

**MALTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANABİLİM DALI**

**İNFERTİL HASTALARIN YÖNETİMİNDE
IVF/ICSI/ET ÖNCESİ HİSTEROSKOPIK
ENDOMETRİAL İNJÜRİ VE
HİSTEROSKOPIK POLİPEKTOMİNİN
REPRODÜKTİF SONUÇLAR İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. HÜMEYRA BÜŞRA BALÇIÇEK

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ ALİ GÜRSOY

İSTANBUL - 2023

**İNFERTİL HASTALARIN YÖNETİMİNDE
IVF/ICSI/ET ÖNCESİ HİSTEROSKOPİK
ENDOMETRİAL İNJÜRİ VE
HİSTEROSKOPİK POLİPEKTOMİNİN
REPRODÜKTİF SONUÇLAR İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. HÜMEYRA BÜŞRA BALÇİÇEK

ORCID: 0000-0001-9938-6449

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ ALİ GÜRSOY

İSTANBUL - 2023



TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca destek ve katkılarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini paylaşan her zaman asistan ve öğrenci dostu yaklaşımıyla bizlere hekimliği öğreten Maltepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı ve Eğitim Sorumlusu saygıdeğer Prof. Dr. Ümit ÖZEKİCİ'ye;

Tez sürecinde ve eğitim sürecinde destekleri için tez danışmanım saygıdeğer Dr. Öğr. Üyesi Ali GÜRSOY'a,

Asistanlık eğitimim boyunca destek ve katkılarını esirgemeyen, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Berna HALİLOĞLU PEKER, Prof. Dr. Aygen ÇELİK, Prof. Dr. Erdin İLTER'e;

Tez sürecimde her zamanki gibi yanımda olan sevgili dostum Uzm. Dr. Neslihan ÖZDOĞAN ALTINÖZ'e, asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili arkadaşım Uzm. Dr. Gözde TANIŞ'a, tez sürecindeki destekleri için tüm ekip arkadaşlarıma;

Hayatımın her döneminde beni destekleyen tüm aileme ve sevdiklerime,

Öğrenciliğimde, asistanlığımda ve tez sürecimde yanımda olan, Kahramanmaraş depremi ile hayatını kaybeden güzel arkadaşım Op. Dr. Elif Nedime TİRYAKİ'ye tüm kalbimle teşekkür ediyorum.

Dr. Hümeysra Büşra BALÇIÇEK

İstanbul - 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ	vii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tanımlar	4
2.2. Prevalans	5
2.3. Etiyoloji.....	5
2.3.1. Kadın İnfertilitesi	6
2.3.2. Erkek İnfertilitesinin Değerlendirilmesi	21
2.3.3. Açıklanamayan İnfertilite	22
2.4. İnfertilitede Yardımcı Üreme Teknikleri	23
2.4.1. Ovulasyon İndüksiyonu Protokolleri	24
2.5. Menstrüal Siklus Fizyolojisi	25
2.6. Endometrium.....	27
2.6.1. Endometrial Reseptivite ve İmplantasyon Penceresi	27
2.6.2. Embryo Transferinde Endometrium Kalınlığı	31
2.6.3. Kontrollü Endometrial İnfüri Etkisi	32
2.7. Histeroskopi	32
2.7.1. Histeroskopinin Tarihçesi ve Gelişimi.....	32
2.7.2. Kullanılan Enstrümanlar	37
2.7.3. Histeroskopi Tekniği.....	39
2.7.4. Tanısal Histeroskopi Endikasyonları	41

2.7.5. Operatif Histeroskopi Endikasyonları.....	42
2.7.6. Histeroskopinin Riskleri ve Komplikasyonları.....	44
2. MATERYAL VE METOD	50
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	54
5. BULGULAR.....	55
6. TARTIŞMA.....	66
7. SONUÇ	77
8. KAYNAKÇA.....	79
9. EKLER	103

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. AMH ve FSH'ın foliküler gelişime etkisi.....	11
Şekil 2. Servikal yetmezlik cerrahi yönetimi.....	13
Şekil 3. AFS müllerian anomali klasifikasyonu	16
Şekil 4. İnsan endometriumunda “plazma membranı transformasyonu” sırasındaki morfolojik ve moleküler değişiklikler	29
Şekil 5. Kalsitonin ekspresyonu ile e-kaderin bağlantılarının gevşemesi	30
Şekil 6. Çalışma örneklem şeması	50
Şekil 7. D2, D8, D12 ortalama değerleri	62

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. İnfertilite prevalansı.....	5
Tablo 2. İnfertilite etiyolojisi	6
Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü Anovulasyon Sınıflandırması (1973).....	7
Tablo 4. FIGO güncel ovulatuvar disfonksiyon sınıflandırması (2022)	8
Tablo 5: Endometrial polip prevalansı	17
Tablo 6. Farklı operasyonlar sonrası Asherman sendromu görülme sıklığı	18
Tablo 7. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) Leiomyoma Klasifikasyonu.....	20
Tablo 8. Submüköz myomların sınıflandırılması.....	21
Tablo 9. Semen analizi	22
Tablo 10. Tanısal histeroskopinin endikasyonları	42
Tablo 11. Çalışma gruplarının dağılımı	55
Tablo 12. Çalışma gruplarına göre geçirilmiş D/C öyküsü.....	55
Tablo 13. Demografik ve klinik değerlerin karşılaştırılması	56
Tablo 14. Çalışma gruplarına göre parametrelerin karşılaştırılması	57
Tablo 15. Gruplar arasında AMH değerlerinin karşılaştırılması	58
Tablo 16. Çalışma gruplarına göre gebelik parametrelerinin karşılaştırılması	60
Tablo 17. Çalışma gruplarına göre transfer edilen embriyo sayısı ve PGD parametrelerinin karşılaştırılması	60
Tablo 18. AFC ve MII oosit sayısının gruplar arasında karşılaştırılması	61
Tablo 19. Siklusun 2. 8. ve 12. günü (D2, D8, D12) endometrial kalınlık ortalama değerleri.....	61
Tablo 20. Yaş gruplarına göre gebelik parametrelerinin karşılaştırılması	63
Tablo 21. HS Polipektomi grubunda Polip hacmine göre gebelik parametrelerinin karşılaştırılması	64
Tablo 22. H/S Polipektomi grubunda polip hacmine göre gebelik parametrelerinin karşılaştırılması	65
Tablo 23. Çalışma ve kontrol gruplarında canlı doğum oranları	70
Tablo 24. Çalışma ve kontrol gruplarında klinik gebelik oranları	73

KISALTMALAR LİSTESİ

YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri
2DTVUSG	: 2 boyutlu transvaginal ultrason
AAGL	: Amerikan Jinekolojik Laparoskopi Derneği
AFC	: Antral folikül sayısı
AMH	: Anti müllerian hormon
ASRM	: Amerikan Üreme Tıbbı Derneği
DDA	: Düşük doğum ağırlığı
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
E2	: Estradiol
ESGE	: Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği
ESHRE	: Avrupa Üreme Derneği
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FİGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GCH	: Global Histeroskopi Topluluğu
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
H/S	: Histeroskopi
hCG	: İnsan koryonik gonadotropin
hMG	: İnsan Menopozal Gonadotropini
HSG	: Histerosalpingografi
IVF	: İn vitro fertilizasyon
L/S	: Laparoskopi
LH	: Lüteinize edici hormon
OHSS	: Ovarian hiperstimülasyon sendromu
OPU	: Oosit toplama
PKOS	: Polikistik over sendromu
RR	: Rölatif risk
SGA	: Gebelik yaşına göre küçük doğan bebek
SİS	: Salin infüzyon sonografisi
TVUSG	: Transvaginal ultrason

ÖZET

Amaç

Endoskopik yaklaşımlardan histeroskopi, infertilite yönetiminde sıklıkla kullanılan minimal invaziv bir tekniktir. Embriyo transferi için ideal bir endometrium hazırlığının in vitro fertilizasyon (IVF) başarısını artıran faktörlerden olduğu bilinmektedir. Dolayısı ile uterus ve endometriumun histeroskopik olarak değerlendirilmesi ve operatif prosedürlerin uygulanması infertiliteye yaklaşımda önemli bir yer teşkil etmektedir. Çalışmamızda histeroskopik polipektomi ve histeroskopik injürinin reproduktif sonuçlara etkisi değerlendirilmiştir.

Materyal ve Metod

Maltepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Yardımcı Üreme Teknikleri Birimi'ne başvuran, IVF/ICSI/ET tedavisi ile gebe kalmaya çalışan 391 hasta istatistiksel analize dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireyler histeroskopik injüri (Grup A) (n=105), histeroskopik polipektomi (Grup B) (n=105) ve kontrol grubu (Grup C) (n=181) olmak üzere üç grupta incelenmiştir.

Bulgular

Çalışma grupları arasında biyokimyasal gebelik oranı, klinik gebelik oranı, canlı doğum oranı ve abortus oranı gibi parametreler değerlendirilmiştir. Grup A'da, biyokimyasal gebelik, klinik gebelik, canlı doğum ve abortus oranları sırası ile %49.5, %41.9, %27.6 ve %14.3 olarak bulunmuştur. Grup B'de sırası ile %44.8, %41, %31.4 ve %8.6 olarak bulunmuş olup Grup C'de aynı parametreler sırası ile %39.2, %33.7, %23.8 ve %8.8 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında reproduktif sonuçlar kıyaslandığında biyokimyasal gebelik, klinik gebelik, canlı doğum, abortus dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p: 0.227, 0.288, 0.362, 0.276 sırasıyla).

Sonuç

Histeroskopik endometrial injürinin reproduktif sonuçlar üzerinde olumlu etkisi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da oransal olarak gösterilmiştir. Literatüre bakıldığında çalışmalarda klinisyenlerin kendi tekniklerini kullandıkları görülmekte ve bu durum sonuçların değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Histeroskopik injüri tekniğinin standardize edildiği, yaş gruplarına ve hasta gruplarına spesifik geniş kapsamlı çalışmalar yapılarak histeroskopik injüri tekniğinin tanımlanması gerekmektedir. Histeroskopik polipektomi yapılan grupta da gebelik sayılarında oransal artış görülmüş, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Endometrial polip eksizyonunun abortus oranını, intrauterin patolojisi olmayan hasta grubu ile benzer oranlara getirdiği görülmüştür. Endometrial polipler gebelik kayıplarına neden olabildiğinden, poliplerin histeroskopik olarak eksizyonu reproduktif sonuçları iyileştirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Operatif histeroskopi, İn vitro fertilizasyon, Endometrium, Endometrial polip

ABSTRACT

Introduction and Aim

Hysteroscopy is a commonly used minimally invasive technique in infertility management. The achievement of optimal endometrial preparation for embryo transfer is recognized as a crucial factor in enhancing the success of in vitro fertilization (IVF). Consequently, a thorough hysteroscopic examination of the uterus and endometrium and to perform appropriate operative procedures, become significant to ensure favourable outcomes. This thesis aims to evaluate the impact of hysteroscopic polypectomy and hysteroscopic injury on reproductive outcomes.

Material and methods

The statistical analysis involved 391 patients who underwent IVF/ICSI/ET treatment at the Assisted Conception Unit of The Maltepe University Obstetrics and Gynecology Department. They were categorized into three groups: hysteroscopic injury (Group A) (n=105), hysteroscopic polypectomy (Group B) and control group (Group C) (n=181).

Results

The study examined parameters including biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate, live birth rate and abortion rate. In Group A, the rates of biochemical pregnancy, clinical pregnancy, live birth and abortion were 49.5%, 41.9%, 27.6% and 14.3%, respectively. Group B had rates of 44.8%, 41%, 31.4% and 8.6% for the same parameters, while Group C had rates of 39.2%, 33.7%, 23.8% and 8.8%, respectively. Statistical analysis revealed no significant differences between the groups in terms of biochemical pregnancy, clinical pregnancy, live birth, and abortion rates (p: 0.227, 0.288, 0.362 and 0.276 respectively).

Conclusions

The study demonstrated a positive impact of hysteroscopic endometrial injury on reproductive outcomes, although the observed effects did not reach statistical significance. Evaluating the results is challenging due to variations in the techniques used by clinicians in previous literature studies. It is essential to conduct comprehensive research specific to different age and patient groups to define the hysteroscopic injury technique accurately. Although the increase in the number of pregnancies in the hysteroscopic polypectomy group was not statistically significant, the excision of endometrial polyps successfully reduced the abortion rate to levels similar to the group without intrauterine pathology. Considering the potential of endometrial polyps to cause pregnancy loss, the hysteroscopic removal of polyps improves reproductive outcomes.

Key Words: Operative hysteroscopy, IVF, Endometrial scratching, Endometrial polyp

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bir yıl boyunca herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmaksızın, düzenli koitusu rağmen çocuk sahibi olamayan çiftler infertilite kapsamında değerlendirilmektedir. Artan maternal/paternal yaş ile birlikte çevresel faktörlerin de devreye girmesi üzerine; üreme sağlığı, tıp dünyasında öne çıkan bir alan haline gelmiştir. İnfertilite prevalansı ve etyolojisi coğrafi konum ve toplum yapısına göre değişiklik göstermekte olsa da dünyada yaklaşık 40 milyon insanın yardımcı üreme tekniklerine başvurduğu bilinmektedir. 1978’de in vitro fertilizasyon (IVF) ile dünyaya gelen ilk bebekten itibaren, beş milyondan fazla bebek yardımcı üreme teknikleri ile dünyaya gelmiştir. Klinik pratikte, yaklaşık her on çiftten biri doğal yollarla çocuk sahibi olamamaktadır. Bu çiftlerde altta yatan organik nedenler tespit edilebildiği gibi nedeni açıklanamayan olgular da mevcuttur (Garolla ve ark., 2021; Gosden, 2017; Vander Borcht ve Wyns, 2018).

Günümüzde infertil çiftlerin tedavisinde medikal ve cerrahi tedaviler ile yardımcı üreme teknikleri (YÜT) kullanılmakta, kök hücre çalışmaları ise bu alanda geleceğe ışık tutmaktadır (Ishikura ve ark., 2021). Yardımcı üreme tekniklerinden IVF başarısını predikte eden ve etkileyen birçok faktör olmasına karşın, güncel verilere göre 35 yaş altında bir kadının IVF ile canlı doğum elde etme olasılığı yaklaşık %50 iken, 35-37 yaş aralığında yaklaşık %40, 38-40 yaşlarında %30, 41-42 yaşlarında %14’tür. Bu oran 42 yaş üstünde %4’e kadar düşmektedir (Society for Assisted Reproductive Technology, 2022). Son yıllarda, kaydedilen teknolojik gelişmelere rağmen in vitro fertilizasyon ile sağlanan gebelik oranlarında istenilen artış elde edilememiştir. Bu durum hastaların gittikçe daha moleküler düzeyde değerlendirilmesi ve çiftlere yaklaşımın medikal ve cerrahi açıdan optimize edilmesi gereğini doğurmaktadır.

IVF protokolleri tüm kliniklerde benzer olmakla birlikte pratikte medikal ve cerrahi yönetimlerde farklı yaklaşımlar görülmektedir. Böylece günümüzde kullanılan infertilite tedavilerinden optimum verim elde edilmesi amaçlanmaktadır. İnfertilite kliniğine başvuran hastaların obstetrik ve jinekolojik anamnez, hormonal ve biyokimyasal tetkikler, transvaginal ultrasonografi, genetik incelemeler gibi non-invaziv metotlarla hemen tamamen değerlendirilmesinin ardından, tanısal ve operatif minimal invaziv yaklaşımlar, seçili vakalarda tercih edilmektedir. Klinisyenler IVF vakasının yönetiminde

endoskopik yaklaşımları sıklıkla kullanma eğilimindedirler. Bunlardan histeroskopik sıvı distansiyonu ile uterin kavite ve her iki tubal ostium net bir şekilde değerlendirilebilmekte, uterin anomali ve patolojilerin tanı ve tedavisi yapılabilmekte, endometrial biyopsi alınabilmektedir (Féghali ve ark., 2003).

YÜT'nin başarısı, siklus başına veya tedavi süresi boyunca elde edilen implantasyon oranları, gebelik oranları, canlı doğum veya term canlı doğum oranı şeklinde farklı parametreler kullanılarak değerlendirilebilmektedir. Over stimülasyonu ile elde edilen oosit sayısı, embriyo kalitesi, preimplantasyon genetik tanı ve transfer için ideal bir endometrium hazırlığı IVF başarısını artıran faktörlerdendir (Heijnen, 2004; Casper ve Yanushpolsky, 2016). Dolayısı ile infertiliteye yaklaşımda uterus ve endometriumun değerlendirilmesi önemli bir yer teşkil etmektedir. Uterin anomaliler, çeşitli intrauterin patolojilere yaklaşım, endometrial reseptivite, kontrollü endometrial hasar başlıkları bu bağlamda incelenebilir. Uterin kavitenin değerlendirilmesinde 'tanısal histeroskopi' günümüzde en iyi yöntem olarak kabul edilmektedir (Daniilidis ve ark., 2011). IVF hastalarından altta yatan başka bir etiyolojik faktörün belirlenemediği vakalarda; histerosalpingografi (HSG), transvaginal ultrasonografi (TVUSG), salin infüzyon sonografi (SİS) ile ön tanısı konulan intrauterin patoloji varlığında, embriyo transferi öncesinde yapılan operatif histeroskopinin canlı doğum ve gebelik oranlarını pozitif etkilediği bilinmektedir (Bosteels ve ark., 2018). Embriyo transferi öncesinde yapılan kontrollü endometrial hasarın (endometrial injüri), inflamasyonu artırarak çeşitli sitokinlerin salınmasını tetiklediği, bu şekilde endometrial reseptiviteyi artırarak endometrium hazırlığına katkı sunduğu düşünülmektedir. Kontrollü endometrial hasar; yıllardır dilatasyon ve küretaj ile endometrial biyopsi alınması, endometrial aspirasyon, histeroskopik injüri gibi farklı yöntemlerle uygulanmaktadır (Cohen ve ark., 2014). Bu yöntemin mekanizması net olarak aydınlatılamamış olup, özellikle tekrarlayan IVF başarısızlığı olan hastalar gibi belirli gruplarda faydalı olduğu gösterilen çalışmalar mevcuttur (Ozcan ve ark., 2012). IVF tedavi siklusunun hemen öncesinde rutin histeroskopi yapılmalı mı sorusunun ise günümüzde sınırları net çizilememiştir (Pundir ve ark., 2014).

Güncel kılavuzlarda operatif histeroskopi yalnızca endometrial polip, septum, submüköz leiomyoma, intrauterin adezyonlar gibi intrauterin patoloji ön tanılı hastalarda önerilmektedir (Bosteels ve ark., 2018). Ofis histeroskopinin rutin kullanımının klinik gebelik oranlarına katkısı, diagnostik konvansiyonel histeroskopinin yeri, histeroskopik biyopsi ile kontrollü endometrial injüri konuları ise güncelliğini korumaktadır (Pundir ve ark., 2014; Ben Abid ve ark., 2021). Bu çalışmada infertil hastaların yönetiminde histeroskopik endometrial injüri ve histeroskopik polipektominin reproduktif sonuçlara etkisi literatür ışığında detaylı olarak incelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

Dünya genelinde insanların çoğunun, yetişkinlik döneminde, çocuk sahibi olmaya dair planları olmasına karşın; çocuk isteyen tüm çiftler kendiliğinden gebelik elde edemez ve tıbbi yardıma ihtiyaç duyarlar. Sosyal damgalanma, çiftler arası uyumsuzluğa sebep olması, psikolojik ve ekonomik etkileri de düşünüldüğünde bir halk sağlığı problemi olarak infertilitenin günümüz dünyasında öne çıkması ile yardımcı üreme tekniklerinin önemi de giderek artmaktadır. Üreme bozukluklarının doğru tedavi edilebilmesi için, öncelikle infertilite (subfertilite) terimleri, net olarak tanımlanıp ayrımlarının doğru yapılması gerekmektedir.

Gebelik isteyen ve düzenli ilişkide bulunan çiftlerin bir yıldan fazla süre ile gebelik elde edememesi infertilite olarak kabul edilir. Üreme çağındaki her yüz çiftten sekiz ile on ikisinde bu sorun karşımıza çıkmaktadır. Fertilitenin kaybında altta yatan nedenler hem kadından hem de erkekten kaynaklanabilmektedir (Vander Borgh ve Wyns, 2018).

2.1. Tanımlar

İnfertilite üreme yeteneğinin kaybı olarak tanımlanır, ancak sterilite gibi geri dönüşümsüz olmayıp, tedavi edilebilmektedir. Subfertilite üreme yeteneğinde azalma olarak tanımlanırken, sterilite ise kesinlikle çocuk sahibi olamayacak hastalar için kullanılmaktadır (Vander Borgh ve Wyns, 2018).

Fertilite kavramı: Klinik gebelik elde edebilme yeteneği olarak açıklanmaktadır.

İnfertilite: Düzenli korunmasız koitusu rağmen 1 yıl içinde gebe kalamama durumudur. Üreme kapasitesinde ve yeteneğinde azalma tanımlarını da kapsamaktadır. Düzenli ilişki infertil çifti değerlendirirken belirleyici olmaktadır.

Fekundabilite: Tek bir siklуста gebelik elde edebilme yeteneğidir.

Fekundite: Tek bir siklуста canlı doğum ile sonuçlanacak gebelik elde edebilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır (İlhan, 2014).

2.2. Prevalans

İnfertilite prevalansı coğrafi konum ve toplum yapısına göre değişiklik göstermekte olsa da küresel ölçekte 186 milyondan fazla insanı etkilediği ve yaklaşık 40 milyon insanın YÜT'ne başvurduğu bilinmektedir. Klinik pratikte, yaklaşık her on çiftten biri doğal yollarla çocuk sahibi olamamaktadır (Garolla ve ark., 2021; Gosden, 2017; Vander Borgh ve Wyns, 2018). Dünyada yaşa endekslenmiş infertilite prevalansı her geçen yıl artmaktadır, 1990 ile 2017 yılları arasında kadınlarda yılda yaklaşık binde dört ve erkeklerde binde üç oranında arttığı gösterilmiştir. Sosyoekonomik olarak gelişmiş ülkelerde kadınlarda oransal olarak daha fazla artış görülürken, düşük sosyoekonomik düzeye sahip ülkelerde ise bu artış erkekler lehine daha fazladır (Sun ve ark., 2019).

Tablo 1. İnfertilite prevalansı (Sun ve ark., 2019)

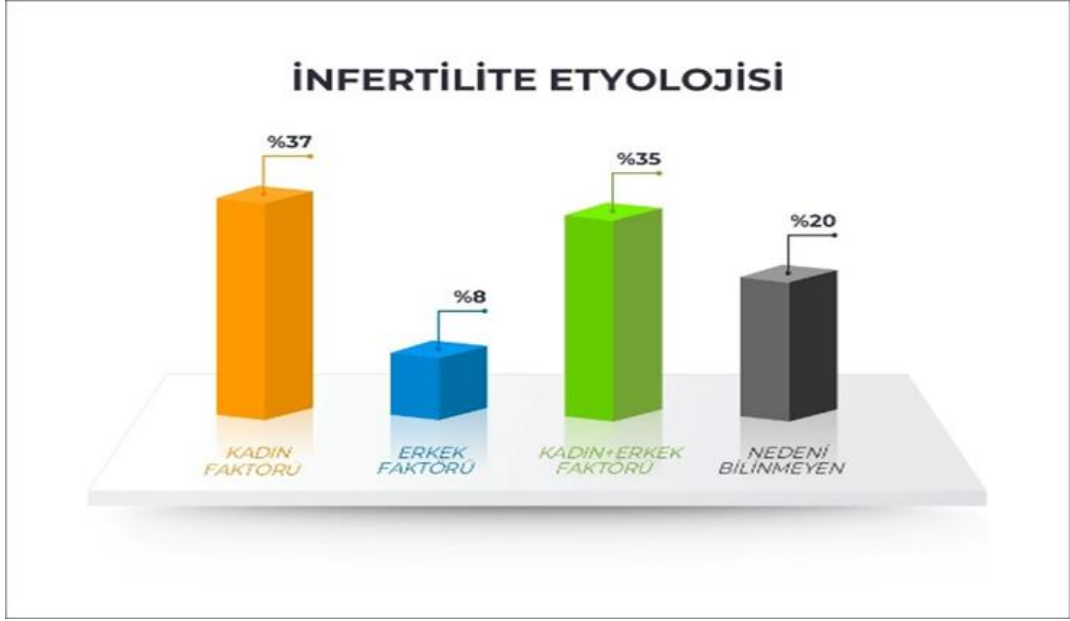
İnfertilite prevalansı

Kadınlarda infertilite prevalansı	%1,6
Erkeklerde infertilite prevalansı	%0,7

2.3. Etiyoloji

Günümüzde fertilitiyi negatif yönde etkileyen en önemli faktörlerden biri annelik yaşının 30 yaş üstüne ötelenmesidir. Kadınlarda 30 yaşından sonra fertilitate azalmaya başlamaktadır ve yaş ilerledikçe gebe kalmak gitgide zorlaşmaktadır. Erkeklerde ise yaş faktörü kadınlara göre daha az etkilidir. Erkeğe ve kadına ait özellikler ile yaşam tarzı değişiklikleri de infertilitede altta yatan neden olabilir. Dünya sağlık örgütü tarafından yapılan bir çalışmada gelişmiş ülkelerde bildirilen infertilite sebepleri tabloda özetlenmiştir (Cunningham, 2017).

Tablo 2. İnfertilite etiyolojisi (Cunningham, 2017)



2.3.1. Kadın İnfertilitesi

Türkiye’de her yüz çiftten 10 ile 15’i yardımcı üreme tekniklerine başvurmakta olup, yine her yüz kadından 13’ü infertilite problemi yaşamaktadır (İnam ve Satılmış, 2022). İnfertilite konusunda 35 yaş altı ve 35 yaş üstü kadınlara yaklaşımda farklılıklar görülmektedir. Korunmasız düzenli ilişkiye rağmen gebe kalamayan kadınlar, 35 yaş altında ise bir yılın sonunda değerlendirmeye alınırken; 35 yaş üzerinde ise bu sınır 6 ay olarak kabul edilmektedir. İnfertilite kliniğine başvuran çift bu tanımlamalar çerçevesinde değerlendirildikten sonra detaylı anamnez ve fizik muayene bulguları ile etiyoloji ortaya konulmaya çalışılır (Breitkopf, 2019). Kadın infertilitesine neden olduğu bilinen çeşitli faktörler mevcuttur. Bunlardan en sık görülenler ovulasyon disfonksiyonu, servikal faktörler, tubal faktörler, uterin faktörler, endometrial polipler, intrauterin adezyonlar, uterin malformasyonlar, leiomyoma ve sistemik faktörler şeklinde sıralanabilir (İnam ve Satılmış, 2022).

2.3.1.1. Ovulasyon Disfonksiyonu

Kadın infertilitesinin sebeplerinden önemli bir kısmını oluşturan ovulasyon disfonksiyonları yaklaşık %25 oranında izlenmektedir (Unuane ve ark., 2011). Genellikle hipotalamo-hipofizer-gonadal aksta bozulma sonucu ortaya çıkan ovulasyon disfonksiyonu, reproduktif çağda sık karşımıza çıkan bir patolojidir. Düzensiz, sık, aşırı veya seyrek adet kanamaları ve amenore yani adet kanamasının hiç olmaması şeklinde çeşitli klinikler verebilmektedir (Munro ve ark., 2022). Temel patoloji folikülün yeterince gelişmemesi, buna bağlı atrezi oluşması, oositin gitmesi gereken yere taşınmıyor olması veya atılamaması ve buna bağlı ovulasyonun gerçekleşmemesi şeklinde açıklanabilir. Ovulasyon bozukluklarının altında çok farklı patofizyolojik mekanizmalar yer alabildiğinden, hem bu konunun öğreniminin kolaylaşması, hastaların değerlendirilmesi, tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi, hem de bu alandaki çalışmaların yönlendirilmesi için bir sınıflandırmaya ihtiyaç duyulmuştur (Unuane ve ark., 2011). 1973 tarihinde ilk olarak geliştirilen Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) klasifikasyonu, ovulasyon bozukluklarını tanımlamak, hastaları kategorize etmek ve yönetmek açısından oluşturulan bir sistemdir.

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü Anovulasyon Sınıflandırması (1973) (Munro ve ark., 2022).

Dünya Sağlık Örgütü Anovulasyon Sınıflandırması

- | | |
|--------|---|
| Grup 1 | Hipogonadotropik hipöstrojenik anovulasyon |
| Grup 2 | Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon |
| Grup 3 | Hipergonadotropik anovulasyon |

1973'den günümüze kadar ovulasyon disfonksiyonu ile ilgili genişleyen bilgi birikimi doğrultusunda bu klasifikasyon Uluslararası Obstetri ve Jinekoloji Federasyonu (FİGO) tarafından 2022 yılında geniş bir uzlaşma ile güncellenmiştir (Munro ve ark., 2022).

Tablo 4. FIGO güncel ovulatuvar disfonksiyon sınıflandırması (Munro ve ark., 2022)

FIGO Ovulatuvar Disfonksiyon Sınıflandırması	
Tip 1(Hipotalamik)	➤ Genetik
Tip 2(Hipofizer)	➤ İyatrojenik
Tip 3(Ovaryen)	➤ Otoimmün
	➤ Hiperplazi
	➤ Fonksiyonel
	➤ İnfeksiyöz/İnflamatuvar
	➤ Travma/Vasküler
	➤ Fizyolojik
	➤ İdiyopatik
	➤ Endokrin
Tip 4 Polikistik Over Sendromu (PKOS)	

Tip 1 (Hipotalamik): Gonadotropin salgılatıcı hormonun pulsatil salınımını bozarak, ovulatuvar disfonksiyonun oluşmasına öncülük eden faktörler arasında stres, aşırı egzersiz, opioid ilaç kullanımı, ani kilo verilmesi gibi durumlar yer almaktadır. Bu faktörler fonksiyonel hipotalamik amenoreye zemin hazırlar. Ayrıca neoplaziler ve granülamatöz hastalıklar da altta yatan neden olabilmektedir. Hipotalamik amenore tanısını alabilmesi için hastanın 6 ay boyunca hiç adet görmemiş olması gerekmektedir (Unuane ve ark., 2011)..

Tip 2 (Hipofizer): Hipofiz bezinin en sık görülen tümörü olan prolaktinoma kaynaklı hiperprolaktinemi, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) pulsasyonunun bozulması üzerinden amenoreye sebep olmaktadır. Tedavide dopamin antagonistleri tercih edilir. Ayrıca maligniteler, Sheehan sendromu, hipotiroidi ve hipertroidi de ovulatuvar disfonksiyon nedenlerindendir (Unuane ve ark., 2011).

Tip 3 (Ovaryen): Overlerde gonadotropinlere yanıtızsızlık ve dirence bağılı olarak, gonadotropin seviyesinde görülen artışla karakterizedir (Unuane ve ark., 2011). Düşük over rezervi de ovulatuvar disfonksiyon ve infertilite nedenlerindendir. Over rezervini doğru değerdendirmek için, öncelikle over fizyolojisinin anlaşılması gerekmektedir.

Kadınlar fetal hayatta ilk trimesterda primordial folikülleri geliştirmeye başlarlar ve yaklaşık dört milyon primordial folikül ile doğarlar. Bu sayının puberteye girilirken 300.000'lere kadar gerilediğı görölür. Reprodüktif dönem boyunca ise bu foliküllerin yalnızca 500 kadarı ovulasyona gidebilirken, kalanlar atreziye uğrar. Ovulasyon süreci, pre-antral folikül, antral folikül ve graf folikül gelişimini izlemektedir. Klinik manipölasyonlar genellikle graf folikül üzerinden yapılmaktadır. Overin oosit üretebilme yeteneğı antral folikül toplamı ile ilişkilidir ve fonksiyonel over rezervini ifade etmektedir. Over rezervinin temel belirleyicisi yaş faktörüdür. Fonksiyonel over rezervini belirlemek için çeşitli hormonal testler yapılmaktadır. Dikkat edilmesi gereken parametreler bazal folikül stimüle edici hormon (FSH), estradiol (E2), antral folikül sayısı (AFC), over hacmi, antimüllerian hormon (AMH) şeklindedir (Deligdisch ve Mareş Miceli, 2020). Dinamik parametrelerden ise klomifen sitrat testi yapılabilir fakat günümüzde kullanılmamaktadır. Günümüzde sıklıkla kullanılan üç parametre: FSH, AFC ve AMH'dır. FSH over rezervinin indirekt bir belirtecidir. Over hormonlarının FSH üzerindeki negatif geri besleme mekanizmasına dayanarak çalışmaktadır. Âdetin 3. günü FSH düzeylerine bakılır. Erken foliküler fazda estradiol ve inhibin B hormonları en düşük düzeylerine ulaşır, daha sonra yükselerek FSH düzeyini baskılamaya başlarlar. Yeterli over rezervine sahip bir kadında ovarian hormonlar FSH'ı normal düzeyde tutarken, düşük over rezervine sahip kadınlarda FSH yeterince baskılanamamış olacaktır. FSH düzeyleri her zaman estradiol ile birlikte bakılmalıdır, çünkü yüksek FSH düzeyi estradiol artışını tetikleyip negatif geri besleme mekanizmasını tetikleyebilir. Böylece FSH düzeyi normal görölerek, düşük over rezervi maskelenebilir. FSH düzeyi, <10 IU/L normal; >10-15 IU/L anormal olarak kabul edilmektedir (Tal ve Seifer, 2017).

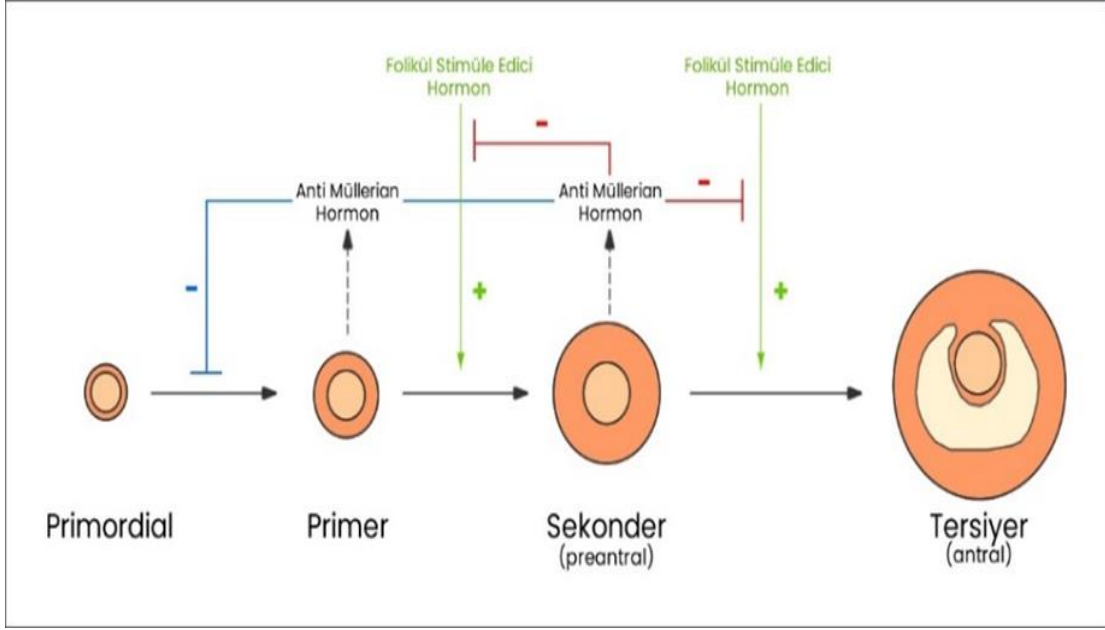
AFC, menstrüal siklusun 3. günü incelenir. TVUSG ile iki boyutlu düzlemde ölçülen çaplar 2-10 mm arasında değışebilir. Bununla birlikte, antral folikül sayısı <4 ise yüksek spesifite düşük sensitivite ile düşük rezervini gösterir. Antral folikül sayımı düşük over rezervinin belirlenmesinde kolay ve güvenilir bir metottur, ancak ultrason çözünürlüğü,

obezite, operatörün deneyimi gibi değişkenlerden etkilenebilmektedir (Tal ve Seifer, 2017).

AMH pre-antral ve antral foliküllerdeki granuloza hücrelerinden sentezlenen bir glikoproteindir. Yaşa bağlı olarak, AMH değeri azalmaktadır. AMH'ın görevi foliküllerin gelişimini sınırlandırmaktır. Bu sayede aşırı folikül gelişiminin önüne geçerek fizyolojik sınırları belirler. AMH yokluğu veya azlığı foliküllerin hızla tükenmesine ve bu sebeple infertiliteye sebep olmaktadır. AMH, primordial folikülden primer folikül gelişmesini engeller. FSH tarafından folikül seçimini önler ve aromatazı inhibe ederek erken folikülogenezi negatif olarak düzenler. AMH, 6 mm'den küçük foliküller tarafından salgılanır, gonadotropinlerden bağımsız olarak hem foliküler fazda hem de luteal fazda ölçülebilmektedir (Tal ve Seifer, 2017).

Yaşa göre serum AMH bazal değerleri (Tal ve Seifer, 2017) :

- 25-29 yaş → 3 ng/ml
- 30-34 yaş → 2,5 ng/ml
- 35-39 yaş → 1,5 ng/ml
- 40-44 yaş → 1 ng/ml
- 45-50 yaş → 0,5 ng/ml



Şekil 1. AMH ve FSH'ın foliküler gelişime etkisi (Durlinger, Visser ve Themmen, 2002)

Tip 4 (PKOS): DSÖ kalsifikasyonundaki Grup 2 normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon olarak tanımlanan grubu ifade etmekte olup, anovulatuvar popülasyonun büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır (Balen ve ark., 2016; Dhont, 2005).

2.3.1.2. Servikal Faktörler

Servikal faktörler de infertilite sebepleri arasında sayılabilmektedir. Servikal mukus ve spermatozoa arasında fertiliteye katkı sağlayan karmaşık bir etkileşim mevcuttur. Servikal mukus salgı içeriği ovulatuvar siklus ortasında spermin pasajını artırarak, geçişini kolaylaştırır ve bu sayede fertilizasyona katkı sağlar. Bazı durumlarda üretilen bu salgı içeriğinde sperme karşı oluşmuş antikorlar sebebiyle spermin yapısı ve işlevini bozulabilmektedir.

Bunun yanı sıra sperm antijenlerini taklit edebilen bazı antijenler çeşitli mikroorganizmalarda bulunabilmektedir. Böylece tetiklenen immünolojik mekanizmalar infertiliteye zemin hazırlayabilmektedir (Daunter ve Khoo, 1984).

İnfertilitenin servikal faktörleri arasında infeksiyonlar da yer almaktadır. Sıklıkla tekrar eden infeksiyonlar genital floranın dengesini bozmakta, spermilerin canlılığını yitirmesine sebep olmakta aynı zamanda gebeliğe engel olmaktadır. Klamidyal infeksiyonun infertilitenin önemli nedenlerinden olduğu bilinmektedir. Klamidya trokomatis pozitif kadınlarda, vaginal floranın doğal elemanlarından laktobasillus krispatus yerine laktobasillus iners'in daha baskın olduğu ve toplam laktobasillus miktarında azalma olduğu gösterilmiştir (Chen ve ark., 2021). Ayrıca infertil hastalarda mikoplazma hominis, üreaplasma, neisseria gonore pozitifliği de görülebilmektedir (Rodríguez ve ark., 2001) . HPV suşlarının da erken doğum riskini artırdığı, trofoblast invazyonunu azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bakteriyel vaginosis etkeni olan Gardnerella vaginalis artışının da fertilité üzerinde olumsuz etkileri olabileceği düşünülmektedir (Gholizadeh ve ark., 2023).

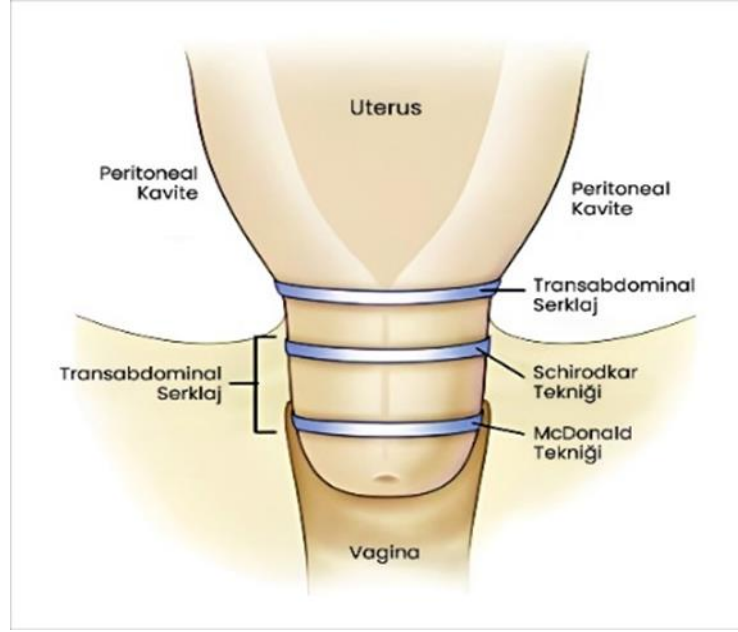
Günümüzde rahim ağzı kanseri yaklaşık olarak her iki bin kadından birinde görülmektedir. Serviks kanseri tanısı ile yapılan radikal cerrahiler anatomiye ileri düzeyde tahrip ederek infertiliteye neden olabilmektedir. Bu nedenle uygulanan trakelektomi operasyonlarında fertilité koruyucu cerrahi yapılmasına dikkat edilmelidir (Donnez, 2020).

Sezaryen oranlarında artışla birlikte görülen istmosel vakaları da istmusta biriken menstrüal kan nedeni ile uterus alt segment, servikouterin ve servikovaginal bileşkedeki mikrobiyotayı bozarak fertilitéyi olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Donnez, 2020).

Tekrarlayan abortuslara bakıldığında tespit edilen sorunlardan biri de servikal yetmezliktir. Bu problemle karşılaşıldığında servikse sütür atılarak kritik süreç doğuma kadar atlatılmaya çalışılır. Servikal yetmezlik nedeni ile tekrarlayan gebelik kayıpları olan hastalarda ilk tercih olarak Shirodkar ve McDonald vaginal serklajı tercih edilir. Çok kısa serviks ve daha önce başarısız bir vaginal serklaj varlığında laparoskopik abdominal serklaj ilk seçenek olmaktadır. Gebelik öncesi vaginal veya abdominal serklajın da etkili ve güvenli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Donnez, 2020).

Servikal müllerian ageneziye bağlı obstrüksiyon durumunda uygun cerrahi, tecrübeli cerrahlar tarafından uygulanarak anatomi restore edilerek fertilité elde edilmeye çalışılır (Donnez, 2020). YÜT'nde ise; servikal polip, servikal stenoz ve düzensiz servikal kanal

gibi patolojilerin embriyo transferini zorlaştırdığı vakalarda histeroskopik yaklaşımlar etkili olabilmektedir (Ou, Huang ve Lan, 2022).



Şekil 2. Servikal yetmezlik cerrahi yönetimi (Carihfield ve ark., 2020)

2.3.1.3. Tubal Faktör

İnfertil kadınların %30'unda tubal bozukluklar gözlenmektedir. Geçirilmiş batın cerrahisi, tubal cerrahiler, ektopik gebelik öyküsü, hidrosalpenks, pelvik inflamatuvar hastalıklar, endometriyozis ve adezyonlar sıklıkla infertiliteye sebep olmaktadır. İnfeksiyonlardan en sık eşlik eden etkenler klamidy, tüberküloz ve gonokoklardır. Ayrıca perfor olmuş apandisit tubal yapının obstrüksiyonuna neden olur ve fertilizasyona engel olur (Daunter ve Khoo, 1984). Günümüzde siliyer patolojilerin de infertiliteye neden olabileceği konusunda çalışmalar derinleşmektedir. Açıklanamayan infertilite olgularının bir kısmından bozulmuş siliyer peristaltizmin sorumlu olabileceği düşünülmektedir (Briceag ve ark., 2015; Yücel, Demirel, Kelekci ve Shawki, 2018). Tubal faktörlerin araştırılmasında en etkili yöntemlerden birisi HSG'dir. Daha ayrıntılı olarak incelenmesi istenildiği durumlarda ve daha kesin bir cevap veren görüntüleme ise laparoskopidir (L/S). L/S tubal yapıların yanı sıra over, uterus ve diğer pelvik yapıların

incelenmesi için başvurulmuş en güvenilir yöntemlerden biridir. Sıklıkla karşılaşılan durumlardan birisi unilateral veya bilateral tubal tıkanıklıklardır (Yetimalar ve ark., 2011).

2.3.1.4. Uterin Faktör

İnfertilitenin bir diğer açıklanabilen nedeni uterin faktörlerdir. Uterusun yokluğu ve işlev kaybı, uterusun yapısal anomalileri (müllerian anomaliler), myomlar, polipler, intrauterin sineşiler uterin kaynaklı infertilitenin başlıca sebepleridir (Taylor ve Gomel, 2008; Pirtea, de Ziegler ve Ayoubi, 2022).

Uterin faktöre bağlı infertilitede son yıllarda kayda değer gelişmeler görülmektedir. Uterusun işlevini yitirmesine bağlı olarak ‘mutlak infertil’ kabul edilen bir hasta popülasyonu tanımlanabilir. Bunlardan ilki uterus ve vajina üst kısmının yokluğu ile karakterize Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser sendromudur. Bu sendrom oldukça nadirdir ve <1/500.000 oranında görülmektedir. Plasenta invazyon defektleri ve atoni gibi peripartum kanama nedenleri ile yaklaşık her beş bin doğumda bir histerektomi yapılmaktadır. Ayrıca jinekolojik onkolojik patolojiler, multiple ve dev myomlar nedeni ile de reproduktif çağda uterusu alınan hastalar bulunmaktadır. Uterus içerisinde sineşiler, Asherman sendromu, myomektomi gibi nedenlerle endometriumun işlevini yitirdiği hastalar da uterin faktöre bağlı mutlak infertil olarak kabul edilmektedir. Tanımlanan hastalarda yapay uterus, uterus nakli ve taşıyıcı annelik gibi güncel yaklaşımlar bulunmaktadır (Pirtea ve ark.,2022).

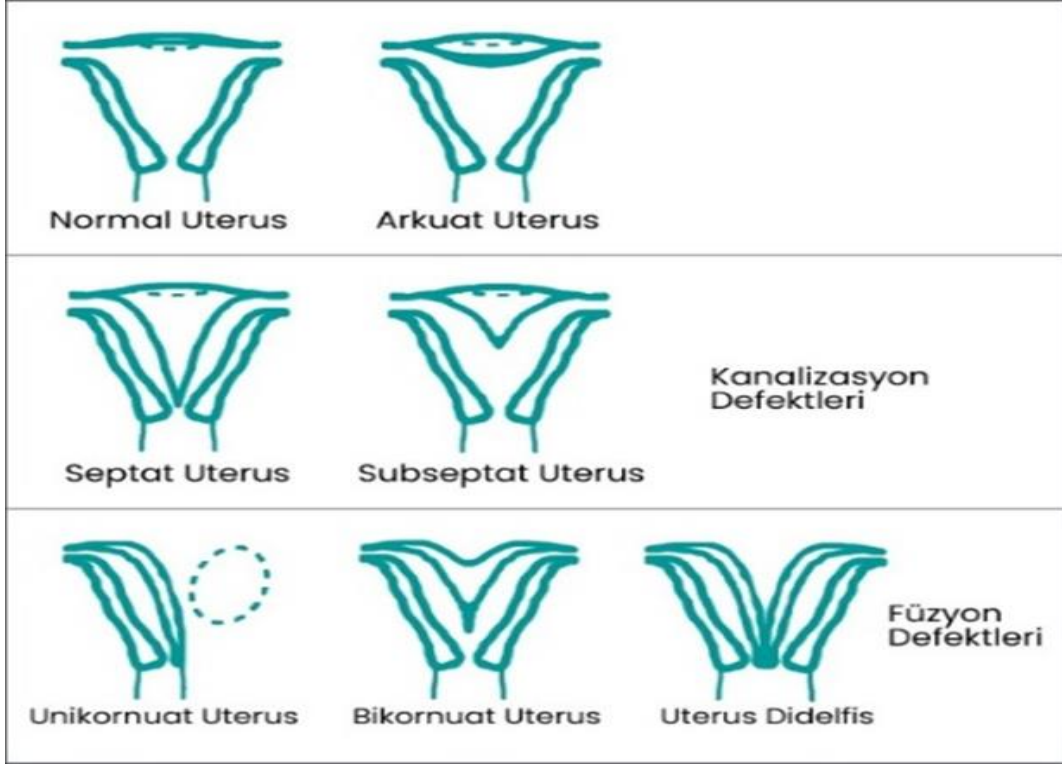
Taşıyıcı annelikte babadan gelen sperm ve anneden gelen oositin in vitro olarak fertilize edilip başka bir kadının uterusuna nakledilmesi söz konusudur. Anne ve baba donör olarak da seçilebilmektedir. Dünyada Amerika Birleşik Devletleri, Rusya gibi ülkelerde taşıyıcı anneliğe yasal olarak belirli çerçevede izin verilmektedir. Tayland, Ukrayna, Kamboçya gibi bazı ülkelerde ise yaygın olarak kullanılmaktadır (Pirtea ve ark.,2022).

Bugüne kadar otuzu aşkın uterus nakli yapıldığı bilinmektedir. Özellikle donör uterusunun çıkartılması ince diseksiyonlar gerektiren sofistike ve zorlu bir operasyondur. Çıkartılan uterusun alıcıya nakli daha kolay olmaktadır. Günümüzde hala çok maliyetli ve deneysel olarak kabul edilebilecek bir prosedürdür (Pirtea ve ark.,2022).

Günümüzde bu hasta grubunun tedavisi için gündemdeki en ilgi çekici metot yapay rahim geliştirilmesidir. Bugün insan vücudu dışında embriyo implantasyonu ve anne karnını taklit eden amniyotik sıvı eşdeğeri biyolojik çantalar içerisinde yapay bir umbilikal kord sirkülasyonu sağlanarak prematür memelilerin term döneme kadar gelişimi sağlanmıştır. Mevzuatların izin vermesi ve yapay plasentaların geliştirilmesi ile in vitro embriyogenez, gestasyon, organogenez, fetal gelişim basamakları ve doğum, insan için de gelecekte mümkün olabilecektir (Pirtea ve ark.,2022).

2.3.1.5. Uterin Malformasyonlar

Genellikle hastalar disparoni, ağrılı menstrüal siklus, karın ağrısı ve infertilite gibi şikâyetlerle başvururlar. Tanı amaçlı histeroskopi, ultrason (USG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yardımcıdır. Müllerian anomalilerin çeşitli tipleri Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyolojisi Topluluğu ve Avrupa Jinekolojik Endoskopi Topluluğu (ESHRE/ESGE) tarafından 2013 yılında kullanımı kolay olacak şekilde sınıflandırılmıştır (Tokmak, Sarıkaya ve Burak, 2015; Salim, Woelfer, Backos, Regan, ve Jurkovic, 2003). Uterin anomalilerin tanısında modifiye Amerikan Fertilite Derneği (AFS) klasifikasyonu da pratikte kullanımı kolay olduğundan tercih edilmektedir (Salim ve ark., 2003).



Şekil 3. AFS müllerian anomali klasifikasyonu (Prior ve ark., 2018)

Müllerian anomalilerin tekrarlayan gebelik kayıpları ve erken doğum ile ilişkisi gösterilmiştir. Septalı ve bikornuat uterus birinci ve ikinci trimesterde abortuslarla ilişkilidir. Arkuat uterus dışındaki subseptat, septat, didelfis, unikornuat ve bikornuat uterus gibi malformasyonların; yardımcı üreme tekniklerinin implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Arkuat uterus ise gebelik sonuçlarını etkilememektedir (Prior ve ark., 2018; Venetis ve ark., 2014).

2.3.1.6. Endometrial Polip

Genellikle asemptomatik olarak seyreden endometrial polipler endometrial dokudan oluşur. İçerisinde çeşitli vasküler yapılar ve glandlar bulunur. Genellikle benign olarak kabul edilen polipler, yumuşak ve esnek olup; neoplastik yapıda da karşımıza çıkabilmektedir. Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte yaygın olarak 40-49 civarında, anormal uterin kanama ve infertilite etiyolojisi araştırılırken tanı alır. Bir veya birden fazla görülebilmektedir. Hastalar irregüler kanama, intermenstrüel kanama,

postmenopozal kanama, dismenore ve infertilite gibi şikâyetlerle başvurumaktadırlar. Endometrial poliplerin, IVF sikluslarında tekrarlayan implantasyon başarısızlıklarına neden olabildikleri bilinmektedir (Al Chami ve Saridogan, 2016; Seven ve ark., 2016).

Tablo 5: Endometrial polip prevalansı (Venesis ve ark., 2014; Seven ve ark., 2016).

Endometrial Polip Prevalansı

Genel popülasyon	%10
Anormal uterin kanaması olan popülasyon	%20-30
İnfertilite tedavisi gören popülasyon	%32

Poliplerin uterus içerisindeki yerleşim yeri gebelik oranlarını etkilemektedir. Özellikle uterus-tuba uterina birleşim alanını kapatan polipler ve arka duvarda konumlanan polipler, implantasyonu ve gestasyonu bozarak; lateral ve anterior duvar yerleşimli poliplere göre gebelik sonuçlarını daha olumsuz etkilemektedir. Endometrial polip ve submüköz myomların mekanik etkiden ziyade endometrial kavitenin biyokimyasal denge ortamını değiştirerek subfertiliteye yol açtığı düşünülmektedir. Bunun için iki mekanizma öne sürülmüştür (Al Chami ve Saridogan, 2016):

- Siklusun 8. ve 12. günleri arasında ‘gkilodelin’ maddesinin olması gerekenden yüksek seviyede salgılanması.
- Homeobox A10 ve Homeobox A11 ekspresyonunu değiştirerek endometrial reseptiviteyi bozması.

Endometrial polipler iki boyutlu transvaginal ultrasonda (2D-TVUSG) çevresindeki endometrium ve myometrium dokusuna göre daha beyaz ve daha parlak yani hiperekojenik olarak görülürler. Menstrüal siklusun foliküler fazı endometriumun ince olup, poliplerin en net ayırt edilebildiği dönemdir. Ardından uygulanan üç boyutlu transvaginal ultrason (3D-TVUSG) veya SİS daha net tanı koyulmasını sağlamaktadır.

Özellikle submüköz myom, sineşiler ve poliplerde SİS'nin yanlış pozitiflik oranı hemen yok gibidir. Histeroskopi (H/S) ile endometrial polip vizüalize edilerek tanısı kesinleştirilmektedir. H/S operatif girişimlere de izin verdiğinden SİS'e üstünlüğünü korumakta ve hala altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir (Al Chami ve Saridogan, 2016). YÜT kliniğimizde hasta öncelikle 2D-TVUSG ile değerlendirilmekte, ardında SİS ile pratik bir şekilde intrauterin patolojilerin tanısı doğrulanmaktadır. Seçilen vakalarda anestezi altında operatif veya diagnostik histeroskopi operasyonu planlanmaktadır. Histeroskopik olarak kavite görüntülendikten sonra literatürde de tavsiye edilen şekliyle çevre dokulara zarar vermeden, rezektoskop ile endometrial polip eksize edilmekte böylece nüks oranı da en aza indirgenmektedir.

Yapılan araştırmalarda endometrial polip eksizyonunun hem spontan gebelikleri hem de IUI ve IVF gebelik oranlarını artırdığı gösterilmektedir, ancak yüksek kanıt düzeyine sahip çalışmaların yapılması gerekmektedir (Bosteels ve ark., 2018; Al Chami ve Saridogan, 2016).

2.3.1.7. İntrauterin Adezyonlar

Tablo 6. Farklı operasyonlar sonrası Asherman sendromu görülme sıklığı (Salazar, Isaacson ve Morris, 2017)

Operasyonlar Sonrası Asherman Sendromu Görülme Sıklığı			
Endikasyon		Operasyon	İnsidans
Obstetrik patolojiler	Spontan düşük	<i>Vakum küretaj</i>	≈%17
	Erken gebelik-sonlandırma	<i>Vakum küretaj</i>	%21
	Plasental rest	<i>Operatif histeroskopi-rezeksiyon</i>	≈%13
Jinekolojik patolojiler		<i>Vakum küretaj</i>	%30
	Uterin septum	<i>Histeroskopik septum rezeksiyonu</i>	%24
	Uterin leiomyoma	<i>Histeroskopik myom eksizyonu</i>	%8
		<i>Abdominal myom eksizyonu</i>	%22

İntrauterin adezyonlar, kadın infertilite faktörlerinden birisidir. İntrauterin sineşilere bağlı amenore; yirminci yüzyılın ilk yarısında Joseph Asherman tarafından tarif edilmiş olup, o tarihten itibaren Asherman sendromu olarak anılmaktadır. İntrauterin adezyonlar en sık tanısıl küretajlar, endometrial kaviteye uygulanan uterus cerrahileri ile iyatrojenik olarak meydana gelmektedir. Endometrit gibi tekrarlayan infeksiyonlar, tüberküloz, abortuslar (missed abortus, inkomplet abortus) sebebiyle yapılan dilatasyon/küretaj işlemleri, endometrium oksijenasyonunu azaltan durumlar da adezyonlara sebep olmaktadır (Sendag, Dikmen, Akman ve Oztekin, 2013).

Uterusun ön ve arka duvarları birbirine yapışarak sahip olduğu kavitenin kapanmasına neden olmakta, fertilizasyon ve implantasyona büyük bir engel oluşturmaktadır. Sıklıkla hastalar infertilite, düzensiz menstrüel siklus, hipomenore, amenore ve pelvik ağrıyla hastaneye başvururlar. Asherman sendromlu hastalardan %7'sinin başvuru şikâyeti çocuk sahibi olamamadır. Bunların %66'sında amenore, %33'ünde hipomenore yakınması vardır.

Tanı ve tedavide histeroskopi en iyi yöntemdir. Hastalar üç evrede incelenir. Evre 1'de ince adezyonlar mevcuttur, endometrial kavitenin üçte biri ve daha azı tutulmuştur, hastanın semptomları ise hafiftir. Evre 2'de endometrial kavitenin hemen yarısı tutulmuştur, daha semptomatik hasta ve daha sert adezyonlar vardır. Evre 3'te kavitenin üçte ikisi ve fazlasında dens adezyonlar görülür ve hasta amenore ile başvurur. Tanı ve tedavide histeroskopi kullanılır. Nüksün önlenmesi için ikinci seans histeroskopi de uygulanabilir; hormon replasman tedavisi, antiadeziv jel, intrauterin balon, rahim içi araç, amniyotik membran grefti yapılabilir. Kök hücre çalışmaları ise Asherman sendromu tedavisinde gelecek vadetmektedir (Sendag ve ark., 2013; Salazar ve ark., 2017).

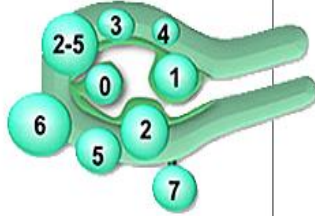
2.3.1.8. Myoma Uteri

Uterin myomlar yüksek insidansa sahip olup, kadınların yarısından fazlasında görülmektedir. Asemptomatik seyredebildiği gibi, en sık anormal uterin kanamalar olmak üzere, mesaneye baskı yaparak sık idrara çıkma, tam boşaltamama hissi, pelvik ağrı, şişkinlik, rektuma bası yaparak barsak alışkanlıklarında değişme, kabızlık gibi semptomlara yol açabilir. Myom tipleri H/S ve histerosonografi ile net

tanımlanabilmektedir. MRI ise myom haritalandırması için en iyi yöntemdir. Genel deyişle myomlar infertilite sebeplerinden biridir ancak myom ile infertilite ilişkisi myomun tipine, yerleşimine, büyüklüğüne, histolojik yapına göre geniş farklılıklar gösterebilmektedir. Subseröz myomlar, tubal ostiuma yakın olmadıkları sürece fertilitiyi etkilemezken, submüköz myomlar ise embriyonun endometriuma implante olmasını ve gebelik oranlarını olumsuz etkilemektedir. İntramural myomlar ise gri zonlu oluşturmaktadır (Olive, 2011).

Tablo 7. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) Leiomyoma Klasifikasyonu (Moawad, 2017)

Myom Klasifikasyon Sistemi



Submüköz Leiomyomlar	0	Pedinküle intrakaviter
	1	Yarisından daha az kısmı intramural
	2	Yarısı ve daha fazlası intramural
Diğer Leiomyomlar	3	Tamamı intramural yerleşimli, endometrium ile temas ediyor
	4	Intramural
	5	Subseröz, yarısı ve daha fazlası intramural
	6	Subseröz, yarisından az kısmı intramural
	7	Pedinküle subseröz
	8	Servikal, parazitik myom ve diğerleri
Hibrid Leiomyomlar	2-5	Hem endometrium hem seroza ilişkili myomlar birden fazla rakamla ifade edilir.

2.3.1.8.1. Submüköz Myomlar

Bir meta analizde submüköz myomların gebelik ve canlı doğum oranlarını anlamlı olarak düşürdüğü gösterilmiştir. Submüköz myomların eksizyonu ise gebelik oranlarını normal popülasyonla aynı seviyeye getirmektedir (Olive, 2011).

Tablo 8. Submüköz myomların sınıflandırılması (Moawad, 2017)

Submüköz myomların sınıflandırılması

Tip 0	Endometrial kaviteye uzanım gösteren saplı myom
Tip 1	İntramural komponenti yarıdan az
Tip 2	İntramural komponenti yarıdan fazla

2.3.2. Erkek İnfertilitesinin Değerlendirilmesi

Erkek faktörlü infertilite, çiftlerin yaklaşık %30'unda infertilitenin tek nedenidir ve diğer %20 ila %30'unda da katkıda bulunan bir faktördür. İnfertil çiftin değerlendirilmesi, öykü, muayene ve semen analizi ile erkek partnerin değerlendirilmesini içerir.

Özgeçmişin önemli unsurları, önceki babalık öyküsü, kriptorşidizm öyküsü, tıbbi ve cerrahi öykü, cinsel işlev bozukluğu ve herhangi bir ilaç, tütün, alkol veya uyuşturucu kullanımını içerir. Fizik muayenede varikozel veya vas deferens yokluğu gibi testiküler anormallikler saptanabilir. Semen analizi anormal ise, en az 1 ay sonra Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yönergelerine uygun, doğru test yapılmasını sağlayan ölçümleme programı olan bir laboratuvar tarafından tekrarlanmalıdır. Bir semen örneğindeki sayı, morfoloji ve motiliteye ilişkin referans aralıkları DSÖ kılavuzları yayınlanmıştır ve tabloda gösterilmektedir (Tablo 9). Bazı ticari laboratuvarlar, semen analizinin farklı bileşenleri için çeşitli aralıklar kullanır. Bu aralıklara dikkat edilmeli ve semen değerleri doğru bağlamda yorumlanmalıdır. İnfertil çiftlerde erkek partneri değerlendirmek için semen analizi rutin olarak kullanılmaktadır. Guzick ve meslektaşları tarafından yapılan bir

araştırma, "sperm konsantrasyonu, hareketliliği ve morfolojisi için eşik değerlerinin erkekleri subfertil, belirsiz doğurganlık veya doğurganlık olarak sınıflandırmak için kullanılabileceği" sonucuna varmıştır. Kısıtlamalarına rağmen, semen analizi erkek faktörlü infertilitenin araştırılmasında en önemli araç olmaya devam etmektedir. Bir semen analizinde tekrar tekrar herhangi bir anormallik tespit edilirse, hasta ürolojiye sevk edilebilir (Guzick ve ark., 2001).

Tablo 9. Semen analizi (Guzick ve ark., 2001)

Normal Semen Analizi İçin Dünya Sağlık Örgütü Kriterleri	
Kriter	Parametreleri
Hacim	2,0–5,0 Ml
pH	7,2–7,8
Sperm konsantrasyonu	$\geq 20 \times 1.000.000/\text{Ml}$
Toplam sperm sayısı	$\geq 40 \times 1.000.000$ spermatozoa
Motilite	$\geq \%50$ veya $\geq \%25$ ileri motilite
Morfoloji	$\geq \%50$ normal morfoloji
Canlılık	$\geq \%75$
Beyaz kan hücreleri	$\leq 1 \times 1.000.000/\text{Ml}$
Früktoz (toplam)	≥ 13 mol/ejakulat

2.3.3. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite, klinisyenlerin doğurganlık sorunlarının bariz bir nedenini ortaya koyamadıkları durumu tanımlamak için kullandıkları bir terimdir. Açıklanamayan infertilite yalnızca her iki eşin de eksiksiz doğurganlık değerlendirmeleri yapıldıktan sonra teşhis edilir. Bu olgularda test sonuçları ve değerlendirmelere göre, uterusu herhangi bir anormallik veya yapısal sorun izlenmemiş olup, düzenli aralıklarla

yumurtlama gerçekleşmektedir, tuba uterinaller bilateral açık, over rezervi iyi durumda ve hormon profili normal sınırlar içerisindedir. Semen analizi de sayı, miktar, hareketlilik ve şekil açısından normaldir. Bu grup hastada altta yatan endometriyozis, servikal mukusta azalma, yapısında bozulma veya içeriğinde sperme karşı oluşan antikorlar, yetersiz endometrium sekretuar faz yanıtı gibi nedenler olabilmektedir. İnfertilite değerlendirmesi tipik olarak gebe kalmaya çalıştıktan 1 yıl sonra başlatılır, ancak ileri kadın yaşına (> 35 yaş) sahip çiftlerde, çoğu merkez tanısal değerlendirmeyi 6 ay süreyle gebe kalamadıktan sonra başlatır. Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (ASRM) Uygulama Komitesi, standart bir infertilite değerlendirmesi için yayınladığı kılavuzda; semen analizi, yumurtlama değerlendirmesi, HSG ve gerekli ise yumurtalık rezervi testleri ve L/S içerir. Standart bir infertilite değerlendirmesinin sonuçları normal olduğunda, açıklanamayan infertilite teşhisi konulur. İnfertil bir çift için bu tür tüm test sonuçlarının normal olma olasılığı (yani, çiftin açıklanamayan infertilite tanısı alma olasılığı) yaklaşık %30'dur (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2006).

2.4. İnfertilitede Yardımcı Üreme Teknikleri

İnfertil çiftlerin tedavisinde YÜT olarak ovulasyon indüksiyonu, intrauterin inseminasyon (IUI) ve IVF kullanılmaktadır. Klomifen sitrat, letrozol veya gonadotropinlerle folikül sayısı artırılarak ovulasyon indüksiyonunu takiben zamanlanmış cinsel ilişki önerilmekte veya IUI/IVF tedavisi yapılmaktadır. 40 yaş altında bilateral tubal oklüzyon gibi ciddi faktörlerin izlenmediği vakalarda 3 ila 6 siklusa kadar IUI denemesi önerilebilmektedir. 40 yaş üzerinde ise IVF ile tedaviye başlanmaktadır (Cunningham, 2017).

İnsan vücudu dışında fertilizasyon fikrinin ilk olarak uygulanması bundan yaklaşık 45 yıl öncesine, 1978 yılına tekabül etmektedir. O yıllarda tecrübeli embriyologlar ve veterinerler vasıtası ile doğaçlama geliştirilen laboratuvar koşullarında şekillenen bu yöntem, zaman içerisinde ulusal ve uluslararası kural ve yönergelerle düzenlenmiştir. İlk IVF laboratuvarları genellikle ameliyathanelerin bir kısmı ayrılarak oluşturulmuştu ve temizlik materyalleri, oda havası gibi parametrelere o yıllarda dikkat edilmesi gerektiğine dair net bilgiler yoktu; hatta ortamda yemek yenilip sigara içilebiliyordu.

IVF için ilk özel laboratuvar ise 1980 yılında Robert Edwards ve arkadaşları tarafından İngiltere’de kurulmuştur. Bunda yaklaşık beş yıl sonra ise YÜT başlığı altında yeni bir alanın tanımlandığını görmekteyiz. IVF’in gelişimi süresince ilaçlar, kullanılan enstrümanlar, yöntemler ve teknolojide birçok ilerleme görülmektedir. YÜT’deki gelişmeler mikroskoplar, inkübatörler, embriyo kültür medyumları ve mikro-cerrahi enstrümanlarda ki gelişimle yakından ilişkili olarak devam etmektedir. Klinik embriyologların tecrübeleri ve eğitim fırsatları da süreç içerisinde artmaktadır. Embriyoların vitrifiye edilerek dondurulması, yani kriyoprezervasyon; özellikle erkek faktörünün varlığında çok ince, keskin, atravmatik mikro-enstrümanlarla intrastoplazmik sperm enjeksiyonunun (ICSI) geliştirilmesi; genetik risk taşıyan çiftlerde preimplantasyon genetik tanı gibi yöntemler yardımcı üreme tekniklerini ileriye taşıyan adımlar olmuştur (Niederberger ve ark., 2018).

2.4.1. Ovulasyon İndüksiyonu Protokolleri

Yirminci yüzyılın ilk yarısında hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda hipofiz bezinin çıkarılmasıyla gonadal atrofi geliştiği görülerek, hipofiz bezi ile overler arasındaki etkileşim öngörülmeğe başlanmıştır. Hipofizer gonadotropinlerin keşfi de bunu izlemiştir. IVF de kullanılan ilaçlar ilk yıllarda gebe idrarından elde edilen human koryonik gonadotropin (hCG) ve menopozdaki kadınların idrarından elde edilen human menopozal gonadotropinlerden (hMG) oluşmaktaydı. 2000’li yılların başında artan ihtiyacı karşılamak için gereken insan kaynağının bulunamaması, rekombinant teknolojiyle geliştirilen FSH, LH ve hCG’lerin ortaya çıkmasına zemin hazırlamıştır (Niederberger ve ark., 2018).

Ovulasyon indüksiyonunda uygulanan ilaç kombinasyonları klomifen sitrat + hMG ile başlamış, erken LH piki ile oluşan siklus iptallerini önlemek amacıyla GnRH agonistleri de tedaviye eklenerek ‘uzun protokol’ ortaya çıkmıştır. Agonistlerden daha hızlı hipofiz desensitizasyonu yapan GnRH antagonistlerinin devreye girmesi ile kısa (antagonist) protokole geçilmiştir. Antagonist protokol, ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gelişime riskini de azaltmıştır. Luteal faz desteğinde kullanılan progesteronların ve hMG’lerin subkutan kullanım kolaylığı tedavi sürecine hasta uyumu açısından ciddi

fayda sağlamıştır. Oral kullanılabilen aktif FSH preparatları üzerinde çalışmalar günümüzde de devam etmektedir.

Günümüzde kontrollü over hipersitümlasyonunda kullanılacak protokolün hasta bazında değerlendirilerek belirlenmesi fikri ön plandadır. Over hiperstimülasyon reçeteleri hipotalamo-hipofizer-ovaryen aksın suprese edilme zamanına göre uzun ve kısa protokol olarak isimlendirilir.

Uzun protokol: GnRH agonisti foliküler fazın ilk günlerinde veya luteal fazın ortasında kullanılarak FSH ve LH baskılanıp, FSH etkisinde ortaya çıkan dominant folikül gelişimi de engellenir. Bir sonraki siklusta dışarıdan gonadotropin verilerek foliküller eş zamanlı stimüle edilerek büyütülür. GnRH agonistleri kullanılmadığında bir kısım oositler immatür iken diğerleri matürasyonunu tamamlayabilir. Oosit toplama (OPU) için immatür oositlerin gelişimini tamamlaması beklenirken, matür oositlerde ovulasyon ve lüteinizasyon gerçekleşebilir. Uzun protokolün belki de en önemli avantajı oositler arasındaki bu senkronizasyon kaybının önlenilmesidir (Başegmez ve ark., 2017).

Kısa protokol (antagonist): GnRH agonistlerinden daha kısa hipofiz desensitizasyon süresi ve LH supresyon süresi görülür. Hastaya yüklenen hormon miktarı bu grupta daha az olmaktadır. Tedavi süresinin kısa olması hasta uyumu açısından da önem teşkil etmektedir (Başegmez ve ark., 2017).

Antagonist protokolün OHSS riskini düşürdüğü, ancak yetersiz over yanıtı görülme insidansını yükselttiği bilinmektedir. Ancak her iki protokolde over rezervi normal hastalar üzerinde, canlı doğum ile sonuçlanan gebelik oranları açısından fark gösterilememiştir (Al Inany ve ark., 2016).

2.5. Menstrüal Siklus Fizyolojisi

Ovulatuar siklus, hipotalamik-pituiter-gonadal aks tarafından düzenlenen, puberte ile başlayıp menopozal döneme kadar, yaklaşık 36 yıl boyunca devam eden uterus mukozasının dökülmesiyle oluşan periyodik vajinal kanamalar olmasıdır. Menstrüal siklus süresi 25 günden 34 güne kadar değişkenlik gösterebilir ancak ortalama yirmi sekiz gün süren bir periyod olarak kabul edilir. Foliküler faz, ovulasyon ve luteal faz olmak üzere

üç başlık altında incelenebilen siklusun ilk günü menstrüasyon kanamasının başladığı gün olarak kabul edilir. Foliküler ve luteal faz süreleri değişkenlik gösterebilir. 28 günlük bir adet döngüsü izlenen her on kadından yalnızca bir tanesinde tam 14 günlük bir foliküler (proliferatif) faz ve 14 gün luteal faz görülür. Doğumdan itibaren over kapsülünün altında birçok primordial folikül vardır. Oositler fetüste mayoz 1 evresinde duraklar. Menarştan sonra LH pikiyle ovulasyona giren hücreler mayoz 2 evresine geçip olgunlaşmaya başlarlar. Foliküler faz, menstrüel kanamanın ilk gününden başlar ve ovulasyon gerçekleşinceye kadar devam eder. 10 ile 23 gün sürebilen bu fazın en önemli basamağı folikül gelişimidir. Korpus luteumun kaybolmasıyla inhibin A seviyelerinde düşüş, buna bağlı olarak hipofizden FSH salgılanmasının artmasıyla başlar. Hipotalamustan pulsatil olarak GnRH salgılanması, hipofizden FSH ve LH salgılanmasını sağlar. Ayrıca büyümekte olan folikülün granuloza hücrelerinden salgılanan bazı peptitler folikülün gelişmesini inhibe eder. Luteal faz yedi ile on dokuz gün sürebilmektedir (Speroff, 2019).

Ovulasyondan sonra granuloza hücreleri ilk üç gün büyümeye devam eder. İçlerinde vaküolar ve lütein denilen sarı pigment oluşur. Lüteinize olmuş granuloza hücreleri, yeni oluşan teka-lütein hücreleri ve çevrelerindeki stroma ile birleşerek korpus luteumu oluşturur. Korpus luteum geçici bir endokrin organ gibidir. Yaşam süresi sürekli tonik LH sekresyonuna bağlıdır. Primer olarak progesteron salgılayarak önceden proliferatif olmuş endometriumu, fertilize olmuş ovumun implantasyonunu hazırlar. Ovulasyondan 8-9 gün sonra implantasyonun beklendiği dönemlerde korpus luteumun vaskülarizasyonu maksimuma ulaşır. Bu dönemde östrojen ve progesteron düzeyleri de maksimuma ulaşmıştır. Korpus luteumun devamlılığı LH desteğine bağlıdır. Gebelik oluşmaz ise korpus luteum fonksiyonu, luteal fazın sonunda azalır. Sonuçta luteolizise uğrayarak korpus albikansa dönüşür. Menstrüel kanama, foliküler dönemin başında meydana gelir. 3 günden 12 güne kadar normal kabul edilmektedir. En fazla kan kaybı siklusun ikinci gününde görülür. Dominant folikül gelişimi ile FSH düzeyi arasında bir korelasyon vardır. FSH menstrüasyonun başlamasından 4 gün önce yavaşça artmaya başlar, dominant folikülün seçilmesinden itibaren plato çizer. Dominant folikülün gelişimi, siklusun 3. gününde FSH etkisi ile primordial folikül havuzunda bir folikül grubundan seçimi sağlanarak 3-4 gün kadar daha gelişmeye devam etmesiyle gerçekleşir. Siklusun yaklaşık 6-7. gününde içinde bulunduğu folikül grubundan ovule olmak için seçilirken, diğerleri ise atreziye gider. İleri yaş kadınlarda ise FSH luteal fazın daha erken

dönemlerinde yükselmeye başlar. Dominant folikülün seçiliminden sonra estradiol artışı başlar. Preovulatuvar folikül estradiolün etkisi ile ovulatuvar uyarısını sağlar. Estradiolün bu pozitif geri besleme etkisini başlatabilmesi için dominant folikülün çapının 15 mm'yi aşması gerekir. LH artışı ovulasyondan 34-36 saat önce olmaktadır ve ovulasyon zamanını öngörmeye kullanılmaktadır. Bu LH artışı, granuloza hücrelerinde FSH artışını sağlayan progesteron sentezini uyarır. Progesteron aynı zamanda siklus ortasında FSH'nin yükselmesinden de sorumludur. LH ve progesterona cevap olarak prostaglandinler artmaya başlar. Proteolitik enzimler ve prostaglandinler oosit- kümülüs atılımına neden olurlar (Mihm, Gangooly ve Muttukrishna, 2011; Whitby, Zhou, & Dimitriadis, 2020).

2.6. Endometrium

2.6.1. Endometrial Reseptivite ve İmplantasyon Penceresi

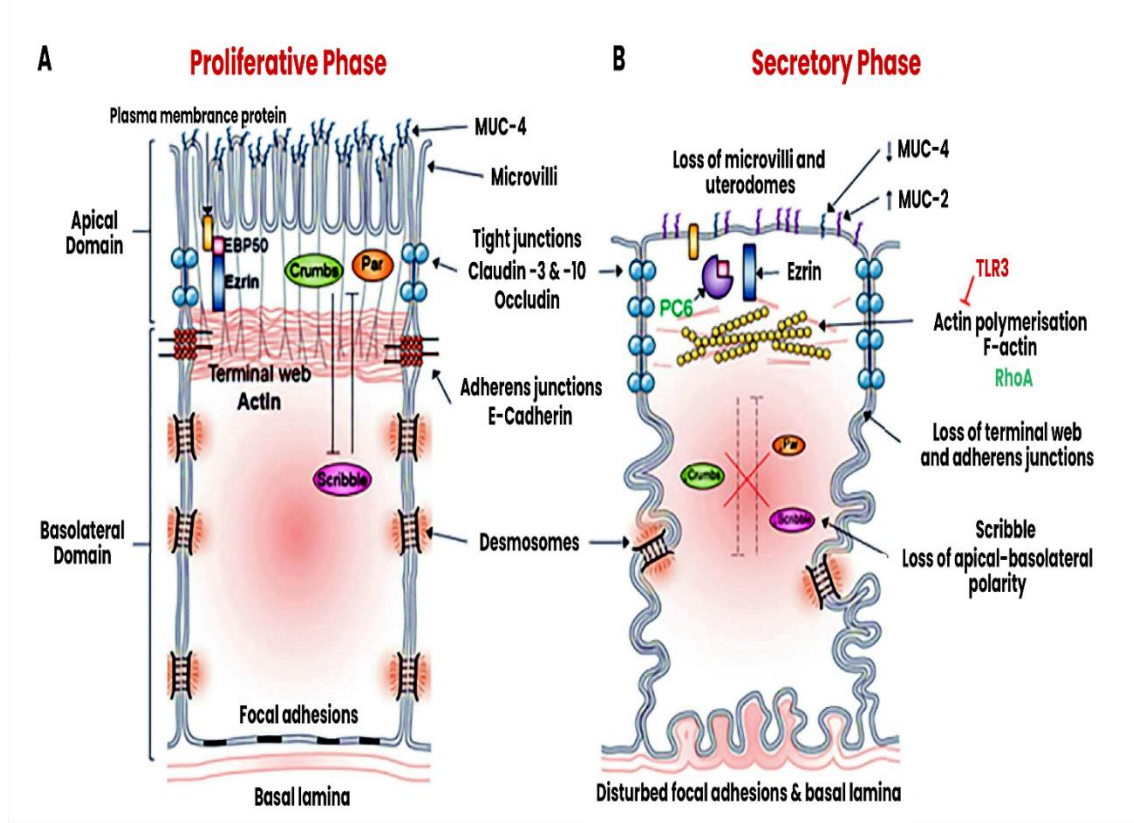
Endometrium fonksiyonel katmanının üç fazlı bir döngüsü vardır ve aynı zamanda implantasyonun gerçekleştiği alandır. Proliferatif fazda gelişir, luteal fazda farklılaşır ve gebelik oluşmadığında menstrüal fazda dökülerek atılır ve tekrar bazal tabakadan yenilenir. Her ay gebelik gerçekleşecekmiş gibi bu döngü tekrarlanır. Sağlıklı bir gebelik elde edilebilmesi için, kaliteli bir embriyo ve blastokist, sağlıklı reseptif bir endometrium ve ikisi arasında sağlıklı bir etkileşim olması gerekmektedir. Âdetin 20. ve 24. günleri arasında oluşan blastokistin uterusu yerleşmesi için uygun şartlara sahip bu ortam, implantasyon penceresi olarak ifade edilmekte olup; karmaşık bir dizi mekanizmanın işlemesiyle ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizmalar histopatolojik morfolojik incelemeler ile ve artık moleküler düzeyde fonksiyonel dinamik metotlar ile detaylı olarak ortaya konulmaktadır. Apozisyon yani yaklaşma ve konumlanma; adezyon yani yapışma ve trofoblastların bazal tabakaya ve hücre dışı matrikse invazyonu, implantasyonun belirli aşamalarıdır. Bu etkileşimde çeşitli sitokinler, inflamatuvar belirteçler, lipit yapılı hormonlar, damar yapıları, immünolojik belirteçler rol oynamakta olup, endometrium ile embriyo etkileşimini düzenlemektedir. İmplantasyon penceresi hem sağlıklı kadınlarda hem de yardımcı üreme tekniklerine başvuran grupta önemli bir konudur. Her iki grupta da fertilize olan tüm embriyolarda, implantasyon aşaması başarılı olamamaktadır. IVF

sikluslarında transfer edilen her 4 embriyodan yalnızca 1 tanesi endometriuma implante olabilmektedir. İmplantasyon başarısızlıklarının %66'sından endometrium reseptivitesi, %33'ünden ise blastokist sorumludur (Achache ve Revel, 2006; Diniz-da-Costa et al., 2021).

Endometrial epitelde ve oosit yüzeyinde fizyolojik denge halinde hücre içi yapıların asimetrik olarak yerleşmesi, iyon dağılımı, hücreyel polariteye neden olmaktadır. Oosit ve sperm fertilize olduktan sonra, embriyo endometrial kaviteye ulaştığında, blastokist ve endometrial epitel arasında bir itici güç oluşmaktadır. Bunu aynı kutupların birbirini itmesi olarak düşünebiliriz. Dolayısıyla adezyon ve invazyonun gerçekleşebilmesi için bu itici gücün ortadan kalkması gerekmektedir. İşte implantasyon penceresi olarak adlandırdığımız dönemde itici güçler ortadan kalkmakta ve endometrium blastokisti kolayca kabul eder hale gelmektedir. İtici güçlerin ortadan kalkması için endotel hücrelerinin apeks ve bazale bakan yönleri arasında, karmaşık mekanizmalar ile polarite kaybı yaşanır. Endotel hücre membranı adeta yeniden konstrükte edilerek modellenir. Apikal yüzeyde uterodormlar ve mikrovilluslar azalır, epitel hücresinin boyu kısalmır. Apikal yüzde hücreler arası sıkı bağlantılar artmakta, bazalde ise e-kaderin kaybı ve dezmozomlarda azalma görülmektedir. Bazal kısımlarda hücreler arası bağlantılar gevşemekte ve membran kıvrımlı bir görünüm almaktadır. Hücre iskeletinden sorumlu bazı hücre içi proteinler yıkılarak hücrede gevşeme izlenir. Bu sistemle apekte adezyonun, bazalde ise invazyonun kolaylaşması sağlanmaktadır (Whitby ve ark., 2020).

İnsan vücudundaki farklı fizyolojik mekanizmalardan yola çıkarak implantasyon sürecini daha net anlamlandırabilmekteyiz. Lökositlerin inflamasyon bölgesine göçünde başlangıçta yaptığı 'Rolling' hareketinden selektin ailesinin sorumlu olduğunu biliyoruz. Blastokistin endometrial epitele invazyonunun başlangıç aşaması da bu yuvarlanma sürecine benzemektedir. Trofoblasttan eksprese edilen insan L-selektinin, epiteldeki ligandına tutunarak (MECA-79) implantasyonu başlattığı düşünülmektedir. Yine hücre-hücre etkileşimlerinde, hücrelerin bir arada tutulmasında öne çıkan önemli adezyon moleküllerinden e-kaderin kaybının tümör invazyonunda etkili olduğu bilinmektedir. E-kaderin, embriyo-uterus etkileşiminde; başlangıçta adezyonu, sonrasında ekspresyonunda azalma yoluyla, invazyonu sağlayarak bifazik etki göstermektedir.

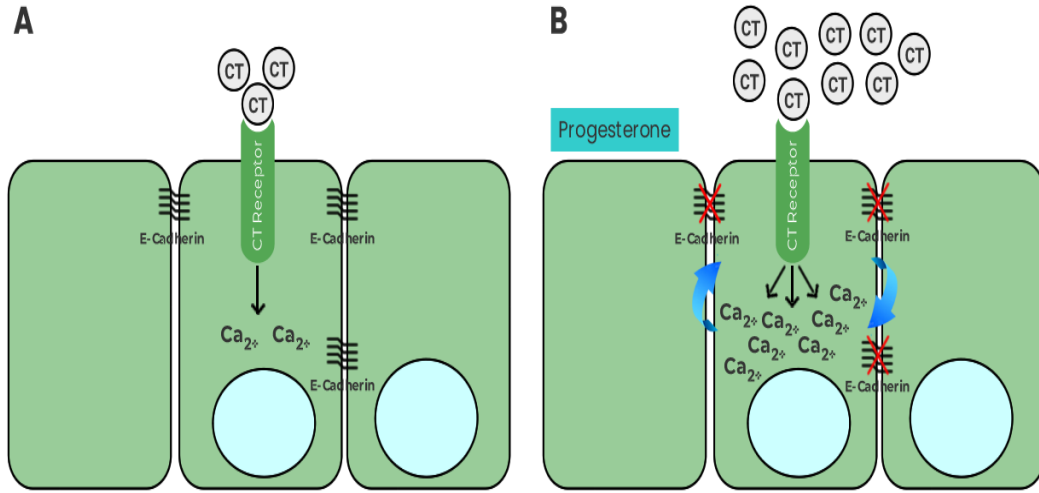
Progesteron luteal faz ortasında epitel hücrelerindeki kalsitonin salınımını artırır. Kalsitonin etkisiyle hücre içinde artan kalsiyum düzeyleri, hücrelerarası yüzeylerde e-kaderin bağlantılarının gevşemesine neden olarak; blastokist invazyonuna olanak sağlar (Achache ve Revel, 2006; Diniz-da-Costa et al., 2021).



Şekil 4. İnsan endometriumunda “plazma membranı transformasyonu” sırasındaki morfolojik ve moleküler değişiklikler (Whitby ve ark., 2020).

Endometrium epiteli üzerinde sekretuar faz ortalarında gözlemlenen pinopodların blastokist tutunmasında etkili olduğu, bazı açıklanamayan infertilite olgularında altta yatan nedenin pinopodlarda azalma olabileceği düşünülmektedir. 2000’li yılların başlarında yapılan çalışmalarda, pinopodların tepe noktalarının, adezyon ve implantasyonun gerçekleştiği noktalar olduğu ifade edilmekteydi. Günümüzde ise pinopodlar rat modellerinde luteal fazda gösterilmiştir, ancak insanda implantasyon penceresinin bir belirteci olarak kabul edilmemektedir. Homeobox-A10 geninin ifade

edilmesi endometriumun embriyoyu kabul etmesini kolaylaştırır. Adezyonda, lösemi inhibitör faktör ve reseptörü, artan progesteron etkisi ile integrin ailesinin bir alt tipi $\alpha V\beta 3$ olmak üzere üç faktör rol oynamaktadır. Bu faktörler luteal faz ortalarında izlenmektedir. Hücre adezyon molekülleri; immünolojik yollar, pıhtılaşma mekanizmaları, embriyo gelişimi, yara iyileşmesi, hücre göçü, tümör metastazı gibi alanlarda rol almaktadır ve implantasyon penceresinin belirteçleri olarak öne sürülmüştür (Achache ve Revel, 2006; Diniz-da-Costa et al., 2021).



Şekil 5. Kalsitonin ekspresyonu ile e-kaderin bağlantılarının gevşemesi (Achache ve Revel, 2006)

İntegrinler alfa ve beta alt birimlerinden oluşan transmembran adezyon molekülleridir. Temel olarak dokuların birbirine bağlanmasını sağlayan integrinler, hücre iskeletinin de ana unsurlarındandır. Hücre dışında, membranda ve hücre içinde yer alan üç bölümleri vardır. Hücre dışı kısım bazı ligandlar için reseptör görevi görmekte ve MAPkinaz gibi kinaz yollarını aktive ederek hücre içi tepkimeleri başlatabilmektedir. Bazı integrinler sekretuar faz ortalarında eksprese edildiğinden implantasyon penceresinin belirteçleri olabileceği düşünülmüştür. Bunlarda özellikle $\alpha V\beta 3$ alt tipinin blastokist bağlanmasında rol aldığı düşünülmektedir.

Progesteron, epitelyal büyüme faktörü, homeobox-A10 geni, $\alpha V\beta 3$ integrin ekspresyonunun pozitif düzenleyicileri; östrojen ise negatif düzenleyicisidir. Blastokistten salgılanan interlökin-1 de endometriumda beta 3 integrin ekspresyonunu artırmaktadır. İntegrinler embryo tarafından da eksprese edilmektedir, böylece hem blastokist hem de endometrium yüzeyindeki integrin reseptörlerinin aynı ligandı paylaşarak adezyonu gerçekleştirdiği düşünülmektedir (Achache ve Revel, 2006). Embriyo implantasyon penceresi döneminde, endometrium içerisinde yüksek oranda proliferatif mezenkimal hücreler izlenmektedir. Bu hücrelerin desidualizasyonda rol aldığı gösterilmiştir. Bu hücrelerde eksiklik de abortus ve erken doğumlarla ile ilişkilendirilmiştir (Diniz-da-Costa ve ark., 2021).

Progesteron, selektin, büyüme faktörleri, integrin, kaderin, hücre iskeleti proteinleri, müsinler (Müsin-1, Müsin-2, Müsin-4), immünglobülin, sitokinler (IL-6, IL-1, LIF), prostaglandinler, mezenkimal hücreler ve inflamatuvar hücreler implantasyon penceresi oluşmasında yer alan bazı faktörlerdir. Sekretuar fazda progesteron etkisi altında endometrium ve lüminal epitelde bir dizi değişim izlenmektedir. Endometrium reseptivitesi ve implantasyonda yer alan karmaşık mekanizmaların aydınlatılması, IVF pratiğinde implantasyon başarısızlıklarının anlamlandırılması ve doğru şekilde tedavi edilebilmesi açısından önem teşkil etmektedir (Achache ve Revel, 2006; Diniz-da-Costa et al., 2021).

2.6.2. Embryo Transferinde Endometrium Kalınlığı

Geniş bir retrospektif kohort çalışmasında, 6 mm altında bir endometriumun canlı doğum oranlarında belirgin azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Donmuş embriyo transferinde 7-10 mm arasında optimum canlı doğum oranlarına görülmekte, daha üst değerlerde ise plato çizmektedir. Taze embriyo transferinde ise canlı doğum oranları 10-12 mm aralığına kadar artış göstermekte, daha üst değerlerde plato çizmektedir (Mahutte ve ark., 2022). Güncel verilere göre endometrial kalınlık ve canlı doğumlar arasında bir ilişki olduğu görülmektedir. 6-7 mm eşik değeri olarak kabul edilebilir ancak bu değerlerin altında da implantasyon ve canlı doğum şansı vardır (Shakerian ve ark., 2021).

8 mm'nin altında endometrial kalınlık, düşük doğum ağırlığı (DDA) ve gebelik haftasına göre küçük bebeklerle (SGA) ilişkili bulunmuştur. Altta yatan patofizyolojik mekanizmanın aydınlatılması için bu konuda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır. Endometriumun fonksiyonel tabakasının ince olması, vaskülerizasyonun ve plasantasyonun yetersiz gelişmesi SGA oranında artışa neden olabilir. Endometrium <8 mm ile gebe kalan vakalar, DDA ve SGA riskindeki artış göz önünde bulundurularak daha sıkı takip edilmelidir (Shakerian ve ark., 2021). Endometrial kalınlıkla ilgili yapılan çalışmalarda ölçümler aynı klinisyen tarafından ve aynı cihazla yapılarak standardize edilmeye çalışılmalıdır (Mahutte ve ark., 2022).

2.6.3. Kontrollü Endometrial İnjüri Etkisi

20. yüzyılın başlarından beri endometriumda oluşturulan kontrollü hasarın implantasyonu arttırabildiği bilinmektedir. Bu etki biyopsi alma, enjeksiyon ve sütürasyon gibi farklı tekniklerle elde edilebilmektedir. IVF tedavisine alınan hastalarda özellikle tekrarlayan implantasyon başarısızlıklarında, bölgesel bir yaralanma, inflamasyona sekonder klinik gebelikleri arttırabilmektedir. Geçirilmiş cerrahi operasyon bölgelerinde oluşan sezaryen skar gebelikleri bu teoriyi desteklemektedir (Dekel ve ark., 2010).

2.7. Histeroskopi

2.7.1. Histeroskopinin Tarihçesi ve Gelişimi

Histeroskopi, endoluminal bir endoskopla uterin kaviteye girerek birçok uterus içi patolojinin tanısında ve tedavisinde kullandığımız bir işlemdir. Ameliyathane şartlarında gerçekleştirilen histeroskopi, endoskopların tasarımlarındaki gelişmelerle daha kaliteli görüntü sağlayan daha ince çaplı aletler geliştirilmesi sonucu ofis şartlarında da uygulanabilir hale gelmiştir (Levine ve Neuwirth, 1973; DeCherney ve Polan, 1983; Neuwirth ve Amin, 1976).

Histeroskopi; endometrium, tubal ostium ve servikal kanalın patolojisini teşhis ve tedavi edebilen endoskopik bir prosedürdür. Histeroskopi tanısal ve/veya operatif olabilir. "Histeroskopi" adı, Yunanca úστέpa- uterus ve σκοπέω- bakmak kelimelerinden gelmektedir. Histeroskopi jinekolojik cerrahide en eski endoskopik yöntemdir. H/S'nin teorik kavramı milattan önceki çağda Mezopotamya Babil'ine kadar dayanmaktadır. Babil plaklarında, kanamanın rahimden mi yoksa vajinadan mı kaynaklandığını belirlemek için kullanılan, günümüz spekulumuna benzer bir alet bulunmuştur. Modern histeroskopi 19. yüzyılın başından beri gelişmektedir. Yeni optik histeroskoplara bulunarak, uterus boşluğu için bir distansiyon ortamı olarak karbondioksit kullanılmıştır. Sulama için tek yönlü kanala sahip histeroskoplara, 20. yüzyılın 1960'larında kullanılmaya başlanmıştır. 1970'lerin başında operatif histeroskopi gelişmeye başladı. İki yönlü distansiyon medyum dağıtım sistemi, modern aletler, monopolar ve bipolar enerji kaynakları, histeroskopik pompalar, rezektoskoplar ve sıvı distansiyon medyumunun yapımı, 1980'lerde modern histeroskopinin gelişmesine katkıda bulunmuştur. Endokameranın geliştirilmesi, video H/S kullanımını mümkün kılmıştır. Operatif ofis histeroskopları 20. yüzyılın sonlarında geliştirilmiştir (Neuwirth ve Amin, 1976).

Histeroskopik morselatörler 21. yüzyılın başında geliştirilmiştir, bu aletler ameliyat süresini kısaltmış ve komplikasyon riskini azaltmıştır. Devam eden teknolojik ilerleme, patolojik intrauterin değişikliklerin teşhisine ve yönetimine yol açan ameliyat tekniğini geliştiren alet ve ekipmanların yenilenmesini mümkün kılmaktadır (Naik ve Patel, 2020).

2.7.1.1. 19. Yüzyılda Histeroskopinin Gelişimi

Modern histeroskopi, Philip Bozzini'nin 1807'de endometrial boşluğu, intrauterin tümörlerin varlığını ve malformasyonları tanımladığı makalelerinden kaynaklanmaktadır. Bir mum ve bir aydınlatma yöntemi olarak çukur ayna kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İlk sistoskop 1853 yılında Desormeaux tarafından geliştirilmiş ve ilk sistoskopiye gerçekleştirmek için kullanılmıştır. Sistoskopun biri sıvıların verilmesi için, diğeri aletler için olmak üzere iki kanalı vardır. Aydınlatma yöntemi olarak lamba ve çukur ayna kullanmıştır. Gerçek bir hasta üzerinde ilk histeroskopi 1869'da Pantoleoni tarafından yapılmıştır. Pantoleoni, Fransız Desormeaux tarafından geliştirilen sistoskopi kullandığında, 60 yaşındaki bir kadında uterin kanamanın kaynağının bir endometrial

polip olduğunu keşfetmiştir ve gümüş nitratla tedavisini sağlamıştır. 1879'da Nitze tarafından optik lensler içeren ikinci nesil bir sistoskop yapılmıştır. 1898'de Godine Duplay ve Clado histeroskopi üzerine ilk kitabı yayınlamıştır (Magos ve ark., 2017; Naik ve Patel, 2020).

2.7.1.2. 20. Yüzyılın İlk Yarısında Histeroskopinin Gelişimi

1907'de ilk kontakt histeroskop yapılmış ve ilk optik histeroskopi gerçekleştirilmiştir. Bununla birlikte, kontakt histeroskopi bir distansiyon ortamı kullanmadığından endometrial görselleştirme optimal ve efektif olarak elde edilememiştir. Endometrial kavitenin görselleştirilmesini iyileştirmek için, optik gözlem sırasında endometrial kaviteyi şişirmek gerekliydi. Bu nedenle Heinberg 1914'te bir su sistemi kullanmıştır. 1925'te distansiyon ortamı olarak karbondioksit kullanılmıştır. Seymour, 1926'da distansiyon ortamının kaviteye verilip geri emilmesi için bir histeroskop yapmıştır. Operatif kanallı ilk histeroskop, 1927'de Mikulicz-Radecki ve Freund tarafından geliştirilmiş olup, oküler gözlem ile endometrial biyopsiye olanak sağlamıştır. Bir sulama sistemi ile donatılmış histeroskop, 1928'de Gauss tarafından yapılmıştır. 1934'te Schroeder, merceği üste yerleştirerek histeroskopu geliştirmiş ve bu da görselleştirmeyi geliştirmiştir. Distansiyon ortamı olarak suya benzer özelliklere sahip bir sıvı kullanılmıştır. Histeroskop endometrial polipleri, submüköz miyomları teşhis etmek ve adet döngüsünün fazını belirlemek için kullanılmıştır. 1936'da Second, sıvı dağıtım sistemi ve sabit optiklerle optik histeroskopu tasarlamıştır. Palmer, 1942'de histeroskopi sırasında endoservikal kanalı doğrudan görselleştirerek, bunun tüm histeroskopik prosedürler sırasında standart bakım olmasını önermiştir. Kontakt histeroskoplara, ışık kaynağını histeroskopun proksimal ucuna yerleştiren Norment tarafından 1947'de modifiye edilmiştir (Magos ve ark., 2017; Naik ve Patel, 2020; Valle, 2007; Sugimoto, 1999).

2.7.1.3. 20. Yüzyılın İkinci Yarısında Histeroskopinin Gelişimi

Bu dönemde histeroskopinin ilerlemesi, yeni distansiyon ortamının ve operatif histeroskopinin (yani, histeroskop kullanarak operatif prosedürlerin gerçekleştirilmesi)

kullanıma girip tanıtılması ile gerçekleşmiştir. 1962'de kaviteyi gözlemlemek için bir iç kanal, sulama için bir dış kanal olmak üzere iki kanallı histeroskop kullanılmıştır. Histeroskopun distal ucunda bir ışık kaynağı ve ince bir balon bulunmaktaydı. Balondaki basıncı değiştirerek ve histeroskopu hareket ettirerek, endometrial kaviteyi detaylı incelemek mümkün olmuştur. 1965 yılında ise histeroskopun içine bir fiber optik kablo yerleştirilmiştir. Aydınlatma, soğuk bir ksenon ışığı kullanılarak sağlanmış olup, ışık kaynağı da vücudun dışına yerleştirilmiştir. Modern histeroskopinin gelişimi 1970'li yıllarda başlamıştır. 1980'den itibaren histeroskopi, endometrial kavite ve endoservikal kanal patolojilerinin teşhis ve tedavisinde standart prosedür olarak kabul edilmiştir. Yeni histeroskopik aletler geliştirilerek, distansiyon medyası daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ofis histeroskopi de anestezi kullanılmadan poliklinik ortamında kullanılmaya başlanmıştır. Operatif histeroskopik prosedürler de gelişmeye ve yaygınlaşmaya devam etmiştir. Histeroskoplara, farklı gözlem açılarına sahip olarak, farklı çaplarda kullanılmıştır. En yaygın kullanılan rijit histeroskop, 2.9 mm çapında, 30° açılı ve 5 mm dış kılıflı bir teleskoptan oluşmuştur. İlk esnek histeroskop, 1971'de üretilmiştir. Bu histeroskoplara, 3,1 mm ile 3,7 mm arasında değişen fiber optikler olup, teşhis için kullanılır. Yarı sert fiber optik mini histeroskoplara 1,8 mm teleskopa, 0° açığa ve 3,2 mm dış kılıfa sahiptir. Bu histeroskoplara teşhis ve cerrahi prosedürler için kullanılır. Bu histeroskopta, rezeksiyon, pıhtılaşma ve buharlaştırma için makas, kavrayıcı ve biyopsi forsepsi gibi mekanik aletlerin yanı sıra 5 Fr bipolar elektrotları kullanılabilmiştir. 1970 yılından itibaren uterus kavitesinin distansiyonu için yeni medyaların kullanımı başlamıştır. Edstrom (1970), endometrial lezyonların biyopsisi sırasında distansiyon ortamı olarak %32 dekstroz kullanmıştır. O zamandan beri, endometrial kaviteyi genişletmek için birkaç medyum başarıyla kullanılmıştır. Lindemann (1971), distansiyon ortamı olarak karbondioksit kullanmıştır. Menken (1972) distansiyon ortamı olarak yüksek moleküler ağırlıklı solüsyon polivinilpirolidon kullanırken, Sugimoto (1975) izotonik NaCl ve Quinones-Guerrero (1976) %5 dekstroz kullanmıştır. Histeroskopik prosedürler yeni aletlerin geliştirilmesiyle sürekli olarak gelişmeye devam etmiştir. 1971'de Menken tarafından operatif histeroskopi kullanılarak sterilizasyon prosedürü gerçekleştirilmiştir. Lindemann ve Quinones-Guerrero, 1972'de histeroskopi kullanarak fallop tüplerinin kateterizasyonunu başarıyla gerçekleştirmiştir. Uterin kavite içerisindeki sineşilerin histeroskopi kullanılarak tedavisi ilk kez 1973'te gerçekleştirilmiştir. Biyopsi

forsepsleri adezyolizis için ve ayrıca metroplasti yani uterin septum rezeksiyonu gerçekleştirmek için kullanılmıştır. Bir ürolojik rezektoskop, monopolar akım ve distansiyon ortamı olarak %32 dekstrozu kullanılarak bir submüköz myomun ilk histeroskopik rezeksiyonu Neuwirth ve Amin tarafından 1976'da yapılmıştır. 1980'de Hanning ve arkadaşları tarafından histeroskopik myomektomi için bir rezektoskop kullanılmıştır. 1981'de histeroskopik lazer endometrial ablasyon uygulanmıştır. 1996 yılında Bettocchi, ayakta tedavi prosedürlerinde kullanılan ilk “ofis” operatif histeroskopunu geliştirmiştir. Sürekli akış kılıfıyla kaplı 2,9 mm çapında bir teleskoptan ve yarı sert 5 Fr cerrahi aletler ve elektrotlar için bir kanalla donatılmış bir işletim kılıfından oluşan histeroskop, servikal dilatasyon olmadan uterusu yerleştirilip ve ameliyat prosedürünün ayakta tedavi ortamlarında gerçekleştirilmesine olanak sağlamıştır. Tanısal histeroskopi için 2 mm çapında teleskoplu, 3,6 mm dış kılıflı Bettocchi ofis histeroskopu kullanılır. Tanısal ve ofis tabanlı operatif prosedürler için 4 mm çapında Bettocchi Entegre Ofis Histeroskopisi kullanma seçeneği de bulunmaktadır. Teknolojinin daha da geliştirilmesi, monopolar enerji kullanan operatif rezektoskopun yapımına olanak sağladı. Rezektoskop 2-4 mm arasında değişen bir teleskop, irigasyon ve aspirasyon kanallı iki kılıf ve kesme/pıhtılaşma elektrotlarını taşıyan bir pedaldan oluşur. Rezektoskop, yüksek frekanslı bir elektro cerrahi ünitesine bağlıdır. Operatif histeroskopi için yüksek frekanslı monopolar enerji kullanırken, distansiyon ortamı elektrolit içermemelidir (%4 sorbitol-mannitol, %1,5 glisin, %5 glikoz vb.). Bir süre sonra Karl Storz (Tuttingen, Almanya) ve Olympus Corporation (Tokyo, Japonya) dâhil olmak üzere birçok üretici tarafından bipolar rezektoskop üretilmiştir. Bipolar rezektoskoplar, transservikal submüköz fibroid rezeksiyonu, uterin septum rezeksiyonu, endometrial polip çıkarılması, endometrial biyopsi ve ablasyon ve intrauterin adezyolizis yapılmasına olanak sağlar. Bu rezektoskopun kullanılması, düşük viskoziteye sahip ve cerrahi işlem sırasında hiponatremi ve TUR-P (transüretral prostat rezeksiyonu) sendromu riskini azaltan %0.9 NaCl ve laktatlı ringer gibi elektrolitler içeren distansiyon ortamının kullanılabilmesini sağlar. Monopolar ve bipolar elektro cerrahi teknolojisinin ilerlemesi, çok amaçlı elektro cerrahi sistemlerinin üretilmesini ve kullanılmasını sağlamıştır. Modern yüksek frekanslı elektro cerrahi üniteleri hem unipolar hem de bipolar modda çalıştırılabilmektedir. Bipolar rezektoskoplar normal salin içinde kullanılabilir (Magos ve ark., 2017; El Huseiny & Soliman, 2013; Naik ve Patel,

2020; Russell, 1988; Sugimoto, 1999; Valle, 2007; Neuwirth, 2001; Batra, Khunda, & O'Donovan, 2004).

2.7.1.4. 21. Yüzyıl Başında Histeroskopinin Gelişimi

21. yüzyılın başlarında, operatif histeroskopinin kullanımı giderek artmıştır. Bipolar enerji, lazer enerjisi ve çeşitli enstrümanlar kullanıma girmiştir. Böylece histeroskopi, komplikasyon oranının düşük olması nedeniyle çeşitli cerrahi müdahaleleri gerçekleştirmek için güvenli bir yöntem olarak kabul görmüştür. Uterin kavite içerisinde morselasyon, doku parçalarının çıkarılması ile uterin patolojileri ortadan kaldırır, operatif histeroskopinin daha yeni bir yaklaşımıdır. Ameliyat süresini kısaltmak ve işlem güvenliğini artırmak için histeroskopik morselatörler üretilmiştir. 2005 yılında Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından ilk histeroskopik morselatörün kullanımı onaylanmıştır. Morselatör endometrial kaviteden myom veya polip dokusunun çıkarılmasını sağlayan dönen bir bıçağa sahiptir. Morselatörler, çapı 3 cm'ye kadar olan submüköz fibroidleri çıkarmak için kullanılabilir. Mekanik histeroskopik morselatörler de mevcuttur (Munro ve Christianson, 2015; Nappi ve ark., 2016; Emanuel ve Wamsteker, 2005, Lee ve Matsuzono, 2016).

2.7.2. Kullanılan Enstrümanlar

Histeroskop: Histeroskop tüp şeklinde olup, içerisinden teleskop ve diğer aletlerin geçişine izin veren bir alettir. Boyutları 3.1 mm ile 10 mm arasında değişmektedir. Histeroskop boyutu 5 mm'den büyükse mekanik servikal dilatasyon gerekmektedir. Servikal dilatasyon hastanın ağrı hissetmesine sebep olacağı için analjezi ve sedasyon gerektirir. Hem diagnostik hem de operatif histeroskopi aletlerinin distansiyon medyası verebilmek için portu mevcuttur. Bazı operatif histeroskopların uterin kavitedeki kanı boşaltmak ve görüşü iyileştirmek amaçlı devamlı akım sağlamak için çift portu vardır. Histeroskoplar rijit, yarı rijit veya esnek olabilmektedir. Çoğu histeroskop rijittir fakat ince kalibreli histeroskoplar (<5mm) yarı rijit ya da esnek olabilmektedir. Rijit histeroskoplar esnek olanlara göre daha iyi görüş kalitesi sağlamakta olup, daha az

maliyetlidir. Buna karşın esnek histeroskoplar daha az intraoperatif ağrıya sebep olur. Esnek histeroskopların distal ucu kıvrılabildiği için özellikle düzensiz şekilli uterusu sahip olan kadınlarda daha kullanışlıdır (Angelis, 2003; Cicinelli ve ark., 2003; Unfried, Wieser, Albrecht, Kaider ve Nagele, 2001).

Optik: H/S’de uterin kaviteyi görüntülemek için histeroskopik teleskop adı verilen kamera ve ışık kaynağı kullanılmaktadır. Görüntü kalitesi teleskopların özelliğine göre değişmekte olup, yüksek kaliteli kameraların çapı daha büyüktür ve daha maliyetlidir. İnce kalibreli teleskoplar rutin tanısal prosedürler için uygun olmakla birlikte, operatif histeroskopi için yüksek kaliteli kameralar tercih edilmektedir. Görüntüleme açıları sıfır dereceden yetmiş dereceye kadar değişkenlik gösterebilmektedir. 0 derece optikler panoramik bir görüntü sağlar. 30 derece gibi açılı optikler operatörün histeroskopu baştanbaşa döndürmesine gerek kalmadan kavitenin lateral kısımlarını, tubal ostiumları görüntülemesine olanak vermektedir. H/S’de aydınlatma fiber optik bir kabloyla histeroskopa bağlanan ışık kaynağı aracılığıyla sağlanmaktadır. Fiber optik kablo ısının geçişini önemli ölçüde engellerken ışığın geçişine izin verir. Çoğu ışık kaynağında halojen veya ksenon lambalar kullanılmaktadır.

Operatif Enstrümanlar: Operatif histeroskoplar submüköz myomlar, endometrial polipler gibi endoservikal veya endometrial lezyonları eksize etmek amacıyla veya endometrial rezeksiyon ve ablasyon amacıyla kullanılmaktadır. Kılıfa fikse edilmiş veya üzerindeki kanallar aracılığıyla enstrümanlar yerleştirilmiş operatif kılıflar, rezektoskoplar ve histeroskopik doku eksizyon sistemleri olmak üzere üç tip operatif histeroskop bulunmaktadır.

- **Operatif Kılıflar:** Operatif kılıflarla kullanılabilecek rijit, yarı esnek ya da esnek olabilen histeroskopik cerrahi için geliştirilmiş aletler mevcuttur. Bu aletlerden biyopsi forsepsi, makas gibi esnek ve yarı esnek olanların çapı 2-3 mm arasında olup kılıf içerisindeki bir kanaldan geçirilerek kullanılmaktadır. Esnek ve yarı esnek aletler kırılındıkları, bu nedenle dikkatli kullanılmaları gerekmektedir. Rijit aletler de aynı şekilde kılıfın içindeki bir kanaldan geçirilerek kullanılmaktadırlar (Vilos, Brown, Graham, McCulloch ve Borg, 2000).
- **Rezektoskoplar:** Rezektoskoplar tipik olarak 7-9 mm’lik kılıftan oluşur. Radyofrekans elektrik enerjisi kullanan rezektoskoplar monopolar ya da bipolar

olabilir. Monopolar rezektoskop kullanılacağı zaman hastaya topraklama için koter plağı yerleştirilmelidir ve iletken olmayan bir distansiyon medyası (elektrolit içermeyen) kullanılmalıdır. Bipolar rezektoskoplar daha yeni bir teknolojidir ve salin, laktatlı ringer gibi elektrolit içeren bir distansiyon medyasıyla kullanılabilirler. Rezektoskop için kullanılan radyofrekans araçları doku kesmek için loop ve koagülasyon için silindirdir. Daha yeni olarak lezyonları buharlaştıran ve bu sayede kesilen doku parçalarını çıkartma ihtiyacını ortadan kaldıran buharlaştırıcı elektrotlar geliştirilmiştir. Bu elektrotlar histopatolojik örnek alınacak hasta grubu için tercih edilmemektedir (Vilos ve ark., 2000; Phillips, Milim, Nathanson, Phillips ve Haselkorn, 1997).

- **Histeroskopik Doku Alma Sistemleri:** Histeroskopik doku alma sistemleri dokuyu kesen döner bir bıçağa sahiptir ve kesilen doku, doku alma aparatından aspire edilir. Doku alma sistemleri 6mm, 7mm ve 9mm boyutlarında olup histeroskopun kanalından geçirilerek kullanılır. Günümüzde kullanılan üç doku alma sisteminin ikisi elektrik enerjisi kullanmamaktadır. Diğer sistem radyofrekans elektrik enerjisi kullanmakta ve bu sayede kanayan damarları koagüle edebilmektedir (Shazly ve ark., 2016; Vilos ve Abu-Rafea, 2005; Li, Dai, Gong, Xie ve Wang, 2016).
- **Distansiyon Medyumu:** Histeroskopik prosedürün gerçekleştirilebilmesi için uterin kavitenin şişirilmesi gerekmektedir. Distansiyon medyumu olarak CO₂, yüksek molekül ağırlıklı sıvılar ve düşük molekül ağırlıklı sıvılar kullanılabilir (Abdallah, Gadalla, Breijer ve Mol, 2021).

2.7.3. Histeroskopi Tekniği

Amerikan Jinekolojik Laparoskopistler Derneği (AAGL), ESGE ve Global Histeroskopi Topluluğu'nun (GCH) çalışma grubu, histeroskopik prosedürlerin sayısız bileşenini tanımlamak için parametreleri özetleyen bir fikir birliği beyanı yayınlamıştır (Carugno ve ark., 2022)

Yardımcı Ekipmanlar

- **Üriner Kateter:** İdrar çıkışının yoğun şekilde izlenmesi gerekmedikçe (uzamış operasyon süresi, aşırı sıvı Emilimi veya hastanın diürez ihtiyacı gibi) üriner kateter gerekli değildir.
- **Video Monitörü:** Video monitörü operatöre ve ameliyathane ekibine kolaylık sağlamaktadır.

Servikal Dilatasyon ve Giriş

Histeroskopi işleminin bütün başlangıç adımları diğer transservikal işlemlerle aynıdır. Serviks histeroskopun geçebileceği büyüklükten daha fazla dilate edilmemelidir. Eğer serviks histeroskop boyutundan daha geniş olacak şekilde dilate edilirse distansiyon medyası serviksten dışarı sızabilmektedir. Uterin kaviteye girişin zor olduğu durumlarda kılıfın içinden geçirilen bir şaft yardımıyla kaviteye girmek faydalıdır. Histeroskop kaviteye yerleştirildikten sonra spekulumun çıkartılması yararlıdır. İki parçadan oluşan metal spekulum kullanmak spekulumun çıkarılabilmesini mümkün kılar. Bazı uzmanlar klasik ilk giriş tekniğine alternatif bir yaklaşım olarak spekulum ve tenekulum kullanımını önleyen vajinoskopik tekniği önermektedir. Vajinoskopik teknik, spekulum ve tenekulum kullanmadan ve anestezi olmadan gerçekleştirilir. Vajinoskopik teknikte hasta dorsolitotomi pozisyonunda iken bimanuel pelvik muayene yapılır. Vajina girişi povidon iyot ile yıkanarak hazırlanır. Spekulum kullanmadan rijit ya da yarı esnek, dar kalibreli (<4 mm) bir histeroskop vajinaya yerleştirilir. 150 mmHg basınçla normal salin solüsyonu infüze edilir. Distansiyon medyasının içerde kalmasını sağlamak için labia minörler kapatılır. Serviks vizüalize edilir ve histeroskop servikal kanaldan uterin kaviteye ilerletilir. Bu yöntem servikal stenozu olan hastalar için uygun değildir (Floris ve ark., 2007; Cooper, Smith, Khan ve Clark, 2010; Sagiv ve ark., 2006; Guida ve ark., 2006; Garbin, Kutnahorsky, Göllner ve Vayssiere, 2006; Sharma ve ark., 2005; De Silva, Carnegy, Smith, ve Clark, 2020).

Endoserviksin Değerlendirilmesi: Endoserviks, histeroskopun uterin kaviteye ilerletilmesi esnasında kolaylıkla değerlendirilebilmektedir. İleri değerlendirme gereken bir lezyon görülürse histeroskop geri çekilerek lezyon değerlendirilebilmektedir.

Uterin Kavitenin Değerlendirilmesi: Histeroskop uterin kaviteye yerleştirildikten sonra uterin kavite distansiyon medyasıyla dolarak şişirilip, tubal ostiumlar dâhil olmak üzere

herhangi bir patolojinin varlığı açısından bütün kavite incelenir. Bu aşamada belgeleme ve hastayla iletişim için fotoğraf çekmek veya video kaydı almak yararlı olmaktadır. Uterus distansiyonundan sonra kavitedeki sıvı, lezyonların şişme basıncıyla düzleşmesi ve görülmelerinin zorlaşması engellemek amacıyla bir miktar boşaltılır. Genel olarak histeroskopik gözlemde iyi huylu veya kötü huylu patolojilerin %1-3'lük kısmı gözden kaçırılabilir. Herhangi bir patolojiyi kaçırmamak için fokal patolojisi olan hastalarda histeroskopik gözleme göre örnekleme yapılmalı ve global endometrial patoloji varlığında veya dirençli kanaması olup histeroskopik bulgusu olmayan hastalarda kör örnekleme yapılmalıdır (WHO, 1986; Loffer, 1989).

Distansiyon Medyasının Yönetimi: H/S etkinliği ve başarısındaki en önemli faktörlerden biri temiz bir görüş alanı sağlamaktır. Bunu sağlamanın en güvenli yolu histeroskoptan distansiyon medyasının devamlı akışını sağlamaktır.

2.7.4. Tanısal Histeroskopi Endikasyonları

Yakın zamana kadar uterin patolojilerin araştırılması ve yönetimi için çoğunlukla genel anestezi altında servikal dilatasyon ve küretaj işlemi uygulanmaktaydı. Histeroskopideki enstrümantasyon ve tekniklerdeki gelişmeler endometrial boşluğun doğrudan görüş ile değerlendirilmesini şüpheli lezyonlardan güvenli bir şekilde biyopsi alınmasını sağlamıştır. Daha küçük çaplı histeroskopilerin geliştirilmesi, histeroskopi işleminin ayakta tedavi prosedürü olarak kullanılmasına olanak vermiştir. Kadın üreme sistemindeki patolojileri değerlendirmek için daha az invaziv yöntemler endometrial boşluğa salin infüzyonu ile veya salin infüzyonu olmadan TVUSG, HSG ve pipelle kateter ile kör endometrial örneklemedir. Histeroskopinin bu yöntemlere göre avantajı doğrudan görselleştirme sayesinde daha güvenilir bir yöntemi daha yüksek tanısal doğrulukla birleştirmesidir (Shinar ve ark., 2014)

Tablo 10.Tanısal histeroskopianın endikasyonları (Shinar ve ark., 2014)

Tanısal Histeroskopianın Endikasyonları	
Açıklanamayan uterin kanama	Premenopozal
	Postmenopozal
Seçilmiş infertil olgular	Anormal HSG veya TVUSG
	Açıklanamayan infertilite
Tekrarlayan spontan abortlar	

2.7.5. Operatif Histeroskopi Endikasyonları

2.7.5.1. Yabancı Cisim

İpi gözükmeyen rahim içi araçlar keskin küret ya da özel yapılmış bir kanca aracılığı ile çıkartılabilir fakat bu şekilde çıkartmak mümkün olmadığında rahim içi araç histeroskop ile vizüalize edilerek grasper forseps ile çıkartılabilir. Yapılan gözlemde rahim içi araç görülemediyse ya da myometriuma invaze ise kişiye özel yöntemler belirlenerek yönetim gerekir.

2.7.5.2. Septum

Tek bir uterin kaviteyi bölen septum varlığında septumun histeroskopik cerrahiyle kesilmesi reproduktif açıdan abdominal metroplasti ile benzer fayda sağlamaktadır. Septumun vaskülaritesi az olacağı için makasla diseksiyon yapılabilir veya enerji kullanımına dayalı lazer, elektrokoter bıçak veya loop kullanılarak yapılabilir. Enerji kullanımına dayalı diseksiyonda termal hasar riski az da olsa makas kullanımıyla bu riskten de kaçınılmış olur (Daly, Maier ve Soto-Albors, 1989; DeCherney, Russell, Graebe ve Polan, 1986).

2.7.5.3. Endometriyal Polipler

Endometrial polipler anormal uterin kanama ve infertilite ile ilişkilidir. Endometrial polipler keskin küret yardımıyla çıkartılabilir fakat bu yöntem birçok polipin atlanmasına neden olmaktadır. Endometrial polip tanısı konulduğunda veya varlığından şüphelenildiğinde histeroskopi ile başarılı bir şekilde çıkartılabilir. Histeroskopi polipleri vizüalize etmek ve ardından küretaj işlemi yapılarak kavitenin histeroskopi ile kontrol edilmesi amacıyla kullanılabilir gibi özellikle büyük poliplerin varlığında rezektoskopi ile girilerek polipin kökünden eksize edilmesi gerekmektedir (Loffer, 1989; (Crescini, Artuso, Repetti, Reale ve Pezzica, 1992; Gimpelson ve Rappold, 1988; Brooks ve Serden, 1988).

2.7.5.4. Leiomyomlar

Kavite içerisindeki submüköz myomlar menoraji, infertilite ve tekrarlayan ilk trimester düşüklerine neden olur. Bu myomlar histeroskopi ile çıkarılabilmektedir. Menorajinin yönetiminde myomların histeroskopik eksizyonu faydalı olmaktadır. H/S myomların lokalizasyonunu tespit etmede de önemlidir. Myomun yerleşimi ve büyüklüğü histeroskopi ile eksize edilebilecek myomları sınırlar. Özellikle uterusun büyümediği ve myomun uterin kavite içerisinde yerleştiği vakaların histeroskopik yönetimi etkili olmaktadır. Myomların intramural yerleşimi uzun vadeli sonuçları etkilememektedir ancak operasyon süresini uzatabilmekte, tekrarlayan operasyonlara neden olabilmektedir. Operasyon öncesi GnRH analogları verilerek myomların küçülmesi sağlanabilir ve bu sayede hem operasyon süresi kısalmış hem de distansiyon sıvısının sistemik emilimi azaltılmış olur (Cicinelli, 1995; Hart, Molnár ve Magos, 1999; O'Connor ve Magos, 1996; Vercellini, 1999; Wamsteker, Emanuel ve de Kruif, 1993; Anon, 1995; Brooks ve Serden, 1988; Sowter, Singla ve Lethaby, 2000).

2.7.5.5. Endometrial Ablasyon

İlaça yanıtızsız menorajisi olan ve gebelik isteği olmayan hastalarda endometrial ablasyon veya rezeksiyon uygulanabilir. Gebelik isteği olan hastalarda levonorgestrel salınımı yapan rahim içi araç yerleştirilerek aynı klinik sonuçlar elde edilebilir. Ablasyon, lazer, radyofrekans elektrocerrahi, vaporizasyon, termal balonlar, bipolar radyofrekans, ısıtılmış serbest sıvı, mikrodalga gibi birçok teknikle gerçekleştirilebilir (Goldrath, Fuller ve Segal, 1981; Vancaillie, 1989; Vercellini ve ark., 1999; Crosignani ve ark., 1997; Istre ve Trolle, 2001; Cooper ve ark., 2002; Cooper, Bain ve Parkin, 1999; Corson, 2001; Duleba, Heppard, Soderstrom ve Townsend, 2003; Meyer, 1998).

2.7.5.6. Sterilizasyon

Essure sistemi ile sterilizasyonda tüplere yerleştirmek için nikel titanyum coil ile dacron filaman kullanılır. Adiana yönteminde pirinç tanesi büyüklüğünde silikon bir tıpa kullanılır ve radyofrekans uygulaması sonrası proksimal tüpe yerleştirilir (Castao ve Adekunle, 2010).

2.7.5.7. Sineşi

Asherman sendromu endometrial kavitede infertilite ve tekrarlayan spontan düşüklere neden olan amenore ile birlikte veya amenoresiz bir klinik gösteren adezyonlar varlığıdır. Tanısı sineşilerin HSG’de veya H/S’de görülmesi ile konur. H/S, HSG’ye göre sineşileri daha iyi göstermektedir. Sineşiler ince ve frajilse histeroskopun ucu ile ayrılabilir fakat daha kalın lezyonları ayırmak için makas, rezektoskop veya lazer gibi enerji kullanan aletlerle kesilmelidir (Sugimoto, 1978).

2.7.6. Histeroskopinin Riskleri ve Komplikasyonları

2.7.6.1. Histeroskopinin Riskleri

Diagnostik Histeroskopi

Diagnostik H/S'nin ciddi komplikasyonları nadiren olur ve riskleri azdır. Nadir görülen perforasyon, kanama ve anesteziye bağlı distansiyon sıvısına bağlı komplikasyonlar hastaya operasyon öncesinde anlatılmalıdır. Diagnostik H/S'den sonra hastaların çoğunda hafif vajinal kanama ve hipogastrik ağrı oluşmaktadır. CO₂, periton boşluğuna geçtiği takdirde şiddetli kramplar, dispne, epigastrik ve sağ omuzda ağrı olabilmektedir (Munro, 2010).

Operatif Histeroskopi

Operatif H/S'nin riskleri diagnostik H/S'ye oranla daha fazla ve tehlike potansiyeli de daha yüksektir fakat bu riskler daha çok ciddi intrauterin sineşilerin adezyolizisi veya myometriyumun derinliğine uzanan myomların rezeksiyonu gibi işlemlerden sonra görülür. Kardiyovasküler hastalık öyküsü olan olgular gibi intravasküler absorpsiyonun artmış olduğu hallerde de fazla miktarda distansiyon medyumu kullanılması tolere edilemeyebilir. Hastaya operasyonun yarıda kesilmesinden kanama, barsak ve üriner sistem yaralanmalarına kadar uterus perforasyonu ile ilgili tüm riskler de anlatılmalıdır. İşlem sırasında yaralanma olduğu takdirde operasyonu tamamlamadan laparotomi ile komplikasyonun onarılması gerekebilir (Munro, 2010; Overton, Hargreaves ve Maresh, 1997).

2.7.6.2. Histeroskopinin Komplikasyonları

Diagnostik histeroskopi ile histeroskopik sistemin endometrial kaviteye yerleştirilmesinin servikal travma ve uterus perforasyonu gibi komplikasyonları vardır. Diğer komplikasyonlar; infeksiyon, aşırı kanama ve distansiyon sıvısına bağlı komplikasyonlar operasyon kısa ise ve myometriyumun enstrümantasyonu yoksa oldukça nadirdir (%0 ila %1,199). Operatif histeroskopinin distansiyon medyumu, perforasyon, kanama gibi komplikasyonları vardır (Munro, 2010; Overton, Hargreaves ve Maresh, 1997).

2.7.6.2.1. Anestezi

Lokal anestezi % 0.5- 2 lidokain veya mepivakain solüsyonu (bazen adrenalin gibi bir lokal vazokonstriktör eklenerek) intraservikal veya paraservikal olarak uygulanmaktadır. İntravasküler injeksiyondan kaçınarak ve önerilen maksimum dozları (lidokain 4 mg/kg, mepivakain 3 mg/kg) aşmayarak aşırı doz verilmesi engellenir. Epinefrin 1/ 200000 gibi dilüe vazokonstriktörün kullanılması, ajanın sistemik absorpsiyonun azaltarak iki kat dozda kullanılmasını ve lokal anestezinin erken başlamasını sağlar. Anestezik maddenin aşırı dozu ya da intravasküler verilmesi halinde alerji, nörolojik etkiler ve miyokard ileti bozukluğu gibi komplikasyonlar olabilmektedir. Alerjinin tipik belirtileri ajitasyon, palpasyon, pruritus, öksürük, nefes darlığı, ürtiker, bronkospazm, şok ve konvülsiyonlardır. Tedavi olarak oksijen, izotonik intravenöz sıvı, intramüsküler veya subkutan adrenalin ve intravenöz prednizolon ve aminofilin verilebilir. Myokard ileti bozukluğuna bağlı bradikardi, kardiyak arrest, şok ve konvülsiyonlar oluşabilir. Acil tedavide ilk olarak oksijen verilmeli, intravenöz atropin (0.5 mg) ve adrenalin yapılmalı ve uygun şekilde kardiyak resusitasyon yapılmalıdır. En sık görülen merkezi sinir sistemi belirtileri dilde parestezi, uyku hali, tremor ve konvülsiyonlardır. Tedavide intravenöz diazepam ve solunum desteği sağlanmalıdır (Windle, 2019).

2.7.6.2.2. Distansiyon Medyumları

Karbon Dioksit

Karbondioksit; emboli oluşumuna neden olsa bile, kanda oldukça çözünen bir gaz olduğu için nadiren klinik önem taşır. Çok nadiren CO₂ embolisi operasyon esnasında önemli morbidite ve hatta ölüme neden olmaktadır. Operatif işlemlerde CO₂, kullanmayarak ve diagnostik H/S’de CO₂ kullanıldığında basınç 100 mm Hg, akım hızını 100 ml/dk altında tutarak bu riskler elimine edilebilmektedir. Kullanılan insüflatör H/S için özel olarak tasarlanmış olmalıdır. Laparoskopik insüflatörlerde akım hızını 1000 ml/dl altına ayarlamak zor olmaktadır (Obenhaus ve Maurer, 1990; Stoloff, Isenberg ve Brill, 2001; Vo Van, Nguyen ve Le Bervet, 1992).

Dekstran 70

Dekstran 70 nadiren alerjik cevaba veya koagülopatiye neden olabilecek hiperozmolar bir medyumdur. Diğer distansiyon medyumları gibi yeterli miktarda verildiğinde vasküler yüklenme ve kalp yetmezliği oluşabilir. Dekstran hidrofilik olduğundan kendi hacminin altı katı suyu sistemik dolaşıma çekebilmektedir. Sonuç olarak özellikle ofis şartlarında kullanıldığında bu ajan 300 ml den fazla miktarda kullanılmamalıdır (Perlitz, Oettinger, Karam, Lipshitz ve Simon, 1996; Ellingson ve Aboulafia, 1997; Choban, Kalhan, Anderson ve Collins, 1991; Golan ve ark., 1990).

Düşük Viskoziteli Sıvılar

Düşük vizkoziteli sıvılar % 1.5 glisin ve % 3 sorbitol, % 5 mannitol ucuz, elektrokoter ile kullanılabilir olduklarından ve yüksek volumlü torbalarda alınabildiklerinden en sık kullanılan distansiyon medyumlarıdır. Genellikle hipotonik medyum sistemik dolaşıma fazla miktarda absorbe olabilir. Pulmoner ödem, hiponatremi, kalp yetmezliği, serebral ödem ve ölüm ile sonuçlanabilecek ciddi sıvı ve elektrolit dengesizlikleri oluşturabilir. Histeroskopi sırasındaki sıvı yüklenme riskini azaltmak için gerekli basamakları tanımlayan birkaç rehber yayınlanmıştır.

1. Bu ajanlarla operatif histeroskopi uygulamadan önce bazal elektrolit değerleri belirlenmeli, kardiyopulmoner hastalığı olanlar dikkatlice değerlendirilmelidir. GnRH agonistleri gibi ajanların operasyon öncesinde selektif olarak kullanılması operasyon süresini ve medyum aspirasyonunu azaltmaktadır. 8 ml sulandırılmış vazopressinin (0.001 U/ml) intraservikal enjeksiyonunun distansiyon medyumunun sistemik absorpsiyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bu etki 20 ile 30 dk sürmektedir, dolayısı ile tekrarlayan dozlar uygun etki için gerekli olabilir.

2. Ameliyathanede medyumun infüzyonu ve geri gelen kısmın toplanması kapalı bir sistemde yapılarak absorbe edilen miktar doğru şekilde ölçülebilmelidir. Hacim özellikle bu amaç için tasarlanmış cihazlarca devamlı ölçülmelidir, böyle bir sistem yoksa destek personelce her 5 dakikada bir hesaplanmalıdır.

3. Yeterli distansiyon için gerekli en düşük intrauterin basınçla operasyon tamamlanmaya çalışılmalı ve bu düzey ortalama arteryel basıncın altında tutulmaya çalışılmalıdır. Bu

düzeşin 70-80 mm Hg olduğu söylenebilir, bu basınç özel olarak dizayn edilmiş bir pompa kullanılarak ya da infüzyon torbası uterustan 1 metre yukarıda tutularak elde edilebilir. Eğer distansiyon için daha fazla basınç gerekli olursa anesteziist ortalama arteryel basıncı geçici olarak fenilefrin uygulaması ile yükseltebilir.

4. Bir litreden daha fazla defisit oluştuğu takdirde elektrolit düzeyleri belirlenmeli ve intravenöz furosemid yapılması düşünölmelidir. Bu takdirde işlem hızla bitirilmelidir. Defisit sınır değerin üzerinde (1.5 - 2 L) olduğunda işlem durdurulmalı, mannitol veya furosemid gibi diüretikler kullanılmalıdır. Kardiyovasküler problem olanlarda defisit oluşumundan kaçınılmalıdır (Loffer, Bradley, Brill, Brooks ve Cooper, 2000; Phillips ve ark., 1996; Istre, 1997).

2.7.6.2.3. Perforasyon

Perforasyon serviksin dilatasyonu veya histeroskopik işlem uygulanırken oluşabilmektedir. Tam perforasyon oluştuğunda endometrial kavitenin distansiyonu mümkün olmamakta ve görüntü alanı kaybolmaktadır. Serviksin dilatasyonu sırasında perforasyon olursa operasyona son verilir. Genellikle bu durumda başka bir yaralanma olmamaktadır. Uterus lazer ucu veya aktive olan bir elektrot gibi histeroskopik bir alet ile perfore olduğunda kanama veya iç organ yaralanması riskleri mevcuttur. Bu nedenle operasyona son verilmeli ve L/S veya laparotomi yapılmalıdır. L/S ile uterusun hasarı kolayca tespit edilir. Kolon, ince barsak, üreter ve mesane yaralanmasını saptamak zordur ve çoğu zaman L/S yetersiz kalır. Takip önerilecekse hastaya durum anlatılmalı ateş, ağrı, bulantı ve kusma oluşması durumunda hastaneye başvurması önerilmelidir (Istre, 2009).

2.7.6.2.4. Kanama

Histeroskopi esnasında veya sonrasında oluşan kanama; myometriumda veya pelvisteki diğer damarlarda travma sonucu oluşmaktadır. Endometrial rezeksiyon veya tip 2 myomektomi gibi myometrial diseksiyonun gerektiği rezektoskopik işlemlerde myometrial damarlar laserasyona açıktır. Derin rezeksiyon gerektiren operasyonlar planlandığında operasyondan önce otolog kan temin edilmelidir. Operasyon öncesinde

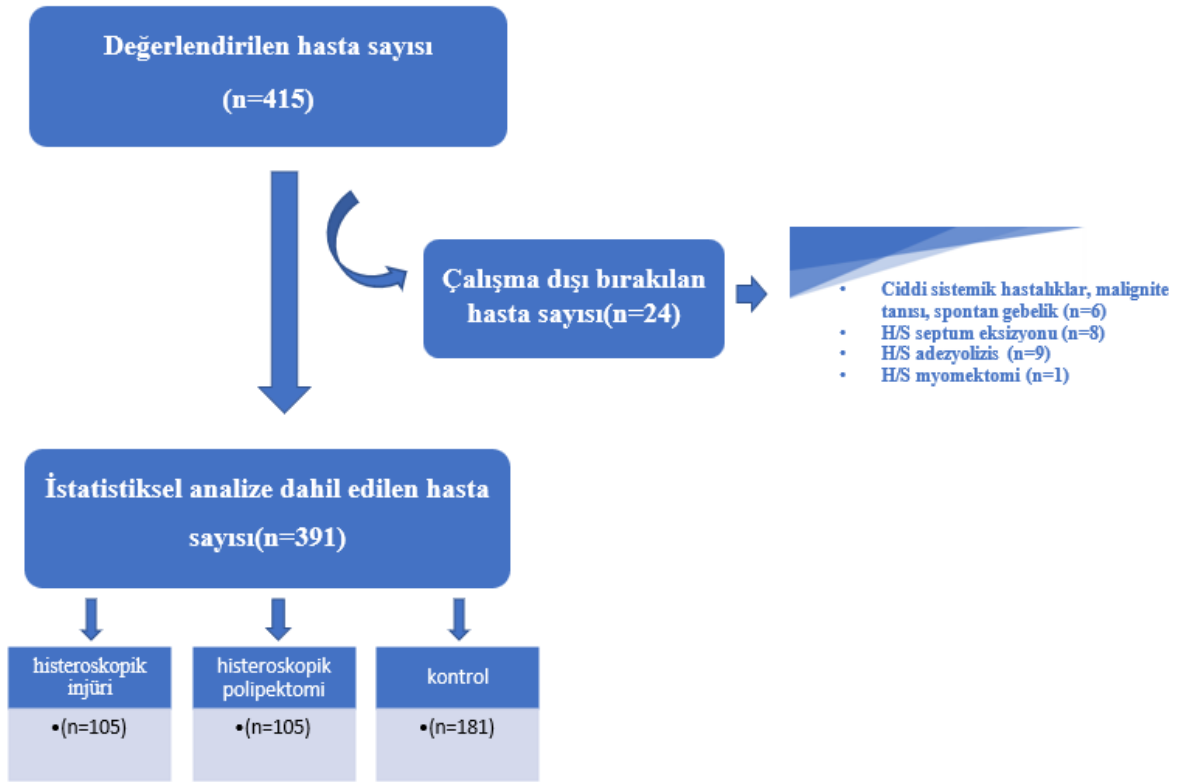
servikal stromaya dilüe vazopressin enjekte edilerek kanama riski azaltılabilir. Uterin istmus yakınında lateral endometrial kavitedeki rezeksiyon derinliği minimuma indirilip bu bölgede ablatif teknikler kullanarak arteria uterinanın dallarının yaralanma riski azaltılabilir. Rezektoskopik işlemler sırasında kanama olduğu takdirde kanama alanı koterize edilebilir. Kanama dilüe vazopressin injeksiyonu ile ya da kaviteye 30 ml Foley kateter balonu yerleştirilerek de durdurulabilir (Brill, 1995; Phillips ve ark., 1996).

2.7.6.2.5. Termal Travma

Barsak veya üreterde oluşacak termal harabiyetin tanısı zor koyulur ve belirtilerin ortaya çıkması birkaç günden iki haftaya kadar zaman alabilir. Bu nedenle hastaya peritonit belirtileri anlatılmalıdır. Hastaya bu semptomlar geliştiği takdirde hastaneye başvurmaları önerilir (Munro, 2010; Overton ve ark., 1997; Obenhaus ve Mauer, 1990; Stoloff, Isenberg ve Brill, 2001).

2. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız retrospektif olarak planlanmıştır. Kaydedilen ve analiz edilen veriler Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezi'nden alınmıştır. Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınan Etik Kurul onayını takiben başladığımız çalışmamızda 1 Ocak 2019 ile 1 Ocak 2022 tarihleri arasında Maltepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı IVF ünitesine başvuran, yardımcı üreme yöntemleri ile gebe kalmaya çalışan 415 hastaya ait parametreler; hasta dosyaları arşive arken geriye dönük taranarak kaydedilmiştir. Çalışmaya 18-50 yaş arasındaki kadınlar dâhil edilmiştir.



Şekil 6. Çalışma örnekleme şeması

Histeroskopik operatif cerrahi uygulanan gruba ve kontrol grubuna ait veriler ile reproduktif sonuçlar kaydedilmiştir. Ciddi sistemik hastalıkları, malignite tanısı olan ve

spontan gebe kalan toplam 6 hasta istatistik dışı bırakılmıştır. H/S septum eksizyonu uygulanan 8 hasta ve intrauterin sineşi endikasyonu ile H/S uygulanan 9 hasta ve histeroskopik olarak submüköz myom eksizyonu yapılan 1 hasta istatistik dışı bırakılmıştır. İstatistiksel analize 391 hasta dâhil edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen bireyler histeroskopik injüri (n=105), histeroskopik polipektomi (n=105) ve kontrol (n=181) grubu olmak üzere üç grupta incelenmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların; infertilite süreleri, etiyolojik faktörleri, oosit toplama (OPU) hazırlığı sırasında aldıkları tedavileri, transfer öncesi endometriumuna ait incelemeleri, iyi kalitede (MII) oosit sayıları, transfer edilen embriyo sayıları, taze/donmuş embriyo transfer özellikleri, yaş, beden kitle indeksi (BMI), ek hastalıklar gibi demografik özellikleri, jinekolojik ve obstetrik anamnezleri, H/S endikasyonları, H/S süresi, patoloji raporları, operasyona ait detaylar arşiv dosyaları taranarak kaydedilmiştir. Beden kitle indeksi ve over rezervi için bir eşik değeri belirlenmemiştir. Embriyo transferi uygulanan hastalarda geriye dönük olarak implantasyon başarısı, biyokimyasal gebelik, klinik gebelik, abortus, çoğul gebelik, canlı doğum oranlarına bakılmıştır. Hasta dosya arşivlerinden hasta takiplerinde kaydedilen USG, HSG bulguları ve görüntüleri incelenmiştir. Hastane bilgi işlem arşivlerinden hastaların retrospektif olarak tüm tedavileri, geçirdiği operasyonlar, laboratuvar parametreleri kaydedilmiştir.

Histeroskopik endometrial injüri grubundaki tüm hastalarda operasyonun, embriyo transferinden önceki döngünün foliküler fazında planlandığı görülmüştür. Histeroskopik injüri ve histeroskopik polipektomi grubunda, H/S'den 2 saat önce vaginal misoprostol 200 mcg 1x2 olarak uygulanmıştır. Operasyon genel anestezi altında konvansiyonel H/S ile yapılmıştır.

H/S'de Kullanılan Aletler

- 0 derece açılı Karl Storz marka teleskop
- Karl Storz marka rezektoskop kılıfı
- Karl Storz marka açılı unipolar loop rezektoskop
- Stryker marka led ışık kaynağı

- Stryker marka monitör
- Manşonlu basınç torbası
- Aspirasyon ve infüzyon seti
- Histeroskopik injüri işleminde distansiyon medyası olarak serum fizyolojik
- Histeroskopik polipektomide işleminde distansiyon medyası olarak distile su

Histeroskopik endometrial injüri: Genel anestezi altında 1000 mg intravenöz (iv) sefazolin sodyum ile profilaksiyi takiben dorsolitotomi pozisyonunda steril koşullar sağlanmıştır. Serviks traksiyona alınarak 9 numaralı Hegar bujiye kadar dilate edilmiştir. Histeroskop ile kaviteye girilirken servikal kanal değerlendirilmiştir. Endometrial kavite ve her iki tubal os değerlendirilmiştir. Uterin kavite tam olarak değerlendirildikten sonra rezektoskop ile posterior duvara çizik atılması (endometrial scratching) işlemi uygulanmıştır. Rezektoskop ile myometrium tabakasına inmeden yüzeysel olarak, enerji modalitesi kullanılmadan endometrium tabakası tıraşlanarak endometrial injüri oluşturulmuştur. Anterior ve lateral duvarlara işlem yapılmamıştır. Kanama kontrolünü takiben operasyon sonlandırılmıştır.

Histeroskopik polipektomi: Genel anestezi altında 1000 mg iv sefazolin sodyum ile profilaksiyi takiben dorsolitotomi pozisyonunda steril koşullar sağlanmıştır. Serviks traksiyona alınarak 9 numaralı Hegar bujiye kadar dilate edilmiştir. Histeroskop ile kaviteye girilirken servikal kanal değerlendirilmiştir. Endometrial kavite ve her iki tubal os değerlendirilmiştir. Gözlemlenen polipoid yapılar loop koter ile eksize edilerek çıkartılmıştır. Kanama kontrolünü takiben operasyona son verilmiştir.

Operasyonlar sadece iki deneyimli klinisyen tarafından gerçekleştirilmiştir. Operasyon sonrası 1000 cc iv salin infüzyonu yapılmıştır. Postoperatif 0. gün akşam 500 mg azitromisin 1x2 per oral (PO) reçete edilmiştir. Kliniğimizde çalışmaya dâhil edilen tüm hastalara over stimülasyonu için kısa antagonist protokol uygulanmıştır. Tüm hastalara blastokist aşamasında donmuş embriyo transferi yapılmıştır. Transfer sonrası standart luteal faz desteği olarak 50 mg progesteron intramusküler olarak 2 hafta kullanılmıştır.

Birincil sonuç olarak biyokimyasal gebelik oranları belirlenmiştir. ET'nin 12. Gününde yaptığımız serum Beta HCG pozitifliği (> 10 IU/l) pozitif biyokimyasal gebelik olarak kabul edilmiştir. İkincil sonuç olarak klinik gebelik oranı ve canlı doğum oranı belirlenmiştir. 5-6. Haftada TVUSG'da gestasyonel kese izlenmesi klinik gebelik olarak kabul edilmiştir. 22. gebelik haftası ve sonrasında fetal kalp aktivitesi pozitif bir fetüs doğması, canlı doğum olarak kabul edilmiştir. Abortus ve çoğul gebelik oranları da çalışmada incelenen parametreler arasında belirlenmiştir.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin hiçbirinin normal dağılıma uymadıkları belirlendi bu nedenle tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Medyan (ÇAG–Çeyreklikler Arası Genişlik, Interquartile Range - IQR) değerleri kullanıldı. Ek olarak tanımlayıcı istatistik gösteriminde Ortalama±Standart Sapma değerleri kullanıldı.

Histeroskopik injüri, histeroskopik polipektomi ve kontrol gruplamasına göre ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis non-parametrik varyans analizine başvuruldu. İkili karşılaştırmalarda bonferroni düzeltmesi yapılarak analiz sonuçları verildi.

Histeroskopik injüri, histeroskopik polipektomi ve kontrol gruplamasına göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare (χ^2) test istatistiği verildi.

Biyokimyasal gebelik, klinik gebelik, abortus, canlı doğum, çoğul gebelik olma durumlarına göre D2 (siklusun 2. günü endometrial kalınlık), D12 (siklusun 12. günü endometrial kalınlık) değerlerinin karşılaştırılmasında Mann- Whitney U testi, D8 (siklusun 8. günü endometrial kalınlık) değerlerinin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi kullanıldı.

Doğum kilosu, gebelik haftası ile D2, D8, D12 değerleri arasında yapılan korelasyon analizinde spearman non-parametrik korelasyon katsayısı verildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin %26.85'i (n=105) histeroskopik injüri (Grup A), %26,85'i (n=105) histeroskopik polipektomi (Grup B), %46,29'u (n=181) kontrol (Grup C) grubundadır (Tablo 11).

Tablo 11. Çalışma gruplarının dağılımı

Gruplar	n (%)
Grup A (H/S İnfüri)	105 (26.85)
Grup B (H/S Polipektomi)	105 (26.85)
Grup C (Kontrol)	181 (46.29)

Histeroskopik injüri grubunda yer alan bireylerin %84.8'inde (n=89) D/C öyküsü yok iken, %15.2'sinde (n=16) D/C öyküsü bulunmaktadır; histeroskopik polipektomi grubundaki bireylerin %85.7'sinde (n=90) D/C öyküsü yok iken, %14.3'ünde (n=15) en az bir tane geçirilmiş D/C öyküsü bulunmaktadır.

Tablo 12. Çalışma gruplarına göre geçirilmiş D/C öyküsü

	HS İnfüri	HS Polipektomi
	n (%)	n (%)
Geçirilmiş D/C		
Yok	89 (84.8)	90 (85.7)
Var	16 (15.2)	15 (14.3)

Histeroskopik injüri grubunda yer alan bireylerin yaş ortalaması 35.15 ± 5.97 , histeroskopik polipektomi grubunda yer alan bireylerin yaş ortalaması 36.25 ± 5.94 , kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması 33.89 ± 6.92 'dur. Çalışma gruplarına göre yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=7.085$, $p=0.029$). Çalışma grupları arasında BMI ve infertilite süresi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Yaş değerleri bakımından grupların ikili karşılaştırmasında histeroskopik polipektomi—kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.026$). Diğer gruplar arasında yaş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 13. Demografik ve klinik değerlerin karşılaştırılması

	HS İnfüri	HS Polipektomi	Kontrol	Test İstatistiğı	
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS		
	Medyan	Medyan	Medyan	χ^2	P
	(ÇAG)	(ÇAG)	(ÇAG)		
BMI	25.84 $\pm$ 4.67	26.48 $\pm$ 4.71	25.43 $\pm$ 4.14	$\chi^2=3.096$	0.213
	24.93 (6.05)	25.54 (7.08)	24.80 (4.75)		
Yaş	35.15 $\pm$ 5.97	36.25 $\pm$ 5.94	33.89 $\pm$ 6.92	$\chi^2=7.085$	0.029
	36.00 (9.00)	37.00 (9.00)	34.00 (12.00)		
İnfertilite Süresi (Yıl)	6.84 $\pm$ 4.73	6.69 $\pm$ 4.47	6.19 $\pm$ 4.39	$\chi^2=1.914$	0.384
	6.00 (6.00)	5.50 (5.80)	5.00 (5.00)		

χ^2 =Kruskal Wallis Test İstatistiğı

Histeroskopik injüri grubunda yer alan bireylerin %94.3'ünde (n=99) primer infertilite, %5.7'sinde (n=6) sekonder infertilite saptanmıştır. Histeroskopik polipektomi grubunda yer alan bireylerin %85.7'sinde (n=90) primer infertilite, %14.3'ünde (n=15) sekonder infertilite izlenmiştir. Kontrol grubunda yer alan bireylerin %86.2'sinde (n=156) primer infertilite, %13.8'inde (n=25) sekonder infertilite olduğu tespit edilmiştir. Gruplar arasında infertilite tipi dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p=0.079).

Çalışma gruplarına göre parite, transfer edilen embriyo sayısı dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo 14. Çalışma gruplarına göre parametrelerin karşılaştırılması

	HS İnjüri	HS Polipektomi	Kontrol	P
	n (%)	n (%)	n (%)	
Parite				
Nullipar	100 (95.2)	92 (87.6)	156 (86.2)	0.104
Primipar	2 (1.9)	10 (9.5)	15 (8.3)	
Multipar	3 (2.9)	3 (2.9)	10 (5.5)	
İnfertilite Tipi				
Primer	99 (94.3)	90 (85.7)	156 (86.2)	0.079
Sekonder	6 (5.7)	15 (14.3)	25 (13.8)	

Ki kare Test sonuçları verilmiştir

Gruplar arasında AMH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo 15. Gruplar arasında AMH değerlerinin karşılaştırılması

	HS İnfüri	HS Polipektomi	Kontrol	Test İstatistiği	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	χ^2	P
	Medyan (ÇAG)	Medyan (ÇAG)	Medyan (ÇAG)		
AMH	1.95±2.58	2.52±4.45	2.29±3.22	$\chi^2=0.182$	0.913
	1.14 (1.93)	1.16 (2.58)	1.30 (2.68)		

χ^2 =Kruskal Wallis Test İstatistiği, N/A: Not Available

Hasta-kontrol gruplamasına göre biyokimyasal gebelik, klinik gebelik, ektopik gebelik, abortus, canlı doğum, çoğul gebelik dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 16. Çalışma gruplarına göre gebelik parametrelerinin karşılaştırılması

	HS İnfüri	HS	Kontrol	P
	n (%)	Polipektomi	n (%)	
		n (%)		
Biyokimyasal Gebelik				
Yok	53 (50.5)	58 (55.2)	110 (60.8)	0.227
Var	52 (49.5)	47 (44.8)	71 (39.2)	
Klinik Gebelik				
Yok	61 (58.1)	62 (59.0)	120 (66.3)	0.288
Var	44 (41.9)	43 (41.0)	61 (33.7)	
Ektopik Gebelik				
Yok	103 (98.1)	105 (100.0)	180 (99.4)	0.258
Var	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)	
Abortus				
Yok	90 (85.7)	96 (91.4)	165 (91.2)	0.276
Var	15 (14.3)	9 (8.6)	16 (8.8)	
Canlı Doğum				
Yok	76 (72.4)	72 (68.6)	138 (76.2)	0.362
Var	29 (27.6)	33 (31.4)	43 (23.8)	
Çoğul Gebelik				
Yok	101 (96.2)	100 (95.2)	173 (95.6)	0.942
Var	4 (3.8)	5 (4.8)	8 (4.4)	

Ki kare Test sonuçları verilmiştir

Çalışma gruplarına göre PGD dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 17. Çalışma gruplarına göre PGD parametrelerinin karşılaştırılması

	HS İnjury n (%)	HS		P
		Polypectomy n (%)	Control n (%)	
PGD				
Yok	91 (86.7)	96 (91.4)	159 (87.8)	0.520
Var	14 (13.3)	9 (8.6)	22 (12.2)	

Ki kare Test sonuçları verilmiştir.

Histeroskopik injüri grubunda yer alan bireylerin antral folikül sayısı (AFC) ortalaması 5.55 ± 3.13 , histeroskopik polipektomi grubunda yer alan bireylerin AFC ortalaması 6.34 ± 3.70 , kontrol grubundaki bireylerin AFC ortalaması 6.23 ± 3.62 'dir. Hasta-kontrol gruplamasına göre AFC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($\chi^2=2.473$, $p=0.290$). Hasta-kontrol gruplamasına göre MII oosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$)

Histeroskopik injüri grubunda yer alan bireylerin D2 (siklusun 2. günü endometrial kalınlık), ortalaması 6.17 ± 1.97 , D8 (siklusun 8. günü endometrial kalınlık) ortalaması 9.93 ± 1.72 , D12 (siklusun 12. günü endometrial kalınlık) ortalaması 11.21 ± 1.85 'dir. Histeroskopik polipektomi grubunda yer alan bireylerin D2 ortalaması 5.59 ± 1.74 , D8 ortalaması 9.62 ± 1.76 , D12 ortalaması 11.09 ± 1.76 'dur. Kontrol grubunda yer alan bireylerin D2 ortalaması 5.84 ± 1.88 , D8 ortalaması 9.46 ± 1.64 , D12 ortalaması 10.89 ± 1.77 olduğu tespit edilmiştir. Tüm bireylerde ise D2 ortalaması 5.84 ± 1.86 , D8 ortalaması 9.63 ± 1.71 , D12 ortalaması 11.03 ± 1.79 olarak belirlenmiştir (Tablo 19).

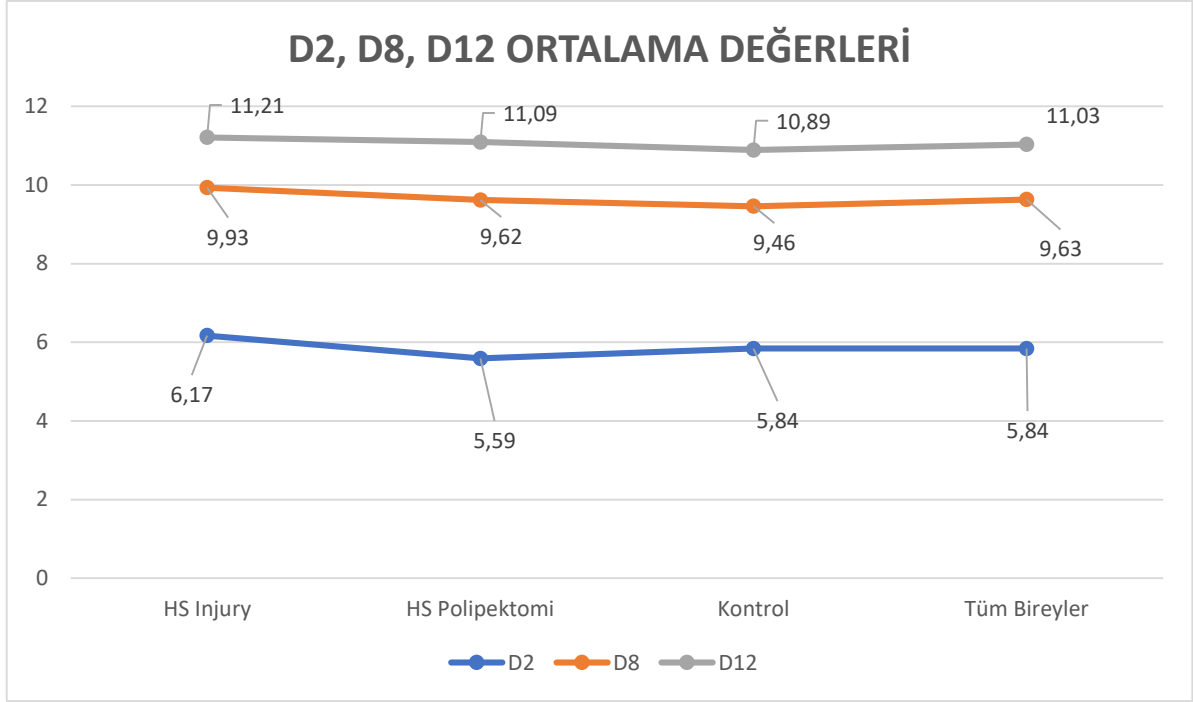
Tablo 18. AFC ve MII oosit sayısının gruplar arasında karşılaştırılması

	HS			Test İstatistiği	
	HS İnjüri	HS Polipektomi	Kontrol		
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS		
	Medyan	Medyan	Medyan	χ^2	P
	(ÇAG)	(ÇAG)	(ÇAG)		
AFC	5.55±3.13	6.34±3.70	6.23±3.62	$\chi^2=2.473$	0.290
	5.00 (4.00)	6.00 (6.00)	6.00 (4.00)		
MII	5.23±3.07	5.99±4.01	6.84±4.98	$\chi^2=4.607$	0.100
Oosit Sayısı	5.00 (4.00)	5.00 (5.00)	6.00 (6.00)		

χ^2 =Kruskal Wallis Test İstatistiği

Tablo 19. Siklusun 2. 8. ve 12. günü (D2, D8, D12) endometrial kalınlık ortalama değerleri

	HS İnjüri	HS Polipektomi	Kontrol	Tüm Bireyler
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS
D2	6.17±1.97	5.59±1.74	5.84±1.88	5.84±1.86
D8	9.93±1.72	9.62±1.76	9.46±1.64	9.63±1.71
D12	11.21±1.85	11.09±1.76	10.89±1.77	11.03±1.79



Şekil 7. D2, D8, D12 ortalama değerleri

Canlı doğumu olan ve 19-35 yaş aralığında olan bireylerin %23.9'u (n=16) histeroskopik injüri, %23.9'u (n=16) histeroskopik polipektomi, %52.2'si (n=35) kontrol grubundadır. 36-40 yaş aralığında olan bireylerin %48.0'i (n=12) histeroskopik injüri, %40.0'ı (n=10) histeroskopik polipektomi, %12.0'si (n=3) kontrol grubun, 41 yaş ve üzerinde olan bireylerin %7.7'si (n=1) histeroskopik injüri, %53.8'i (n=7) histeroskopik polipektomi, %38.5'i (n=5) kontrol grubundadır. Canlı doğum olan bireylerde grupların karşılaştırılmasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p=0.002). Ayrıca klinik gebeliği olan bireylerde hasta-kontrol gruplamasına göre yaş gruplarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p=0.042).

Biyokimyasal gebeliği, abortus ve çoğul gebeliği olan bireylerde hasta-kontrol gruplamasına göre yaş gruplarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p>0.05) (Tablo 20).

Tablo 20. Yaş gruplarına göre gebelik parametrelerinin karşılaştırılması

	Yaş Grupları	HS İnşüri	HS	Kontrol	P
		n (%)	Polipektomi n (%)	n (%)	
Biyokimyasal Gebelik (Var)	19-35 yaş	29 (29.9)	21 (21.6)	47 (48.5)	0.200
	36-40 yaş	16 (34.0)	17 (36.2)	14 (29.8)	
	41 yaş ve üzeri	7 (26.9)	9 (34.6)	10 (38.5)	
Klinik Gebelik (Var)	19-35 yaş	24 (27.0)	20 (22.5)	45 (50.5)	0.042
	36-40 yaş	15 (38.5)	15 (38.5)	9 (23.0)	
	41 yaş ve üzeri	5 (25.0)	8 (40.0)	7 (35.0)	
Abortus (Var)	19-35 yaş	7 (36.8)	3 (15.8)	9 (47.4)	0.517
	36-40 yaş	4 (28.6)	5 (35.7)	5 (35.7)	
	41 yaş ve üzeri	4 (57.1)	1 (14.3)	2 (28.6)	
Canlı Doğum (Var)	19-35 yaş	16 (23.9)	16 (23.9)	35 (52.2)	0.002
	36-40 yaş	12 (48.0)	10 (40.0)	3 (12.0)	
	41 yaş ve üzeri	1 (7.7)	7 (53.8)	5 (38.5)	
Çoğul Gebelik (Var)	19-35 yaş	4 (26.7)	4 (26.7)	7 (46.6)	0.459
	36-40 yaş	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	
	41 yaş ve üzeri	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	

Ki kare Test sonuçları verilmiştir

HS Polipektomi grubunda polip hacmi gruplamasına göre biyokimyasal gebelik, klinik gebelik, abortus, canlı doğum, çoğul gebelik dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 21).

Tablo 21. HS Polipektomi grubunda Polip hacmine göre gebelik parametrelerinin karşılaştırılması

	Polip Hacmi 1,5 cc ve Altı n (%)	Polip Hacmi 1,5 cc üzeri n (%)	P
Biyokimyasal Gebelik			
Yok	22 (53.7)	36 (56.3)	0.794
Var	19 (46.3)	28 (42.7)	
Klinik Gebelik			
Yok	25 (61.0)	37 (57.8)	0.748
Var	16 (39.0)	27 (42.2)	
Abortus			
Yok	37 (90.2)	59 (92.2)	0.495
Var	4 (9.8)	5 (7.8)	
Canlı Doğum			
Yok	30 (73.2)	42 (65.6)	0.416
Var	11 (26.8)	22 (34.4)	
Çoğul Gebelik			
Yok	40 (97.6)	60 (93.8)	0.349
Var	1 (2.4)	4 (6.2)	

Ki kare Test sonuçları verilmiştir

HS Polipektomi grubu polip hacmi gruplamasına göre biyokimyasal gebelik, klinik gebelik, abortus, canlı doğum, çoğul gebelik dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 22).

Tablo 22. H/S Polipektomi grubunda polip hacmine göre gebelik parametrelerinin karşılaştırılması

	Polip Hacmi 1,5 cc ve Altı n (%)	Polip Hacmi 1,5 cc üzeri n (%)	Kontrol n (%)	P
Biyokimyasal Gebelik				
Yok	22 (53.7)	36 (56.3)	110 (60.8)	0.635
Var	19 (43.6)	28 (43.8)	71 (39.2)	
Klinik Gebelik				
Yok	25 (61.0)	37 (57.8)	120 (66.3)	0.445
Var	16 (39.0)	27 (42.2)	61 (33.7)	
Abortus				
Yok	37 (90.2)	59 (92.2)	165 (91.2)	0.940
Var	4 (9.8)	5 (7.8)	16 (8.8)	
Canlı Doğum				
Yok	30 (73.2)	42 (65.6)	138 (76.2)	0.255
Var	11 (26.8)	22 (34.4)	43 (23.8)	
Çoğul Gebelik				
Yok	40 (97.6)	60 (93.8)	173 (95.6)	0.640
Var	1 (2.4)	4 (6.2)	8 (4.4)	

Ki kare Test sonuçları verilmiştir

6. TARTIŞMA

IVF tedavisi gören hastalardan özellikle implantasyon aşamasında sorun yaşanan hastalarda, endometriumda oluşturulan kontrollü hasarın embriyo implantasyonunu artırabildiği düşüncesi bu konuyu üzerinde çalışmaya değer kılmıştır. Endometrial injüri ve üreme sonuçlarına etkisi konusunda çok sayıda çeşitli araştırmalar yapılmış ve karmaşık sonuçlar ortaya konulmuştur. Günümüzde de çeşitli araştırmalarda konu incelenmeye devam etmekte ve güncelliğini korumaktadır. Klinik pratikte özellikle tekrarlayan implantasyon başarısızlıklarında, bölgesel bir yaralanma, oluşan inflamasyona sekonder klinik gebelikleri artırabilmektedir. Geçirilmiş cerrahi operasyon bölgelerinde oluşan sezaryen skar gebelikleri bu teoriyi desteklemektedir. Bu etki biyopsi alma, enjeksiyon ve sütürasyon gibi farklı tekniklerle elde edilebilmektedir (Dekel ve ark., 2010).

Biyokimyasal gebelik IVF başarısını parametrelerden bir tanesidir ve serum beta-hCG düzeyinde ki artışı ifade etmektedir. Embriyo transferinin 12. gününde beta-hCG düzeyinin 10 IU/l üzerine çıkması biyokimyasal gebelik olarak kabul edilmektedir (Wilcox, Peterson, Haseltine ve Martin, 1993). Çalışmamızda normal endometrial kaviteye sahip, histeroskopik olarak endometrial injüri oluşturulmuş 105 vaka değerlendirilmiş ve biyokimyasal gebelik oranı %49.5 olarak bulunmuştur. Kontrol grubumuzda ise klinik değerlendirmelere göre normal uterin kaviteye sahip ve herhangi bir operasyon uygulamadığımız 181 hasta yer almakta olup; biyokimyasal gebelik oranı %39.2 olarak bulunmuştur ($p=0.227$). Literatürde Berntsen ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir çalışmada histeroskopik endometrial injüri grubunda kadınların biyokimyasal gebelik oranı %31,5 iken, kontrol grubundaki biyokimyasal gebelik oranı %27,2 olarak bulunmuştur (Berntsen ve ark., 2020). Çalışmamızda histeroskopik endometrial injürinin biyokimyasal gebelik oranlarını artırmada etkili olduğu görülmektedir. Her iki çalışmada biyokimyasal gebelik oranlarının artmış olduğu görülmektedir ancak, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuçlar geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalarda biyokimyasal gebelik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fayda sağlanacağını düşündürmektedir. Literatürde histeroskopik olarak endometrial injüri oluşturulan çalışmalarda primer veya sekonder sonuç olarak

biyokimyasal gebelik oranından ziyade implantasyon oranı, klinik gebelik oranı ve devam eden gebelik/canlı doğum oranı gibi parametrelerin değerlendirildiği görülmektedir.

IVF sonuçlarını değerlendirmede kullanılan önemli parametrelerden birisi de klinik gebelik oranıdır. USG muayenesinde uterin kavitede bir veya birden fazla gestasyonel kese izlenmesi klinik gebelik olarak kabul edilmektedir (Wilcox, Peterson, Haseltine ve Martin, 1993). Shohayeb ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada klinik gebelik oranı endometrial injüri grubunda 32% iken, kontrol grubunda 18% olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0.034$) (Shohayeb ve El-Khayat, 2012). Kumbak ve arkadaşlarının çalışmasında embriyo transferi başına gebelik oranı çalışma grubunda (%67) kontrol grubuna (%45) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0.01$) (Kumbak, Sahin, Ozkan ve Atilgan, 2014). Gürkan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada histeroskopik injüri grubunda kadınların klinik gebelik oranı %27.4, kontrol grubundaki kadınların klinik gebelik oranı %16.5 olarak bulunmuştur. Histeroskopik injüri uygulanan hasta grubu ile uygulanmayan kontrol grubu arasında klinik gebelik oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.043$) (Gürkan ve ark., 2019). Mahran ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada vaka grubunda klinik gebelik oranı %73.5, kontrol grubunda ise %35.5 olarak bulunmuştur ($p<0.01$) (Mahran, Ibrahim, ve Bahaa, 2016). Çalışmamızda histeroskopik endometrial injüri grubunda klinik gebelik oranı %41.9 iken, kontrol grubunda ise %33.7 olarak bulunmuştur ($p=0.288$). Çalışmamızda klinik gebelik oranının artmış olduğu görülmektedir ancak, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatür incelendiğinde histeroskopi ve endometrial biyopsi uygulanan çalışmaların ortak sonucu olarak, klinik gebelik oranları açısından fayda sağladığı görülmektedir.

Endometrial injüri oluşturmak için plastik kateter, pipelle kateter, karmen kanül, novak küret, histeroskopik teknikler, kullanılan yöntemlerden bazılarıdır. Endometrial injüri tekniğinin standardize edilemediği görülmektedir. Nahshon ve arkadaşları tarafından yapılan meta analizde histeroskopik girişim içeren çalışmaların diğer yöntemlere (endometrial aspirasyon, pipelle biyopsi vs.) göre gebelik sonuçlarını daha fazla yükselttiği ifade edilmiştir (Nahshon, Sagi-Dain ve Dirnfeld, 2020). H/S diagnostik olarak endometrial injüri oluşturulmadan uygulansa dahi reproduktif sonuçlara katkı sağlayabileceğine dair çalışmalar bulunmakta olsa da, aksi yönde sonuçlanan çalışmalar

da mevcuttur. H/S’de endometrial kavitenin irigasyonu ile adezyonu engelleyebilecek birtakım glikoproteinlerin endometriumdan uzaklaştırılmasının sağlanması, aynı zamanda serviksin dilatasyonu ile rahat embriyo transferi sağlanması, endometrial kavitenin vizüalizasyonu sağlanarak biyopsi ve kazıma işlemi yapılabilmesi pozitif sonuçları açıklayabilmektedir (Nahshon, Sagi-Dain ve Dirnfeld, 2020). Diğer çalışmalar ile bizim çalışmamızın ortak özelliği H/S ve endometrial injürünün birlikte uygulanmış olmasıdır, ancak her çalışmada klinisyenler kendi tekniğini kullanmış olup, bu durum sonuçların değerlendirilmesini ve kıyaslanmasını zorlaştırmaktadır. Gürgan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada histeroskopik olarak enerji modalitesi kullanılmadan, histeroskopik makas yardımı ile myometrium tabakasına inmeden endometriumun ince bir tabaka halinde kesilmesi ve bu işlemin fundus, anterior, posterior ve lateral duvarlara uygulanmasının faydalı olduğu gösterilmiştir (Gürgan ve ark., 2019). Shohayeb ve arkadaşlarının çalışmasında diagnostik H/S yapılması ardından novak küret ile endometriumun kazınması da etkili bir yöntem olarak gösterilmiştir (Shohayeb ve El-Khayat, 2012). Mahran ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise H/S ve pipelle kateter ile injüri oluşturulması yaklaşık 10 gün aralıkla ayrı ayrı yapılmış olup, fundus ve posterior duvar kateter ile üçer kez çizilmiştir. Bu tekniğin de faydalı olduğu gösterilmiştir. Kontrollü endometrial injüri kliniğimizde sıklıkla, histeroskopik olarak, posterior duvara çizik atılması (endometrial scratching) şeklinde uygulanan bir metottur. Histeroskopik olarak kavite görüntülendikten sonra posterior duvarda endometriumdan rezektoskop ile myometrium tabakasına inmeden yüzeysel olarak ortalama 1.87 ± 1.30 cc hacminde materyal, enerji modalitesi kullanılmadan tıraşlanarak endometrial injüri oluşturulmuştur. Bu teknikte biyokimyasal gebelik ve klinik gebelik oranlarımızda iyileşme elde edilmiştir. Endometrial injüri bağlamında tekniklerin standardize edilmesi açısından, H/S özelinde daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Mahran ve ark., 2016).

Canlı doğum oranı da günümüzde transfer başarısını belirlediğimiz parametrelerin en önemlilerinden bir tanesidir. Literatür incelendiğinde Berntsen ve arkadaşlarının çalışmasında histeroskopik endometrial injüri grubunda kadınların canlı doğum oranı %21.7 iken, kontrol grubundaki %14.1 olarak bulunmuştur ($p=0.179$) (Berntsen ve ark., 2020). Shohayeb ve arkadaşlarının çalışmasında canlı doğum oranı histeroskopik endometrial injüri grubunda %28 iken, kontrol grubunda %14 olarak bulunmuş olup,

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.024$) (Shohayeb ve El-Khayat, 2012). Gürkan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada histeroskopik injüri grubunda kadınların canlı doğum oranı %21.8, kontrol grubundaki kadınların canlı doğum oranı %12.2 olarak bulunmuştur ($p=0.049$) (Gürkan ve ark., 2019). Mahran ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada vaka grubunda canlı doğum oranı %67, kontrol grubunda ise %28 olarak bulunmuştur ($p=0.03$) (Mahran ve ark., 2016).

Kumbak ve arkadaşlarının çalışmasında embriyo transferi başına canlı doğum oranı çalışma grubunda %54, kontrol grubunda %38 olarak bulunmuş olup, oransal artış izlenmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Kumbak ve ark., 2014).. Çalışmamızda histeroskopik endometrial injüri grubunda canlı doğum oranı %27.6, kontrol grubumuzda ise %23.8'dir ($p > 0.05$). Literatüre baktığımızda H/S ve endometrial biyopsinin reproduktif sonuçlara etkisinin incelendiği çalışmalarda, işlemin canlı doğum oranlarını iyileştirdiği görülmektedir. Bu iyileşme bazı çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, bazı çalışmalarda anlamlı bulunmasa da oransal olarak bir artış görülmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı artış gösterilen çalışmalardan bir tanesi olan Gürkan ve arkadaşları (2019) tarafından yapılan çalışmaya en az üç başarısız siklusu olan hastalar dâhil edilmiştir. Shohayeb ve arkadaşlarının (2012) çalışmasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup, yine tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan grup üzerinde yapılmış bir çalışmadır. Mahran ve arkadaşlarının yaptığı prospektif randomize kontrollü çalışmaya ise ilk IVF/ICSI siklusu gerçekleştirilecek 418 vaka dâhil edilmiş olup, canlı doğum oranlarında anlamlı artış elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise endometrial injüri grubunun %42.9'unun ($n=45$) ilk IVF siklusu olup, kalan hastalarda bir veya daha fazla tekrarlayan implantasyon başarısızlığı bulunmaktadır. Histeroskopi ve endometrial injürinin hem ilk IVF/ICSI siklusu olan olgularda, hem de tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan olgularda fayda sağladığı görülmektedir. Çalışmamızda histeroskopik endometrial injüri 36-40 yaş aralığındaki hastalar üzerinde diğer yaş gruplarına göre daha etkin bulunmuştur ($p=0.002$). 40 yaş altı hastalar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda da canlı doğum oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artış elde edilmiştir (Shohayeb ve El-Kahayat, 2012; Gürkan ve ark., 2019). Nahshon C. ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta analizde ise endometrial injüri tekniğinin 30 yaş altı hastalarda gebelik oranlarına etkisinin 30 yaş üstü hastalara göre çok daha pozitif olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç,

endometriuma yönelik girişimler reseptiviteyi ve implantasyonu artırsa dahi, yaşa bağlı oosit kalitesindeki düşüşe bağlanabilir (Nahshon, Sagi-Dain ve Dirnfeld, 2020). Çalışmamızda p değerinin yüksek çıkmasının ise, 18-50 yaş gibi geniş bir yaş aralığındaki kadınların dâhil edilmesi nedeni ile olduğunu düşünmekteyiz.

Tablo 23. Çalışma ve kontrol gruplarında canlı doğum oranları

Çalışma adı	Çalışma grubu (Canlı doğum oranı) (%)	Kontrol grubu (Canlı doğum oranı) (%)	P değeri
Berntsen ve ark.	%21.7	%14.1	0.179
Kumbak B.	%54	%38	>0.05
Gürkan T.	%21.8	%12.2	0.049
Shohayeb A.	%28	%14	0.024
Mahrn A.	%67	%28	0.03
Çalışmamız	%27.6	%23.8	>0.05

IVF/ICSI başarısını belirleyen faktörlerden birisi de abortus oranı olup, çalışmamızda değerlendirilen parametreler arasındadır. Bernsten ve arkadaşlarının (2020) yaptığı çalışmada vaka grubundaki 92 hastanın 8’inde abortus gözlenirken, kontrol grubundaki 92 hastanın 6’sında abortus izlenmiş olup, gruplar arasında fark yoktur. Kumbak ve arkadaşları (2014) tarafından yapılan çalışmada vaka grubunda abortus oranı %19, kontrol grubunda ise %15 olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kumbak ve Bernsten çalışmaları ile benzer şekilde kendi çalışmamızda da vaka ve kontrol grupları arasında abortus oranları sırasıyla %14.3 ve %8.8 çıkmış olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.276). Shohayeb ve arkadaşlarının (2012) çalışmasında abortus oranları vaka ve kontrol grupları arasında sırası ile %12.5 ve %22 olarak saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.618). Gürkan ve arkadaşları (2019) tarafından yapılan bir çalışmada histeroskopik injüri grubundaki hastaların erken gebelik kaybı oranı %11, kontrol

grubundaki kadınların erken gebelik kaybı oranı %15 olarak bulunmuştur. Konu ile ilgili makaleleri incelediğimizde Mahran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diğerlerinden farklı olarak işlem yapılan grup ve kontrol grupları arasında abortus oranlarının sırasıyla %4.8 ve %19.7 olarak hesaplanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığı görülmektedir ($p<0.001$). Endometrial injürinin abortus oranlarında azalmaya neden olmasının ek bir avantaj sağlayabileceği ifade edilmiştir (Mahran, Ibrahim ve Bahaa, 2016). Histeroskopik endometrial injüri ve abortus oranları arasındaki ilişkinin ortaya konulması için daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Çoğul gebelik oranı da IVF/ICSI ile dünyaya gelen bebeklerde morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilmesi nedeni ile çalışmamızda değerlendirilen parametrelerden bir tanesi olmuştur (Umranikar, Parmar, Davies ve Fountain, 2013). Çalışmamızda histeroskopik endometrial injüri uygulanan ve uygulanmayan hastaları karşılaştırdığımızda çoğul gebelik oranları açısından benzer sonuçlar elde edilmiş olup (sırasıyla %3.8 ve %4.4), istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.942$). Gürkan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada vaka grubundaki 124 hastadan 32'sinde gebelik elde edilmiş olup, bunlardan 2 tanesi ikiz gebeliktir. Kontrol grubundaki 115 hastadan 18'inde gebelik elde edilmiş olup, çoğul gebelik izlenmemiştir. Vaka grubundaki ikiz gebelikler ise canlı doğum ile sonuçlanmamıştır (Gürkan ve ark., 2019). Mahran ve arkadaşlarının (2016) çalışmasında dikkat çeken sonuçlardan bir tanesi de çoğul gebelik oranı çalışma grubunda %17, kontrol grubunda ise %11.3 olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Histeroskopik endometrial injüri ve çoğul gebelik oranları arasındaki ilişki daha geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmalarda incelenmesi gereken parametrelerden bir tanesidir.

Literatür incelendiğinde endometrial kalınlık, embriyo transferinde canlı doğum oranlarını etkileyen faktörlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır (Mahutte ve ark., 2022). Çalışmamızda histeroskopik endometrial injüri uygulanan hastalarda, endometrium kalınlığındaki artış nedeni ile gebelik oranlarında iyileşme elde edilebileceği hipotezi ile hastaların siklusun 2., 8. ve 12. günleri ölçülen endometrial kalınlıkları incelenmiştir (Abdelmagied ve ark., 2016). Histeroskopik injüri grubunda siklusun 2. günü (D2), 8. günü (D8) ve 12. günü (D12) endometrium kalınlıkları sırası ile ortalama 6.17 ± 1.97 mm, 9.93 ± 1.72 mm, 11.21 ± 1.85 mm saptanmıştır. Kontrol grubunda

ise sırası ile 5.84 ± 1.88 mm, 9.63 ± 1.71 mm, 11.03 ± 1.79 mm olarak bulunmuştur. Endometrial injürinin endometrium kalınlığına etkisinin incelendiği çalışmalardan Gürkan ve arkadaşlarının (2019) çalışmasında endometrial kalınlık, injüri ve kontrol grubunda sırası ile ortalama 9.04 mm- 9.35 mm olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Buna göre endometrial hasarın, endometrium kalınlığını artırarak değil, endometrial reseptivite artışı gibi mekanizmalarla implantasyon ve gebelik sonuçlarını etkilediğini düşünebilmekteyiz. Desidüalizasyonun uyarılması, maternal immün hücrelerin uyarılması, yara iyileşme sürecinde salgılanan çeşitli sitokinler ve interlökinler ile antijen sunan hücrelerin implantasyonu kolaylaştıran mekanizmalar olduğu gösterilen çalışmalar literatürde mevcuttur (Gürkan ve ark., 2019).

IVF/ICSI öncesi hastalarda en sık tespit edilen intrauterin patoloji endometrial poliplerdir (Hinckley ve Milki, 2004). Endometrial poliplerin görülme sıklığı genel popülasyonda %10 iken, infertilite tedavisi gören popülasyonda %32'dir (Venetis ve ark., 2014; Seven, 2016). Poliplerin IVF tedavisinde tekrarlayan implantasyon başarısızlıklarına neden olabildiği bilinmektedir (Al-Chami ve Saridoğan, 2013; Seven, 2016). Endometrial poliplerin IVF pratiğimizde geniş yer tutuyor olması, konuyu incelenmeye değer kılmıştır.

Histeroskopik polipektominin reproduktif sonuçlara etkinliklerini kıyaslamak için literatürde en sık kullanılan parametre klinik gebelik oranlarıdır. Literatüre baktığımızda Varasteh ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada histeroskopik polipektomi ve kontrol grubunda klinik gebelik oranları sırası ile %78.3 ve %42.1 olarak bulunmuş olup, polipektomi sonrası klinik gebelik oranlarının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttığı gösterilmiştir (Varasteh, 1999). Perez-Medina ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada endometrial polip ön tanısı konulan hastalarda vaka grubuna histeroskopik polipektomi yapılmış ve klinik gebelik oranı %51.4 olarak tespit edilmiş iken, kontrol grubuna polipektomi yapılmamış ve klinik gebelik oranı %25.4 olarak bulunmuştur ($p < 0.001$) (Pérez-Medina ve ark., 2005). Kalampokas ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiş olup, polipektomi yapılan ve yapılmayan grupta klinik gebelik oranları sırası ile %40.7 ve %22.3 olarak bulunmuştur ($p < 0.05$) (Kalampokas ve ark., 2012). Shohayeb ve arkadaşlarının (2012) çalışmasında klinik gebelik oranları vaka ve kontrol grupları arasında sırası ile %41.7 ve %20 olarak saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0.010$). Eskalen ve arkadaşları tarafından yapılan

bir çalışmada 130 vakaya histeroskopik polipektomi uygulanmış olup, klinik gebelik oranı %53 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise intrauterin patolojisi bulunmayan, diagnostik H/S uygulanan hastalar yer almakta olup, klinik gebelik oranı %55,2 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Eskalen ve ark., 2019). Check ve arkadaşlarının çalışmasında hastalar üç grupta incelenmiştir. Polipektomi yapılan, polipektomi yapılmayan ve normal uterin kaviteye sahip hasta gruplarında embriyo transferini takiben klinik gebelik oranları sırası ile %40,9, %41.7 ve %32.4 olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Check ve ark., 2011). Lass ve arkadaşlarının çalışmasında histeroskopik polipektomi yapılan grupta klinik gebelik (%30.4-%22.3) oranları kontrol grubu ile benzer bulunmuştur ($p>0.05$) (Lass, Williams, Abusheikha, & Brinsden, 1999). Bizim çalışmamızda ise tıpkı Lass ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada olduğu gibi vaka ve kontrol grubunda klinik gebelik oranları sırası ile %41.0 ve %33.7 olarak bulunmuş olup, klinik gebelik oranlarında oransal olarak yükselme görülse de, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.288$).

Tablo 24. Çalışma ve kontrol gruplarında klinik gebelik oranları

Çalışma adı	Çalışma tasarımı	Çalışma grubu (klinik gebelik oranı) (%)	Kontrol grubu (klinik gebelik oranı) (%)	p değeri
Varasteh N.	Spontan konsepsiyon	%78.3	%42.1	<0.05
Perez-Medina T.	IUI	%51.4	%25.4	<0.001
Kalampokas T.	IUI	%40.7	%22.3	<0.05
Shohayeb A.	IUI	%41.7	%20	0.010
Eskalen Ş.	IVF	%53	%55,2	>0.05
Lass A.	IVF	%30.4	%22.3	>0.05
Check J.H.	IVF	%40,9	%32.4	>0.05
Çalışmamız	IVF	%41.0	%33.7	0.288

Literatüre baktığımızda infertil hastalarda histeroskopik polipektomi sonrası elde edilen klinik gebelik oranları ile ilgili çeşitli sonuçlar açıklanmış olsa da, yapılan çalışmaların birçok faktör açısından heterojen olduğu görülmektedir. Perez-Medina (2005), Kalampokas (2012) ile Shohayeb ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda intrauterin inseminasyon sonuçları değerlendirilirken, Varasteh çalışmasında doğal gebelik sonuçları karşılaştırılmıştır. Eskalen, Lass ve arkadaşlarının (1999) çalışmasında ve bizim çalışmamızda ise IVF/ICSI sonrası reproduktif sonuçlar analiz edilmiştir. Perez-Medina (2005), Kalampokas (2012) ile Shohayeb (2012) ve arkadaşlarının çalışmalarında kontrol grubu endometrial polip ön tanısı konulmuş ancak polipektomi uygulanmamış hastalardan oluşmakta olup, diğer çalışmalarda kontrol grubu endometrial patolojisi olmayan hastalardan seçilmiştir. Bu bilgiler ışığında poliplerin histeroskopik eksizyonu değerlendirildiğinde spontan doğal gebelikler ve IUI gebelikler açısından fayda sağladığı görülmektedir. Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde H/S polipektomi yapılan grupta klinik gebelik oranlarında oransal artış elde edilse de, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Histeroskopik polipektominin IVF/ICSI sonrası klinik gebelik sonuçlarına etkisinin aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmekte olsa da, endometrial polipler çeşitli mekanizmalarla endometrial reseptiviteyi etkilediğinden IVF öncesi histeroskopik polipektomi yapılması önerilmektedir (Kodaman, 2016).

Histeroskopik polipektomi sonrası IVF/ICSI başarısını belirleyen faktörlerden birisi de abortus oranları olup, çalışmamızda değerlendirilen parametreler arasındadır (Eskalen ve ark., 2019). Çalışmamızda histeroskopik polipektomi ve kontrol grubunda abortus oranları sırası ile %8.6 ve %8.8 olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.276$). Literatüre baktığımızda Eskalen ve arkadaşlarının çalışmasında polipektomi yapılan olgularda abortus oranı %4,6 olarak saptanmıştır. İntrauterin patolojisi bulunmayan kontrol grubunda ise abortus oranı %5,9 olarak hesaplanmış olup, her iki hasta alt grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Eskalen ve ark., 2019). Varasteh ve arkadaşlarının (1999) yaptığı çalışmada polipektomi ve kontrol grubunda abortus oranları sırası ile %27.7-%37.5 olarak bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Lass ve arkadaşları (1999) tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada 49 hastaya polipektomi yapılmadan taze embriyo transferi yapılmış olup, bu

çalışmada 34 hastaya polipektomi ardından DET yapılmıştır. Her iki grup klinikteki taze ve DET oranları ile ayrı ayrı kıyaslanmıştır. Polipektomi yapılmayan grupta abortus oranları yüksek bulunmuştur (27.3%-10.7%) ($p=0.08$). Bu çalışmada poliplerin abortus oranlarını artırdığı sonucuna varılmıştır. Polipektomi yapılan grupta ise abortus (%14.3-%12.1) oranları kontrol grubu ile benzer bulunmuştur ($p>0.05$). Literatürdeki ve çalışmamızdaki verilere göre endometrial polip eksizyonu abortus oranını, intrauterin patolojisi olmayan hasta grubu ile benzer oranlara getirmektedir. Endometrial polipler gebelik kayıplarına neden olabildiğinden, histeroskopik olarak eksizyonu IVF/ICSI sonuçları açısından faydalı görülmektedir.

Literatüre bakıldığında endometrial polip boyutlarının reproduktif sonuçlar üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Işıkoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada vaka grubunda 1,5 cm'den küçük endometrial poliplerin ön tanısı konulmuş, ancak ICSI öncesi polipektomi operasyonu uygulanmamıştır. Kontrol grubunda ise intrauterin patoloji tespit edilmeyen hastalar yer almaktadır. Gruplar arasında klinik gebelik oranları sırası ile %53.3, %40.1 olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada 1,5 cm'den küçük poliplerin ICSI sonuçlarını etkilemediği belirtilmiştir (Isikoglu ve ark., 2006). Lass ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 20 mm'den küçük endometrial polip ön tanısı alan hastalar üzerinde inceleme yapılmıştır. Polipektomi yapılmayan grupta ve kontrol grubunda gebelik oranları benzer (22.4%-23.4%) bulunmuştur. Bu çalışmada 20 mm'den küçük poliplerin gebelik oranlarında azalmaya neden olmadığı sonucuna varılmıştır (Lass ve ark., 1999). Stamatellos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada <1 cm ve >1 cm polip tespit edilen iki gruba polipektomi uygulanmış ve reproduktif sonuçları karşılaştırılmıştır. Klinik gebelik oranları sırası ile %67.6 ve %57.1 olarak hesaplanmış olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Stamatellos ve ark., 2007). Spiewankiewicz ve arkadaşlarının çalışmasında <1 cm poliplerin eksize edildiği grupta klinik gebelik oranı %78.5 iken, >1 cm poliplerin eksize edildiği grupta %72,7 olduğu görülmekte olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Spiewankiewicz ve ark., 2003). Bizim çalışmamızda eksize edilen polip hacmi <1.5 cc olan ve >1.5 cc olan iki grup kendi arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırılmış olup klinik gebelik oranları sırası ile %39, %42.2, %33.7 olarak bulunmuştur. En yüksek gebelik oranı >1.5 cc hacminde poliplerin eksize edildiği grupta görülmekte olsa da, istatistiksel olarak anlamlı farklılık

saptanmamıştır ($p=0.445$). Endometrial polipler birkaç farklı mekanizma ile fertilitiyi azaltmaktadır. Endometrial poliplerin yer kaplayan lezyon etkisi ile sperm transportunu zorlaştırarak ve progesteron rezistansı ile embriyo implantasyonunu engelleyerek, çeşitli protein ve gen ekspresyonları ile endometrial kavitenin reseptivitesini bozarak, fertilitiyi azalttığı düşünülmektedir. Polip içerisindeki stroma ve glandüler yapıların progesterona yanıtı olmaması da implantasyonu olumsuz etkilemektedir. Endometrial polipler çevresine glikodelin isimli bir glikoprotein salgılamakta olup, çevresindeki doğal öldürücü (natural killer- NK) hücrelerin etkisini inhibe etmektedir. Bu mekanizma ile endometrial reseptiviteyi azaltmaktadır. Endometrial reseptivitenin iki belirteci olarak bilinen HOXA10 ve HOXA11 ekspresyonunu da inhibe etmektedir. Uterin kavitedeki mast hücrelerinin sayısını artırmakta olup, inflamatuvar değişikliklere neden olmaktadır (Pereira ve ark., 2015; Venetis ve ark., 2014; Al-Chami ve Saridogan, 2017). Bunlara ek olarak histeroskopik polipektomi işlemi ile ortaya çıkan endometrial injüri etkisi ile de klinik gebeliklerde oransal artış elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

7. SONUÇ

İnfertiliteye yaklaşımda uterus ve endometriumun değerlendirilmesi önemli bir yer teşkil etmekte olup, uterin kavitenin değerlendirilmesi ve tedavisi için histeroskopi altın standart olmaya devam etmektedir. IVF/ICSI öncesi hastalarda en sık tespit edilen intrauterin patolojinin endometrial polipler olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda histeroskopik polipektomi ve histeroskopik injürinin reproduktif sonuçlara etkisi değerlendirilmiştir.

Endometrial polipler çeşitli mekanizmalarla endometrial reseptiviteyi etkilediğinden, IVF/ICSI öncesi histeroskopik polipektomi yapılması önerilmekte olup, çalışmamızda da literatürü destekleyen veriler elde edilmiştir. Çalışmamızdaki verilere göre histeroskopik polipektomi yapılan grupta gebelik oranlarında oransal artış elde edilmekte olup, endometrial poliplerin eksizyonu abortus oranını, intrauterin patolojisi olmayan hasta grubu ile benzer oranlara getirmektedir. Endometrial polipler gebelik kayıplarına neden olabildiğinden, poliplerin histeroskopik olarak eksizyonu IVF/ICSI sonuçları açısından faydalı görülmektedir. IVF/ICSI öncesi ön tanı alan vakalarda histeroskopik polipektomi uygulanması reproduktif sonuçlar üzerinde herhangi bir negatif etki oluşturmamakta olup, hem endometrial injüri etkisi ile hem de poliplerin fertilitiyi azaltıcı etkilerini ortadan kaldırarak reproduktif sonuçları iyileştirebilmektedir.

Endometrial hasar, endometrial reseptivite artışı gibi mekanizmalarla implantasyon ve gebelik sonuçlarını etkilemektedir. Histeroskopi ve endometrial injüri (endometrial scratching) uygulanan çalışmaların ortak sonucu olarak, gebelik sonuçları açısından fayda sağladığı görülmektedir. Histeroskopik endometrial injürinin reproduktif sonuçlar üzerinde olumlu etkisi çalışmamızda da gösterilmiş, ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatür incelendiğinde her çalışmada klinisyenlerin kendi tekniğini kullanmış olduğu görülmekte, bu durum sonuçların değerlendirilmesini ve kıyaslanmasını zorlaştırmaktadır. Histeroskopik injüri tekniğinin standardize edildiği, yaş gruplarına ve hasta gruplarına spesifik geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmalar yapılarak histeroskopik injüri tekniğinin tanımlanması gerekmektedir. Bu teknik endometrial kavite vizüalize edildikten sonra posterior duvara veya tüm duvarlara enerji modalitesi kullanılmadan ve myometrium tabakasında inmeden uygulanmalıdır.

Histeroskopik injürinin 40 yaş altı hastalarda daha etkin olabileceği görülmekte olup, yaş gruplarına göre etkinliğin nedenleri ile birlikte ortaya konulması gerekmektedir. Histeroskopik kontrollü endometrial hasar uygulanan hastalarda abortus oranları da daha detaylı incelenmesi gereken bir parametredir. Çalışmamızda bu parametrede istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olsa da tekniğin abortus oranlarını azaltarak reproduktif sonuçları iyileştirebileceğine dair literatürde veriler mevcuttur.

8. KAYNAKÇA

- Abdallah, K. S., Gadalla, M. A., Breijer, M. C., & Mol, B. W. J. (2021). Uterine distension media for outpatient hysteroscopy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006604.pub2>
- Achache, H., & Revel, A. (2006). Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Human Reproduction Update*, 12(6), 731–746. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml004>
- Al Chami, A., & Saridogan, E. (2016). Endometrial Polyps and Subfertility. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 67(1), 9–14. <https://doi.org/10.1007/s13224-016-0929-4>
- Al Inany, H. G., Youssef, M.A., Ayeleke, R.O., Brown, J., Lam, W.S., and Broekmans, F. J. (2016). Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27126581/>
- Angelis, C. D. (2003). Office hysteroscopy and compliance: mini-hysteroscopy versus traditional hysteroscopy in a randomized trial. *Human Reproduction*, 18(11), 2441–2445. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg463>
- Anon, A. (1995). A Scottish audit of hysteroscopic surgery for menorrhagia: complications and follow up. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 102(3), 249–254. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1995.tb09103.x>
- Balen, A. H., Morley, L. C., Misso, M., Franks, S., Legro, R. S., Wijeyaratne, C. N., ... Teede, H. (2016). The management of anovulatory infertility in women with

- polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Human Reproduction Update*, 22(6), 687–708. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw025>
- Başığmez, Ö., Ürünsak, İ. F., Khatib, G., Çetin, C., Sucu, M., Özsürmeli, M., & Çetin, T. (2017). Normal over rezervine sahip infertil hastalarda IVF-ICSI-ET sikluslarında GnRH agonist uzun protokol ile GnRH antagonist protokolün karşılaştırılması. *Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi)*, 42(1), 27–27. <https://doi.org/10.17826/cutf.280060>
- Batra, N., Khunda, A., & O'Donovan, P. J. (2004). Hysteroscopic myomectomy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 31(3), 669–685. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2004.06.003>
- Ben Abid, H., Fekih, M., Fathallah, K., Chachia, S., Bibi, M., Khairi, H. (2021). Office hysteroscopy before first in vitro fertilization. A randomized controlled trial. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 50(7), 102-109. <http://https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33727208/>
- Berntsen, S., Hare, K. J., Løssl, K., Bogstad, J., Palmø, J., Prætorius, L., ... Pinborg, A. (2020). Endometrial scratch injury with office hysteroscopy before IVF/ICSI: A randomised controlled trial. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 252, 112–117. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.034>
- Bosteels, J., van Wessel, S., Weyers, S., Broekmans, F. J., D'Hooghe, T. M., Bongers, M. Y., & Mol, B. W. J. (2018). Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009461.pub4>

- Breitkopf, D. M. (2019). Infertility Workup for the Women's Health Specialist. *Obstetrics & Gynecology*, 133(6), e377–e384. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003271>
- Briceag, I., Costache, A., Purcarea, V., Cergan, R., Dumitru, M., Briceag, I., ... Ispas, A. (2015). Fallopian tubes – literature review of anatomy and etiology in female infertility. *Journal of Medicine and Life*, 8(2), 129–131. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4392087/>
- Brill, A. (1995). What is the Role of Hysteroscopy in the Management of Abnormal Uterine Bleeding? *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 38(2), 319–345. <https://doi.org/10.1097/00003081-199506000-00017>
- Brooks, P. G. (1992). Hysteroscopic surgery using the resectoscope: myomas, ablation, septae & synechiae. Does pre-operative medication help? *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 35(2), 249–255. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1638817/>
- Brooks, P. G., & Serden, S. P. (1988). Hysteroscopic findings after unsuccessful dilatation and curettage for abnormal uterine bleeding. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 158(6), 1354–1357. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(88\)90367-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(88)90367-5)
- Carugno, J., Grimbizis, G. F., Franchini, M., Alonso, L., Bradley, L. D., Campo, R., ... T Justin Clark. (2022). International Consensus Statement for Recommended Terminology Describing Hysteroscopic Procedures. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 29(3), 385–391. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.10.004>
- Casper, R. F., & Yanushpolsky, E. H. (2016). Optimal endometrial preparation for frozen embryo transfer cycles: window of implantation and progesterone support.

Fertility and Sterility, 105(4), 867–872.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.01.006>

Castaño, P. M., & Adekunle, L. (2010). Transcervical sterilization. *Seminars in Reproductive Medicine*, 28(2), 103–109. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1248134>

Check, J. H., Bostick-Smith, C. A., Choe, J. K., Amui, J., & Brasile, D. (2011). Matched controlled study to evaluate the effect of endometrial polyps on pregnancy and implantation rates following in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 38(3), 206–208. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21995145/>

Chen, H., Wang, L., Zhao, L., Luo, L., Min, S., Wen, Y., ... Li, Z. (2021). Alterations of Vaginal Microbiota in Women With Infertility and Chlamydia trachomatis Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.698840>

Choban, M. J., Kalhan, S. B., Anderson, R. J., & Collins, R. (1991). Pulmonary edema and coagulopathy following intrauterine instillation of 32% dextran-70 (Hyskon). *Journal of Clinical Anesthesia*, 3(4), 317–319. [https://doi.org/10.1016/0952-8180\(91\)90228-f](https://doi.org/10.1016/0952-8180(91)90228-f)

Cicinelli, E. (1995). Transabdominal Sonohysterography, Transvaginal Sonography, and Hysteroscopy in the Evaluation of Submucous Myomas. *Obstetrics & Gynecology*, 85(1), 42–47. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(94\)00298-r](https://doi.org/10.1016/0029-7844(94)00298-r)

Cicinelli, E., Parisi, C., Galantino, P., Pinto, V., Barba, B., & Schonauer, S. (2003). Reliability, feasibility, and safety of minihysteroscopy with a vaginoscopic approach: experience with 6,000 cases. *Fertility and Sterility*, 80(1), 199–202. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00546-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00546-6)

- Cohen, J., Grudzinskas, G., & Johnson, M. (2014). Pre-IVF hysteroscopy to enhance uterine receptivity may be justified. *Reproductive BioMedicine Online*, 28(2), 135–136. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.12.003>
- Cooper, J., Gimpelson, R., Laberge, P., Galen, D., Garza-Leal, J. G., Scott, J., ... Liu, J. (2002). A Randomized, Multicenter Trial of Safety and Efficacy of the NovaSure System in the Treatment of Menorrhagia. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, 9(4), 418–428. [https://doi.org/10.1016/s1074-3804\(05\)60513-0](https://doi.org/10.1016/s1074-3804(05)60513-0)
- Cooper, K. G., Bain, C., & Parkin, D. E. (1999). Comparison of microwave endometrial ablation and transcervical resection of the endometrium for treatment of heavy menstrual loss: a randomised trial. *The Lancet*, 354(9193), 1859–1863. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)04101-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)04101-x)
- Cooper, N., Smith, P., Khan, K., & Clark, T. (2010). Vaginoscopic approach to outpatient hysteroscopy: a systematic review of the effect on pain. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 117(5), 532–539. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02503.x>
- Corson, S. L. (2001). A Multicenter Evaluation of Endometrial Ablation by Hydro ThermAblator and Rollerball for Treatment of Menorrhagia. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, 8(3), 359–367. [https://doi.org/10.1016/s1074-3804\(05\)60331-3](https://doi.org/10.1016/s1074-3804(05)60331-3)
- Crescini, C., Artuso, A., Repetti, F., Reale, D., & Pezzica, E. (1992). [Hysteroscopic diagnosis in patients with abnormal uterine hemorrhage and previous endometrial curettage]. *Minerva Ginecologica*, 44(5), 233–235. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1608519/>

- Crihfield, E. G., Shibata, R., Moskowitz, O., & Rodriguez-Ayala, G. (2020). Transabdominal cerclage for managing recurrent pregnancy loss. Retrieved June 22, 2023, from [www.mdedge.com](https://www.mdedge.com/obgyn/article/221832/obstetrics/transabdominal-cerclage-managing-recurrent-pregnancy-loss) website: <https://www.mdedge.com/obgyn/article/221832/obstetrics/transabdominal-cerclage-managing-recurrent-pregnancy-loss>
- Crosignani, P., Vercellini, P., Mosconi, P., Oldani, S., Cortesi, I., & Degiorgi, O. (1997). Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Obstetrics & Gynecology*, 90(2), 257–263. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(97\)00226-3](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(97)00226-3)
- Cunningham, J. (2017). Infertility. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 30(9), 19–25. <https://doi.org/10.1097/01.jaa.0000522130.01619.b7>
- Daly, D. C., Maier, D., & Soto-Albors, C. (1989). Hysteroscopic metroplasty: six years' experience. *Obstetrics and Gynecology*, 73(2), 201–205. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2911427/>
- Daniilidis, A., Pantelis, A., Dinas, K., Tantanasis, T., Loufopoulos, P. D., Angioni, S., & Carcea, F. (2011). Indications of diagnostic hysteroscopy, a brief review of the literature. *Gynecological Surgery*, 9(1), 23–28. <https://doi.org/10.1007/s10397-011-0695-3>
- Daunter, B., & Khoo, S. K. (1984). Role of Cervical Mucus in Human Infertility. *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 24(4), 271–275. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.1984.tb01509.x>
- De Silva, P. M., Carnegy, A., Smith, P. P., & Clark, T. J. (2020). Vaginoscopy for office hysteroscopy: A systematic review & meta-analysis. *European Journal of*

- Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 252, 278–285.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.045>
- DeCherney, A. H., Russell, J. B., Graebe, R. A., & Polan, M. L. (1986). Resectoscopic management of müllerian fusion defects. *Fertility and Sterility*, 45(5), 726–728.
[https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)49350-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)49350-7)
- DeCherney, A., & Polan, M. L. (1983). Hysteroscopic management of intrauterine lesions and intractable uterine bleeding. *Obstetrics and Gynecology*, 61(3), 392–397.
 Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6823383/>
- Deligdisch, L., & Mareş MiceliA. (2020). *Hormonal pathology of the uterus*. Cham: Springer.
- Dekel, N., Gnainsky, Y., Granot, I., and Mor, G. (2010). Inflammation and Implantation. *Am J Reprod Immunol.* 63(1): 17–21.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20059465/>
- Dhont, M. (2005). WHO-classification of anovulation: background, evidence and problems. *International Congress Series*, 1279, 3–9.
<https://doi.org/10.1016/j.ics.2004.12.028>
- Diniz-da-Costa, M., Kong, C.-S., Fishwick, K. J., Rawlings, T. M., Brighton, P. J., Hawkes, A., ... Brosens, J. J. (2021). Characterization of Highly Proliferative Decidual Precursor Cells During the Window of Implantation in Human Endometrium. *Stem Cells*, 39(8), 1067–1080. <https://doi.org/10.1002/stem.3367>
- Donnez, J. (2020). An update on uterine cervix pathologies related to infertility. *Fertility and Sterility*, 113(4), 683–684. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.02.107>

- Duleba, A. J., Heppard, M. C., Soderstrom, R. M., & Townsend, D. E. (2003). A Randomized Study Comparing Endometrial Cryoablation and Rollerball Electroablation for Treatment of Dysfunctional Uterine Bleeding. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, 10(1), 17–26. [https://doi.org/10.1016/s1074-3804\(05\)60229-0](https://doi.org/10.1016/s1074-3804(05)60229-0)
- Durlinger, A., Visser, J., & Themmen, A. (2002). Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone. *Reproduction*, 124, 601–609. <https://doi.org/10.1530/rep.0.1240601>
- El Huseiny, A. M., & Soliman, B. S. (2013). Hysteroscopic findings in infertile women: A retrospective study. *Middle East Fertility Society Journal*, 18(3), 154–158. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2013.04.005>
- Ellingson, T. L., & Aboulafia, D. M. (1997). Dextran Syndrome. *Chest*, 111(2), 513–518. <https://doi.org/10.1378/chest.111.2.513>
- Emanuel, M. H., & Wamsteker, K. (2005). The Intra Uterine Morcellator: A new hysteroscopic operating technique to remove intrauterine polyps and myomas. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 12(1), 62–66. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2004.12.011>
- Eskalen, Ş., Dinçgez Çakmak, B., Sofiyeva, N., & Berberoğlu Öçal, K. P. (2019). Evaluation of Hysteroscopy in Infertile Patients. *European Archives of Medical Research*, 35(3), 126–131. <https://doi.org/10.4274/eamr.galenos.2018.07742>
- Féghali, J., Bakar, J., Mayenga, J. M., Ségard, L., Hamou, J., Driguez, P., & Belaisch-Allart, J. (2003). Hystéroskopie systématique avant fécondation in vitro. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 31(2), 127–131. [https://doi.org/10.1016/s1297-9589\(03\)00007-9](https://doi.org/10.1016/s1297-9589(03)00007-9)

- Floris, S., Piras, B., Orrù, M., Silvetti, E., Tusconi, A., Melis, F., ... Melis, G. B. (2007). Efficacy of intravenous tramadol treatment for reducing pain during office diagnostic hysteroscopy. *Fertility and Sterility*, 87(1), 147–151. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.05.072>
- Garbin, O., Kutnahorsky, R., Göllner, J. L., & Vayssiere, C. (2006). Vaginoscopic versus conventional approaches to outpatient diagnostic hysteroscopy: a two-centre randomized prospective study. *Human Reproduction*, 21(11), 2996–3000. <https://doi.org/10.1093/humrep/del276>
- Garolla, A., Pizzol, D., Carosso, A. R., Borini, A., Ubaldi, F. M., Calogero, A. E., ... Foresta, C. (2021). Practical Clinical and Diagnostic Pathway for the Investigation of the Infertile Couple. *Frontiers in Endocrinology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.591837>
- Gholizadeh, O., Yekanipour, Z., Kivi, S., Farahbod, F., Aqayinejad, M., Tasoujizade, Y., ... Poortahmasebi, V. (2023). Review of the evidence of the effects of human papillomavirus infection and Gardnerella vaginalis, and their co-infection on infertility. *Microbial Pathogenesis*, 175, 105980. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.105980>
- Gimpelson, R. J., & Rappold, H. O. (1988). A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 158(3), 489–492. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(88\)90011-7](https://doi.org/10.1016/0002-9378(88)90011-7)
- Golan, A., Siedner, M., Bahar, M., Ron-El, R., Herman, A., & Caspi, E. (1990). High-output left ventricular failure after dextran use in an operative hysteroscopy.

- Fertility and Sterility*, 54(5), 939–941. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)53962-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)53962-4)
- Goldrath, M. H., Fuller, T., & Segal, S. (1981). Laser photovaporization of endometrium for the treatment of menorrhagia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 140(1), 14–19. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(81\)90251-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(81)90251-9)
- Gosden, R. (2017). Jean Marian Purdy remembered – the hidden life of an IVF pioneer. *Human Fertility*, 21(2), 86–89. <https://doi.org/10.1080/14647273.2017.1351042>
- Guida, M., Di Spiezi Sardo, A. o, Acunzo, G., Sparice, S., Bramante, S., Piccoli, R., ... Nappi, C. (2006). Vaginoscopic versus traditional office hysteroscopy: a randomized controlled study. *Human Reproduction*, 21(12), 3253–3257. <https://doi.org/10.1093/humrep/del298>
- Gürkan, T., Kalem, Z., Kalem, M. N., Ruso, H., Benkhalifa, M., & Makrigiannakis, A. (2019). Systematic and standardized hysteroscopic endometrial injury for treatment of recurrent implantation failure. *Reproductive BioMedicine Online*, 39(3), 477–483. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.02.014>
- Guzick, D. S., Overstreet, J. W., Factor-Litvak, P., Brazil, C. K., Nakajima, S. T., Coutifaris, C., ... Vogel, D. L. (2001). Sperm Morphology, Motility, and Concentration in Fertile and Infertile Men. *New England Journal of Medicine*, 345(19), 1388. Retrieved from https://www.academia.edu/19133288/Sperm_Morphology_Motility_and_Concentration_in_Fertile_and_Infertile_Men
- Hart, R., Molnár, B. G., & Magos, A. (1999). Long term follow up of hysteroscopic myomectomy assessed by survival analysis. *British Journal of Obstetrics and*

- Gynaecology*, 106(7), 700–705. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1999.tb08370.x>
- Heijnen, E. M. E. W. (2004). What is the most relevant standard of success in assisted reproduction?: The next step to improving outcomes of IVF: consider the whole treatment. *Human Reproduction*, 19(9), 1936–1938. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh368>
- Hinckley, M. D., & Milki, A. A. (2004). 1000 office-based hysteroscopies prior to in vitro fertilization: feasibility and findings. *JSLS: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 8(2), 103–107. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15119651/>
- İlhan R. (2014). İn vitro fertilizasyon sikluslarında overyan yanıtın prediksyonunda anti-mülleryan hormon ve sitokinlerin yeri / Impact of antimullerian hormone and cytokines in prediction of in vitro fertilization outcome. *Firat.edu.tr*. <http://hdl.handle.net/11508/13351>
- İnam, Ö., & Satılmış, İ. G. (2022). Covid-19 Pandemisinin İnfertilite Tedavisi Gören Kadınlar Üzerindeki Etkileri: Kalitatif Çalışma. *Genel Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(2), 130–141. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jgehes/issue/72300/1085920>
- Ishikura, Y., Ohta, H., Sato, T., Murase, Y., Yabuta, Y., Kojima, Y., ... Saitou, M. (2021). In vitro reconstitution of the whole male germ-cell development from mouse pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, 28(12), 2167-2179.e9. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2021.08.005>
- Isikoglu, M., Berkkanoglu, M., Senturk, Z., Coetzee, K., & Ozgur, K. (2006). Endometrial polyps smaller than 1.5 cm do not affect ICSI outcome. *Reproductive*

- BioMedicine Online*, 12(2), 199–204. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60861-9](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60861-9)
- Istre, O. (1997). Fluid balance during hysteroscopic surgery. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 9(4), 219–225. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9263711/>
- Istre, O. (2009). Managing bleeding, fluid absorption and uterine perforation at hysteroscopy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 23(5), 619–629. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2009.03.003>
- Istre, O., & Trolle, B. (2001). Treatment of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Fertility and Sterility*, 76(2), 304–309. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)01909-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)01909-4)
- Kalampokas, T., Tzanakaki, D., Konidaris, S., Iavazzo, C., Kalampokas, E., & Gregoriou, O. (2012). Endometrial polyps and their relationship in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 39(3), 299–302. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23157028/>
- Kodaman, P. H. (2016). Hysteroscopic polypectomy for women undergoing IVF treatment. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 28(3), 184–190. <https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000277>
- Kumbak, B., Sahin, L., Ozkan, S., & Atilgan, R. (2014). Impact of luteal phase hysteroscopy and concurrent endometrial biopsy on subsequent IVF cycle outcome. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 290(2), 369–374. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3211-y>

- Lass, A., Williams, G., Abusheikha, N., & Brinsden, P. (1999). The effect of endometrial polyps on outcomes of in vitro fertilization (IVF) cycles. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 16(8), 410–415. <https://doi.org/10.1023/a:1020513423948>
- Lee, M. M., & Matsuzono, T. (2016). Hysteroscopic intrauterine morcellation of submucosal fibroids: preliminary results in Hong Kong and comparisons with conventional hysteroscopic monopolar loop resection. *Hong Kong Medical Journal*, 22(1). <https://doi.org/10.12809/hkmj154600>
- Levine, R. U., & Neuwirth, R. S. (1973). Simultaneous laparoscopy and hysteroscopy for intrauterine adhesions. *Obstetrics and Gynecology*, 42(3), 441–445. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4353350/>
- Li, C., Dai, Z., Gong, Y., Xie, B., & Wang, B. (2016). A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing hysteroscopic morcellation with resectoscopy for patients with endometrial lesions. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 136(1), 6–12. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12012>
- Loffer, F. D. (1989). Hysteroscopy with selective endometrial sampling compared with D&C for abnormal uterine bleeding: the value of a negative hysteroscopic view. *Obstetrics and Gynecology*, 73(1), 16–20. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2909040/>
- Loffer, F. D., Bradley, L. D., Brill, A. I., Brooks, P. G., & Cooper, J. M. (2000). Hysteroscopic fluid monitoring guidelines. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, 7(1), 167–168. [https://doi.org/10.1016/s1074-3804\(00\)80033-x](https://doi.org/10.1016/s1074-3804(00)80033-x)

- Mahran, A., Ibrahim, M., & Bahaa, H. (2016). The effect of endometrial injury on first cycle IVF/ICSI outcome: A randomized controlled trial. *International Journal of Reproductive Biomedicine*, 14(3), 193–198. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4899760/>
- Mahutte, N., Hartman, M., Meng, L., Lanes, A., Luo, Z.-C., & Liu, K. E. (2022). Optimal endometrial thickness in fresh and frozen-thaw in vitro fertilization cycles: an analysis of live birth rates from 96,000 autologous embryo transfers. *Fertility and Sterility*, 117(4), 792–800. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.12.025>
- Magos, A., Shawki, O., Deshmukh, S., and Pacheco, L. (2017). History and Evaluation of Hysteroscopy. *Mastering Techniques in Hysteroscopy*. 8-21.
- Meyer, W. (1998). Thermal Balloon and Rollerball Ablation to Treat Menorrhagia: A Multicenter Comparison. *Obstetrics & Gynecology*, 92(1), 98–103. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(98\)00141-0](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(98)00141-0)
- Mihm, M., Gangooly, S., & Muttukrishna, S. (2011). The normal menstrual cycle in women. *Animal Reproduction Science*, 124(3), 229–236. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2010.08.030>
- Moawad, N. S. (2017). *Uterine Fibroids*. Springer.
- Munro, M. G., Balen, A. H., Cho, S., Critchley, H. O. D., Díaz, I., Ferriani, R., ... van der Spuy, Z. M. (2022). The FIGO ovulatory disorders classification system. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 159(1), 1–20. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14331>
- Munro, M. G., & Christianson, L. A. (2015). Complications of Hysteroscopic and Uterine Resectoscopic Surgery. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 58(4), 765–797. <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000146>

- Nahshon, C., Sagi-Dain, L., & Dirnfeld, M. (2020). The impact of endometrial injury on reproductive outcomes: results of an updated meta-analysis. *Reproductive Medicine and Biology*, 19(4), 334–349. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12348>
- Naik, S., & Patel, S. M. (2020). History and Evolution of Hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 15(1). https://doi.org/10.1007/978-981-15-2505-6_1
- Nappi, L., Sorrentino, F., Angioni, S., Pontis, A., Litta, P., & Greco, P. (2016). Feasibility of hysteroscopic endometrial polypectomy using a new dual wavelengths laser system (DWLS): preliminary results of a pilot study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 295(1), 3–7. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4232-5>
- Neuwirth, R. S. (2001). Hysteroscopy and gynecology: past, present, and future. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, 8(2), 193–198. [https://doi.org/10.1016/s1074-3804\(05\)60576-2](https://doi.org/10.1016/s1074-3804(05)60576-2)
- Neuwirth, R. S., & Amin, H. K. (1976). Excision of submucous fibroids with hysteroscopic control. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 126(1), 95–99. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(76\)90471-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(76)90471-3)
- Niederberger, C., Pellicer, A., Cohen, J., Gardner, D. K., Palermo, G. D., O'Neill, C. L., ... Goldfarb, J. M. (2018). Forty years of IVF. *Fertility and Sterility*, 110(2), 185–324.e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.06.005>
- O'Connor, H., & Magos, A. (1996). Endometrial resection for the treatment of menorrhagia. *The New England Journal of Medicine*, 335(3), 151–156. <https://doi.org/10.1056/NEJM199607183350302>
- Obenhaus, T., & Maurer, W. (1990). [CO₂ embolism during hysteroscopy]. *Der Anaesthesist*, 39(4), 243–246. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2111102/>

- Olive, D. (2011). The Surgical Treatment of Fibroids for Infertility. *Seminars in Reproductive Medicine*, 29(02), 113–123. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1272473>
- Ou, Y.-C., Huang, K.-H., & Lan, K.-C. (2022). Hysteroscopic cervical features associated with difficult embryo transfer in unselected patients undergoing in vitro fertilization. *Biomedical Journal*, 45(3), 557–564. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.06.009>
- Overton, C., Hargreaves, J., & Maresh, M. (1997). A national survey of the complications of endometrial destruction for menstrual disorders: the MISTLETOE study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 104(12), 1351–1359. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb11003.x>
- Ozcan, P., Cem Ficicioglu, Gürol Yıldırım, & Mert Yesiladali. (2012). Hysteroscopic findings in women with recurrent IVF failures and the effect of correction of hysteroscopic findings on subsequent pregnancy rates. *Arch Gynecol Obstet* ., 287(2), 357–360. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2627-5>
- Pereira, N., Petrini, A. C., Lekovich, J. P., Elias, R. T., & Spandorfer, S. D. (2015). Surgical Management of Endometrial Polyps in Infertile Women: A Comprehensive Review. *Surgery Research and Practice*, 2015, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2015/914390>
- Pérez-Medina, T., Bajo-Arenas, J., Salazar, F., Redondo, T., Sanfrutos, L., Alvarez, P., & Engels, V. (2005). Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Human Reproduction*, 20(6), 1632–1635. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh822>

- Perlitz, Y., Oettinger, M., Karam, K., Lipshitz, B., & Simon, K. (1996). Anaphylactic shock during hysteroscopy using Hyskon solution: case report and review of adverse reactions and their treatment. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 41(1), 67–69. <https://doi.org/10.1159/000292042>
- Phillips, D. R., Milim, S. J., Nathanson, H. G., Phillips, R. E., & Haselkorn, J. S. (1997). Preventing hyponatremic encephalopathy: comparison of serum sodium and osmolality during operative hysteroscopy with 5.0% mannitol and 1.5% glycine distention media. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, 4(5), 567–576. [https://doi.org/10.1016/s1074-3804\(05\)80090-8](https://doi.org/10.1016/s1074-3804(05)80090-8)
- Phillips, D. R., Nathanson, H. G., Milim, S. J., Haselkorn, J. S., Khapra, A., & Ross, P. (1996). The effect of dilute vasopressin solution on blood loss during operative hysteroscopy: A randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*, 88(5), 761–766. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(96\)00282-7](https://doi.org/10.1016/0029-7844(96)00282-7)
- Pirtea, P., de Ziegler, D., & Ayoubi, J.-M. (2022). Uterine infertility, the last frontier. *Fertility and Sterility*, 118(3), 463–464. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.06.032>
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2006). Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertility and Sterility*, 86(5), S111–S114. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.07.1475>
- Prior, M., Richardson, A., Asif, S., Polanski, L., Parris-Larkin, M., Chandler, J., ... Raine-Fenning, N. J. (2018). Outcome of assisted reproduction in women with congenital uterine anomalies: a prospective observational study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 51(1), 110–117. <https://doi.org/10.1002/uog.18935>

- Pundir, J., Pundir, V., Omanwa, K., Khalaf, Y., & El-Toukhy, T. (2014). Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, 28(2), 151–161. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.09.025>
- Restaino, S., Pellecchia, G., Tullisso, A., Chiara Paglietti, Orsaria, M., Andreetta, C., ... Vizzielli, G. (2022). Mesonephric-Like Adenocarcinomas a Rare Tumor: The Importance of Diagnosis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(21), 14451–14451. <https://doi.org/10.3390/ijerph192114451>
- Rodríguez, R., Hernández, R., Fuster, F., Torres A, null, Prieto, P., & Alberto, J. (2001). [Genital infection and infertility]. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clinica*, 19(6), 261–266. [https://doi.org/10.1016/s0213-005x\(01\)72632-8](https://doi.org/10.1016/s0213-005x(01)72632-8)
- Russell, J. B. (1988). History and development of hysteroscopy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 15(1), 1–11. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3050659/>
- Sagiv, R., Sadan, O., Boaz, M., Dishy, M., Schechter, E., & Golan, A. (2006). A New Approach to Office Hysteroscopy Compared With Traditional Hysteroscopy. *Obstetrics & Gynecology*, 108(2), 387–392. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000227750.93984.06>
- Salazar, C. A., Isaacson, K., & Morris, S. (2017). A comprehensive review of Asherman's syndrome. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 29(4), 249–256. <https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000378>
- Salim, R., Woelfer, B., Backos, M., Regan, L., & Jurkovic, D. (2003). Reproducibility of three-dimensional ultrasound diagnosis of congenital uterine anomalies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International*

Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 21(6), 578–582.
<https://doi.org/10.1002/uog.127>

Shinar, S., Bibi, G., Barzilay, L., Rubens, P., Almog, B., Levin, I. (2014). The Value Of Diagnostic Hysteroscopy Before Operative Hysteroscopy For Suspected Abnormal Intrauterine Findings. *J Minim Invasive Gynecol.* 21(2), 228–32.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24012922/>

Sendag, F., Dikmen, A., Akman, L., & Oztekin, K. (2013). Hysteroscopic Management Of Intrauterin Adhesion. *Journal of Turkish Society of Obstetric and Gynecology*, 10(1), 21–25. <https://doi.org/10.5505/tjod.2013.35002>

Seven, A., Kucur, S. K., Koçak, C., Gözükar, İ., Yüksel, B., Polat, M., ...KeskinN. (2016). Endometrial Polip Ve Tam Kan Sayımı Parametreleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi Evaluation of the Relationship Between Endometrial Polyp and Complete Blood Count Parameters. *Bozok Tıp Dergisi*, 6(2), 22–26. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/en/pub/bozoktip/issue/26961/284339>

Shakerian, B., Turkgeldi, E., Yildiz, S., Keles, I., & Ata, B. (2021). Endometrial thickness is not predictive for live birth after embryo transfer, even without a cutoff. *Fertility and Sterility*, 116(1), 130–137. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.02.041>

Sharma, M., Taylor, A., Spiezio Sardo, A., Buck, L., Mastrogamvrakis, G., Kosmas, I., ... Magos, A. (2005). Outpatient hysteroscopy: traditional versus the “no-touch” technique. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 112(7), 963–967. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00425.x>

Shazly, S. A. M., Laughlin-Tommaso, S. K., Breitkopf, D. M., Hopkins, M. R., Burnett, T. L., Green, I. C., ... Famuyide, A. O. (2016). Hysteroscopic Morcellation Versus Resection for the Treatment of Uterine Cavitary Lesions: A Systematic

- Review and Meta-analysis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 23(6), 867–877. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2016.04.013>
- Shohayeb, A., & El-Khayat, W. (2012). Does a single endometrial biopsy regimen (S-EBR) improve ICSI outcome in patients with repeated implantation failure? A randomised controlled trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 164(2), 176–179. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.06.029>
- Society for Assisted Reproductive Technology. (2022). Retrieved from www.sart.org website: <https://www.sart.org/>
- Sowter, M. C., Singla, A. A., & Lethaby, A. (2000). Pre-operative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001124>
- Speroff, L. (2019). Reproductive Physiology. Taylor, H.S. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 9th ed. 3-102.
- Spiewankiewicz, B., Stelmachów, J., Sawicki, W., Cendrowski, K., Wypych, P., & Swiderska, K. (2003). The effectiveness of hysteroscopic polypectomy in cases of female infertility. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 30(1), 23–25. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12731738/>
- Stamatellos, I., Apostolides, A., Stamatopoulos, P., & Bontis, J. (2007). Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 277(5), 395–399. <https://doi.org/10.1007/s00404-007-0460-z>

- Stoloff, D. R., Isenberg, R. A., & Brill, A. I. (2001). Venous Air and Gas Emboli in Operative Hysteroscopy. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, 8(2), 181–192. [https://doi.org/10.1016/S1074-3804\(05\)60575-0](https://doi.org/10.1016/S1074-3804(05)60575-0)
- Sugimoto, O. (1978). Diagnostic and therapeutic hysteroscopy for traumatic intrauterine adhesions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 131(5), 539–547. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(78\)90116-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(78)90116-3)
- Sugimoto, O. (1999). *A Color Atlas of Hysteroscopy*.
- Sun, H., Gong, T.-T., Jiang, Y.-T., Zhang, S., Zhao, Y.-H., & Wu, Q.-J. (2019). Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990–2017: results from a global burden of disease study, 2017. *Aging*, 11(23). <https://doi.org/10.18632/aging.102497>
- Tal, R., & Seifer, D. B. (2017). *Ovarian reserve testing: a user's guide*. 2017(2): Elsevier Inc.
- Taylor, E., & Gomel, V. (2008). The uterus and fertility. *Fertility and Sterility*, 89(1), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.09.069>
- Tokmak, A., Sarıkaya, E., & Burak, Z. (2015). Mülleryan Kanal Anomalileri. *J. Obstetrik*, (2), 83–88. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/933416>
- Umranikar, A., Parmar, D., Davies, S., & Fountain, S. (2013). Multiple births following in vitro fertilization treatment: redefining success. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 170(2), 299–304. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.06.031>
- Unfried, G., Wieser, F., Albrecht, A., Kaider, A., & Nagele, F. (2001). Flexible versus rigid endoscopes for outpatient hysteroscopy: a prospective randomized clinical

- trial. *Human Reproduction*, 16(1), 168–171.
<https://doi.org/10.1093/humrep/16.1.168>
- Unuane, D., Tournaye, H., Velkeniers, B., & Poppe, K. (2011). Endocrine disorders & female infertility. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 25(6), 861–873. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.08.001>
- Valle, R. F. (2007). Development of hysteroscopy: from a dream to a reality, and its linkage to the present and future. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 14(4), 407–418. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2007.03.002>
- Vancaillie, T. G. (1989). Electrocoagulation of the endometrium with the ball-end resectoscope. *Obstetrics and Gynecology*, 74(3 Pt 1), 425–427. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2761921/>
- Vander Borgh, M., & Wyns, C. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*, 62, 2–10.
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>
- Varasteh, N. (1999). Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. *Obstetrics & Gynecology*, 94(2), 168–171.
[https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(99\)00278-1](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(99)00278-1)
- Venetis, C. A., Papadopoulos, S. P., Campo, R., Gordts, S., Tarlatzis, B. C., & Grimbizis, G. F. (2014). Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reproductive BioMedicine Online*, 29(6), 665–683. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.09.006>
- Vercellini, P. (1999). Hysteroscopic myomectomy: long-term effects on menstrual pattern and fertility. *Obstetrics & Gynecology*, 94(3), 341–347.
[https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(99\)00346-4](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(99)00346-4)

- Vercellini, P., Oldani, S., Yaylayan, L., Zaina, B., De Giorgi, O., & Crosignani, P. G. (1999). Randomized comparison of vaporizing electrode and cutting loop for endometrial ablation¹¹The vaporising electrodes used in this trial were kindly donated by Circon Acmi, Stamford, Connecticut. *Obstetrics & Gynecology*, 94(4), 521–527. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(99\)00327-0](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(99)00327-0)
- Vilos, G. A., & Abu-Rafea, B. (2005). New developments in ambulatory hysteroscopic surgery. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 19(5), 727–742. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2005.06.012>
- Vilos, G. A., Brown, S., Graham, G., McCulloch, S., & Borg, P. (2000). Genital tract electrical burns during hysteroscopic endometrial ablation: Report of 13 cases in the united states and Canada. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, 7(1), 141–147. [https://doi.org/10.1016/s1074-3804\(00\)80026-2](https://doi.org/10.1016/s1074-3804(00)80026-2)
- Vo Van, J. M., Nguyen, N. Q., & Le Bervet, J. Y. (1992). [A fatal gas embolism during a hysteroscopy-curettage]. *Cahiers D'anesthesiologie*, 40(8), 617–618. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1297536/>
- Wamsteker, K., Emanuel, M. H., & de Kruif, J. H. (1993). Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstetrics and Gynecology*, 82(5), 736–740. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8414318/>
- Whitby, S., Zhou, W., & Dimitriadis, E. (2020). Alterations in Epithelial Cell Polarity During Endometrial Receptivity: A Systematic Review. *Frontiers in Endocrinology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.596324>

- WHO. (1986). Comparative trial of tubal insufflation, hysterosalpingography, and laparoscopy with dye hydrotubation for assessment of tubal patency**Supported by the Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, World Health Organization, Geneva, Switzerland. *Fertility and Sterility*, 46(6), 1101–1107. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)49888-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)49888-2)
- Wilcox, L. S., Peterson, H. B., Haseltine, F. P., & Martin, M. C. (1993). Defining and interpreting pregnancy success rates for in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 60(1), 18–25. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)56030-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)56030-0)
- Windle, M. (2019). Infiltrative Administration of Local Anesthetic Agents: Overview, Infiltrative Local Anesthetic Agents. *EMedicine*. Retrieved from <https://emedicine.medscape.com/article/149178-overview>
- Yetimlar, H., Seğmen, M., Kasap, B., Soylu, F., Çukurova, K., Yıldız, A.,..... Özcan, A. (2011). İnfertil olgularda laparoscopi ve histerosalpingografinin tanısal değerlerinin karşılaştırılması. *Tepecik Egit Hast Derg*, 21 (2): 73-78. https://jag.journalagent.com/terh/pdfs/TERH_21_2_73_78.pdf
- Yücel, B., Demirel, E., Kelekci, S., & Shawki, O. (2018). Hysteroscopic evaluation of tubal peristaltic dysfunction in unexplained infertility. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 38(4), 511–515. <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1303469>

9. EKLER

Ek 1. Etik Kurul İzin Yazısı

T.C. MALTEPE ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı:2023/900/...

07 Mart 2023

Sayın Dr. Öğr.Üyesi Ali GÜRSOY,
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi,

Yürütücülüğünü yapmakta olduğunuz, "İnfertil Hastaların Yönetiminde IVF/ICSEET Öncesi Histeroskopik Değerlendirmenin İmplantasyon Oranları ve Gebelik Sonuçları ile İlişkisi" başlıklı klinik araştırma projesinin yapılmasında etik açıdan bir sakınca olmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.


Prof. Dr. Ali Çağlar ÖĞÜTMAN
Maltepe Üniversitesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı