiyonu yapıldı. Daha sonra istmosel kese tavan mukozası bipolar koterle ablate edildi. Servikal kanalın devamlılığı sağlayarak menstrüel kanın birikmesi engellendi. Daha sonra istmosel boyutundaki değişim ultrasonografi ölçümleri ile izlendi. Yaptığımız ölçümlerde; A: Rezidüel myometrial kalınlık artışı %50 den fazla olarak gözlendi. Diğer istmosel boyut ölçümleri B, C, D, E ile birlikte istmosel alanında belirgin azalma gözlendi. İstmosel ile servikal eksternal os arasındaki mesafede (F değeri) cerrahi sonrası % 50 ye yakın bir oranda artış saptandı. İstmosel cerrahisinde proksimal kısımdan yapılan rezeksiyon ile birlikte istmosel tavanının ablatere edilmesinin olumlu sonuçlarını diğer tekniklerle karşılaştırılmış olduk. Cerrahi teknik olarak sadece servikal eksternal osa doğru; proksimal kısmı rezeke ederek doku iyileşmesinin tatminkar düzeyde olabildiği saptandı. Bu bağlamda kullandığımız tekniğin uygulandığı kadınlarda ileriki

dönemlerde gelişecek gebeliklerde uterus rüptürü ve servikal yetmezlik oranları yönünden takip yapılabileceğini düşünüyoruz.

Van der Voot ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmasında alt segment anatomisinde oluşan fonksiyon bozukluğunun istmosele neden olabileceği, patogenizine bakıldığında ise lenfosit infiltrasyonu ve adenomyozisin olabileceği savunulmuştur. Bu hastalarda semptom olarak kronik dismenore (%53), pelvik ağrı (%40), disparoni (%18) sıklıkta tespit etmiştir (Van der Voot ve ark., 2015). Tez çalışmamız bağlamında incelenen hastaların 36'sı (%90) anormal uterin kanama, 18'i (%45) sekonder infertilite, 25'i (%62.5) dismenore, 20'si (%50) disparoni ve 20'si (%50) kronik pelvik ağrı nedeni ile başvurmuştur. Çalışma grubumuzdaki hastalarda disparoni ve kronik pelvi ağrısı olan hasta oranı söz konusu çalışmadan çok daha yüksek saptanmıştır. Anormal uterin kanama en çok görünen semptom olmuştur. Çalışmamızda kronik pelvik ağrı şikayetinin fazla olmasını vas skoru ile ağrı takibi yaparken cut off değer olarak 5 puan ve üstü değerde kronik pelvik ağrı semtomu var olarak kabul etmemizden kaynaklanmıştır. Bu nedenle daha yüksek oranda pelvik ağrı görülmüştür.

Gubbini ve arkadaşları 26 hasta ile yaptığı prospektif çalışmada servikal kanalda istmosel alanında biriken menstruel kanın, hem servikal mukus kalitesini olumsuz etkileyerek sperm geçişini engellediğini hem de oluşturduğu endometrit tablosuyla embriyonun implantasyonunda başarısızlığa sebep olduğunu savunmuştur. Gubbini ve arkadaşları İstmoselin histeroskopik tedavi sonrası 12-24 ay içinde %100 gebelik oranı bildirmiştir (Gubbini ve ark., 2008). Bizim çalışmamızda hastalar cerrahi sonrası ortalama 12-16 ay takip edilebilmiştir. Sekonder infertilite nedeniyle başvuran 18 hastamızın 12'sinde istmosel cerrahisi sonrasında ilk 12-16 ay içerisinde (%66.7) oranında spontan gebelik görülmüştür. Cerrahi tedaviden 24 ay sonra gebe kalma oranlarının artabileceği öngörüldü. Gubbini ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmasında infertiliteye sebep olan mekanizmanın sadece endometrite bağlı implantasyon başarısızlığı ve biriken kana bağlı servikal mukus kalitesindeki bozukluk şeklinde izah edilmiş olması günümüzde yetersiz kalmaktadır. Çünkü bu ikisi dışında sezaryen cerrahi tekniği, yara iyileşmesi ve genetik faktörler gibi daha birçok sebebin buna yol açabileceği söylenebilir (Osser ve Valentin, 2010). Gubbini

ve arkadaşlarının çalışması yaklaşık 15 yıl önce yapılmış olup, araştırmacılar implantasyon başarısızlığını endometrite ve biriken kan sebebiyle servikal mukus kalitesinin bozulmasına bağlamışlardır. Ancak ortamda bulunan mikroorganizmalar ve bunların etkilerinden hiç bahsetmemişlerdir. Çünkü yakın zamanda yapılan birkaç çalışmada endometrial kavitedeki mikrobiyota içeriği kısmi olarak ortaya koyulmuştur. Ayrıca adı geçen araştırmacılar ve daha birçok araştırmacı istmosel hastalarında endometrial kavitede bulunan bakteriler ve bunların infertilitedeki rolü hakkında herhangi bir yorum yapmamıştır. Endometrial kavitede bulunma ihtimali olan mantar, virüs ve parazitler ile bunların etkileri konusu henüz hiç gündeme gelmemiştir.

İstmosel hakkında birçok çalışma yapılmaya devam etmektedir. Endometrit bulgusunun olması sebebiyle endometrial kaviteden aldığımız lavaj aspiratında üreyen mikroorganizmalar hakkında bulgular bölümünde “4.2. Endometrial Kavite Örneğinin Geleneksel Mikrobiyolojik Analizleri” başlığı altında verilmiştir. Konvansiyonel kültür yöntemleriyle 40 olgudan sadece 6’sında mikrobiyal üreme saptanmıştır. Bu bulgu PCR ile alınan örnekleme sonuçları ile karşılaştırıldığında endometrial florada oluşan değişikliği göstermekte yetersiz kalacağını göstermiştir. Literatürde istmosel hastalarında mikrobiyata analizleri ve bu hastalardaki endometrial kavite mikrobiyomunun ilişkisinin incelendiği bir çalışma tespit edilememiştir. Bu anlamda ilk defa böyle bir çalışma yaparak istmosel ile endometrial kavite mikrobiyomu ilişkisi ve istmosel cerrahi tedavisinin mikrobiyatada oluşan değişimini ortaya koyduk. Bulgularımızın istmosele yönelik gerçekleştirilen cerrahi-medikal tedavilerin endometrial kavite mikrobiyomunda yol açtığı etkileri ve tedavi sonuçları hakkında daha objektif yorum yapabilme imkanı sağlayabileceğini düşünüyoruz.

Literatürde endometrial kavite mikrobiyomu hakkında az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde; Romero ve arkadaşları, üst genital sistemin normal mikrobiyatasının çok fazla bilinmediğini savunmuşlar ve bu düşünceleri ile mikrobiyatada oluşan değişimin spontan abortusu ve preterm doğumu tetikleyeceğine değinerek merak uyandırmışlardır. Bu araştırmacılar IVF katater uçlarından geleneksel mikrobiyolojik kültür yöntemleri ile çalışmışlardır. Sonuçta

katater uçlarından bakteri varlığının IVF başarısını olumsuz yönde etkilediğini bildirmişlerdir (Romero ve ark., 2004).

Ancak yaklaşık 30 yıl öncesinde yapılan bir çalışmada histerektomi yapılan hastaların endometrial kavite örneklerinde klasik kültür yöntemleri ile *Lactobacillus* spp, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis* ve *Enterobacter* spp izole edilmiştir. Ayrıca 2015 yılında yapılan çalışmada histerektomi yapılan hastalardan alınan endometrial sürüntü örneklerinde kantitatif PCR ile 12 bakteri türü araştırılmış ve örneklerin %95'inde en az bir bakteri türü saptanmıştır. En yaygın bakteriler olarak *Lactobacillus iners*, *Prevotella spf* ve *Lactobacillus crispatus* saptanmıştır. Vajinaya göre endometrial sürüntülerde saptanan bakteri miktarı daha düşük bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda endometrial kavitenin steril olmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca bazı inflamatuvar belirteçler kullanarak düşük miktarda bakteri varlığının inflamasyonla ilişkili olmadığını tespit etmişlerdir (Mitchell ve ark., 2015). Ancak bu çalışmada PCR dizi analizleri yöntemleri kullanılmadığından sadece çalışılan 12 bakteri türü (bir kısmı bakteriyel vajinozis etkeni) incelenmiştir. Dizi analizi yöntemleri ile mikrobiyom çalışmalarından önce bu çalışmadakine benzer moleküler yöntemler ile çeşitli örneklerde mikroorganizmaların varlığı araştırılmakta idi. Günümüzde bu tip çalışmaların literatüre sınırlı katkısı vardır. Çünkü NGS teknolojisi kullanılmaya başlandıktan sonra mikrobiyom çalışmalarında önemli oranda ilerleme katedilmiştir. NGS teknolojisi kullanılmadan yapılan mikrobiyom analizlerinin eksik kaldığı söylenebilir. Yeterli sayıda çalışma olmasa da endometrial kavitenin steril olmadığına dair yeterince kanıt vardır. Bu tez çalışmasında iyileşen hastaların endometrial kavite mikrobiyom sonuçları da bunu desteklemektedir. İyileşen hastalarda laktobasiller dışında çok düşük miktarda diğer bakterilerin bulunduğu saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda tedavi öncesi grup ile karşılaştırıldığında, tedavi sonrası istmosel hastalarındaki endometrial kavite mikrobiyom içeriğinde laktobasillerin yaklaşık %98-99 oranında hakim bakteriler olduğu tespit edilmiştir. Bu grupta; sınıf düzeyinde olanlar, Bacilli, Firmicutes; order düzeyinde, Lactobacillales, Bacilli, Firmicutes; aile düzeyinde bakıldığında, Lactobacillaceae, Lactobacillales, Bacilli,

Firmicutes bulunmuştur. Ayrıca *Lactobacillus gallinarum* tür düzeyinde anlamlı oranda tedavi öncesi gruba göre yüksek bulunmuştur.

İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da iyileşen hastalarda çok az miktarda (%1'in altında) *Prevotella spp*, *Ureoplasma parvum*, *Prevotella copri*, *Muribaculum intestinale*, *Succinivibrio dextrinosolvens* saptandı. Ayrıca klinik bulguları gerileyen iki hastada; laktobasiller dışında %1-3 oranında takım düzeyinde *Clostridiales*, genus düzeyinde; *Ruminococcaceae*, *Lacnospiraceae*, *Sineathia sanguinegens* türü bakteriler ve bir hastada; %30 oranında *Fannyhessea vaginae* % 0,5-1 oranında *E.coli* saptandı.

İstmosel gelişen hastalarda anatomik yapıda oluşan değişiklik ve istmosel alanında biriken sıvı-menstrüel kan nedeniyle fizyolojik ortam koşulları değişmektedir. Biriken sıvının bakterileri besleyici özellikleri ve ortamın pH'sı değiştiği yani yükseldiği için çok çeşitli bakteri türleri burada çoğalabilmektedir. Ortamda oluşan inflamasyon ve endometrit tablosu nedeniyle embriyonun implantasyon oluşmamakta ve bir kısım hastalar sekonder infertilite ile kliniğe müracet etmektedir. Nitekim istmoplasty öncesi alınan örneklerde bakteriyel çeşitlilik tedavi sonrasına göre çok daha fazladır. Diğer bir ifade ile tedavi öncesi grupta tedavi sonrası gruba göre Alfa çeşitlilik üç farklı analizde (Chao1, Simpson, Shannon) anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Lefse/LDA ve Cladogram analizleri sonucuna göre tedavi öncesi gruptaki hastaların endometrial kavite mikrobiyom bileşiminde bulunan çok çeşitli ve fazla miktarda bulunan bakterilerin tedaviden sonra ortadan kaybolduğu ve %98-99 oranında laktobasillerin ortama hakim olduğu görülmektedir. Muhtemelen istmoplasty sonrası istmosel alanında sıvı birikimi, pH değişimi gibi fizyolojik işlevlerin bozulmasına yol açacak faktörler ve endometrit tablosu ortadan kalkmaktadır. Böylece laktobasiller ortama tekrar hakim olmakta, ortamın pH'ını düşürmekte ve bakteriyosinler salgılayarak diğer bakterilerin üremesine engel olmaktadır. Sonuçta tekrar bazı çalışmalarda ortaya konulduğu gibi laktobasillerin hakim olduğu endometrial kavite mikrobiyomu oluşmaktadır. Bu çalışma kapsamında incelenen hastaların klinik verileri anormal uterin kanama, pelvik ağrı, dismenore, dispareni, postmenstrüel lekelenme de bunu desteklemektedir. Dolayısıyla

çalışmamızın sonuçlarına göre istmosel hastalarında endometrial kavitede disbiosis olduğu saptanmıştır.

Ülkemizde yapılan tez çalışmasında ART başarısızlığı nedeniyle takip edilen ve HSG işlemi sırasında alınan 12 endometrial aspirat örneğinin sadece 4'ünde mikrobiyom sonucu elde edebilmişlerdir. Bu dört örnekte laktobasillerin en yüksek oranda saptanan bakteri türleri olduğunu ve bunun Prevotella ile Gardnerella türlerinin izlediğini bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar üç örnekte *L.crispatus* ve *L.iners* ve *L.jensenii* dominant olarak, bir örnekte ise *L.johnsonii*'yi tespit etmişlerdir. Endometrial mikrobiyomun embriyo implantasyonu ve gebeliğin devamı üzerinde önemli bir role sahip olduğunu öne sürmüşlerdir. Ayrıca laktobasillerin dominansının kaybolduğu durumlar, implantasyon başarısızlığı ve gebelik kaybı ile ilişkilendirilmiştir (Tekrarlayan Art Başarısızlığı Olan Kadınlarda Endometrial Mikrobiyota İle Rektal Mikrobiyotanın Karşılaştırılması, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2020, İzmir, Danışman: Prof. Dr. Erol Tavmergen).

Ülkemizde yapılan diğer bir tez çalışmasında en çok tespit edilen cinsin *Lactobacillus* olduğu, daha sonra sırasıyla Gardnerella, Prevotella, Streptococcus ve Enterococcus cinslerinin bunu izlediği tespit edilmiştir. Bu çalışmada IVF öncesi ve IVF sırasında alınan katater uçlarından mikrobiyom analizi yapılmıştır. Tedavi öncesi grupta *Lactobacillus* dominant (>%90) bulunmuş iken, diğer grupta laktobasiller daha düşük oranda bulunmuştur. Laktobasillus türlerinin çoğunluğunu *L. iners* ve *L. gallinarum* oluşturduğu tespit edilmişlerdir. Term gebelik ile sonuçlanan olguların hepsinde ilk örneklerinde izlenmeyen *Lactobacillus kefir* cinsinin bulunduğunu rapor etmişlerdir. Gonadotropin tedavisi sonrasında laktobasil türlerinde değişiklik olduğunu izlemişlerdir. Endometrial mikrobiyotanın stabil olmadığını ve hormonal değişkenlerden etkilenebileceğini savunmuşlardır (Açıklanamayan İnfertilite Olgularında Kontrollü Ovaryal Stimulasyon Protokollerinin Endometriyal Mikrobiyota Üzerine Etkisi ve Prognoz İle İlişkisi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2019, Konya, Danışman: Doç. Dr. Ayşe Gül Kebapçılar).

Moreno ve arkadaşları ise 16S rRNA geninin yeni nesil dizilimini kullanarak yaptığı çalışmada üç grup oluşturulmuş. Birinci grup 13 fertil kadından oluşup endometrial

ve vajinal örnekleme yapılmıştır. İkinci grup 22 fertil kadından oluşup sadece endometrial örnekleme yapılmıştır. Üçüncü grupta ise 35 IVF tedavisi uygulanacak infertil hastadan endometrial örnekleme yapılmıştır. Mikrobiyata sonuçlarında endometrial ve vajinal mikrobiyatanın farklı olduğunu tespit etmiştir. Endometrial mikrobiyata örnekleri 2 gruba ayrılarak incelenmiştir. İlk grup laktobasil baskın grup ($>90\%$) diğer grup laktobasil baskın olmayan grup ($<90\%$) olarak ayrılmıştır. Burdan laktobasil baskın olan grupta gebelik sonuçları daha fazla olduğunu ortaya çıkarmıştır (Moreno ve ark., 2016). Endometrial kavitede laktobasillerin dominasyonunu kaybederek başka bakterilerin ortamda bulunması, diğer bir deyişle endometrial mikrobiyatadaki patolojik değişkenlikler infertilite ile ilişkili bulunmuştur. Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlar da bu görüşü desteklemektedir. Çünkü istmosel hastalarında tedavi öncesi bakteriyal çeşitlilik çok daha fazla bulunmuş olup tedavi sonrası grupta bakteri çeşitliliği anlamlı oranda azaldığı gibi laktobasil dominasyonu daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca mikrobiyom analizi yapabildiğimiz ve infertilite şikayeti ile gelen 5 hastanın 4'ünde bir yıl içerisinde spontan gebelik oluşmuştur. Çalışmamıza dahil edilen hastaların ($n=40$) 18'i infertilite şikayeti ile kliniğimize başvurmuş olup bunların 12'sinde ($66,6\%$) ilk 12-16 ay içerisinde spontan gebelik olduğu saptanmıştır.

Cicinelli ve arkadaşlarının 106 kadın ile yaptığı retrospektif bir çalışmada histeroskopi sırasında endometrial örnekleme yapıldı. Kronik endometrit tanısı konulan hastalarda antibiyotik tedavisi uygulandı. Kronik endometrit olgularında kültür sonuçlarına bakılarak uygun antibiyotik tedavisi uygulanan grupta gebelik ve canlı doğum oranının daha fazla olduğunu tespit etti. Bununla birlikte kültür sonuçları için uzun bir süre gerekmesi ve pahalı olması nedeniyle rutinde kullanılmasının kısıtlı olduğunu bildirmişlerdir (Cicinelli ve ark., 2015). Bu araştırmacıların elde ettiği sonuçlar ile bizim sonuçlarımızın benzer olduğu söylenebilir. Şöyle ki; Cicinelli arkadaşları antibiyotik tedavisi ile endometrial kavitede bulunan bakteriyal çeşitliliğin azaltmışlar ve endometrit tablosunu ortadan kaldırmışlardır. Böylece antibiyotik tedavisi uygulanan grupta gebe kalma oranı yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise antibiyotik tedavisi kullanılmamış olup bunun yerine uygulanan istmoplasty ameliyatının endometrial florayı düzelttiği ve endometrit tablosunun ortadan kalkmasıyla gebe kalma oranının ciddi anlamda

yükseldiği saptanmıştır. İstmosel hastalarında antibiyotik tedavisi bir seçenek olarak düşünülebilir. Ancak endometrial kavitede bulunan anatomik bozukluk düzeltilmedikçe antibiyotik tedavisi ve probiyotik-prebiyotiklerin yararı sınırlı kalacaktır. Çünkü tedavi bittikten bir müddet sonra tekrar flora eski haline tekrar dönecektir.

Cicinelli ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir prospektif çalışmada ise kronik endometrit tanısı almış 181 hasta ile 100 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldı. Kronik endometrit tanısı konulan hastalarda özellikle, *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp*, *Mycoplasma* ve *Ureaplasma spp* gibi genital patojenler ve *Saccharomyces cerevisiae* ve *Candida spp* gibi mayalar kronik endometrit olgularında daha sık olduğunu savunmuştur (Cicinelli ve ark., 2009).

Çalışmamızda vajinal mikrobiyom bakılamamış olması ve çalışmaya dahil edilen 40 hastanın tümünde mikrobiyom bakılamamış olması bu tez çalışmasının kısıtlılıkları arasında sayılabilir. Çalışmamız istmosel tanısı konulan hastalarda uygulanan istmoplasty öncesi ve sonrasındaki endometrial kavite mikrobiyom analizlerine odaklanmıştır. Mikrobiyom içeriğinde saptanan bakterilerin kaynağına odaklanılmadığı ve ekonomik nedenlerden dolayı vajinal mikrobiyom analizleri yapılmamıştır. Ayrıca çalışmaya dahil edilen 40 hasta içerisinde ek patoloji (polip, myom vb.) olmayan hastalar ve yeterli miktarda örnek alınabilen hastalar mikrobiyom analizi yapılan gruba dahil edilmiş olduğundan ve ekonomik imkansızlıklardan dolayı 22 hastanın tedavi öncesi ve sonrası olacak şekilde toplam 44 örnekte mikrobiyotik analizleri yapılabilmektedir.

Sonuç olarak istmoplasty sonrası takiplerde hastaların büyük bir kısmında anormal uterin kanama, pelvik ağrı, dismenore, dispareni şikayetleri gerilemiştir. İnfertilite şikayeti ile gelen hastaların 2/3'ünün istmoplasty sonrası 12-16 ay içerisinde spontan gebe kaldığı saptanmıştır. İstmosel sekonder infertile sebeplerinde biri olabileceği saptanmıştır.

Sezaryen sonrası istmosel oluşan hastalarda endometrial kavite disbiozisi tespit edilmiştir. İstmoplasty sonrası endometrial kavite mikrobiyatası hemen hemen tüm hastalarda fizyolojik sınırlara gelmiştir. İyileşen istmosel hastalarında endometrial kavite mikrobiyom içeriğinde laktobasillerin yaklaşık %98-99 oranında dominant olduğu tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamı olmasa da iyileşen hastalarda çok az miktarda (%1'in altında) *Prevotella* spp, *Ureoplasma parvum*, *Prevotella copri*, *Muribaculum intestinale*, *Succinivibrio dextrinosolvens* saptandı. Tedavi öncesi grupta tedavi sonrası gruba göre alfa çeşitlilik açısından order düzeyinde olanlar; *Corynebacteriales*, *Bacteroidia*, *Bacteroidetes*, *Clostridia*, *Bacteroidales*, *Clastridiales*; aile düzeyinde bakıldığında *Corynebacteriales*, *Corynebacteriaceae*, *Rikenellaceae*, *Staphylococcaceae*, *Bacteroidales*, *Bacteroidia*, *Bacteroidetes*, *Ruminococcaceae*, *Clostridiales*, *Clostridia*, *Prevotellaceae*, *Lachnospiraceae* yüksek oranda görölmüştür.

İlk defa bizim çalışmamızda istmosel ile endometrial kavite mikrobiyomu ilişkisi araştırılmıştır. İstmosel cerrahi tedavisinin endometrial mikrobiyatada oluşturduğu yararlı değişim saptanmıştır. İyileşen hastaların endometrial kavite mikrobiyom sonuçlarında laktobasiller dışında çok az miktarda da olsa diğer bakterilerin bulunduğu saptanmıştır. Bu da endometrial kavitenin steril olmadığını desteklemektedir. İstmosel hastalarında anatomik bozukluk düzeltilmedikçe antibiyotik tedavisi veya probiyotik-prebiyotiklerin kullanımının tedaviye etkisinin geçici olacağı ya da sınırlı bir süre etkili olabileceği söylenebilir.

6. KAYNAKLAR

Andsoy I. , Kalp Damar Cerrahisinde Antibakteriyel Özellikli (Triclosan Kaplı) Sütür Materyali Kullanımının Cerrahi Alan Enfeksiyonuna Etkisi. Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İstanbul, 2010.

Antila-Långsjö RM, Mäenpää JU, Huhtala HS, Tomás EI, Staff SM. Cesarean scar defect: a prospective study on risk factors. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(5):458.e1-458.e8.

Bamigboye AA, Hofmeyr GJ. Closure versus non-closure of the peritoneum at caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD000163.

Bayer-Garner IB, Nickell JA, Korourian S. Routine syndecin-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(9):1000-1003.

Bharti R, Grimm DG. Current challenges and best-practice protocols for microbiome analysis. *Brief Bioinform.* 2021;22(1):178-193.

Bickenbach KA, Karanicolas PJ, Ammori JB, et al. Up and down or side to side? A systematic review and meta-analysis examining the impact of incision on outcomes after abdominal surgery. *Am J Surg.* 2013;206(3):400-409.

Bozok T, Şimşek T, Kömür S,Ulu A. Normal Mikrobiyal Floranın İnsan Sağlığı Üzerine Etkisi ve İnsan Mikrobiyom Projesi. *Archives Medical Review Journal* 2014;23(3):420-6.

Brown K, Tkacz Z. Hysteroscopic and laparoscopic management of caesarean scar (niche) defects in symptomatic patients. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(5):730.

Bujold E, Goyet M, Marcoux S, et al. The role of uterine closure in the risk of uterine rupture. *Obstet Gynecol.* 2010;116(1):43-50.

Bujold E, Jastrow N, Simoneau J, Brunet S, Gauthier RJ. Prediction of complete uterine rupture by sonographic evaluation of the lower uterine segment. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(3):320.e1-320.e3206.

CAESAR study collaborative group. Caesarean section surgical techniques: a randomised factorial trial (CAESAR). *BJOG.* 2010;117(11):1366-1376.

Ceci O, Cantatore C, Scioscia M, et al. Ultrasonographic and hysteroscopic outcomes of uterine scar healing after cesarean section: comparison of two types of single-layer suture. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;38(11):1302-1307.

Cerdo T, García-Valdes L,Altmae S, Ruíz A,Suarez A,Campoy C. Role of microbiota function during early life on child's neurodevelopment. *Trends in Food Science & Technology*2016;57(2): 273-88.

Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril*. 2008;89(3):677-684.

Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, Tinelli R, Saliani N, Resta L, et al. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. *Gynecol Obstet Invest*. 2009; 68: 108-115

Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod*. 2015;30(2):323-330.

Claesson MJ, Clooney AG, O'Toole PW. A clinician's guide to microbiome analysis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(10):585-595.

Cunha GR, Robboy SJ, Kurita T, et al. Development of the human female reproductive tract. *Differentiation*. 2018;103:46-65.

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. (Ed.). *Maternal Physiology, Williams Obstetrics*. 25th ed., New York: McGraw Hill, 2018: 49-50.

Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV, Clark SL. *Maternal adaptation to pregnancy Williams Obstetrics 20th Edition*, Appleton Lange, 191- 225,1997

Cunningham G.,Leveno K.,Bloom S.et al.Williams Obstetrics,24th edition, Gökhan Yıldırım Çev. Ed. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri,2015:587-608

Çetin R, Güven G.B,Tunçbilek V, Develei S,Aykutluğ Ö,Korkmaz A. Mikroorganizmalar ve insan vücudu ile olan etkileşimleri. *TAF Prev Med Bull* 2015;14(3):272-8.

Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Rouse DJ, Berghella V, Baxter JK, Chauhan SP. Evidence-based surgery for cesarean delivery: an updated systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(4):294-306.

Darby IA, Hewitson TD. Fibroblast differentiation in wound healing and fibrosis. *Int Rev Cytol*. 2007;257:143-179.

Di Spiezio Sardo A, Saccone G, McCurdy R, Bujold E, Bifulco G, Berghella V. Risk of Cesarean scar defect following single- vs double-layer uterine closure: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(5):578-583.

Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci*. 2004;9:283-289. Published 2004 Jan 1.

Dodd JM, Anderson ER, Gates S, Grivell RM. Surgical techniques for uterine incision and uterine closure at the time of caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):CD004732. Published 2014 Jul 22.

Doğum ve Sezaryen Eylemi Yönetim Rehberi Erişim: (<https://kalite.saglik.gov.tr/Eklenti/6407/0/dogum-ve-sezaryen-eylemi-yonetim-rehberipdf.pdf>) Erişim Tarihi: 11/11/2021

Doillon CJ, Dunn MG, Bender E, Silver FH. Collagen fiber formation in repair tissue: development of strength and toughness. *Coll Relat Res*. 1985;5(6):481-492.

Fabres C, Aviles G, De La Jara C, et al. The cesarean delivery scar pouch: clinical implications and diagnostic correlation between transvaginal sonography and hysteroscopy. *J Ultrasound Med*. 2003;22(7):695-702.

Fatehi Hassanabad A, Zarzycki AN, Jeon K, et al. Prevention of Post-Operative Adhesions: A Comprehensive Review of Present and Emerging Strategies. *Biomolecules*. 2021;11(7):1027. Published 2021 Jul 14.

Florio P, Gubbini G, Marra E, et al. A retrospective case-control study comparing hysteroscopic resection versus hormonal modulation in treating menstrual disorders due to isthmocele. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(6):434-438.

Gabbe S.G., Niebly J.R., Simpson J.L. *Obstetrics Normal and Problem Pregnancies* 3rd Edition, Churchill Livingstone Inc, New York 3-30, 1997.

Greenwood SM, Moran JJ. Chronic endometritis: morphologic and clinical observations. *Obstet Gynecol*. 1981;58(2):176-184.

Gubbini G, Casadio P, Marra E. Resectoscopic correction of the "isthmocele" in women with postmenstrual abnormal uterine bleeding and secondary infertility. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15(2):172-175.

Gubbini G, Centini G, Nascetti D, et al. Surgical hysteroscopic treatment of cesarean-induced isthmocele in restoring fertility: prospective study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18(2):234-237.

Hammad IA, Chauhan SP, Magann EF, Abuhamad AZ. Peripartum complications with cesarean delivery: a review of Maternal-Fetal Medicine Units Network publications. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(5):463-474.

He X, Yan L, He C, et al. The effect of a hysteroscopic niche resection compared with Levonorgestrel-releasing intrauterine device on postmenstrual spotting in patients with a symptomatic niche in the uterine cesarean scar: A prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;265:66-73.

Hema KR, Johanson R. Techniques for performing caesarean section. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001;15(1):17-47.

Hoffmann C, Dollive S, Grunberg S, et al. Archaea and fungi of the human gut microbiome: correlations with diet and bacterial residents. *PLoS One*. 2013;8(6):e66019. Published 2013 Jun 17.

Huang B, Fettweis JM, Brooks JP, Jefferson KK, Buck GA. The changing landscape of the vaginal microbiome. *Clin Lab Med*. 2014;34(4):747-761.

Iannone P, Nencini G, Bonaccorsi G, et al. Isthmocele: From Risk Factors to Management. Isthmocele: de fatores de risco ao manejo. Rev Bras Ginecol Obstet. 2019;41(1):44-52.

Jordans IPM, de Leeuw RA, Stegwee SI, et al. Sonographic examination of uterine niche in non-pregnant women: a modified Delphi procedure. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;53(1):107-115.

Kan A. Classical Cesarean Section. Surg J (N Y). 2020;6(Suppl 2):S98-S103. Published 2020 Feb 6.

Kanmaz A., İnan A. Jinekolojik Cerrahide Abdominal İnsizyonlar, Cansun Demir(Ed.), Güncel Kadın Hastalıkları ve Doğum Çalışmaları 1 (57-61).Ankara: Akademisyen Yayınevi, 2019.

Kılıç YA, Abbasoğlu O. Cerrahi alan enfeksiyonları, Giriş ve tanımlar. Hastane İnfeksiyonları 2001;5:63-68.

Kido A, Togashi K. Uterine anatomy and function on cine magnetic resonance imaging. Reprod Med Biol. 2016;15(4):191-199. Published 2016 Feb 13.

Koh TJ, DiPietro LA. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. Expert Rev Mol Med. 2011;13:e23. Published 2011 Jul 11.

Kok N, Wiersma IC, Opmeer BC, de Graaf IM, Mol BW, Pajkrt E. Sonographic measurement of lower uterine segment thickness to predict uterine rupture during a trial of labor in women with previous Cesarean section: a meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;42(2):132-139.

Köroğlu, M. Mikrobiyota Çalışmalarında Örnek Alımı ve DNA İzolasyonu. Journal of Biotechnology and Strategic Health Research.2017; 1, 50-55.

Kuk S, Uyar Y, Karaca S, Yazar S. Microbiota: In Health and in Sickness, From Birth to Death. Türkiye Parazitoloj Derg. 2016;40(2):97-106.

Kushnir VA, Solouki S, Sarig-Meth T, et al. Systemic Inflammation and Autoimmunity in Women with Chronic Endometritis. Am J Reprod Immunol. 2016;75(6):672-677.

Linares DM, Ross P, Stanton C. Beneficial Microbes: The pharmacy in the gut. Bioengineered. 2016;7(1):11-20.

Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. Genome Med. 2016;8(1):51. Published 2016 Apr 27.

Loos MJ, Scheltinga MR, Mulders LG, Roumen RM. The Pfannenstiel incision as a source of chronic pain. Obstet Gynecol. 2008;111(4):839-846.

Luo L, Niu G, Wang Q, Xie HZ, Yao SZ. Vaginal repair of cesarean section scar diverticula. J Minim Invasive Gynecol. 2012;19(4):454-458.

Marjolein Bij de Vaate AJ, Linskens IH, van der Voet LF, Twisk JW, Brölmann HA, Huirne JA. Reproducibility of three-dimensional ultrasound for the measurement of a niche in a caesarean scar and assessment of its shape. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;188:39-44.

Marotta ML, Donnez J, Squifflet J, Jadoul P, Darii N, Donnez O. Laparoscopic repair of post-caesarean section uterine scar defects diagnosed in nonpregnant women. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20(3):386-391.

Martens MG, Kolrud BL, Faro S, Maccato M, Hammill H. Development of wound infection or separation after cesarean delivery. Prospective evaluation of 2,431 cases. *J Reprod Med.* 1995;40(3):171-175.

Mavrides E AS, Chandharan E, Collins P, Green L, Hunt BJ, Riris S, Thomson AJ on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage: Green-top Guideline No. 52. *BJOG.* 2017;124(5):e106-e149.

Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(5):611.e1-611.e6119.

Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):684-703.

Moreno I, Franasiak JM. Endometrial microbiota-new player in town. *Fertil Steril.* 2017;108(1):32-39.

Morris H. Surgical pathology of the lower uterine segment caesarean section scar: is the scar a source of clinical symptoms?. *Int J Gynecol Pathol.* 1995;14(1):16-20.

Naji O, Abdallah Y, Bij De Vaate AJ, et al. Standardized approach for imaging and measuring Cesarean section scars using ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(3):252-259.

NICE Guideline, Caesarean birth(NG192),2021, Erişim: (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng192>) Erişim Tarihi: 17/08/2022

Ofili-Yebovi D, Ben-Nagi J, Sawyer E, et al. Deficient lower-segment Cesarean section scars: prevalence and risk factors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(1):72-77.

O'Grady JP, Gimovsky ML *Operative Obstetrics*, 1995

Osser OV, Jokubkiene L, Valentin L. Cesarean section scar defects: agreement between transvaginal sonographic findings with and without saline contrast enhancement. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(1):75-83.

Osser OV, Jokubkiene L, Valentin L. High prevalence of defects in Cesarean section scars at transvaginal ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(1):90-97.

Pandit SN, Khan RJ. Surgical techniques for performing caesarean section including CS at full dilatation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013;27(2):179-195.

Park IY, Kim MR, Lee HN, Gen Y, Kim MJ. Risk factors for Korean women to develop an isthmocele after a cesarean section. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):162. Published

Phelan JP and Clark SL. *Cesarean Delivery.* Pp 201-218. New York: Elsevier, 1998

Picrell K: An injury in the history of caesarean section. *Bull Soc Med Hist,* 1935; 4:414

Porro E. Della amputazione utero-ovarica. In Milan, 1876

Rampelli S, Candela M, Turroni S, Biagi E, Pflueger M, Wolters M, et al. Microbiota and lifestyle interactions through the lifespan. *Trends in Food Science & Technology* 2016;57(2): 265-72.

Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4680-4687.

Roach MK, Andreotti RF. The Normal Female Pelvis. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60(1):3-10.

Roberge S, Demers S, Berghella V, Chaillet N, Moore L, Bujold E. Impact of single- vs double-layer closure on adverse outcomes and uterine scar defect: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(5):453-460.

Romero R, Espinoza J, Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization?. *Fertil Steril.* 2004;82(4):799-804.

Rosner J, Samardzic T, Sarao MS. *Physiology, Female Reproduction.* In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 7, 2022.

Salman T, Varol U, Yıldız İ, Küçükzeybek Y, Alacacıoğlu A. Mikrobiyota ve kanser. *Acta Oncologica Turcica* 2015;48(2):73-8.

Seiler CM, Deckert A, Diener MK, et al. Midline versus transverse incision in major abdominal surgery: a randomized, double-blind equivalence trial (POVATI: ISRCTN60734227). *Ann Surg.* 2009;249(6):913-920.

Setubal A, Alves J, Osório F, et al. Treatment for Uterine Isthmocele, A Pouchlike Defect at the Site of a Cesarean Section Scar. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(1):38-46.

Sewell JE. Cesarean section—a brief history. A brochure to accompany an exhibition on the history of cesarean section at the National Library of Medicine 1993; 30

Sipahi S, Sasaki K, Miller CE. The minimally invasive approach to the symptomatic isthmocele - what does the literature say? A step-by-step primer on laparoscopic isthmocele - excision and repair. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017;29(4):257-265.

Tahara M, Shimizu T, Shimoura H. Preliminary report of treatment with oral contraceptive pills for intermenstrual vaginal bleeding secondary to a cesarean section scar. *Fertil Steril*. 2006;86(2):477-479.

Tedjo DI, Jonkers DM, Savelkoul PH, et al. The effect of sampling and storage on the fecal microbiota composition in healthy and diseased subjects. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126685. Published 2015 May 29.

Thurmond AS, Harvey WJ, Smith SA. Cesarean section scar as a cause of abnormal vaginal bleeding: diagnosis by sonohysterography. *J Ultrasound Med*. 1999;18(1):13-18.

Tower AM, Frishman GN. Cesarean scar defects: an underrecognized cause of abnormal uterine bleeding and other gynecologic complications. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20(5):562-572.

Tulandi T, Cohen A. Emerging Manifestations of Cesarean Scar Defect in Reproductive-aged Women. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(6):893-902.

Vachon-Marceau C, Demers S, Bujold E, et al. Single versus double-layer uterine closure at cesarean: impact on lower uterine segment thickness at next pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(1):65.e1-65.e5.

Van der Voet LF, Bij de Vaate AM, Veersema S, Brölmann HA, Huirne JA. Long-term complications of caesarean section. The niche in the scar: a prospective cohort study on niche prevalence and its relation to abnormal uterine bleeding. *BJOG*. 2014;121(2):236-244.

Vervoort A, Vissers J, Hehenkamp W, Brölmann H, Huirne J. The effect of laparoscopic resection of large niches in the uterine caesarean scar on symptoms, ultrasound findings and quality of life: a prospective cohort study. *BJOG*. 2018;125(3):317-325.

Vervoort AJ, Uittenbogaard LB, Hehenkamp WJ, Brölmann HA, Mol BW, Huirne JA. Why do niches develop in Caesarean uterine scars? Hypotheses on the aetiology of niche development. *Hum Reprod*. 2015;30(12):2695-2702.

Vikhareva Osser O, Valentin L. Risk factors for incomplete healing of the uterine incision after caesarean section. *BJOG*. 2010;117(9):1119-1126.

Villar J, Carroli G, Zavaleta N, et al. Maternal and neonatal individual risks and benefits associated with caesarean delivery: multicentre prospective study. *BMJ*. 2007;335(7628):1025.

Viney R, Isaacs C, Chelmow D. Intra-abdominal irrigation at cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2012;119(6):1106-1111.

Walsh CA, Walsh SR. Extraabdominal vs intraabdominal uterine repair at cesarean delivery: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(6):625.e1-625.e6258.

Wang CB, Chiu WW, Lee CY, Sun YL, Lin YH, Tseng CJ. Cesarean scar defect: correlation between Cesarean section number, defect size, clinical symptoms and uterine position. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(1):85-89.

Yoshii N, Hamatani T, Inagaki N, et al. Successful implantation after reducing matrix metalloproteinase activity in the uterine cavity. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11:37. Published 2013 May 11.

Yüce K.,Salman M.,Özgül N. Jinekolojik Cerrahi Akıl Notları, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2015.

Zhang P, Sun Y, Zhang C, et al. Cesarean scar endometriosis: presentation of 198 cases and literature review. *BMC Womens Health.* 2019;19(1):14. Published 2019 Jan 18.

Zhang X, Yang M, Wang Q, Chen J, Ding J, Hua K. Prospective evaluation of five methods used to treat cesarean scar defects. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;134(3):336-339.

Zhang Y. A Comparative Study of Transvaginal Repair and Laparoscopic Repair in the Management of Patients With Previous Cesarean Scar Defect. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(4):535-541.

7.EKLER

EK-7.1. Etik kurul kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 05/03/2020-E.3041



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı :71522473/050.01.04/
Konu :Girişimsel Olmayan Etik Kurul
Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Prof. Dr. Arif Serhan CEVRİOĞLU
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

İlgi : 15.02.2020 tarihli 51 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "İsthmoselli Olgularda Endometrial Mikrobiyotada Oluşan Değişikliklerin Araştırılması" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.
Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı

Evrak Doğrulama İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BDK48CYD3>

Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK- 7.2. Asgari bilgilendirilmiş gönüllü onam formu

ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Çalışmanın Adı: İstmoselli Olgularda Endometrial Mikrobiyatada Oluşan Değişikliklerin Araştırılması

İstmosel (sezeryan kesi bölgesinde açılma) daha önceden geçirmiş olduğunuz sezeryan operasyonuna bağlı olarak rahimde sezeryan kesi yerinde, rahim içine doğru gelişen cep şeklindeki bir açılmadır.

İstmosel içinde kan birikimine bağlı olarak rahim içinde kronik iltihap gelişir. Normalde adet kanamasının miktarı 80 ml'yi aşmaz, 4-7 gün kadar sürer, 21-35 günde bir olur ve günlük ped değişimi 4-5 adet civarındadır.

İstmoselle bağlı olarak hastalarda adet sonrasında devam eden kahverengi/vişne çürüğü renginde lekelenme, kasık ağrısı, cinsel ilişki sonrasında lekelenme gibi şikayetler ortaya çıkar. Ayrıca istmoselin kısırlığa (sekonder infertilite) neden olabildiği de bildirilmiştir.

Çalışmamızda istmosel tanısını koyduktan sonra semptom sorgulamasına ve ultrasonografi ölçümüne göre operasyon kararını vereceğiz. Operasyon olduktan sonra rutin de yaptığımız kontrollerimizi 1 ay, 3 ay ve 6 ay olacak şekilde planlayacağız. Semptom sorgulamamız ve ultrasonografi ölçümlerimize göre cerrahi tedavi sonrasındaki değişimi göreceğiz.

Çalışmamız isthmosel tedavisinde medikal ve cerrahi yaklaşımların olası etkinliklerini hakkında literatüre katkıda bulunacaktır. İsthmosel cerrahisi yaptığımız hastalarda histereskopi sırasında tamamında kronik endometrit bulgusu izlenmiş olup uterin kavitede ve isthmosel alanında kronik inflamasyon gözle görülmüştür.

İsthmosel hastalarında uterin kaviteden kültür alınması iki aşamada yapılmaktadır. Birince kültür alınması ameliyat öncesi histereoskopi işlemine başlamadan önce ikinci kültür alınması ameliyat olduktan üç ay sonrasında kontrol kültür alımı olacak şekilde yapılmaktadır.

Bu çalışmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kültür için alınan örneğin fazla olan kısmı atık kutusuna gidecektir. Çalışmayı kabul ederseniz; Atık kutusuna gidecek olan 2-3 ml kültür örneğiniz mikrobiyaya çalışılması için alınacaktır. Sizden alınan örnek Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çalışmaya alınacaktır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırmalar hakkında ek bilgiler almak veya herhangi bir yan etkiyi bildirmek için 05323557627 no lu telefondan Prof. Dr. Arif Serhan Cevrioğlu'na ulaşabilirsiniz.

Araştırma sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır ve araştırma yayınlandığında kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Bu araştırmanın giderleri Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü tarafından karşılanmaktadır.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da hiçbir şekilde sizin zararınıza yol açmayacaktır. Araştırmacı, bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, çalışma programını aksatmanız vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Size ait tüm bilgi sonuçlar ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır.

Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak araştırmacılar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde tıbbi bilgilerinize ulaşabilirsiniz. Çalışmanın sonucu size bildirilmeyecektir. Bu formu imzalamakla siz veya yasal temsilciniz söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlamadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından sözlü olarak bilgilendirildim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü

olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, aktarılması ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zaman zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün;

Görüşme Tanığının;

Yasal

Temsilcinin;

Adı-Soyadı:

Adı-Soyadı:

Adı-Soyadı:

e-mail:

e-mail:

e-mail:

Tel:

Tel:

Tel:

Tarih ve İmza:

Tarih ve İmza:

Tarih ve

İmza:

Açıklamayı Yapan Araştırmacının;

Adı-Soyadı:

e-mail:

Tel:

Tarih ve İmza:

Araştırmayı Kabul Ediyorum:

☐ Evet

☐ Hayır

EK- 7.3. Veri Toplama Formu

İSTMOSEL OLGUSUNDA YAŞAM KALİTESİ DEĞİŞİKLİĞİNİN ARAŞTIRMASI VERİ TOPLAMA FORMU

Hasta ad soyadı:

Meslek:

TC:

Telefon:

Yaş: G: P: A: K: Y:

Kan grubu: Boy: Kilo: VKİ:

Sezeryan sayısı: Sezeryan olma yılları:

Geliş şikayeti: AUK () Sek. İnf. () Kronik pelvik (kasık) ağrı: VAS
skoru:

SAYISAL AĞRI SKALASI									
AĞRI YOK		ORTA ŞİDDETLİ AĞRI				ŞİDDETLİ AĞRI			
0					5				10

WONG BAKER YÜZ SKALASI					
					
0 yok	1-2 çok az	3-4 biraz	5-6 fazla	7-8 çok fazla	9-10 dayanılmaz

AUK türü	Var	Yok	Gün sayısı	Ped sayısı
Metroraji				
Kanama uzaması				
Postmenstrual lekelenme				
Postmenstrual kanama				
Hipermenore				
Ara kanama				

Hastanın kanama düzeni değerlendirilmesi için menstrüel kanama takip formu (Pictoral bleeding index) formu verilecektir.

	Var	Yok
Dismenore:		
Disparoni:		
Guatr:		
Tbc öyküsü:		

Son 6 ay içinde RİA çıkarılması, antibiyotik kullanımı, abortus öyküsü:

Bazal USG muayenesi: Siklus günü: (Foliküler faz)

(Ölçümler istmosel ölçümüyle ilgili bilgilendirme notuna göre yapılmalıdır)

Uterus boyutları: x x endometrium: mm
sağ over boyut x mm, AF: sol over boyut x
mm, AF:

İstmosel boyut ölçümleri: Kalan Myometrial Kalınlık (A): mm

İstmosel derinliği (B): mm istmosel genişliği (C): mm

İstmosel -servikal os mesafesi (F) : mm

Transvers kesitte İstmosel genişliği (D) : mm

Transvers kesitte İstmosel derinliği (E) : mm

Anormal dallanan form: İstmosel şeklini ve dal boyutlarını aşağıdaki boşluğa elle çizip, yazınız:

TV USG çizim, ek not:

Longitudinal kesit

Transvers kesit

İstmosel boyutları	A	B	C	D	E	İstmosel-servikal os mesafesi(F)
Opr. öncesi (bazal)						
3. ay USG:						
6. ay USG:						

Semptom sorgu ve USG muayene veri girişi: Bazal, 3 ve 6. aylarda yapılacaktır.

BAZAL: Sorgulama ve USG muayenesi yukarıda verilmiştir.

HS tarihi siklus günü

Endometrial kültür: Var Yok PCR Var
Yok

H/S bulguları: Endometrial patoloji: Endometrit Var Yok

Ek patoloji: Polip, Myom, Diğer; yazınız:

H/S istmosel lokalizasyonu:

Derinliği:

Genişliği:

Post op takip: menstrüel kanama takip formuyla birlikte değerlendir.

1.AY KONTROLÜ, Kasık ağrısı (VAS) skoru:

AUK türü	Var	Yok	Gün sayısı	Ped saysı
Metroraji				
Kanama uzaması				
Postmenstrual lekelenme				
Postmenstrual kanama				
Hipermenore				
Ara kanama				

Hastanın kanama düzeni değerlendirilmesi için menstrüel kanama takip formu verilecektir.

	Var	Yok
Dismenore:		
Disparoni:		
Guatr:		
Tbc öyküsü:		

Patoloji raporu:

3. AY KONTROLÜ Hasta şikayetlerini menstrüel kanama takip formuyla birlikte değerlendir.

Kasık ağrısı (VAS) skoru:

AUK türü	Var	Yok	Gün sayısı	Ped saysı
Metroraji				
Kanama uzaması				
Postmenstrual lekelenme				
Postmenstrual kanama				
Hipermenore				
Ara kanama				

Hastanın kanama düzeni değerlendirilmesi için menstrüel kanama takip formu verilecektir.

	Var	Yok
Dismenore:		
Disparoni:		
Guatr:		
Tbc öyküsü:		

Kontrol USG muayenesi: Siklus günü: (Foliküler faz)

(Ölçümler istmosel ölçümüyle ilgili bilgilendirme notuna göre yapılmalıdır)

Uterus boyutları: x x endometrium: mm

sağ over boyut x mm, AF: sol over boyut x mm, AF:

İstmosel boyut ölçümleri: Kalan Myometrial Kalınlık (A): mm

İstmosel derinliği (B): mm istmosel genişliği (C): mm

İstmosel -servikal os mesafesi (F) : mm

Transvers kesitte İstmosel genişliği (D) : mm

Transvers kesitte İstmosel derinliği (E) : mm

3. ay endometrial kültür Var Yok PCR var yok

6. AY KONTROLÜ Hasta şikayetlerini menstrüel kanama takip formuyla birlikte değerlendirir.

Kasık ağrısı (VAS) skoru:

AUK türü	Var	Yok	Gün sayısı	Ped sayısı
Metroraji				
Kanama uzaması				
Postmenstrual lekelenme				
Postmenstrual kanama				
Hipermenore				
Ara kanama				

Hastanın kanama düzeni değerlendirilmesi için menstrüel kanama takip formu verilecektir.

	Var	Yok
Dismenore:		
Disparoni:		
Guatr:		
Tbc öyküsü:		

Kontrol USG muayenesi: Siklus günü: (Foliküler faz)

(Ölçümler istmosel ölçümüyle ilgili bilgilendirme notuna göre yapılmalıdır)

Uterus boyutları: x x endometrium: mm
sağ over boyut x mm, AF: sol over boyut x
mm, AF:

İstmosel boyut ölçümleri: Kalan Myometrial Kalınlık (A): mm

İstmosel derinliği (B): mm İstmosel genişliği (C): mm

İstmosel -servikal os mesafesi (F) : mm

Transvers kesitte İstmosel genişliği (D) : mm

Transvers kesitte İstmosel derinliği (E) : mm

6. ay endometrial kültür Var Yok PCR var yok