



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

İSTMOSSEL HATTININ ENDOMETRİYAL MİKROBİYOTA ÜZERİNE ETKİSİ

Hazırlayan

Arş. Gör. Dr. Tugay SANDALCI

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Neşet GÜMÜŞBURUN

TOKAT

ŞUBAT 2024

BİLİMSEL ETİK SAYFASI

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Dr. Öğr. Üyesi Neşet GÜMÜŞBURUN danışmanlığında hazırlamış olduğum "İstmosel Hattının Endometriyal Mikrobiyota Üzerine Etkisi" adlı Yüksek Lisans tezimin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.



27/02/2024

Tez Yazarı

Arş. Gör. Dr. Tugay SANDALCI

İSTMOSEL HATTININ ENDOMETRİYAL MİKROBİYOTA ÜZERİNE ETKİSİ

Tezin Kabul Ediliş Tarihi: 01 /09/2022

Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı) İmzası

Başkan : Prof. Dr. Fazlı DEMİRTÜRK

Üye : Prof. Dr. Asker Zeki ÖZSOY

Üye :Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Emin ÖZ

Üye :Dr. Öğr. Üyesi Abdül Hamid GÜLER

Üye :Dr. Öğr. Üyesi Şerife Özlem GENÇ

Bu tez, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim
Kurulunun 01/09/2022 tarih ve 1 sayılı oturumunda belirlenen jüri tarafından
kabul edilmiştir.

ÖNSÖZ

İstmosel tanımı tıp literatüründe çok eski bir tanımlama olmamakla birlikte hem hastalığın tanısı hem de uygulanacak tedavi yöntemleri hakkında tartışmalar devam etmektedir. Günümüzde normal doğumlara göre sezaryen oranlarının yükselmesi istmosel tanısının hem artmasına hem de bu hastalığı daha yakından tanımamıza yol açmaktadır. İstmosel hattının endometriyal mikrobiyota üzerine etkisi başlıklı tezimizle ilgili ortaya koyduğumuz iddia ise istmosel kesesinde biriken kanın patojen mikroorganizmalar için bir kaynak oluşturabileceği düşüncesidir.



Tugay SANDALCI

27 /02 / 2024

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmamı tamamlamamda ve dört yıllık eğitim süremi bitirmemde üzerimde emeği bulunan öncelikle tez danışman hocam olan Dr. Öğr. Üyesi Neşet GÜMÜŞBURUN ve beraber çalıştığım hocalarıma ve hekim arkadaşlarıma, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Eylem SANDALCI, annem İffet SANDALCI ve aileme teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİK SAYFASI	I
İSTMOSSEL HATTININ ENDOMETRİYAL MİKROBİYOTA ÜZERİNE ETKİSİ II	
ÖNSÖZ	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
ÖZGEÇMİŞ	X
ÖZET	XI
ABSTRACT	XIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sezaryen	3
2.1.1. Sezaryen ile Doğum	3
2.1.2. Sezaryen ile Doğumun Tarihçesi	3
2.1.3. Sezaryen ile Doğum Endikasyonları	4
2.1.4. Sezaryen Cilt Kesisi	5
2.1.5. Sezaryende Uterus Kesi Yöntemleri	6
2.1.6. Uterus Onarımı ve Sütürasyon Teknikleri	7
2.1.7. Sezaryen Komplikasyonları	7
2.2. İstmosel	7
2.2.1. İstmoselin Tanımı	7
2.2.2. İstmoselin Prevalansı	8
2.2.3. İstmosel Tanısının Konulması	9
2.2.4. İstmoselin Ölçülmesi	10
2.2.5. İstmoselin Sınıflandırılması	10
2.2.6. İstmoselin Etiyopatogenezi	11

2.2.7.	İstmosel Oluşum Teorileri.....	11
2.2.8.	İstmoselli Hastalarda Klinik	12
2.2.9.	İstmoselin Tedavisi.....	13
2.3.	Mikrobiyota	13
2.3.1.	Mikrobiyota	13
2.3.2.	Ürogenital Mikrobiyota	14
2.3.3.	Mikrobiyota Analizi	18
3.	YÖNTEM	19
3.1.	İstmosel Tanısı Koymak	20
3.2.	Hasta Takibinde Kullanılan Parametreler	21
3.3.	Hastalardan Endometriyal Örneklerin Alınması ve Saklanması	22
3.4.	Femoflor Testi Nedir ?	22
3.5.	Verilerin İstatistiksel Analizi.....	25
4.	BULGULAR.....	26
5.	TARTIŞMA	37
6.	SONUÇ.....	47
7.	KAYNAKLAR	48
8.	EKLER.....	57
8.1.	Asgari bilgilendirilmiş gönüllü onam formu.....	57
8.2.	Veri Toplama Formu	60

KISALTMALAR

UREOPL.	Ureoplasma
C. TROCHOMATİS	Chlamidia Trochomatis
C/S	Sezaryen
Ç1	1. Çeyrek
Ç2	2. Çeyrek
CMV	Citomegalovirüs
E2	Estradiol
FSH	Folikül Stimule Edici Hormon
GARD.	Gardnerella
HB	Hemoglobin
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPV	Human papilloma virus
HSG	Histerosalfingografi
HSV	Herpes Simpleks Virüs
L/A	Laparotomi
L/S	Laparoskopi
LH	Luteinleştirici Hormon
M.o	Mikroorganizma
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
MYC. HOMİNİS	Mycoplasma Hominis
N. GONORE	Naisseria Gonore
OECD	Organisation for Economic Co-Operation and Development
Ort.	Ortalama
PİD	Pelvik İnflamatuar Hastalık
PROG.	Progesteron
RMT	Rezidüel Miyometriyal Kalınlık
SİS	Salin İnfüzyon Sonografi
SS	Standart Sapma
SSD	Sezaryen skar defekti
T. VAJİNALİS	Trikomonas Vajinalis

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sezaryen kesi yöntemleri.....	6
Şekil 2. Uterus kesi yöntemi	6
Şekil 3. İstmoselin salin infüzyon sonografi görüntüsü.....	8
Şekil 4. İstmosel hattı.....	9
Şekil 5. Histeroskopik olarak istmoselin görüntülenmesi	9
Şekil 6. Sagittal ve koronal kesitte istmosel görünümü ve ölçümü	10
Şekil 7. İstmosel kesesinde biriken kan	13
Şekil 8. Transvaginal ultrasonografi ile istmosel tanısı	20
Şekil 9. Kliniğimizde transvaginal ultrasonografi ile istmosel ölçümü	21
Şekil 10. Femoflor cinsel bulaş tarama testi örneği	23
Şekil 11. Femoflor HPV, PCR genotiplendirme örneği	24
Şekil 12. Çalışma akış şeması (CONSORT).....	26
Şekil 13. Mikroorganizma çeşitliliği ile istmosel arasındaki ilişki.....	28
Şekil 14. Endometriyal mikrobiyotadaki toplam m.o sayı dağılımı (%)	29

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Sezaryen ile doğum endikasyonları	5
Tablo 2. İstmoselin sınıflandırılması.....	11
Tablo 3. Hastaların yaş ve antropometrik özellikleri	27
Tablo 4. Hastaların gebelik ve doğum bilgileri	27
Tablo 5. İstmosel defektinin, m.o sayısı ve çeşitliliği üzerine etkisi.....	30
Tablo 6. Mikroorganizma sayısının hormonal değişkenler ile olan ilişkisi	31
Tablo 7. İstmosel defektinin ultrasonik ölçümü ile m.o sayısı arasındaki ilişki	31
Tablo 8. <2 mm ve 2mm< istmosel derinliğinin m.o sayısı üzerindeki etkisi	32
Tablo 9. Mikroorganizma çeşitliliğinin hormonal değişkenler ile olan ilişkisi	32
Tablo 10. İstmosel defektinin ultrasonik ölçümü ile m.o çeşitliliği arasındaki ilişki	33
Tablo 11. <2mm ve 2mm< istmosel derinliğinin m.o çeşitliliği üzerindeki etkisi ...	33
Tablo 12. Nicel değişkenler arasındaki korelasyon analizi	34
Tablo 13. Doğum şeklinin m.o sayısı ve çeşitliliği üzerine etkisi.....	35
Tablo 14. BMI değerinin m.o sayısı ve çeşitliliği üzerine etkisi.....	36

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Tugay SANDALCI

Doğum Yılı ve Yeri: 1994 Trabzon

Eğitim Durumu

Lisans Öğrenimi: Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Yüksek Lisans Öğrenimi: Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Yabancı Dili: İngilizce

Bilimsel Faaliyetleri: Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Kitabı (Bölüm 79 Jinekolojik Endoksopi bölüm yazarlığı)

İş Deneyimi: Tokat Devlet Hastanesi (Pratisyen Hekimlik), Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi (Asistan Doktor), Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (Asistan Doktor)

İletişim: 5388959138

E-Posta Adresi: tugaysandalci@hotmail.com

ÖZET

İSTMOSEL HATTININ ENDOMETRİYAL MİKROBİYOTA ÜZERİNE ETKİSİ

Sandalcı, Tugay

Yüksek Lisans Tezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Neşet Gümüşburun

TOKAT, ŞUBAT 2024. 61 sayfa

ÖZET

İstmosel, sezaryen sonrası görülen skar defekti olarak tanımlanır ve klinik etkileri hala tartışılmaktadır. Çalışmamızda, istmosel kesesinde biriken kanın endometriyumda inflamasyona neden olabilecek patojen mikroorganizmalar için bir kaynak olup olamayacağını belirlemeyi amaçladık.

Prospektif olarak tasarlanan çalışmamıza toplam 60 hasta dahil edildi. Çalışma için 18 – 45 yaş arası, vücut kitle indeksi 35 altı olan, adet düzensizliği, gebeliği ve sigara öyküsü bulunmayan hastalar seçildi. Bu katılımcıların 30 tanesi, istmosel defektine sahip iken, geri kalan 30 kişinin istmosel defekti yoktu. İstmosel defektine sahip hastaların bu patoloji açısından semptomu olmayıp rutin muayene sırasında ultrason ile tanısı konuldu. Vajinit şikayeti ile polikliniğimize başvuru yapan hastalardan menstrüasyon sonunda, multipleks PCR testi olan femoflor testi ile endometriyal örnek alındı ve her hasta 13 farklı mikroorganizma açısından değerlendirildi.

Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması 34.55 +/- 2.53 yıl idi. Her iki grubun vücut kitle indeksi birbirine yakın bulundu. Hastaların endometriyal mikrobiyotasında Laktobasil, Gardnerella, Kandida, Üreoplazma, Mikoplazma ve Human Papilloma Virus türleri tespit edildi. Laktobasil endometriyal florada en baskın mikroorganizma idi. İstmosel defektine sahip olan ve olmayan hasta gruplarında total mikroorganizma sayısı ve çeşitliliği açısından anlamlı fark bulunmadı. İstmosel derinliğinin 2 mm altı ve üstü olması durumunda mikroorganizma sayısı ve çeşitliliği etkilemedi.

İstmosel kesesinde biriken kanın endometriyal mikrobiyotadaki patojen mikroorganizmalar için bir kaynak oluşturmadığı belirlendi. Bu patolojinin ürogenital sistem florası üzerine etkilerini anlamak için daha geniş ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: İstmosel, endometriyum, mikrobiyota, sezaryen, histeroskopi.

ABSTRACT

Isthmocele is defined as a scar defect seen after caesarean section and its clinical effects are still debated. In our study, we aimed to determine whether the blood accumulated in the isthmus sac could be a source for pathogenic microorganisms that may cause inflammation in the endometrium.

A total of 60 patients were included in our prospectively designed study. Patients aged between 18 and 45 years, with a body mass index below 35, without menstrual irregularities, pregnancy and smoking history were selected for the study. Thirty of these participants had an isthmocele defect, while the remaining 30 did not have an isthmocele defect. Patients with isthmocele defect had no symptoms of this pathology and were diagnosed by ultrasound during routine examination. At the end of menstruation, endometrial samples were taken from the patients who applied to our outpatient clinic with the complaint of vaginitis by femoflor test, which is a PCR test, and each patient was evaluated in terms of 13 different microorganisms.

The mean age of the patients who participated in our study was 34.55 +/- 2.53 years. The body mass index of both groups was close to each other. Lactobacillus, Gardnerella, Candida, Ureoplasma, Mycoplasma and Human Papilloma Virus species were detected in the endometrial microbiota of the patients. Lactobacillus was the most dominant microorganism in the endometrial flora. There was no significant difference in the total number and diversity of microorganisms in the patient groups with and without isthmus defect. The number and diversity of microorganisms were not affected whether the depth of the isthmus was above or below 2 mm.

It was determined that the blood accumulated in the isthmus sac did not constitute a source for pathogenic microorganisms in the endometrial microbiota. Larger scale prospective studies are needed to understand the effects of this pathology on the flora of the uro-genital system.

Keywords: Isthmocele, endometrium, microbiota, caesarean section, hysteroscopy.

1. GİRİŞ

İstmosel ilk kez 1961 yılında sezaryen skar defekti (SSD) olarak tanımlandı (1). Literatürde poş, niş ve uterin dehisens olarak da bilinmektedir. Sezaryen (C/S), fetüsün laparotomiden (L/A) sonra histerotomi ile doğurtulmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen C/S doğum oranı %10-15 iken ülkemizde bu oran %50'nin üzerindedir (2). Artan C/S sayılarına bağlı olarak operasyon hattındaki uterus kas tabakasının incilmesi nedeniyle istmosel oranında yükselme görüyoruz (3).

İstmoseli olan hastalar genellikle asemptomatiktir. Fakat bu hastaların ara kanama, dismenore ve sekonder infertilite gibi şikayetleride olabilir. Ayrıca bu hastalar skar gebeliği, skar hattında incelme-ayırılma ve uterus rüptürü gibi klinik durumlarla da başvurabilirler (4).

Literatürde kesin bir istmosel tanımı üzerine fikir birliği olmamasına rağmen, en az 2 mm derinliğindeki miyometrial indentasyon olarak tanımlandı. Transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile rezidüel miyometriyal kalınlığın 2,2 mm'den az olması ise büyük bir istmosel defekti olarak adlandırıldı (5). SSD tanısında TVUSG kullanımı ilk kez 1990 yılında bildirildi. Bu rapordaki bulgular; kamaya benzeyen defekt, hematoma, skarın içeri doğru çıkıntı yapması ve retraksiyonu şeklindeydi.

İstmosel tanısı genellikle ultrasonografi ile konulmakla birlikte, salin histerosonografi (SİS) ve manyetik rezonans (MRG) gibi görüntüleme yöntemleri ile de konulabilir (6). Standart tanı yöntemi TVUSG olarak gösterilse de klinik şüphesi olan hastalarda teşhis bu şekilde konulamıyorsa MRG tercih edilebilir (7).

SSD'ne sahip birçok hasta asemptomatik olduğundan, bu patolojinin prevalansını belirlemek zordur. İstmoselli hastaların çoğunun başka bir nedenle (tekrarlayan düşüklerin, dış gebeliklerin ve düzensiz adet kanamalarının araştırılması) yapılan jinekolojik muayene sırasında teşhis edildiği bildirilmektedir (8).

İstmosel için risk faktörleri arasında doğum indüksiyonu, retrovert uterus, yaş, vücut kitle indeksi, preeklampsi, postoperatif anemi ve erken membran rüptürü yer almaktadır. C/S sayısındaki artışla birlikte istmosel hattının genişleyebileceğini öne süren yayınlar da mevcuttur (9).

İstmoselin tedavisinde cerrahi seçenek ön planda tercih edilmektedir. Laparoskopik (L/S), laparotomik (L/A), histeroskopik (H/S) girişimler yaygın olarak kullanılmakla birlikte robotik yöntemler de uygulanabilir (10). Gerekli tedaviye hastanın değerlendirilmesinden sonra karar verilir. Literatür taraması sonuçlarına göre uygulanan cerrahi yöntemler arasında ilk sırada H/S yer alır. Histeroskopik cerrahi seçiminde ise en önemli iki kriter rezidü miyometriyum kalınlığı ve uterus pozisyonudur (11). Ayrıca SSD'nin onarımında Rendez-vous olarak adlandırılan L/S prosedürde uygulanabilir. Bu teknikte istmosel hattının lokalizasyonunu belirlemede H/S kullanılmıştır. İstmosel tedavisinde tatbik edilecek cerrahi için kesin bir yöntem önermek doğru değildir. Uygulanacak prosedüre hastanın klinik durumu ve istmosel hattının yapısına göre karar verilmelidir. Eğer tedavide H/S uygulanacaksa uterus rüptürü ve mesane yaralanması gibi komplikasyonlar açısından dikkatli olunması gerekmektedir (12). Çünkü bu alandaki enfeksiyon komplikasyon dahilinde kolayca batına yayılarak septik tabloya neden olabilir.

Gelişen teknolojiyle birlikte endometriyal kavitenin steril olmadığı ve vajinal floradan ayrı kendine has bir mikrobiyotasının varlığı belirlendi (13, 14). Genital kanaldaki mikrobiyota dengesinin bozulması enfeksiyon, implantasyon başarısızlığı, habutüel abort ve erken doğum gibi üreme sonuçları ile yakından ilişkilidir (15, 16). Endometriyal mikrobiyota yaşam tarzı, menopozal durum, cinsel aktivite, doğum şekli ve yardımcı üreme teknikleri gibi birçok faktöre bağlıdır. Buradaki denge patojen mikroorganizmalar, kronik hastalıklar ve medikal tedaviler (antibiyotik, kontrasepsiyon vb.) varlığında kolayca bozulabilir.

Çalışmamızda, C/S sonrası istmosel kesesinde biriken kanın, endometriyumda inflamasyona neden olabilecek ve buradaki mikrobiyotayı bozabilecek patojen mikroorganizmalar için bir kaynak olup olamayacağını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sezaryen

2.1.1. Sezaryen ile Doğum

Canlı veya ölü fetusun batından uterin insizyon ile doğurtulması işlemi olarak adlandırılan sezaryen operasyonu, obstetrisyenler tarafından reproduktif çağıdaki kadınlara en sık uygulanan cerrahi prosedürdür (17, 18). İlk defa sezaryen ile doğum yapan kadınlar için primer, daha önce sezaryen ile doğum yapmış kadınlar içinse eski sezaryen ifadeleri kullanılır (19).

2.1.2. Sezaryen ile Doğumun Tarihçesi

C/S ile doğum ilk kez antik çağlarda tanımlandı. Batı toplumlarından edinilen kanıtlara bağlı olarak bu bilgilere ulaşıldı. C/S ile doğum teriminin ilk kez nereden kaynaklandığı ise tartışmalı bir konudur. Orijinalinde Julius Ceasar'ın ilk kez annesi tarafından C/S ile doğurtulduğu bilgisi yaygın olarak söylene de, kanıtlar annesinin Ceasar'ı doğurduktan sonra yaşamış olduğunu göstermektedir (20). Eğer annesi C/S ile doğum gerçekleştirmiş olsaydı o döneme göre annesinin hayatta kalması mümkün olmayacaktı. Ceasar döneminde gerçekleştirilen cerrahi doğumlardan sonra doğum yapan kadınların hayatta kalmadığı bilgisi de kayıtlarda mevcuttur (21). Bu yüzden o dönemdeki C/S ile doğumlar ölmüş veya ölmek üzere olan kadınlara yaptırılırdı. I. Numa Pompilius'un Roma imparatorluğu kanunlarındaki "Lex Regia" olarak adlandırılan bu doğum şekli daha sonrasında "Lex Ceasarea" olarak tanımlandı. C/S terimi kesip çıkarmak anlamına da geliyor olabilir çünkü latince kesmek fiili "caedere" sözcüğüdür. C/S ile doğum pratiği daha önceki dönemlerde bir çok efsanevi hikayelere konu olsa da aslında 19. yüzyılın sonlarına temelleri dayanan bir yöntemdir (22).

C/S ile doğum anestezinin bulunması ve yaygın kullanılması ile birlikte zor vajinal doğumlarda diğer cerrahi uygulamaların yerini almaya başladı. Anestezinin uygulandığı ilkel cerrahi yöntemlerle birlikte C/S ile doğum yaygınlaşsa da bu dönemlerde uygulanan prosedür ve antisepsisteki eksiklik nedeniyle morbidite ve mortalite oranlarının yüksek olduğu görüldü (23). Cerrahlar bu dönemlerde artan enfeksiyonlar sebebiyle uterusu sütür atmak yerine açık bırakarak sekonder iyileşme ile daha az komplikasyon oluşacağı fikrini ortaya attı. Ancak bu yöntemle yapılan ameliyatlarda kadınların enfeksiyon ve kanama nedeniyle daha fazla morbidite ve mortaliteye sahip olduğu görüldü. Lebas 1769 yılında uterus kesi hattına sütür atarak kapatılması gerektiğini ilk savunan kişiydi. Eduarda Porro ise 1876 yılında C/S ile doğum sonrasında oluşacak komplikasyonların azaltılması için beraberinde bilateral salpingooferektomi yapılması fikrini ortaya koydu (24). J. Marrion Slims ise C/S sonrasında oluşabilecek uterovezikal fistülü önlemek için çelik klipsler geliştirdi. Max Sanger ve Ferdinand Adolf Kehrer ayrı ayrı internal servikal os hizasından uterusun transver kesi ile kesilmesini ve J. Marrion Slims'in ürettiği sütürler ile çift kat dikilmesi gerektiğini ortaya koydular (25). Bir başka güçlü teori ise Hermann Johannes Pfannensteil tarafından yapıldı. Hermann Johannes Pfannensteil 1900 yılında halen günümüzde yaygın kullandığımız transver cilt insizyonunu ilk ortaya koyan kişidir. Glaskow Üniversitesinde Kadın Hastalıkları ve Ebelik bölümünde profesörlük görevi yapmakta olan John Martin Munro Kerr ise günümüzde uterus alt segment transver insizyonu olarak kullanılan Kerr insizyonunu ilk ortaya koyan kişi oldu. 1940 yılında penisilin antibiyotığının bulunması ile birlikte peripartum enfeksiyon oranlarında dramatik düşüş görüldü (26).

2.1.3. Sezaryen ile Doğum Endikasyonları

C/S ile doğum endikasyonları başlıca; anneye, bebeğe ve travaya ait endikasyonlar olarak kategorize edilmektedir (27).

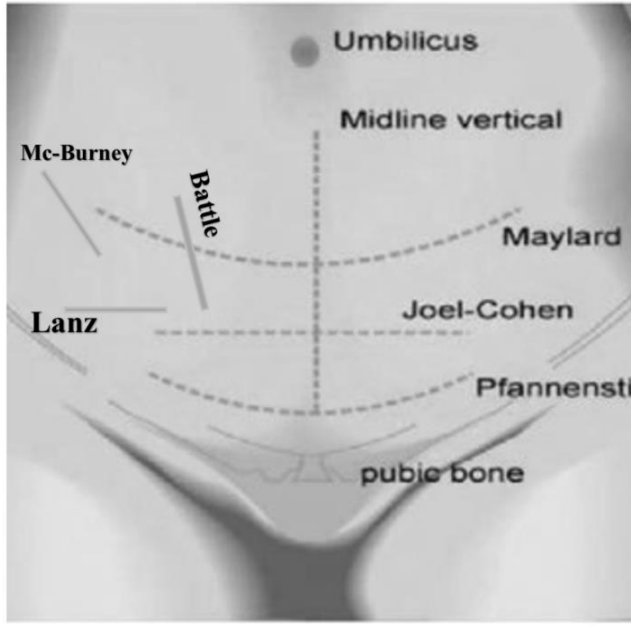
Tablo 1. Sezaryen ile doğum endikasyonları

Travay ve Doğuma Ait Endikasyonlar	- Baş-pelvis uyumsuzluğu - Fetal makrozomi - Uzamış eylem
Fetal Endikasyonlar	- Fetal sıkıntı - Fetal prezentasyon anomalileri (Makat, transvers, alın geliş vb.) - Çoğul gebelik - Fetal anomali (Hidrosefali, sakrokoksigeal teratom vb.)
Maternal Endikasyonlar	- Geçirilmiş uteri cerrahi - Sistemik hastalıklar (DM, HT vb.) - Vertikal geçişli maternal enfeksiyonlar (HIV, HSV-2 vb.)
Umbilikal Kord ve Plasentaya Ait Endikasyonlar	- Kordon sarkması - Plasenta previa - Ablasyo plasenta - Vasa previa

Primer C/S'nin en sık nedeni doğum arresti olup genel C/S oranı artışına sebep olan en önemli faktör ise önceki C/S'yi takiben C/S'nin tekrarlamasıdır. C\S oranlarında devam eden artışlar, ciddi feto–maternal sağlık riskleri nedeniyle küresel bir endişe haline gelmiştir (28).

2.1.4. Sezaryen Cilt Kesisi

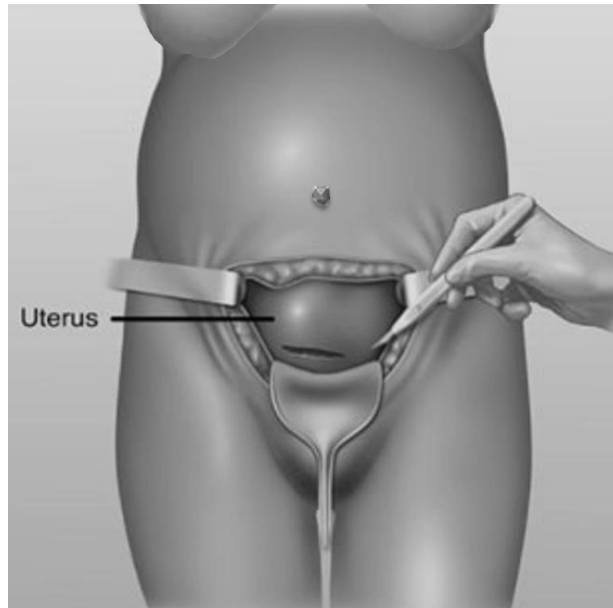
C/S cilt kesisinde günümüzde pfannensteil, maylard ve midline teknikleri kullanılabilir. Pfannensteil kesisi orta hat simfizis pubisin 2 parmak (2,5 cm) üzerinden yapılan kesidir (29). Bu kesi hem kozmetik olarak hem de iyileşme kolaylığı nedeniyle en yaygın kullanılan yöntemdir.



Şekil 1. Sezaryen kesi yöntemleri

2.1.5. Sezaryende Uterus Kesi Yöntemleri

20. yüzyılın başlarında vertikal uterus insizyonunun yerini transvers uterus insizyonu aldı. Alt segment transvers kesi; uygulamasının ve onarımının daha kolay, kan kaybı ve rüptür riskinin daha az olması nedeniyle en sık kullanılan C/S uterus insizyonu haline geldi. Bu kesiye günümüzde Kerr insizyonu adı verilmektedir (30).



Şekil 2. Uterus kesi yöntemi

2.1.6. Uterus Onarımı ve Sütürasyon Teknikleri

Uterusun ilk kısmının kapatılmasında devamlı suture tekniği kullanılır. Bu yöntem tek tek uygulanan suturelara göre daha hızlı olduğu için daha erken onarımı ve daha az kan kaybını sağlamaktadır. Uterus onarımında kilitli sutureasyon, hemostaz kolaylığı nedeniyle kanama olasılığını azaltmaktadır. Ayrıca bazı yeni çalışmalar kilitli olmayan dikiş tekniğinin kilitli tekniğe göre daha az istmosel oluşumuna neden olduğunu savunmaktadır (31).

2.1.7. Sezaryen Komplikasyonları

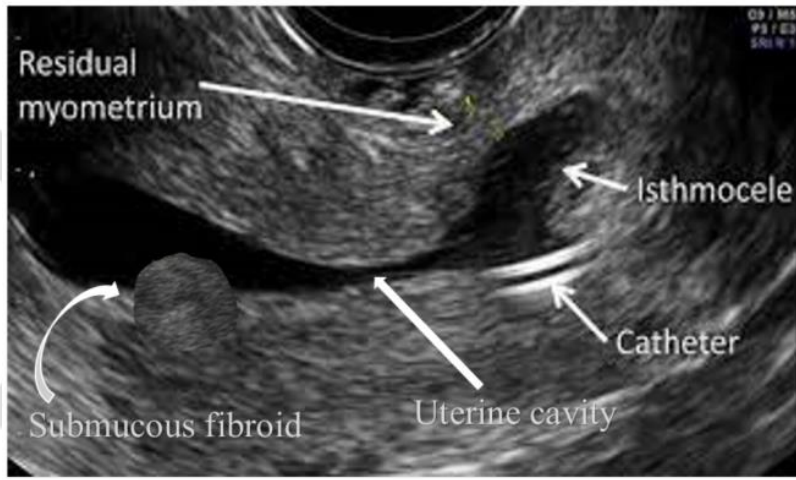
C/S uygun endikasyonlarla yapılırsa anne ve bebek için hayat kurtarıcı bir işlemdir. Endikasyon dışı C/S uygulamasının fetüse ve anneye kanıtlanmış bir faydasının olmadığı gibi aksine uterin rüptür, mesane-bağırsak yaralanmaları, batin içi yapışıklıklar, yeni doğanın geçici takipnesi ve sezaryen skar defekti(SSD) gibi istenmeyen durumlara neden olabilir (32). C/S sonrası ortaya çıkan istmosel defekti anormal uterin kanamaya, kronik pelvik ağrıya, plasental invazyon defektine (plasenta akreata vb.), skar ektopik gebeliğe ve infertiliteye yol açabilir (33). Ayrıca bu defektin boyutunun büyük olmasının sonraki gebeliklerde uterus rüptürü riskini arttırdığı düşünülmektedir (34). Bu yüzden istmosel defekti kadın doğum pratiğinde ayrı olarak değerlendirilmelidir.

2.2. İstmosel

2.2.1. İstmoselin Tanımı

İstmosel ilk olarak 1961 yılında Poidevin tarafından ortaya konulmuş bir tanımdır (1). Daha sonra 1995 yılında yapılan bir çalışmada, C/S öyküsü olan ve jinekolojik endikasyon ile histerektomi geçirmiş 51 hastanın spesimenlerinde istmosel gösterildi (35). Yine aynı yıllarda Morris tarafından sekonder infertil, pelvik ağrı ve lekelenmesi olan hastalarda “sezaryen skar sendromu” terimi kullanılarak gündeme getirildi (36, 37). İstmosel C/S skar defekti olarak tanımlansada niş, poş, uterin dehisens olarak da adlandırılabilir (38). Bunun yanı sıra istmosel tanımı literatürde gebe olmayan bir uterusda skar yerinde kama şeklinde hipokoik veya

kistik lezyon (39) ya da C/S histeretomisi yapılan bölgede anterior miyometrial duvarda yer alan apeksi serözaya uzayan ameliyat sırasındaki iyileşme kusuru olarak tanımlandı(40) ve TVUSG'de en az 1 mm veya 2 mm genişliğinde miyometrial girinti olması gerektiği belirtildi (35, 41). Bu gereklilik başka çalışmada en az 2mm'lik bir girinti olması şeklinde idi (11). Ayrıca Osseer ve ark.'ları ise istmoseli, TVUSG'ye göre defekt üzerinde kalan miyometriyumun kalınlığı ile miyometriyumun kalınlığı arasındaki oran $\leq 2.2\text{mm}$ ve SIS'e göre $\leq 2.5\text{mm}$ olması olarak tanımladı (42).



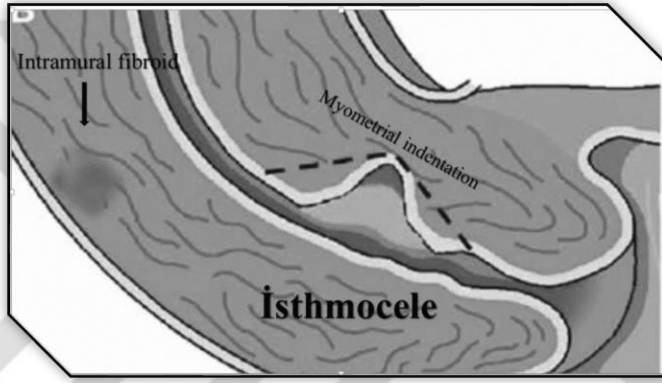
Şekil 3. İstmoselin salın infüzyon sonografi görüntüsü

2.2.2. İstmoselin Prevalansı

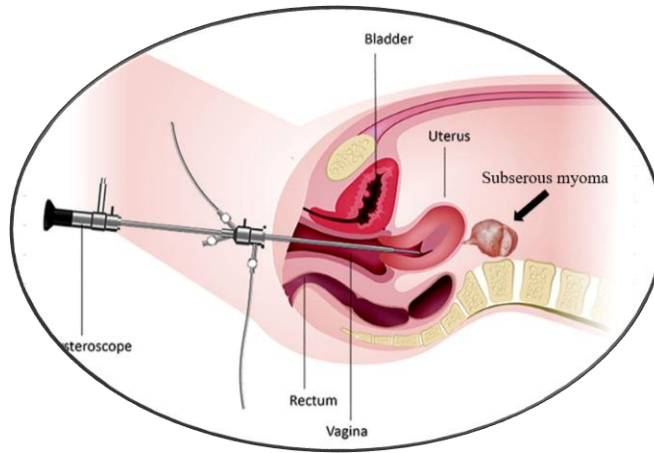
C/S öyküsü ve sıklığı arttıkça istmosel defektinin görülme ihtimali artar (43). Antilla ve ark.'ı C/S ile doğum sayısı arttıkça uterin skar yerinin iyileşmesinin kötü etkileneceğini belirterek bu sıklığın dahada artacağını vurguladı (42). C/S ile doğum yapan kadın popülasyonunda TVUSG ile yapılan rastgele bir değerlendirmede bu defektin prevalansı %24 ile %70 arasında değişmektedir (40). Bir kohort çalışmasında bu prevalans %43.4 olarak gösterildi (44). C/S sonrası sekonder infertilite şikayeti olan hastalarda ise bu oran % 50'lere çıktı (45). Osseer ve ark.'ı istmoselin ilk C/S sonrası %61, ikinci C/S sonrası %81, 3. C/S ve sonrasında %100 olarak görüldüğünü belirtti (46).

2.2.3. İstmosel Tanısının Konulması

İstmosel tanısı günümüzde yaygın olarak transvaginal ultrasonografi ile birlikte konulsa da MRG, histeroskopi, histerografi ve sonohisterografi ile birlikte de konulabilmektedir. TVUSG non-invaziv, kolay ulaşılabilir, basit ve ucuz olması nedeniyle tanı koymada ilk akla gelen yöntemdir (47). H/S ile karşılaştırıldığında ise %100'e yakın korelasyon görülmektedir. İstmosel değerlendirilmesinin; özellikle sınırların ölçülebilmesi için sıvı ekojenitesi sağlanması açısından, menstürasyon bitimindeki ara kanamaların olduğu dönemde yapılması önerilmektedir.



Şekil 4. İstmosel hattı

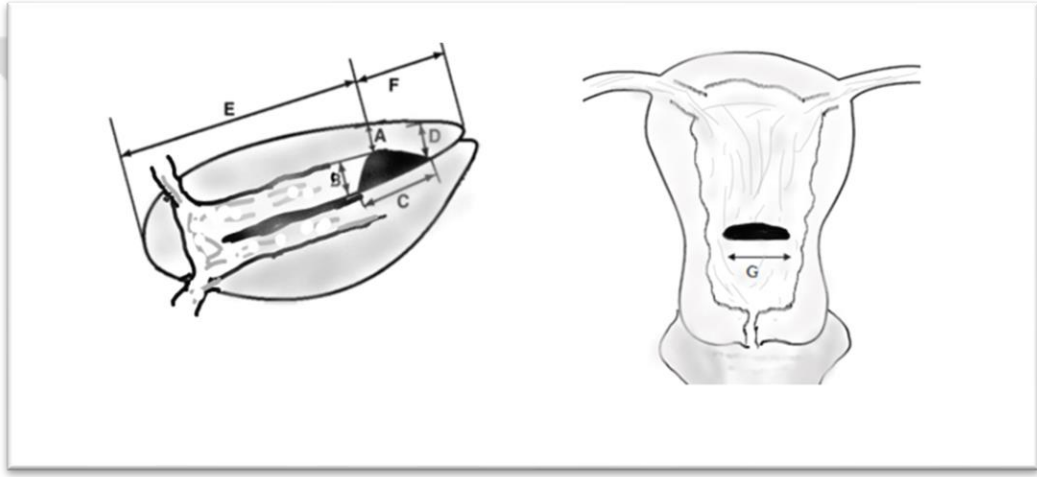


Şekil 5. Histeroskopik olarak istmoselin görüntülenmesi

Histeroskopik yöntem hem tanıya hem de aynı seansta tedaviye olanak sağladığı için en yararlı prosedür olarak nitelendirilebilir (48).

2.2.4. İstmoselin Ölçülmesi

TVUSG ile yapılan sagittal plan ölçümlerde istmoselin derinliği, genişliği, fundus ve servikse olan mesafesi değerlendirilebilir. Ayrıca rezidüel miyometriyal kalınlıkta kolay bir şekilde ölçülebilir. Uterus koronal planda görüntülendiğinde ise transvers hipoekoik istmosel genişliği izlenir.



Şekil 6. Sagittal ve koronal kesitte istmosel görünümü ve ölçümü

***Logitudinal düzlemde İstmosel ölçümünü gösteren şematik diyagram A: Kalan miyometriyal kalınlık, B: İstmosel derinliği, C: İstmosel genişliği, D: Servikal kalınlık, E: Uterus fundustan istmosel alanına olan mesafe, F: İstmoselden servikse olan mesafe, G: Transvers planda hipoekoik istmosel genişliği

2.2.5. İstmoselin Sınıflandırılması

İstmosel, bir çalışmada sistemik olarak sınıflandırıldı (40). Bu sınıflandırmada, istmoselin şekli (triangüler, semisirküler, su damlası), derinliği ve hacmi temel alındı. Başka bir çalışmada ise istmoselin sınıflandırması, defektin ultrasonografi ölçümlerine göre yapıldı ve 3 dereceye ayrıldı (48, 49). Bu

hesaplamaya göre sonuç 15 mm² az ise grade 1, 16 mm² ile 25 mm² arasında ise grade 2, 25 mm² den büyük ise grade 3 olarak sınıflandırılır.

Tablo 2. İstmoselin sınıflandırılması

Grade 1	15 mm ² >
Grade 2	16 mm ² - 25mm ²
Grade 3	>25mm ²

Daha önce geçirilmiş 1 sezaryen operasyonu olanlarda rezidüel miyometriumun 2.2 mm altında olması, 2 sezaryen geçirenlerde 1.9 mm altında olması büyük defekt için sınır kabul edilmiştir (50).

2.2.6. İstmoselin Etiyopatogenezi

İstmoselin etiyojisinde başlıca faktör C/S ile doğum olmakla birlikte hangi hastada nasıl oluştuğu ile ilgili birçok teori bulunmaktadır. Temelde hastaya ve uygulanan cerrahi tekniğe bağlı olarak etiyoloji ikiye ayrılır (51). Hasta açısından bakıldığında doku iyileşme bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir. İşte burada anne yaşı, zayıf hemostaz, fazla kilolu olmak, gestasyonel diyabet, enflamasyon ve adezyon oluşumuna katkıda bulunan genetik yatkınlık gibi faktörler suçlanır (52-54). Uygulanan cerrahi prosedürler ile ilgili olarak ise uterus kesi seviyesi ve süturasyon tekniği üzerinde yoğunlaşmıştır fakat bu komplikasyon için hangi süturasyon tekniğinin en iyi olduğu belirsizliğini korumaktadır (31, 34, 55-57).

2.2.7. İstmosel Oluşum Teorileri

İstmoselin oluşumunda birçok etkenin rol oynadığı düşünülmektedir. Daha önce bu defektin ortaya çıkışında çok sayıda C/S ameliyatı, retrovert uterus ve diğer faktörlerin önemi vurgulandı (58). İstmosel oluşumunda farklı sebepler ortaya konulsada en önemli risk faktörleri arasında çok sayıda geçirilmiş C/S ameliyatı bulunmaktadır. Bir çalışmada ise istmosel oluşumunda; doğum süresinin, servikal açıklığın ve bebeğin iniş seviyesinin de etkili olduğu ortaya konuldu (59). Ayrıca

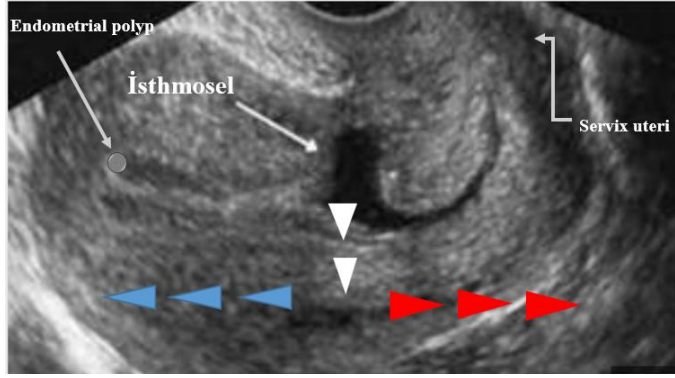
travay esnasında servikal açıklığın 5 cm'den fazla olduğu durumlarda yapılan sezaryen sonrası daha büyük istmosel oluşumu ile ilişkili olduğu vurgulandı (38). Başka bir çalışmada; servikal açıklık varlığında yapılan C/S operasyonlarından sonra oluşan istmosel, servikal kanalın alt kısımlarında görülürken, elektif C/S operasyonlarından sonra oluşan istmosel, serviksin üst 2/3'ünde görüldü. Bunun nedeni ise effase olmuş serviksi alt uterus duvarından ayırmanın zor olmasıydı. Bu durum, serviksteki mukus salgılayan bezlerin aşağı insizyonlarda yara iyileşmesini olumsuz etkilemesi ile açıklandı (60).

İkinci hipotez ise, histerotomi skarı ve batin ön duvarı arasında oluşan erken dönemdeki adezyonların yara kenarlarında gerginlik oluşturmaları idi. Sonuçta uterus skarındaki gerilimin dokuya giden kan akımını azaltarak yara iyileşmesini bozduğu savunuldu. Bu mekanizma retrovert uteruslarda istmosel oluşma oranının yüksek olmasını da açıkladı (54).

Diğer bir hipotez ise, hasta kaynaklı nedenleri içerir. Kişisel ve genetik yatkınlığa bağlı yara iyileşmesi ve hemostaz patolojileri istmosele sebep olsada, bu açıdan daha fazla verilere ihtiyaç duyulmaktadır (5).

2.2.8. İstmoselli Hastalarda Klinik

Bu defekte sahip hastalar genellikle asemptomatik olup rutin jinekolojik muayene sırasında tesadüfen tanı alır. Dolayısıyla C/S ile doğum yapan kadınların bu patolojiden ne kadar etkilendiğini tespit etmek oldukça zordur ve prevelans değişkenlik gösterebilir. Semptomatik hastalarda ise en sık başvuru nedeni menstürasyon dönemlerinde gözlenen ara kanamalardır. Bu ara kanamaların sebebi skar kesesinde biriken mestürasyon kanının mens dönemi bittikten sonra da azar azar devam etmesi şeklinde açıklanabilir. Bunun dışında hastalar jinekolojik açıdan kliniğe dismonore ve kronik pelvik ağrı gibi şikayetlerle başvururken obstetrik açıdan ise skar yeri ektopik gebeliği, plasenta invazyon anomalisi (plasenta acreata, increat vb.) gibi şikayetlerle de başvurabilir (61). Ayrıca istmosel alanı endometriyal doku bütünlüğünü bozduğu için hastaların fertilitelerini de etkilemektedir. Sekonder infertilite nedeniyle başvuran hastalarda muayene ile birlikte sıkça istmosel tanısı konulabilmektedir (62).



Şekil 7. İsthmosel kesesinde biriken kan

*** Sezaryen skar defektinde biriken kanlı sıvı uterin kaviteye dökülürse infertiliteye, vajinal kanala dökülürse anormal uterin kanamaya neden olur.

2.2.9. İsthmoselin Tedavisi

İsthmosel tedavisi medikal olarak yapılabilse de pratikte en sık kullanılan yöntem cerrahi işlemlerdir (63). Medikal tedavi, özellikle asemptomatik veya hafif semptomatik hastalar için tercih edilir. Menstrüasyonu baskılamak ve defektteki kan birikimini azaltmak için oral kontraseptifler, progestinler veya levonorgestrelli rahim içi araç (LNG-RİA) kullanılabilir (64). Medikal tedavi ayrıca gebelik isteyen hastalar için endometriyal alıcılığı ve implantasyon potansiyelini de arttırabilir (65). Cerrahi yöntem olarak en sık histeroskopik, laparoskopik ve laparotomik isthmosele onarımı uygulanır. Kamera erişimli transservikal H/S günümüzde altın standart yöntemdir. Histeroskopide isthmosele defektinin alt sınırı bir rezektoskop yardımıyla aşağıya doğru çıkarılır. Laparoskopide ise isthmosele alanı eksize edilerek oluşan defekt onarılır. Hastalarda uygulanan tedavi yönteminin seçiminde ise isthmosele alanının büyüklüğü, konumu ve hastanın semptomları göz önünde bulundurulur (66).

2.3. Mikrobiyota

2.3.1. Mikrobiyota

Doğduğumuz anda sadece kendi hücrelerimizden oluşan vücudumuzun çeşitli yerlerinde hayatımızın ilk birkaç yılı içerisinde çok sayıda mikroorganizma kolonize

olmaktadır. Bu hücrelerin tamamının oluşturduğu topluluğa insan mikrobiyomu adı verilir. Mikrobiyom yaklaşık olarak vücudumuzun geri kalanındaki hücrelerin 10 katı kadar hücre içermektedir ve insan genomundan çok daha fazla gene sahiptir (67). İnsan mikrobiyom çalışmaları, sağlıklı kişilerin bile bağırsak, cilt, vajen gibi bölgelerini işgal eden mikroorganizmaların birbirinden oldukça farklı olduğunu ortaya koydu. Mikrobiyotanın vücutta enfeksiyon, beslenme, immün sistem, endokrin sistem, bağırsak epitelizasyonundaki ve epitel maturasyonundaki işlevleri düşünüldüğünde birçok hastalık ile ilişkisi gündeme gelmiştir. Çeşitli faktörlerin etkisi ile mikrobiyotanın genel dengesi bozulabilir. Bununla birlikte mikrobiyota değişime uğrar. Bu duruma disbiyozis adı verilmektedir (68). Günümüzde mikrobiyotadan kaynaklanan hastalıkların nedeni olarak disbiyozis suçlanır.

2.3.2. Ürogenital Mikrobiyota

Ürogenital sistemde bulunan bakteriler tüm insan vücudundaki bakterilerin %9'unu oluşturmaktadır (69). Vajinal mikrobiyotanın, kadın ürogenital sistemindeki patojen ajanlara karşı savunma için önemli mekanizmalar olan bağışıklık sistemlerine katkıda bulunduğu düşünülür. Vajinal mikrobiyota ile ilgili yapılan çalışmalarda laktobasil üstünlüğü görüldü (70). Çalışmalarda vajinal mikrobiyotada en çok görülen mikroorganizmalar şu şekildedir: Laktobasilyus Krispatius, Laktobasilyus Gasseri, Laktobasilyus İnersi, Laktobasilyus Jenseni, Laktobasilyus Anayrekok, Prevotella, Streptokokus, Atopobiyum ve Gardnerealla (71). Vajinal mikrobiyomdaki farklılıkların enfeksiyon ve flora değişikliklerini etkileyebileceği belirtildi (72). Sağlıklı bir vajinal mikrobiyotayı esas olarak Laktobasilyus subtipleri oluşturur. Bu yüzden Bakteriyel vajinozis bozulmuş mikrobiyota profili olarak da tanımlanabilir. Laktobasiller kompetitif inhibisyon ile patojen mikroorganizmaların vajinal epitelyuma yapışmasını önlerler. Ayrıca hidrojen peroksit üreterek vajinal pH'yı düşürür ve ajanların epitele tutunmasını engellerler. Bir çalışma, etnik kökene bakılmaksızın kadınlarda doğumdan 6 hafta sonra vajinal mikrobiyotanın hamilelik sırasındaki vajinal mikrobiyotadan farklı olduğunu ortaya koydu (73). Önceleri mikrobiyal karakterizasyonun tespitinin zorluğu nedeniyle endometriyal mikroorganizmaların varlığının göz ardı edilmiş olabileceği düşünülmekteydi (74). Yakın zamanda yapılan çalışmalar (75-78) uterus sterilite öngörüsünün değişme

ihtimalini ortaya çıkardı. İnsan endometriyal mikrobiyomunun araştırılması ve üreme bozukluklarının değerlendirilmesi hala erken aşamalarda.

Vajinal Mikrobiyota

Vajen florası gerek salgıları gerek enzimleri ve içerdiği mikroorganizmalara göre farklı özellikleri olan bir ortamdır. Esas olarak genelde aerobik olan vajen florasında ortalama 30 değişik tipte mikroorganizma farklı oranlarda bulunmaktadır. Bunlardan en yaygın olanları Laktobasiller (hidrojen peroksit üretir), Bakteroidesler, Streptokokus epidermitis, B ve D grubu streptokoklar, Korinobakteriler, Peptostreptokoklar, Eşerışya Koli (E.Coli), Gardnerella Vajinalis, Trikomonas Vajinalis ve Kandida Albikanstır (79).

Vajinit

Vajinit, patojen mikroorganizmaların bulaşması veya vajinal floranın bozulması ile vajende meydana gelen enfeksiyonlardır. Tedavi edilmediğinde kronik rahatsızlıklar, infertilite ve jinekolojik kanserler gibi ciddi sağlık sonuçlarına zemin hazırlayan önemli bir sorundur (80). Dünyada yaygın görülen başlıca vajinal enfeksiyonlar bakteriyel vajinozis ve kandida enfeksiyonlarıdır. Bakteriyel vajinozis, dünyada her yıl 13 milyon kadını etkilemektedir ve vajinal enfeksiyonların %10-30'unu oluşturur. Sıklığı tam olarak bilinmeyen kandida enfeksiyonunun kadınların %75'ini etkilediği öngörülmektedir (81). Türkiye'de 15-49 yaş arası kadınlarda vajinal enfeksiyon prevalansı %35-68 arasındadır. Bu enfeksiyonların çoğunun bakteriyel vajinozis kaynaklı olduğu bilinmektedir (82).

Servisit

Rahim ağzı mukozası ve alt mukozanın iltihaplanması olarak adlandırılan servisit çok yaygın bir şekilde karşımıza çıkmaktadır. N. Gonore ve C. Trakhomatis servisitinin en sık nedenleri olmakla birlikte diğer etkenler; K. Albikans, HSV Tip 2, Streptokoklar, Stafilokoklar, Enterokoklar'dır (83). Bu patoloji cinsel yolla bulaşan hastalıklar, vajinal enfeksiyonlar, vajinada uzun süre kalan nesneler veya kimyasallar gibi çeşitli nedenlerle oluşabilir (84). Semptomları arasında vajinal akıntı, kanama, kızarıklık ve pelvik ağrı sayılabilir. Servisit tanısı, jinekolojik muayene ve bazen

servikal kültür ile konulabilir. Naisseriya Gonore ve Klamidya Trakomatisin neden olduğu servisit eğer tedavi edilmezse, endometriyuma ve fallopian tüplere kadar uzanabilir (85).

Endometriyal Mikrobiyota

Sağlıklı kadınlarda vajinal ve endometriyal mikrobiyota birbirinden farklı ve kendi içinde uyum halindedir. Bu yüzden endometriyal mikrobiyota, kadın üreme sağlığı ve fertilitesi üzerinde önemli bir rol oynar. Normal endometriyal mikrobiyota yüksek oranda (%90<) Laktobasil içerir ve buradaki denge, Laktobasil cinsi bakterilerin baskınlığı ile sağlanır. Laktobasil bakterileri, asidik bir ortam oluşturarak patojenlerin üremesini engeller (86, 87), endometriyal reseptiviteyi artırır ve implantasyonu kolaylaştırır. Endometriyal mikrobiyota dengesi; yaşam tarzı, diyet, hormonal durum, cinsel aktivite, enfeksiyonlar, antibiyotik kullanımı, doğum şekli, doğum kontrolü ve yardımcı üreme teknikleri gibi birçok faktöre bağlıdır. Bu faktörler endometriyal mikrobiyotanın çeşitliliğini, bolluğunu ve bileşimini etkileyerek endometriyal mikrobiyomda (mikrobiyotanın genetik yapısı) değişikliklere yol açabilir.

Endometrit

Hastaların endometriyal mikrobiyotasının bozulması ve sonrasında semptomlarının oluşmasına endometrit denilmektedir. Endometrit etkenlerine; Enterococcus faecalis, Eşerişya Koli, Gardnerella Vajinalis, Klebsiella Pnömonya, Proteus Vulgaris , Psödomonas Arginoza, Stafilokok subtipleri, Streptokok subtipleri, Mikoplazma, Üreoplazma subtipleri, Sakromiçes Serevizya ve Kandida subtipleri gibi genital patojenler örnek verilebilir (47). Endometrit genellikle asemptomatik seyreden, klinik ve ultrasonografiyle tanı kriteri olmayan ve alınan örneklerde patojenlerin standart kültür yöntemleri ile çoğunlukla üretilemediği bir inflamasyon durumudur. Bu patoloji mikrobiyom ve konakçı bağışıklık sistemi arasındaki bir dengesizliğin sonucudur ancak etiyoloji halen belirsizliğini korumaktadır. Tanı konulmuş kronik endometritli olgularda antibiyoterapinin

etkinliği kanıtlandı. Probiyotiklerin ise mevcut verilerde rutin kullanım için yeterli olmasa da, endometrit tedavisinde bir yöntem olarak umut verici olduğu gösterildi.

Salpenjit

Salpenjit tuba uterinaların inflamatuvar durumudur. Bu patoloji tuba uterinalar kaynaklı olabileceği gibi overyan veya endometriyal kaynaklı da olabilmektedir (88). Genellikle endometriyal müdahaleler veya doğum sonrası (vajinal veya sezaryen) ortaya çıkar. Naysseriya Gonore ve Klamidya Trokomatis akut salphenjitin ana etkenleridir (89). Bunların dışında Koliformlar, Hemofilus İnfluenza, B-D grubu Streptokoklar ve Mikoplazma Hominis gibi fakültatif patojenlerin yanı sıra Peptostreptokoklar ve Bakteroides türleri gibi anaeroblar da dahil olmak üzere diğer mikroorganizmalar salpenjite neden olabilir (90). İlerlemesi durumunda ise piyosalpenkse dönüşebilmektedir. Medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur.

Pelvik İnflamatuvar Hastalık (PİH)

Kadın üreme sisteminin üst kısmını, yani uterus, fallop tüpleri, overler veya pelvisteki diğer yapıları içeren iltihabi bir durumdur (91). Aseptomatik olabileceği gibi pelvik ağrı, ateş, hassasiyet, dispareni veya dismenore gibi bulgularla da ortaya çıkabilmektedir. Genellikle vajinal kaynaklı enfeksiyonların asendan yayılımı ile ortaya çıkabilse de gelişimi ile ilgili birçok teori bulunabilmektedir. Naysseriya Gonore ve Klamidya Trokomatis ise bu inflamatuvar durumun %75-90'ını oluşturur. Risk faktörleri ise vajinal duş, multipl cinsel partner, immünsüpresyon, madde bağımlılığı ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar olarak sıralanabilir. Tanı koymada; klinik bulgular, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılır (92). Kronik PİD durumlarında ise infertilite, ektopik gebelik, kronik pelvik ağrı ve tubaovaryen apse gibi çok ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

2.3.3. Mikrobiyota Analizi

Mikrobiyotanın büyük bir kısmını, kültürde üretilmesi zor olan anaerobik mikroorganizmalar oluşturur. Mikrobiyota bileşiminin çoğunluğunu bakteriler oluşturduğundan, 16S ribozomal RNA (rRNA) geni hedef bölge olarak seçildi. DNA izolasyonu sonrasında ise 16S rRNA amplifikasyonu ile bakteriler tanımlanmaktadır (93). Metagenomik çalışmalar ise genelde 1500 baz uzunluğundaki 16S rRNA prokaryotik geninin analiziyle yapılmaktadır. Bu sayede rRNA molekülü bakterilerin filogenetik tanımlanması için kullanılmaktadır (94). Bakteri hücresi içerisinde birçok kopya 16S rRNA bulunduğundan dolayı, bu gen bölgesini merkez alan yöntemlerin duyarlılığı çok daha yüksektir. Yeni nesil dizileme yöntemleri, düşük maliyet ile ve daha hızlı bir şekilde dizilerin oluşturulduğu yöntemleri kapsamaktadır.

3. YÖNTEM

Çalışmamızın etik kurul onayı Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan 03.11.2022 tarihli imza ile alındı (Sayı: 22-KAEK-245). Bu araştırma etik kurul onayının alınmasından sonra Kasım 2022 - Mart 2023 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği tarafından prospektif olarak yürütüldü. Çalışmaya polikliniğe akıntı, kaşıntı ve kötü koku gibi vajinit semptomları bulunan hastalar dahil edildi. Vajinit semptomu olan ve istmosel defekti bulunmayan 30 katılımcı bir grubu oluştururken aynı şikayetlerle polikliniğe gelen ve transvajinal ultrason ile ilk kez istmosel tanısı alan (istmoselin neden olduğu ara kanama, dismonore ve infertilite gibi şikayetleri olamayan) 30 katılımcı diğer grubu oluşturdu. Toplam 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar poliklinik şartlarında GE Logiq P5 markalı ultrason ile değerlendirildi. Katılımcılardan menstürel dönemlerinin 3. gününde kan tetkiki (FSH, LH, PRL, E2, progesteron, hemogram) istendi. Tüm hastalardan FEMOFLO-16 Ürogenital / Vajinal Mikrobiyota Testi ile birlikte örneklem alınmış olup alınan numuneler mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara yapılacak olan araştırma konusunda bilgi verildi, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutuldu. Araştırmaya katılmak isteyen hastaların onam ve imzaları alınarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubuna katılan tüm hastaların dahil edilme ve dışlanma kriterleri oluşturuldu. Bu kriterler aşağıda sıralanmaktadır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18-45 yaş aralığında bulunmak
- Düzenli adet görmek
- Gebelik, HIV, hepatit ve kronik hastalığa sahip olmamak
- BMI değerinin 35'in altında olması

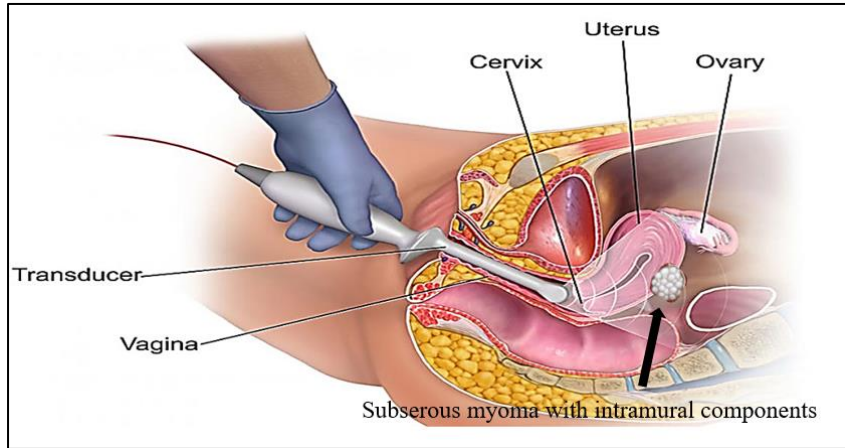
Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 18 yaşından küçük olmak, 45 yaşından büyük olmak
- BMI değerinin 35 üstü olması
- En az bir kronik hastalığı sahip olmak

- Hepatit veya HIV öyküsünün bulunması
- Hb değerinin 10'un altında bulunması
- Alkol veya tütün kullanımı
- Son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanımı

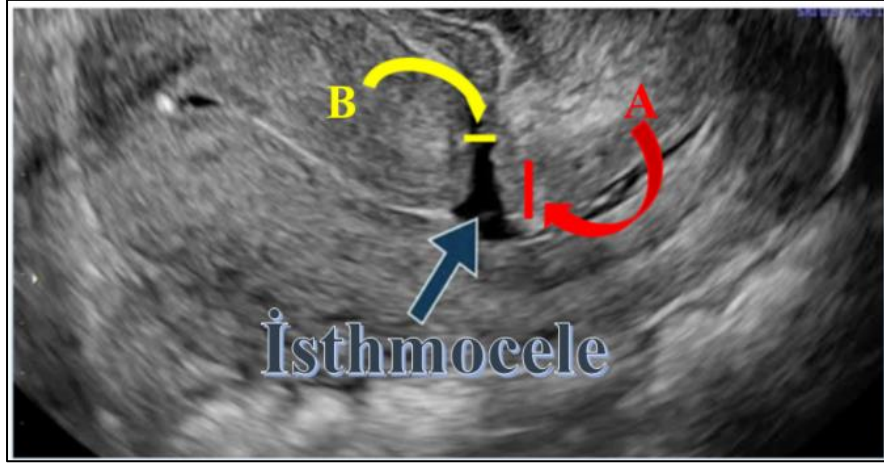
3.1. İstmosel Tanısı Koymak

İstmosel tanısında; eski C/S skar alanında en az 1,5 mm derinliğinde bir kese olması gerektiği kabul edilmektedir (42). Tezimizde istmosel açısından en az 1 mm'lik miyometrial indentasyonu SSD olarak kabul ettik (41). İstmosel ölçüm zamanını ise mens döneminin hemen bitiminde veya menstürel siklusun ilk 14 günü içerisinde veya lekelenmelerin devam ettiği dönemde yaptık. Böylece sıvı ekojenitesi ile beraber daha objektif bir ölçüm sağladık. İstmosel kesesi ölçümü longitudinal kesitte defektin derinliğinin ve genişliğinin ölçülmesi ile birlikte yapılmaktadır (95). Çalışmamızda ölçümler poliklinikte transvajinal prob ile ultrason eşliğinde yapıldı. Vajinit semptomları olan her hasta, transvajinal prob vasıtasıyla ultrasonda değerlendirildi. Hastaların ultrasonik muayenesi sırasında mesanesinde belirli miktarda idrar bulunması da ölçümü daha doğru hale getirdi (61).



Şekil 8. Transvajinal ultrasonografi ile istmosel tanısı

TVUSG ile istmosel ölçümü şekilde görüldüğü gibi yapılmaktadır. A kesitinde istmosel kesesinin derinliği B kesitinde ise kesenin genişliği ölçülmektedir.



Şekil 9. Kliniğimizde transvaginal ultrasonografi ile istmosel ölçümü

Çalışmamızda, istmosel tanısı için TVUSG ölçümleri başvuru anında yapıldı ve daha sonra tanıyı doğrulamak için menstrüasyon sonunda tekrarlandı.

3.2. Hasta Takibinde Kullanılan Parametreler

Çalışmada bulunan toplam 60 hastanın bilgileri, poliklinik şartlarında kayıt edildi. Değerlendirmede; hastaların yaş, ek yakınma, adet döngüsü, gebelik - düşük - canlı doğum sayısı, C/S endikasyonu – zamanı - sayısı, kronik hastalık öyküsü, sigara – alkol – antibiyotik - probiyotik kullanımı ve vücut kitle indeksi (BMI) not edildi. Ayrıca TVUSG ile uterus uzunluğu ve pozisyonu (antevert / retrovert), istmosel mevcudiyeti (yok / var (1mm<x)), rezidüel miyometrial kalınlık, istmosel derinliği ve genişliği, servikal kalınlık, fundus istmosel mesafesi, istmosel serviks mesafesi ve transvers planda hipoekoik istmosel genişliği değerlendirildi. Hastalardan adet 2. ve 5. günleri arasında bazal seks hormon seviyesi (FSH, LH, E2, Progesteron, PRL) ve hemoglobin değeri için kan tetkiki alındı. Adet bitiminde (foliküler fazda) endometriyal mikrobiyota için örnekler toplandı. Anamnezde her katılımcının covid-19 hastalığını geçirme ve aşı durumu sorgulanarak not edildi. Daha sonra hastane sistemi üzerinden kan ve endometriyal mikrobiyota (femoflor) sonuçları takip edilerek raporlara eklendi.

3.3. Hastalardan Endometriyal Örneklerin Alınması ve Saklanması

Poliklinik koşullarında çalışmaya katılan hastaların örnekleme aşağıdaki şekilde gerçekleştirildi. Muayene sonrasında vajinit tanısı alan ve çalışma için uygun şartlara sahip hastalar, jinekolojik masaya litotomi pozisyonunda yatırıldı. Hemen ardından steril bir şekilde spekulum vajene tatbik edildi. Uterin kavite içerisine katater yardımıyla 3 cc kadar izotonik verildi ve daha sonra verilen sıvı geri çekilerek çalışma tüpü (femoflor tüp) içerisine konuldu. Toplanan materyaller mikrobiyoloji laboratuvarına çalışılması için aynı gün içerisinde teslim edildi. Numuneler aynı gün içerisinde veya en geç bir gün sonra dış merkez laboratuvara gönderildi. Çalışılacak numuneler buzdolabında +4 °C 'de bekletildi, daha uzun süre saklanacak olanlar ise – 20 °C 'de muhafaza edildi (96). Hastaların kan tetkikleri menstrüasyon döneminin 2 ile 5. günleri arasında yapılırken, endometriyal mikrobiyota örnekleri adet bitiminde (foliküler fazda) alındı.

3.4. Femoflor Testi Nedir ?

Femoflor testi ürogenital floranın durumunu belirlemek için yapılır. Femoflor testi bir kültür testi değildir, bir moleküler multipleks PCR testidir. Ürogenital florada bulunan toplam mikrobiyal yük, normal floranın önemli üyeleri olan Laktobasillerden oluşur. Bu test Lactobacilli, aerobik ve anaerobik bakteriler, mikoplazma türleri, Human papilloma virus (HPV), Gardnerella, Ureoplasma, Candida, Neisseria Gonorrhoeae, Chlamidia Trochomatis, Cytomegalovirus (CMV), Herpes Simplex-1 (HSV-1) ve Herpes Simplex-2 (HSV-2) gibi mikroorganizmaların miktarını belirler. Aynı zamanda normal sınırlar içinde veya florada dengenin bozulup bozulmadığını, dengede bozulma varsa hangi mikroorganizma lehine olduğunu belirleyen bir testtir. Femoflor testi kültür testi değil moleküler bir testtir. Mikroorganizmaların DNA'sını tespit eder ve PCR yöntemi ile çalışır. Çalışılan mikrobiyolojik etkenlerin DNA'sını tespit ederek sonuç üretir. Bu nedenle hastalardan kültür yöntemlerine göre daha net sonuçlar elde edilir.

Adı Soyadı : KADIN / 4	Şube : MERKEZ	AB-0003-TL 4265637-2-1 06/10/2022
Cinsiyeti, Yaşı : 6.10.2022 11:07:33	Kurum : Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Hasta Geliş Tarihi : 6.10.2022 10:37:10	Testi İsteyen : Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Örneğin Alındığı Tarihi : 4.10.2022 10:37:10	Gönderileceği Yer: Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Örneğin Lab. Kabul Tarihi: 6.10.2022 11:07:45	Basım Tarih/Saat : + İdrar+Sürlüntü 5960632	
Rapor Onay Tarihi :		

FEMOFLO R CİNSEL BULAŞ TARAMA RAPORU

Test İfde	Result	
	Quantitative	Relative Lg(TBM)
Sample intake control	10 ^{2.4}	
1 Total Bacterial Mass	10 ^{4.7}	
Normal microbiota		
2 Lactobacillus	10 ^{4.2}	-2.5 (0.3-0.4%)
Other anaerobic microorganisms		
3 Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp.	10 ^{2.1}	-3.6 (<0.1%)
Fungal flora		
4 Candida spp. *	not detected	
Mycoplasmas		
5 Ureaplasma spp. *	not detected	
6 Mycoplasma hominis *	not detected	
Pathogenic microorganisms		
7 Mycoplasma genitalium **	not detected	
8 Trichomonas vaginalis **	not detected	
9 Neisseria gonorrhoeae **	not detected	
10 Chlamydia trachomatis **	not detected	
11 HSV-2 **	not detected	
12 CMV **	not detected	
13 HSV-1 **	not detected	

* Quantitative Analysis Lg(X) ** Qualitative Analysis *** Below threshold

• Lactobacillus spp. Toplam Mikrobiyal(TMY)'ün (%0.4) olup İleri Düzeyde Flora Dengesizliği söz konusudur.

• Gardnerella vaginalis Toplam Mikrobiyal(TMY)'ün (%<0.1) olup Anaerobların oranı normal bulunmuştur.

Dr. **[Redacted]**
İnfeksiyon Hast.ve Kl. Mikrobiyoloji Uzmanı
Uzmanlık Belge No :58038

Dr. **[Redacted]**
İnfeksiyon Hast.ve Kl. Mikrobiyoloji Uzmanı
Uzmanlık Belge No :70817-80914

Dr. **[Redacted]**
Tıbbi Biyokimya Uzmanı
Uzmanlık Belge No :75452-66127

Prof.Dr. **[Redacted]**
İnfeksiyon Hast.ve Kl. Mikrobiyoloji Uzmanı
Uzmanlık Belge No :22033-2550

Kızıltoprak Merkez: Bağdat Caddesi No:28 Kızıltoprak İSTANBUL Tel: (0216) 349 51 51 (pbx) Faks: (0216) 418 13
 Kızıltoprak Şube: (0216) 345 46 51 Nisantasi Gelişim: (0212) 231 49 87 Haseki Gelişim: (0212) 529 89
 Şişli Etfak Gelişim: (0216) 385 02 89 Kadıköy Gelişim: (0216) 418 00 88 Göztepe Gelişim: (0216) 566 27
 www.gelisimlab.com.tr gelism@gelisimlab.com.tr

Şekil 10. Femoflor cinsel bulaş tarama testi örneği

Hastanın Adı, Soyadı :	Tetkiki İsteyen :	Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
TC Kimlik :	Gönderileceği Yer :	Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
Cinsiyeti, Yaşı :	Kurum :	Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dosya No./ Geliş No. :	Şube :	MERKEZ
Rapor Numarası :		
Tetkik İstem Zamanı : 04.10.2022 10:37:10	Numune Kabul Zamanı :	
Numune Alma Zamanı :	Uzman Onay Zamanı :	

HUMAN PAPİLLOMA VIRUS (HPV) PCR (GENOTİPLENDİRME KANTİTATİF-21 TİP)

ÇALIŞILAN ÖRNEK : Vajinal Sürüntü+İdrar
TİPLENDİRME YÖNTEMİ : HPV DNA Real-Time Multiplex PCR (Moleküler)

Araştırılan Tip Adı	Bulunan Sonuç (Kalitatif)	Kantitatif Değer (Logaritmik Kopya/Örnek)
1. Human Papilloma Virus (HPV) Tip-31 (Yüksek Risk) :	Negatif	
2. Human Papilloma Virus (HPV) Tip-35 (Yüksek Risk) :	Negatif	
3. Human Papilloma Virus (HPV) Tip-16 (Yüksek Risk) :	Negatif	
4. Human Papilloma Virus (HPV) Tip-52 (Yüksek Risk) :	Negatif	
5. Human Papilloma Virus (HPV) Tip-33 (Yüksek Risk) :	Negatif	
6. Human Papilloma Virus (HPV) Tip-68 (Yüksek Risk) :	Negatif	
7. Human Papilloma Virus (HPV) Tip-45 (Yüksek Risk) :	Negatif	
8. Human Papilloma Virus (HPV) Tip-82 (Yüksek Risk) :	Negatif	
9. Human Papilloma Virus (HPV) Tip-51 (Yüksek Risk) :	Negatif	
10. Human Papilloma Virus (HPV) Tip-6 (Düşük Risk) :	Negatif	
11. Human Papilloma Virus (HPV) Tip-44 (Düşük Risk) :	Negatif	
12. Human Papilloma Virus (HPV) Tip-11 (Düşük Risk) :	Negatif	
13. Human Papilloma Virus (HPV) Tip-18 (Yüksek Risk) :	Negatif	
14. Human Papilloma Virus (HPV) Tip-39 (Yüksek Risk) :	Negatif	
15. Human Papilloma Virus (HPV) Tip-58 (Yüksek Risk) :	Negatif	
16. Human Papilloma Virus (HPV) Tip-66 (Yüksek Risk) :	Negatif	
17. Human Papilloma Virus (HPV) Tip-26 (Yüksek Risk) :	Negatif	
18. Human Papilloma Virus (HPV) Tip-59 (Yüksek Risk) :	Negatif	
19. Human Papilloma Virus (HPV) Tip-59 (Yüksek Risk) :	Negatif	
20. Human Papilloma Virus (HPV) Tip-56 (Yüksek Risk) :	Negatif	
21. Human Papilloma Virus (HPV) Tip-73 (Yüksek Risk) :	Negatif	

BİLGİLENDİRME: Negatif HPV-DNA tiplendirme sonucu, yukarıda belirtilen 21 HPV tipinden birisinin kapsamına dıģı a n l a m ı n a g e l i r . Y u k a r ı d a b e l i r t i l e n 21 t i p , r a h ı m a ğ ı n k a n s e r i r i s k i t a g ı n ı y ü k s e k v e d ü ğ ü k r i s k l i t i p l e r i k a p s a m a k t a d ı r . D e l a y ı n ı y ı l ı , i n c e l e n m e s i h e d e f l e n e n ö n e m l i H P V t i p l e r i a r a ğ ı t ı r ı l m ı ŝ o l m a k t a d ı r . B u t e s t , b e l i r t i l e n 21 t i p d ı ğ ı n d a k i r i s k o r a m ı d ü ğ ü k y a d a ö n e m s i z s a y ı l a n d i ğ e r H P V t i p l e r i n i a r a ğ ı t ı r m a z . A n c a k , k a p s a m d ı ğ ı n d a k i d i ğ e r H P V t i p l e r i n i n f a z l a c a k l i n i k ö n e m i n i n b u l u n m a d ı ğ ı b i l d i r i l m e k t e d i r .

Uzm. Dr. [Adı Soyadı] : Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Uzmanı
 Uzmanlık Belge No: 58036

Dr. [Adı Soyadı] : Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Uzmanı
 Uzmanlık Belge No: 70517-80014

Dr. [Adı Soyadı] : Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanı
 Uzmanlık Belge No: 75492-89127

Prof. Dr. [Adı Soyadı] : Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Uzmanı
 Uzmanlık Belge No: 23535-25507

1. Bu rapor, Doğan Tıp Laboratuvarı'na yollanmış örnekler üzerine geçerlidir ve geçerliliğini yitirir.
 2. Örneğin ve/veya reaktif sonuçların doğruluğu için, ilgili örneklerin doğru şekilde saklanması ve/veya doğru şekilde kullanılması esastır.
 3. Uzmanlar tarafından yapılan test sonuçları, ilgili örneklerin doğru şekilde saklanması ve/veya doğru şekilde kullanılması esastır.
 4. (1) İlgili testler, enfeksiyonun varlığını gösterir.
 5. (2) İlgili testler, enfeksiyonun şiddetini gösterir.
 6. Test sonuçları, enfeksiyonun şiddetini gösterir ve/veya enfeksiyonun şiddetini gösterir.

Şekil 11. Femoflor HPV, PCR genotiplendirme örneği

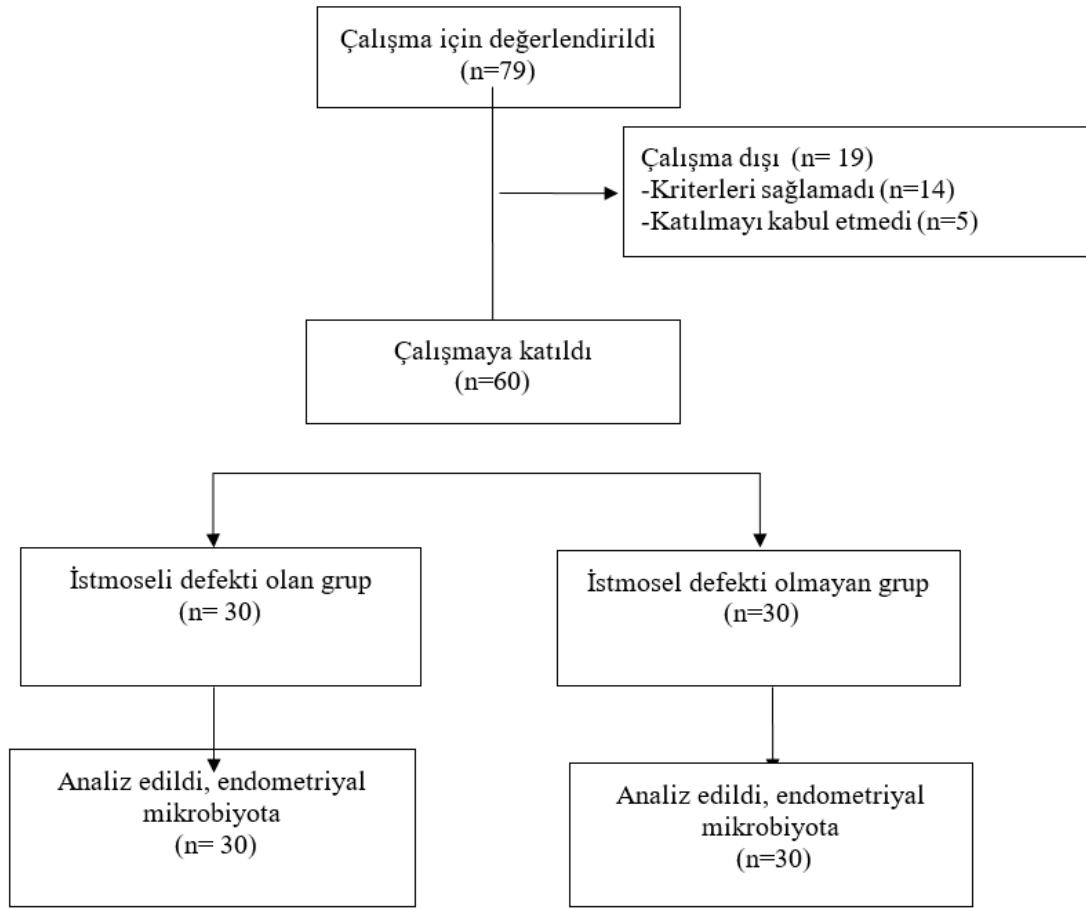
3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi

Veriler SPSS 25.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Kolmogorov Smirnov testi ile verilerin dağılımı normal dağılmamıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (Ortalama, Standart sapma, Medyan, IQR, frekans, oran) kullanılmıştır. Parametrik dağılım göstermeyen iki grup karşılaştırması için Mann-Whitney U test, ikiden fazla grup karşılaştırılması için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Aralarındaki ilişkiyi belirlemek için Spearman korelasyon ve Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ise Ki- Kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık bütün değerler için; $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirilecektir.



4. BULGULAR

Tezimizin yürütüldüğü 5 aylık sürede toplam 79 hastaya araştırma önerilerek çalışmaya davet edildi. Bu hastaların 14'ü kriterleri karşılamazken, 5 hasta çalışmaya katılmayı reddetti. Şekil 13'de gösterildiği gibi araştırmaya katılan toplam 60 hasta çalışmayı tamamladı ve analizlere dahil edildi.



Şekil 12. Çalışma akış şeması (CONSORT)

Hastaların demografik bilgileri tablo 3’de verilmiştir. Çalışmadaki hastaların yaş ortalaması 34.55 +/- 2.53 yıl idi. İstmosel defekti olmayan grubun yaş ortalaması (36,8 +/- 7,72 yıl) bu defekte sahip olan gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu (32,6 +/- 6,69 yıl). Her iki grubun BMI değerleri arasında fark yoktu (tablo 3).

Tablo 3. Hastaların yaş ve antropometrik özellikleri

	n	Ort	SS	Ortanca	Ç1	Ç2	Min.	Maks.
Yaş	60	34,55	7,53	34,00	28,00	41,00	21,00	45,00
Kilo	60	72,87	10,31	75,00	65,00	81,50	52,00	95,00
Boy	60	1,65	,08	1,65	1,60	1,70	1,50	1,80
BMI	60	26,65	3,62	26,45	24,00	29,35	20,00	33,90

**Pearson ki-kare testi kullanıldı*

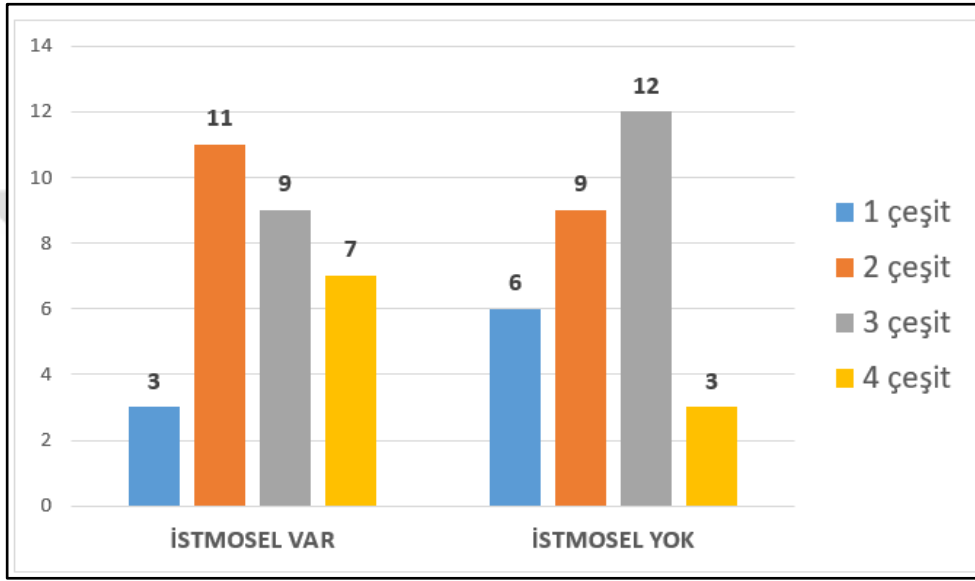
Çalışmada istmosel defekti olmayan 30 hastanın 25 tanesi normal vajinal yolla doğum yapmış olup, 4 hastanın doğumu yoktu. Ayrıca 1 hastada C/S öyküsü olmasına rağmen istmosel defekti izlenmemiştir (tablo 4). Toplam 60 hastanın 3 tanesi 2 ve üzeri abort yapmıştır. Araştırmamızda istmosel defekti bulunan 22 hastanın 2 ve üzeri C/S operasyon öyküsü vardır

Tablo 4. Hastaların gebelik ve doğum bilgileri

		n	%
Grup	Kontrol	30	50,0
	Hasta	30	50,0
Doğum şekli	C/S	31	51,7
	NVD	25	41,6
	Nulligravid	4	6,6
Abort sayısı	0	44	73,3
	1	13	21,7
	2	1	1,7
	3	1	1,7
	4	1	1,7
C/S sayısı	0	29	48,3
	1	9	15,0
	2	15	25,0
	3	7	11,7

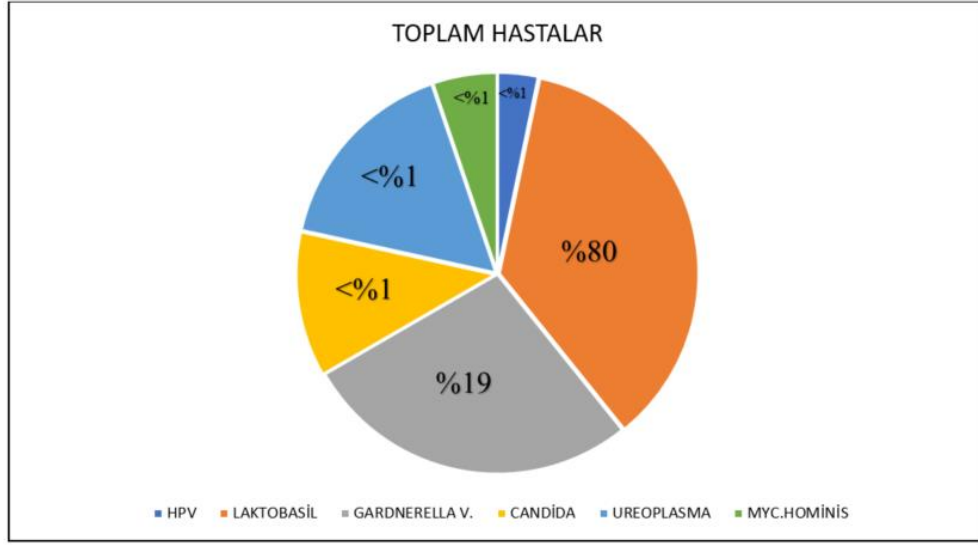
**Pearson ki-kare testi kullanıldı. ab: Satır olarak ortak harf istatistiksel önemsizliği ifade etmektedir.*

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar m.o çeşitliliği açısından değerlendirildi. Katılımcılarda Laktobasil, Gardnerella, Kandida, Üreplazma, Mikoplazma ve HPV türleri tespit edildi. İstmosel defektine sahip olan ve olmayan hastalar arasında m.o çeşitliliği arasında fark görülmedi. Şekil 14’de 4 farklı m.o çeşidinin gruplar arasındaki dağılımı gösterildi.



Şekil 13. Mikroorganizma çeşitliliği ile istmosel arasındaki ilişki

Toplam m.o sayısı çalışmadaki tüm katılımcılar arasında karşılaştırıldığında sırasıyla; Laktobasil (%80), Gardnerella (%19), Kandida (<%1), Üreoplasma (<%1) ve Mikoplazma (<%1) şeklinde bulundu. Total m.o yükü açısından her iki grup arasında fark yoktu. Şekil 15’de hastaların toplam m.o sayılarının yüzdelik dağılımı gösterilmektedir.



Şekil 14. Endometriyal mikrobiyotadaki toplam m.o sayı dağılımı (%)

Tablo 5’de, istmosel varlığının toplam m.o sayısı ve çeşitliliği üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Bu tabloda istmosel varlığı ile Laktobasil, Gardnerella, Kandida, Üreoplasma ve Mikoplazma gibi m.o türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$). Ayrıca istmosel defekti ile toplam m.o sayısı arasındaki ilişkide istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo 5. İstmosel defektinin, m.o sayısı ve çeşitliliği üzerine etkisi

		İstmosel		p
		Yok n= 30	Var n = 30	
Total mikroorganizma Sayısı		1129462.7059 (12361240.31)	1026626.8233 (9940148.52)	0.500*
Mikroorganizma çeşitliliği, n (%)				
Laktobasil	Yok	2 (6,7)	3 (10,0)	0.640*
	Var	28 (93,3)	27 (90,0)	
Gardnerella	Yok	12 (40,0)	6 (20,0)	0.158*
	Var	18 (60,0)	24 (80)	
Kandida	Yok	20 (66,7)	22 (73,3)	0.779*
	Var	10 (33,3)	8 (26,7)	
Üreoplazma	Yok	17 (56,7)	15 (50,0)	0.796*
	Var	13 (43,3)	15 (50,0)	
M. Hominis	Yok	27 (90,0)	25 (83,3)	0.706*
	Var	3 (10,0)	5 (16,7)	

*Data are median (IQR), *Mann-Whitney U test, *Ki kare test, P-value <0.05 shows statistical significance.

Toplam m.o sayısı ile hormonal parametreler arasındaki ilişki tablo 6'da değerlendirildi. Çalışmada, m.o sayısı ile FSH, LH, E2, progesteron ve PRL değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p>0.05$).

Tablo 6. Mikroorganizma sayısının hormonal değişkenler ile olan ilişkisi

Variables	Mikroorganizma sayısı	
	r	p
FSH	-0.035	0.793*
LH	-0.095	0.469*
E2	0.167	0.202*
Progesteron	-0.068	0.608*
Prolaktin	-0.180	0.170*

*Spearman korelasyon test, P -value <0.05 shows statistical significance.

Çalışmadaki her hastaya TVUSG uygulandı. İstmoselli gruptaki hastaların defekt ölçümleri değerlendirilerek total m.o sayısı ile analiz edildi. Tablo 7’de istmosel derinliği, genişliği, serviks-istmosel arası mesafe ve hipoikistmosel ölçümü ile total m.o sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 7. İstmosel defektinin ultrasonik ölçümü ile m.o sayısı arasındaki ilişki

Variables	Total mikroorganizma Sayısı	
	r	p
İstmosel derinliği	0.140	0.462*
İstmosel genişliği	0.009	0.962*
Serviks–istmosel arası mesafe	0.039	0.837*
Hipoikistmosel ölçümü	0,222	0,238*

*Spearman korelasyon test. P -value <0.05 shows statistical significance.

Çalışmada istmosel defekti olan hastaların hepsi bu patoloji açısından asemptomatik durumda idi. Ultrasonik ölçümlerin incelenmesi sonucunda SSD’ne sahip tüm hastalar grade 1 olarak değerlendirildi. İstmosel derinliği ile total m.o sayısı arasındaki ilişki analiz edildiğinde (tablo 8); istmosel defektinin 2 mm'nin

altında ve üstünde olmasının m.o. sayısı üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo 8. <2 mm ve $2\text{mm}<$ istmosel derinliğinin m.o sayısı üzerindeki etkisi

	İstmosel Derinlik		p
	< 2 mm n=24	2 mm $<$ n = 6	
Mikroorganizma Sayısı	647757,73 (4958509,4)	7505936,2 (15666429)	0.349*

*Data are median (IQR), *Mann-Whitney U test, P -value <0.05 shows statistical significance.

Aşağıdaki tabloda m.o çeşitliliği ile hormonal parametreler arasındaki ilişki incelendi. Çalışmada, mikrobiyota çeşitliliği ile FSH, LH, E2, progesteron ve PRL değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p>0.005$).

Tablo 9. Mikroorganizma çeşitliliğinin hormonal değişkenler ile olan ilişkisi

	Mikroorganizma Çeşitliliği				p
	1 Çeşit n = 3	2 Çeşit n = 11	3 Çeşit n = 9	4 Çeşit n = 7	
FSH	6,67 (4,77)	6,39 (4,54)	7,20 (6,34)	4,93 (4,90)	0.616*
LH	9,12 (10,6)	6,63 (2,28)	7,14 (3,03)	7,08 (5,88)	0.136*
E2	55,0 (83,0)	90,0 (102,0)	62,0 (80,0)	84,0 (114,5)	0.504*
Progesteron	0,22 (2,91)	1,87 (2,83)	0,84 (2,93)	1,21 (5,75)	0.607*
Prolaktin	20,0 (9,50)	18,5 (7,25)	18,0 (8,0)	15,0 (9,75)	0.313*

*Data are median (IQR), *Kruskal Wallis test, P -value <0.05 shows statistical significance.

Her hastaya TVUSG yapıldı. Defekt ölçümleri alınan istmoselli hastalar, m.o çeşitliliği yönünden incelendi. İstmosel boyutu, serviks-istmosel mesafesi ve

hipoikistmosel ile m.o çeşitliliği arasında Tablo 10’da görüldüğü gibi anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,05$).

Tablo 10. İstmosel defektinin ultrasonik ölçümü ile m.o çeşitliliği arasındaki ilişki

	Mikroorganizma Çeşitliliği				p
	1 Çeşit n = 3	2 Çeşit n = 11	3 Çeşit n = 9	4 Çeşit n = 7	
İstmosel derinliği	1,30 (0,80)	1,30 (0,90)	1,60 (0,95)	1,20 (0,60)	0.727*
İstmosel genişliği	1,70 (0,60)	1,60 (0,70)	1,60 (1,05)	1,80 (1,00)	0.828*
Serviks-İstmosel arası mesafe	30,0 (11,0)	34,0 (22,0)	24,0 (13,0)	32,0 (12,0)	0.338*
Hipoikistmosel ölçümü	2,10 (0,60)	1,70 (0,70)	1,60 (0,95)	1,80 (0,80)	0.535*

*Data are median (IQR), *Kruskal Wallis test, P -value <0.05 shows statistical significance

Dismonore ve ara kanama gibi semptomu bulunmayan istmosel defektine sahip hastaların tamamı aynı grade (1.derece) olarak sınıflandırıldı. İstmosel derinliği ile endometriyumdaki mikroorganizmaların çeşitliliği ve dağılımı arasındaki ilişki incelendiğinde (tablo11); istmosel cep derinliğinin 2 mm’den az ya da fazla olmasının, mikrobiyota organizasyonunu etkilemediği istatistiksel olarak görüldü ($p>0.05$).

Tablo 11. $<2\text{mm}$ ve $2\text{mm}<$ istmosel derinliğinin m.o çeşitliliği üzerindeki etkisi

Variables	İstmosel Derinlik		p
	$<2\text{ mm}$ n=24	$2\text{mm} <$ n=6	
Mikroorganizma Çeşitliliği, n (%)			
1 Çeşit	2 (8,3)	1 (16,7)	0.733*
2 Çeşit	8 (33,3)	3 (50,0)	
3 Çeşit	8 (33,3)	1 (16,7)	
4 Çeşit	6 (25,0)	1 (16,7)	

*Ki kare test, P -value <0.05 shows statistical significance.

Çalışmadaki; nicel değişkenler arasındaki korelasyon analizinde Pearson Korelasyon testi kullanılmıştır. Tablo 12 incelendiğinde RMT, istmoselin boyutları, fundus ve serviks olan uzaklığı ile total m.o sayısı ve dağılımı arasında korelasyon bulunamadı.

Tablo 12. Nicel değişkenler arasındaki korelasyon analizi

			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	İst. Derinliği	r	1	,773**	,061	-,176	-,004	,101	,177	,787**	,217	,013	-,006	-,138	-,096	,120
		p		,000	,746	,344	,984	,588	,341	,000	,242	,945	,974	,460	,609	,520
2	İst. Genişliği	r	,773**	1	,134	-,134	,137	,079	,134	,759**	-,017	,056	,096	-,076	-,018	,169
		p	,000		,472	,473	,463	,671	,473	,000	,926	,766	,609	,684	,922	,363
3	Uterus Uzunluğu	r	,061	,134	1	,122	,772**	,806**	-,069	,179	-,022	-,178	,053	,037	-,209	,040
		p	,746	,472		,352	,000	,000	,621	,334	,867	,174	,686	,781	,109	,763
4	Serviks Kalınlığı	r	-,176	-,134	,122	1	,346	,373*	,170	-,155	,100	,121	,125	,096	,025	,037
		p	,344	,473	,352		,052	,039	,219	,404	,446	,357	,341	,466	,852	,782
5	Fundus.- İst. Mesefesi	r	-,004	,137	,772**	,346	1	,298	-,284	,128	,075	-,064	,134	-,449*	-,170	,160
		p	,984	,463	,000	,052		,103	,115	,493	,682	,726	,464	,010	,352	,381
6	Serviks- İstmus Mesafesi	r	,101	,079	,806**	,373*	,298	1	-,117	,161	,167	-,096	-,001	-,230	-,181	-,098
		p	,588	,671	,000	,039	,103		,530	,386	,369	,607	,996	,214	,329	,601
71	RMT	r	,177	,134	-,069	,170	-,284	-,117	1	,030	-,038	-,004	-,075	,109	-,082	-,064
		p	,341	,473	,621	,219	,115	,530		,872	,785	,975	,589	,431	,556	,647
8	Hipoik İstmosel ölçümü	r	,787**	,759**	,179	-,155	,128	,161	,030	1	,145	-,083	,139	-,198	,045	,121
		p	,000	,000	,334	,404	,493	,386	,872		,437	,657	,455	,286	,811	,515
9	Total Bakteri	r	,217	-,017	-,022	,100	,075	,167	-,038	,145	1	,653**	,536**	,487**	,364**	-,035
		p	,242	,926	,867	,446	,682	,369	,785	,437		,000	,000	,000	,004	,790
10	Lakt.	r	,013	,056	-,178	,121	-,064	-,096	-,004	-,083	,653**	1	,197	,178	,716**	-,043
		p	,945	,766	,174	,357	,726	,607	,975	,657	,000		,131	,174	,000	,742
11	Gard.	r	-,006	,096	,053	,125	,134	-,001	-,075	,139	,536**	,197	1	,943**	-,037	,056
		p	,974	,609	,686	,341	,464	,996	,589	,455	,000	,131		,000	,778	,671
12	Candida	r	-,138	-,076	,037	,096	-,449*	-,230	,109	-,198	,487**	,178	,943**	1	-,047	-,016
		p	,460	,684	,781	,466	,010	,214	,431	,286	,000	,174	,000		,722	,902
13	Ureopl.	r	-,096	-,018	-,209	,025	-,170	-,181	-,082	,045	,364**	,716**	-,037	-,047	1	-,036
		p	,609	,922	,109	,852	,352	,329	,556	,811	,004	,000	,778	,722		,785
14	Myc. Hominis	r	,120	,169	,040	,037	,160	-,098	-,064	,121	-,035	-,043	,056	-,016	-,036	1
		p	,520	,363	,763	,782	,381	,601	,647	,515	,790	,742	,671	,902	,785	

*Pearson Korelasyon Analizi testi, P-value <0.05 shows statistical significance

Çalışmaya dahil edilen toplam 60 hastanın 31'inde C/S öyküsü, 25'inde normal vajinal doğum öyküsü vardı ve 4 hasta doğum yapmamıştı. Çalışmadaki

hastaların doğum şeklinin toplam m.o sayısı ve çeşitliliği üzerindeki etkisi Tablo 13'te gösterilmiştir ($p>0.05$).

Tablo 13. Doğum şeklinin m.o sayısı ve çeşitliliği üzerine etkisi

	Doğum Şekli			
Variables	C/S n = 31	NVD n = 25	Doğum yok n = 4	p
Mikroorganizma sayısı	1258925,4 (9936904,3)	1258925,4 (16019750)	91804,092 (4753636,0)	0.267*
Mikroorganizma Çeşitliliği, n (%)				
1 Çeşit	3 (9,7)	5 (20,0)	1 (25,0)	0.646*
2 Çeşit	12 (38,7)	7 (28,0)	1 (25,0)	
3 Çeşit	9 (22,6)	10 (40,0)	2 (50,0)	
4 Çeşit	7 (22,6)	3 (12,0)	0 (0,0)	

* Data are median (IQR), *Kruskal Wallis test, *Ki kare test, P -value <0.05 shows statistical significance.

Tablo 14'de BMI değerlerinin total m.o sayısı ve çeşitliliği üzerinde etkisi incelendi. Toplam 14 hasta obez, 21 hasta fazla kilolu ve 25 hasta normal kilolu olarak tespit edildi. BMI değerlerinin total m.o sayısı ve çeşitliliği üzerinde etkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 14. BMI değerinin m.o sayısı ve çeşitliliği üzerine etkisi

Variables	BMI			p
	normal n = 21	Fazla kilolu n = 25	obez n = 14	
Total mikroorganizma sayısı	251188,64 (8671318,6)	1258925,4 (12432112)	1497631,2 (10597195)	0.815*
Mikroorganizma Çeşitliliği, n (%)				
1 Çeşit	3 (14,3)	3 (12,0)	3 (21,4)	0.341*
2 Çeşit	8 (38,1)	10 (40,0)	2 (14,3)	
3 Çeşit	8 (38,1)	9 (36,0)	4 (28,6)	
4 Çeşit	2 (9,5)	3 (12,0)	5 (35,7)	

* Data are median (IQR), *Kruskal Wallis test, *Ki kare test, *P*-value <0.05 shows statistical significance.

✓ BMI değerleri;

- 15 ve 19.9 kg/m² arası zayıf
- 20 ve 24.9 kg/m² arası normal ağırlıkta
- 25 ve 29.9 kg/m² arası fazla kilolu
- 30 ve 34.9 kg/m² arası obez
- 35 < kg/m² morbid obez

5. TARTIŞMA

Tezimizde; sezaryen sonrası oluşan istmosel kesesinde biriken kanın, inflamasyona neden olan patojen mikroorganizmalar için kaynak oluşturmadığı ve endometriyal mikrobiyotayı değiştirmedeği tespit edildi. Ancak araştırmamızın daha büyük ölçekli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Çünkü bugüne kadar istmosel defektinin endometriyal mikrobiyota üzerine doğrudan etkisini araştıran çalışmalar literatürde kısıtlıdır. Bunun nedeni sezaryen skar defekti olarak bilinen istmoselin kısmen de olsa yeni bir tanım olarak karşımıza çıkması ile açıklanabilir. Tüm dünyada her geçen gün C/S sayıları arttığından (97) hem istmosel hem de istmosele bağlı komplikasyon oranlarında yükselme izlenmekte (40, 46, 98) ve popüleritesi artan bu patoloji hakkındaki veriler değişkenlik göstermektedir. Literatürde istmosel tanımı üzerine konsensus sağlanmamıştır (11, 38-40) ve farklı kaynaklar bu tanım için farklı miyometriyal indentasyon değerleri vermektedir (11, 41). Ayrıca C/S ile doğum yapan kadınların hepsinde bu patolojinin görülmemesinin nedeni de bilinmemektedir. İstmosel defekti bulunan hastaların kliniği genellikle asemptomatik olduğundan (99) hastalığın gerçek prevelansını tespit etmekte güçtür. Tanı ise çoğunlukla rutin kontrollerde veya infertilite nedeniyle kliniğe başvuran hastalarda yapılan muayeneler sonrasında konulmaktadır. Semptomatik hastalar ise adet düzensizliği (ara kanama, mens döneminin uzun sürmesi) ve kronik pelvik ağrı gibi şikayetlerle başvurabilir (61). Buradaki kanama bozukluğunun sebebi istmosel kesesi içinde biriken kandır. Çünkü postmenstrüel dönemde drenaj nedeniyle ara kanama olmaktadır (100, 101). Eğer anormal uterin kanamaya inflamasyon eşlik ederse dismonore ve pelvik ağrı ortaya çıkabilir (102, 103). İstmoselin derinliği ve genişliği ile ilişkili olarak bu semptomlar şiddetlenebilir. Literatürde bu defektin klinik sonuçlarını öngörmek için farklı sınıflandırmalar mevcuttur. Bij de Vaate ve ark.'larının sınıflandırmasında, istmoselin şekli (triangüler, semisirküler, su damlası), derinliği ve hacmi temel alındı(40). Florio ve ark.'nın istmosel sınıflandırması ise, defektin ultrasonografi ölçümlerine göre yapıldı ve 3 dereceye ayrıldı (48). Tezimizde oluşturduğumuz istmoselli hasta grubunun hepsinin grade 1 olarak sınıflandırılması dikkatimizi çekti. Bu durum ise hastaların büyük bir çoğunluğunun miyometriyal girintisinin 2 mm altında olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Dahası, olay örüntüsü göz önüne alındığında, istmosel derinliği azaldıkça hastaların klinik olarak asemptomatik olduğunu düşünmek yanlış olmayacaktır. Fakat literatürde istmosel derinliği ile semptomları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar eksiktir. Sınıflandırma üzerinden tezimizi değerlendirdiğimiz zaman, 3. derece istmosel kesesinde daha fazla kan birikerek enfektif mikroorganizmalar için daha kolay kaynak oluşturabileceği düşünülebilir.

SSD için kabul görmüş bir tanı kılavuzu yoktur. Uterus ön duvarı USG (transabdominal ve transvajinal), HSG, SİS, H/S ve MRG gibi değişik görüntüleme sistemleri ile değerlendirilebilir ve nihayetinde istmosel tanısı konulabilir (104). HSG istmoseli tespit eden ilk yöntemdir fakat bu işlem istmosel kesesinde biriken kan ve mukus nedeniyle defekti net değerlendiremeyebilir ve miyometriyal kalınlığı ölçemez (95, 105). İstmosel tanısındaki diğer bir yöntem olan SİS'in daha sensitif olduğu Osser ve ark.'ları tarafından iddia edilse de (42) sonraki çalışmada bu işlemin endometriyal kavitedeki basıncı arttırdığı ve defektin olduğundan daha büyük saptandığı belirtildi (106). Hem bu gibi nedenlerden hem de düşük maliyetli ve uygulaması kolay olduğundan USG günümüzde istmosel tanısı koymada en sık kullanılan prosedür haline geldi. İstmosel USG'de dehisanstaki kistik lezyonlara kadar farklılık gösterebilir. Dosedla ve ark.'ları çalışmasında TVUSG ile histereskopiye görüntüleme açısından karşılaştırdı ve %100 korelasyon olduğunu saptadı (107). Artık günümüzde uterin skar bütünlüğünün değerlendirilmesinde üç boyutlu (3D) transabdominal ve transvajinal ultrasonlar kullanılmaya başlandı (108, 109). Biz ise çalışmamızda ultrasonik olarak istmosel tanısı koymayı tercih ettik. Çünkü hipotezimiz doğrultusunda SİS veya H/S işleminde verilen sıvının istmosel kesesi içindeki mikroorganizmaları transtubal yolla intraabdominal bölgeye taşıyacağını ve enfeksiyonlara sebep olabileceğini düşündük.

SSD'i medikal veya cerrahi olarak tedavi edilebilir. Hangi hastanın nasıl tedavi edileceği hala tartışma konusudur. Iannone ve ark.'larının daha önceki çalışmasında şuan ki güncel yaklaşım olan sadece semptomatik hastalara tedavi verilmesi gerektiği vurgulandı (51). Asemptomatik hastalara tedavi verilmesi gerek sisteme maliyeti açısından gerek anestezi komplikasyonlarının hastaya getirdiği ekstra yükten dolayı tercih edilmemektedir. Literatür ışığında sezaryen yarasının

iyileşme kusuru olarak bilinen bu komplikasyonun ne gibi klinik tablolara yol açabileceği henüz tam anlamıyla aydınlatılamadı. İşte tezimizi istmosel açısından asemptomatik hasta grubunda oluşturarak bu komplikasyonun kadın genital sistemi için enfektif mikroorganizmalara kaynak oluşturabileceği ve doğal mikrobiyotayı bozabileceği düşüncesiyle oluşturduk. Eğer tezimiz doğrulansaydı hem asemptomatik hastaların tedavi gerekliliği hem de tanı ve tedavi seçeneklerinden biri olan histeroskopik yaklaşımın enfeksiyon açısından daha dikkatli yapılması gerekliliği ortaya çıkacaktı. Böylece literatürdeki birçok çalışma tanı ve tedavi protokolleri açısından tekrar gözden geçirilecekti (61).

Hastalar medikal olarak yüksek doz oral kontraseptif, LNG-RİA ile tedavi edilebilirken cerrahi olarak vajinal, H/S, L/A, L/S ve robot dahil kombine uygulamalar ile tedavi edilebilir (110, 111). Medikal tedavi daha çok dismonore ve kanama bozukluklarının düzeltilmesi için kullanılır (48, 112). Daha önce bu semptomların düzeltilmesi açısından uygulanan LNG-RİA'nın enfeksiyon dahilinde tatbik edildiğinde PID'ye sebebiyet verdiği raporlandı (113). Bu yüzden istmosele sahip hastalara gerek kontrasepsiyon gerek semptomatik tedavi için tatbik edilecek RİA'nın enfeksiyon açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilerek uygulanması gerekir. Günümüzde istmosel tedavisinin büyük bir kısmını histeroskopik cerrahi oluşturmaktadır. Bu tedavi yönteminin sık kullanılmasının sebebini ise minimal invaziv olması, iyi terapötik sonuçlar vermesi ve aynı seansta tanı-tedavi uygulanması şeklinde sıralayabiliriz (16). Histeroskopik istmoplasti, skarın sefalad ve kaudal kenarlarının rezeksiyonu ve istmosel boşluğunun ablasyonu ile gerçekleştirilir (10). Daha sonra kullanılan en sık yöntem ise laparoskopik cerrahidir. Laparoskopik cerrahi, mesane peritonunun düşülerek veziko-vajinal boşluğun diseksiyonu sırasında optimal görüş elde etmek ve mesane yaralanmalarından kaçınmak için iyi bir seçenek olarak kabul edildi (114). Ancak operasyonun uzun sürmesi ve cerrahi deneyim gerektirmesi bu ameliyatın dezavantajları olarak sayıldı (63). Aslında bu tedavilerin seçilmesinde hasta uygunluğu ve istmosel türü de göz önüne alınmaktadır. Histeroskopik cerrahinin seçimi ile ilgili cerrahi yeterlilik stratejisi belirleyen yayınlarda bahsedilen iki ölçüt, rezidü miyometriyum kalınlığı ve uterusun pozisyonudur(115). Yapılan bir çalışmada ise histeroskopik yaklaşım için rezidü miyometriyum kalınlığının asgari

değer olarak 3 mm olması gerektiği bildirildi (116). Tanos ve ark.'ları rezidüel miyometriyum kalınlığının (RKM) 3 mm'nin altında olduğunda, Dİ Spiezo ve ark.'ları ise RKM'si en az 3 mm olan hastalarda postmenstrüel kanama varsa SSD'nin cerrahi olarak düzeltilmesi gerektiğini vurguladı (117, 118). Yine Tanos ve ark.'ları bu çalışmada RKM en az 3 mm ve üzeri ise cerrahi işlemin minimal invaziv seçenek olan histeroskopik yöntemle yapılmasını önerdi. Eğer adet düzensizliği olan hastalarda RKM 3 mm'nin altında ise işlem laparoskopik olarak yapılabilir. Ayrıca bu hastalarda inferilite şikayeti de mevcutsa pelvik anatomiye değerlendirmek için L/S daha mantıklı bir seçenek olarak karşımıza çıkar (33, 119). H/S operasyonunun kısa sürmesi bir avantaj olarak bilinse de, uterus rüptürü, komşu organların yaralanması ve gelecekteki gebeliklerde servikal yetmezlik gibi riskleri de bilinmektedir (10). Daha öncede bahsedildiği gibi bu operasyonda mesane yaralanması ve uterus rüptürü gibi komplikasyonlar açısından rezidü miyometriyum kalınlığı ve uterusun pozisyonu önemlidir. Rezidü miyometriyum kalınlığı 2 mm altında ise, özellikle mesane olmak üzere bu iki komplikasyon riskinin arttığı belirtildi (120). Bu nedenle işlem sırasında dikkatli olunmalıdır (108). Çünkü H/S'ye bağlı enfeksiyonlar nadir olmasına rağmen, istenilmeyen bu gibi durumlarda genito-ürinal traktaki bir enfeksiyon distansiyon mediumu olarak kullanılan sıvı ile komplikasyon bölgesine taşınarak pelvik enfeksiyona ve apseye sebep olabilir. Bu yüzden bu gibi komplikasyonlarda enfeksiyonu tüm vücuda yaymamak ve sepsise kadar giden tabloyu önlemek için preoperatif proflaktik antibiyotik uygulamaları tatbik edilmektedir (121). Bu durum tezimizin temelini oluşturmamızda bize ilham olmuştur. Çünkü eğer istmosel kesesi enfektif mikroorganizmalar için kaynak oluşturuyorsa bu gibi komplikasyonlarda septik tablonun ortaya çıkma ihtimali daha yüksek olacaktır. Literatürde bu durumu ele alan çalışma bulunmamaktadır. Çalışmalar daha çok proflaktik antibiyoterapinin istmoseli önleyeceği yönündedir. Cai ve ark.'ları C/S öncesindeki enfeksiyonların, istmoselin bir habercisi olduğunu kabul etti ve antibiyotiklerin istmosele karşı koruyucu olacağını savundu (122). Ayrıca çoklu doz antibiyotik kullanımının tekli doz antibiyotik kullanımına kıyasla istmosel oluşumunda daha koruyucu etkiye sahip olduğunu gösterdi. Çünkü çalışmada çoklu doz antibiyotik uygulanmasından sonra SSD oluşumunun %47,9'dan %29'a düştüğü görüldü. Yine tek doz sefuroksim uygulanan grupta, tek doz sefradin

uygulanan gruba göre önemli ölçüde istmosel daha düşük bulundu. Huang ve ark. (123)'ı başka raporda 220 hastayı çalışmaya dahil etti ve sefuruksime ek doz azitromisin uygulayarak elektif C/S sonrası istmosel gelişiminin azaldığını vurguladı. Bu sonuçlar, antibiyotiklerin SSD için koruyucu bir faktör olabileceğini kuvvetle göstermektedir. Yinede istmosel oluşumunda antibiyotiklerden çok uterin insizyon ve cerrahi kapatma tekniğinin daha etkili olduğunu savunan birçok çalışma mevcuttur (122, 124, 125).

Başka bir cerrahi tedavi şekli olan L/S'nin etkinliği tartışılmakla birlikte yakın zamanda bu durum Karampelas ve ark.'ları tarafından tekrar gözden geçirildi. Buna göre istmosele sahip 31 hastanın işlem sonrası kronik pelvik ağrı, uterin kanama bozukluğu, sekonder infertilite gibi şikayetlerinde gerileme oldu ve RKM'nin 1.77 mm'den 6.67 mm'ye yükseldiği tespit edildi (126). Etkinliği yüksek olan bu prosedürde defekt eksize edilir ve kalan doku primer olarak onarılır. Bu sırada endometriyal kavitedeki normal flora batın içine yayılabilir. Eğer istmosel kesesinde patojen mikroorganizmalar mevcutsa pelvik enfeksiyonu kolaylaştırabilir ve septik tabloyu hızlandırabilir.

L/S + H/S, endometriozisin araştırılması, adezyoların açılması, uterus retroversiyonunun düzeltilmesi ve uterin nişin lokalizasyonunu belirlemek için kombine bir teknik olarak uygulanabilir (127). Yine başka bir çalışmada istmosel cerrahisinin tedavisi semptomatik ve infertil kadınlarda iyi bir seçenek olarak görüldü. Aynı çalışmada rezidüel miyometriyum kalınlığının <3 mm ise histereskopi kılavuzluğunda laparoskopik tedavinin kombine bir şekilde yapılmasının daha iyi olacağı ortaya konuldu (43). Cardaillac ve ark.'larının çalışmasında istmosele sahip sekonder infertil hastalarda histeroskopi ve laparoskopi sonrasında hastaların gebe kalma oranları araştırıldı (7). Histeroskopik ve laparoskopik tedavi sonrası çocuk sahibi olmak isteyenlerin sırasıyla %46 ila %100'nün ve %37,5 ila %90'nın gebe kaldığı görüldü. Ayrıca yine aynı çalışmada pelvik ağrı ve dismenoresi bulunan hastaların tedavi sonrasındaki durumları araştırıldı. Fertilite ile birlikte, ağrı veya dismenore şikayeti olan kadınların %66 ila %100'ünde belirgin bir iyileşme olduğu fark edildi. Bunlar göz önüne alındığında semptomatik hastaların cerrahi tedavisinin yapılması gerekliliği önem arz eder fakat hangi cerrahi prosedürün en iyi olduğu

bilinmemektedir. Ayrıca cerrahi sonrası uzun dönemde işlemin başarısı, komplikasyonları ve istmoselin nüksü açısından sonuçların nasıl olacağı hakkında net bir bilgi halen yoktur. Bunun yanı sıra eğer istmosel kesesi, enfektif ajanlar için bir kaynak ise hem L/S hem H/S operasyonları öncesinde hastaların bu patoloji açısından değerlendirilerek uygun tedavi sonrası cerrahi işlemlerin yapılması gerekecekti.

İstmosel olarak adlandırılan uterin defekt kısa ve uzun vadede obstetrik ve jinekolojik birçok komplikasyona sebebiyet verebilir. Bu komplikasyonlardan sekonder infertilitenin ve habutüel abortusun detaylı bir şekilde incelenmesi gerektiğini düşünüyoruz. Çünkü istmosel ile infertilite arasındaki ilişki sınırlı sayıdaki prevalans ve vaka kontrol çalışmalarında gösterilmiş patogenetik hipotezlere dayanmaktadır (50, 63). Başta bu ilişki tümünden gelim yöntemiyle histerekopik istmoplasti sonrası doğurganlığın geri kazanıldığı küçük bir klinik araştırmada gösterilmeye çalışıldı (128). Daha sonra istmosel kesesi içinde biriken kanın servikal mukus kalitesini düşürüp sperm geçişini engelleyebileceği ve ardından rahim içinden tekrar geriye doğru akış olabileceği vurgulandı. Ayrıca burada biriken kanda, kronik endometrite bağlı olarak enfeksiyon ortaya çıkabilir ve çoğalabilir. Kronik endometrit ise inflamasyona yol açarak embriyoların implantasyon başarısızlığına neden olabilir (10, 40, 102, 129, 130). Öte yandan literatür taramasında habutüel abort yapan hastaların tüm üro-genital sistem yollarındaki mikrobiyota değişikliği üzerine çalışmalar eksiktir. Bunun sebebinin; çalışma örneklemının zorluğu nedeniyle servikal ve uterin mikrobiyotaya daha az önem verilmesi olduğunu düşünüyoruz. Çünkü birçok çalışma daha kolay örneklem elde edilen vajinal mikrobiyotaya odaklanmıştır (131-133). Bir çalışmada habutüel abort yapan hastaların endometriyal mikrobiyotasının önemli derecede farklı olduğu, bu durumun ise IFN- γ ve IL-6 seviyelerindeki değişiklikler sonucu ortaya çıktığı vurgulandı (134). Tanimura ve ark.'nın bir çalışmasında istmosel kesesindeki sıvının embriyotoksin olabileceği, sitokin döngüsünü bozarak endometriyal reseptiviteyi azaltabileceği ve uterus içinde oluşturduğu mekanik basınçla implantasyonu engelleyebileceği belirtildi (135). Yine yakın tarihli Özel ve ark.'nın çalışmasında istmosel alanında biriken kanın ve mukusun bir apse formasyonu oluşturarak spermin hareketliliğini azalttığı ve servikal kanaldan geçişine engel olduğu ayrıca

buradaki servikal mukusun kronik enflamasyon sonucu infertiliteye sebebiyet verebileceği bildirildi (136). Literatürdeki çalışmalarda; daha önce C/S ile doğum yapmış sekonder infertil hastaların, HSG, SİS veya TVUSG ile değerlendirilmesinde uterin skar defekti insidansının %50'ye ulaştığı belirtildi (45). Yani istmosele sahip bir çok hasta infertilite şikayetiyle bir kadın doğum uzmanına gitmekte ve bu defektin tedavi edilmesi sonucunda başarılı bir şekilde gebeliklerin elde edildiği bilinmektedir(7). Bu çalışmalar göz önüne alındığında SSD'inde biriken kandaki enfektif mikroorganizmaların, endometriyal mikrobiyotayı bozarak kronik inflamasyon sonucu infertiliteye ve habutüel aborta neden olabileceği kabul edilebilir.

Ürogenital sistem mikrobiyotasının karmaşıklığı, kadın sağlığı ve üreme üzerindeki etkisi nedeniyle son yıllarda büyük ilgi görmeye başladı. Rahim boşluğu eskiden steril bir organ olarak kabul edilirdi fakat yeni teknolojilerle birlikte bunun böyle olmadığı doğrulandı (137). Çünkü endometriyumun, vajinal mikrobiyotadan daha az yoğun ve daha fazla çeşitlilikte kendine özgü mikrobiyotasının olduğu gösterildi (13, 14). Vajen ve serviks mikrobiyotasında lactobacilli hakim iken, endometriyum mikrobiyotasında laktobacilli azalır ve acinetobacter, pseudomonas gibi bakterilerde izlenebilir. Üreme sisteminde kaudele (fallopü tüpleri ve dougласa) doğru ilerledikçe lactobacilli oranı dahada azalır fakat genital sistemin bağlantılarından dolayı bu koloni kalıpları birbirleriyle çok güçlü bir etkileşim halindedir. Bu fenomen ise literatürde mikrobiyota sürekliliği olarak adlandırılır (137). Moreno ve ark.'ları ise bu durumun aksine endometriyal mikrobiyotanın vajinadan taşınan bakteriler ile olmadığını ortaya çıkardı. Çünkü araştırmada endometriyumda tespit edilen bazı bakteriler aynı kişinin vajinasında bulunamadı veya bunun tersinde doğru olduğu bildirildi (16). Bu durumda genital sistemin her parçasının kendine özgü bir mikrobiyotasının olduğu düşünülebilir. Ayrıca başka bir çalışmada kronik endometriti olan ve olmayan 130 infertil hasta endometriyal mikrobiyota açısından değerlendirildi (138). Çalışma kronik endometriti olmayan hasta grubunda yine lactobacilli hakimiyetini tespit etti. Bizim çalışmamızda her iki grupta da endometriyal mikrobiyotada Laktobasil türünün baskın ve floranın temel mikroorganizması olduğu gözlemlendi. Sonrasında ise Gardnerella, Candida, Üreoplazma ve Mikoplazma gibi türlerin alınan örneklerde florada saptandığı

bulundu. Sonuçlarımız üro-genital sistemin birbiriyle ilişkili olduğunu göstererek mikrobiyota sürekliliği fenomenini doğruladı.

Kadın ürogenital sistemindeki flora dengesini birçok faktör etkileyebilir. Örneğin, doğum sayısı ve şekli ile endometriyal mikrobiyota arasında bir ilişki vardır (139). Bir çalışmada, çok sayıda doğum yapmış kadınlarda, az sayıda doğum yapmış veya hiç doğum yapmamış kadınlara göre, endometriyal mikrobiyotada daha az *Lactobacillus* ve daha fazla *Gardnerella*, *Prevotella* ve *Mobiluncus* türleri bulundu (140). Yine başka bir çalışmada, doğum sayısı arttıkça, endometriyal mikrobiyotada *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* ve *Staphylococcus* türlerinin azaldığı belirtildi (141). Ayrıca Zhang ve ark.'ları doğum şeklinin endometriyumdaki farklı mikrobiyal topluluk türlerinin prevalansı ile ilişkili olduğunu belirtti (139). Sonraki bir çalışma ise C/S ile doğum yapan kadınların vajinal yolla doğum yapan kadınlara kıyasla endometriyal mikrobiyota çeşitliliğinin ve zenginliğinin daha düşük olduğunu tespit etti (142). Bu çalışmalar, doğum sayısı ve şeklinin endometriyal mikrobiyotadaki dengesizliğe, yani disbiyozise yol açabileceğini göstermektedir. İşte bu mikrobiyal dengenin bozulması enfeksiyon, implantasyon başarısızlığı, infertilite ve erken doğum gibi üreme sonuçları ile ilişkilidir (15, 16). Bu patolojik ilişkiden dolayı endometriyal floradaki bakterilerin bazılarının zararlı olduğu bilinir. Örneğin, *Prevotella* cinsi bakterilerin endometriozis ile ilişkili olduğu gösterildi (143). İstmosel vakalarında birikmiş kan ve sıvı, enfeksiyon ve kronik endometrit ile ilişkili olabilir (63). Bu inflamatuvar süreç hidrosalpinks ve endometriozise benzeyebilir. Yine endometrial mikrobiyota çalışmalarında endometriozisli hastaların adet kanında *Escherichia coli* normalden yüksek seviyelerde belirlendi (144). Bununla birlikte H/S ve L/S sonrası istmoselden alınan örneklerin histopatolojik sonuçlarında; skar defektinde endometriozis olduğunu gösterildi (130, 135). Bu yüzden istmosel kesesinde biriken kan adet kanından ya da endometriozisten kaynaklanabilir. Sonuçta böyle bir mukus veya kan varlığında endometriyal mikrobiyota bozulabilir ve kötü üreme sonuçları ortaya çıkabilir (128, 145).

Kadınlarda BMI'i ve hormonal değişkenlerde, endometriyal mikrobiyotayı etkileyebilir. Örneğin, bir çalışmada obez kadınların endometriyal mikrobiyota çeşitliliğinin ve zenginliğinin zayıf kadınlara göre daha düşük olduğu bulundu. Bu durum tam olarak anlaşılamamasına rağmen hormonal faktörlerle ilişkilendirildi.

Çünkü obezite östrojen, progesteron, androjenler ve insülin seviyelerini değiştirebilir, bu da endometriyal ortamı ve mikroorganizmaların büyümesini etkileyebilir (146, 147). Ayrıca endometriyal mikrobiyota adet döngüsü boyunca değişebilir ve farklı evrelerde farklı bakteri toplulukları baskın olabilir. Lactobasiller proliferatif fazda daha bol bulunurken, Gardnerella ve Prevotella sekretuar fazda daha yaygındır (148). Bu değişiklikler muhtemelen endometriyal ortamı ve bağışıklık sistemini etkileyen östrojen ve progesteron dalgalanmalarından kaynaklanmaktadır. BMI ve hormonal değişkenlerin endometriyal mikrobiyotayla olan karmaşık ilişkisi endometriyal patoloji (endometriozis, endometriyal hiperplazi ve endometriyal kanser vb.) riskini ortaya çıkarabilir. Bir çalışma endometriyal mikrobiyotanın, konakçı bağışıklık, endokrin, metabolik ve epigenetik sistemini etkileyerek endometriyal kanserin gelişimine ve ilerlemesine yol açabileceğini gösterdi (149). Fusobacterium nucleatum gibi bazı bakteriler inflamasyonu, anjiyogenezi ve kanser hücrelerinin istilasını teşvik edebilir. Laktobasil gibi bazı bakteriler laktik asit üretebilir, bu da pH'ı düşürerek patojenlerin ve kanser hücrelerinin büyümesini engelleyebilir. E. coli gibi bazı bakterilerde, endometriyal hücrelerde DNA hasarına ve mutasyonlara neden olabilen genotoksinler üretebilir(150). Endometriyal flora ile disbiyozise neden olan faktörler arasındaki ilişki hala tam aydınlatılmış bir konu değildir. Önceki çalışmalar iyi huylu neoplazmları olan kadınların vajinal ve uterin mikrobiyotasının bozuk olduğunu tespit etti (78, 151-153). Buna karşın, Kunaseth ve ark.'ları bakteriyel vajinosisi olan hastalarda çoklu uterin kanser gelişme riskinin olduğunu bildirdi (154). Uterusdaki bu patolojik süreçler, mikrobiyotadaki dengesiz mikroorganizma konsantrasyonu ve enfektif şuşların varlığında ortaya çıkabilir (155-157). İşte bu karmaşık sistemde uterusda oluşan istmosel defektinin içindeki sıvı düşünüldüğünde, endometriyal mikrobiyotanın patojen mikroorganizmalardan etkilenmesi muhtemeldir. Çalışmamız hipotezimizi doğrulama da kadın genital sistem mikrobiyotası tam olarak anlaşılmamıştır ve istmosel defektinin bu florayı nasıl etkilediği henüz detaylı olarak sorgulanmamıştır. Bu nedenle literatürde eksik olan bu önemli konunun daha ayrıntılı araştırılması gerektiğine inanıyoruz. Bu konuyla ilgili Sezer ve ark.'nın yakın tarihli yaptığı çalışmada istmoselin endometriyal mikrobiyotayı etkilediği vurgulandı (158). Bu çalışmada istmosel açısından semptomatik hastaların histeroskopik tedavi öncesi ve sonrası endometriyal

mikrobiyotası karşılaştırıldı. Çalışmada cerrahi sonrası endometriyumdaki patojen mikroorganizmaların azaldığı ve laktobasillerin ise florada arttığı tespit edildi. Bu çalışma hipotezimizi destekler niteliktedir fakat çalışmadaki hastaların enfeksiyon açısından durumu bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda ise istmosel açısından asemptomatik hastalar değerlendirildi. Çalışmada istmoseli olan ve olmayan hasta grupları arasında endometriyal mikrobiyota açısından farklılık izlenmedi. Bununla birlikte, dismonore ve pelvik ağrının istmosel kesesinde biriken kanda enfeksiyon varlığında ortaya çıktığı göz önüne alındığında, semptomatik istmosel defektinin endometriyal mikrobiyotayı etkileyebileceği düşünülebilir.

Sonuçta yapılan çalışmalarda istmosel alanın cerrahi olarak onarılmasının gebelik oranlarını yükselttiği gözlenirse de bu tedavisinin anatomik olarak mı yoksa mikrobiyal olarak mı fayda sağladığı bilinmemektedir. Yaptığımız tezde istmosel kesesinin bir kaynak olarak özellikle endometriyal mikrobiyotayı bozduğunu ileri sürmekteyiz. Bu yüzden çalışmamızı infertilite tedavisi gören hastalarda istmosel alanının mikrobiyotayı bozması ve sekonder infertiliteye yol açması, bu kaynağın eğer mikrobiyotayı bozuyor ise özellikle histeroskopik tedavilerde verilen sıvı ile birlikte tubalardan pelvik bölgeye geçerek enfeksiyonlara ve apselere yol açabileceği kanısıyla oluşturduk. Bu durum özellikle istmoselin tanı ve tedavisinde izlenecek adımların daha dikkatli atılmasına veya uygulanacak yöntemlerin değişmesine yol açacaktı. Daha önceden yapılan bazı çalışmalarda istmosel ile mikrobiyota arasındaki ilişki baz alınsa da homojen gruplar oluşturularak bu kadar net ve direkt bir ilişkinin ortaya konulduğu başka çalışma bulunmamaktadır. Bu durum çalışmamızın güçlü yanını gösterirken örneklem büyüklüğünün küçük olması ise en büyük kısıtlılığıdır. Bir diğer önemli nokta ise istmoseli olan tüm hastaların bu patoloji açısından evre 1 olarak sınıflandırılmasıdır. Bundan ötürü toplam bakteri yüküne ilişkin karşılaştırmalı istatistik, sınıflandırmaya dayalı olarak yapılamamıştır.

6. SONUÇ

İstmosel hattında biriken kanın endometriyal florayı bozup enfeksiyona yol açabilecek mikroorganizmalar için kaynak oluşturacağı hipotezi test edildi. İstmosel defektine sahip olan ve olmayan hasta grupları femoflor testi ile HPV de dahil olmak üzere 13 farklı mikroorganizma yönünden incelendi. Bu iki grup arasında endometriyal mikrobiyota bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Endometriyal mikrobiyotada, vajenin normal florasında hakim olan laktobasillerin baskın olduğu bulundu. Ayrıca bu mikrobiyotada Laktobasiller dışında Gardnerella, Mikoplazma, Üreaplasma, Kandida ve HPV gibi patojen mikroorganizmaların mevcudiyeti de önceki çalışmaları doğruladı.

Çalışmamızda, istmosel hattında biriken kanın endometriyum florasını bozmadığı ve enfeksiyona yol açabilecek mikroorganizmalar için kaynak oluşturmadığı belirlendi.

Günümüzde sezaryen oranlarının tüm dünyada yükselmesi ve jinekologların istmosel tanımına aşina olması nedeniyle bu patoloji sıklıkla karşımıza çıkmakta, klinik ve komplikasyonları açısından daha önemli bir toplum sağlığı sorunu haline gelmektedir. İstmosel defekti ile endometriyal mikrobiyota arasındaki ilişki ise karmaşık ve çok faktörlüdür. Bu ilişkinin nedensel rolünü ve mekanizmalarını aydınlatmak, ayrıca endometriyal mikrobiyotayı jinekolojik ve obstetrik patolojiler için önleyici veya tedavi edici bir strateji haline getirmek amacıyla daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Poidevin L. The value of hystero-graphy in the prediction of cesarean section wound defects. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1961;81(1):67-71.
2. Organization WH. WHO statement on caesarean section rates. World Health Organization, 2015.
3. Dominguez J, Pacheco LA, Moratalla E, Carugno J, Carrera M, Perez-Milan F, et al. Diagnosis and management of isthmocele: a SWOT analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2023.
4. Ash A, Smith A, Maxwell D. Caesarean scar pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2007;114(3):253-63.
5. Vervoort A, Uittenbogaard L, Hehenkamp W, Brölmann H, Mol B, Huirne J. Why do niches develop in Caesarean uterine scars? Hypotheses on the aetiology of niche development. *Human Reproduction*. 2015;30(12):2695-702.
6. Kido A, Togashi K. Uterine anatomy and function on cine magnetic resonance imaging. *Reproductive medicine and biology*. 2016;15:191-9.
7. Cardaillac C, Salmon C, Vaucel E, Gueudry P, Lavoue V, Nyangoh Timoh K, et al. Robot-assisted laparoscopy repair of uterine isthmocele: A two-center observational study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2023;160(1):244-8.
8. Loos MJ, Scheltinga MR, Mulders LG, Roumen RM. The Pfannenstiel incision as a source of chronic pain. *Obstetrics & Gynecology*. 2008;111(4):839-46.
9. Muzii L, Domenici L, Lecce F, Di Felicianantonio M, Frantellizzi R, Marchetti C, et al. Clinical outcomes after resectoscopic treatment of cesarean-induced isthmocele: a prospective case-control study. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2017;21(15).
10. Florio P, Filippeschi M, Moncini I, Marra E, Franchini M, Gubbini G. Hysteroscopic treatment of the cesarean-induced isthmocele in restoring infertility. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2012;24(3):180-6.
11. Jordans I, De Leeuw R, Stegwee S, Amso N, Barri-Soldevila P, Van Den Bosch T, et al. Sonographic examination of uterine niche in non-pregnant women: a modified Delphi procedure. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2019;53(1):107-15.
12. Bujold E, Goyet M, Marcoux S, Brassard N, Cormier B, Hamilton E, et al. The role of uterine closure in the risk of uterine rupture. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;116(1):43-50.
13. García-Velasco JA, Budding D, Campe H, Malfertheiner SF, Hamamah S, Santjohanser C, et al. The reproductive microbiome—clinical practice recommendations for fertility specialists. *Reproductive biomedicine online*. 2020;41(3):443-53.
14. Moreno I, Franasiak JM. Endometrial microbiota—new player in town. *Fertility and sterility*. 2017;108(1):32-9.
15. The integrative human microbiome project. *Nature*. 2019;569(7758):641-8.
16. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;215(6):684-703.
17. Gabert HA, Bey M. History and development of cesarean operation. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 1988;15(4):591-605.
18. Nagy S. Changing trends and indications for cesarean section in the last few decades. *Orvosi Hetilap*. 2014;155(29):1140-6.
19. Smith GC, Wood AM, Pell JP, Dobbie R. First cesarean birth and subsequent fertility. *Fertility and sterility*. 2006;85(1):90-5.

20. Polidano C, Zhu A, Bornstein JC. The relation between cesarean birth and child cognitive development. *Scientific reports*. 2017;7(1):11483.
21. Sewell JE. Cesarean section—a brief history. A brochure to accompany an exhibition on the history of cesarean section at the National Library of Medicine. 1993;30.
22. Lurie S, Glezerman M. The history of cesarean technique. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;189(6):1803-6.
23. Gamble J, Creedy DK, McCourt C, Weaver J, Beake S. A critique of the literature on women's request for cesarean section. *Birth*. 2007;34(4):331-40.
24. Alkon-Meadows T, Luna-Rojas M, Hernández-Nieto C, Sandler B. Istmocele: una revisión sistemática de la literatura. *Ginecología y obstetricia de México*. 2019;87(12):820-31.
25. Powell JL. Anecdotes on appendicitis: Charles McBurney, MD (1845–1913). *Urogynecology*. 2001;7(1):39-41.
26. Antila RM, Mäenpää JU, Huhtala HS, Tomás EI, Staff SM. Association of cesarean scar defect with abnormal uterine bleeding: the results of a prospective study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;244:134-40.
27. Deneux-Tharaux C, Carmona E, Bouvier-Colle M-H, Bréart G. Postpartum maternal mortality and cesarean delivery. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;108(3 Part 1):541-8.
28. Betrán AP, Torloni MR, Zhang J-J, Gülmezoglu A, Aleem H, Althabe F, et al. WHO statement on caesarean section rates. *Bjog*. 2016;123(5):667.
29. Kisielinski K, Conze J, Murken A, Lenzen N, Klinge U, Schumpelick V. The Pfannenstiel or so called “bikini cut”: still effective more than 100 years after first description. *Hernia*. 2004;8:177-81.
30. Varathan N, Rotigliano N, Nocera F, Tampakis A, Füglistaler I, von Flüe M, et al. Left lower transverse incision versus Pfannenstiel-Kerr incision for specimen extraction in laparoscopic sigmoidectomy: a match pair analysis. *International journal of colorectal disease*. 2020;35:233-8.
31. Ceci O, Cantatore C, Scioscia M, Nardelli C, Ravi M, Vimercati A, et al. Ultrasonographic and hysteroscopic outcomes of uterine scar healing after cesarean section: comparison of two types of single-layer suture. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2012;38(11):1302-7.
32. Vogel JP, Betrán AP, Vindevoghel N, Souza JP, Torloni MR, Zhang J, et al. Use of the Robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicountry surveys. *The Lancet Global Health*. 2015;3(5):e260-e70.
33. Kremer TG, Ghiorzi IB, Dibi RP. Isthmocele: an overview of diagnosis and treatment. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2019;65:714-21.
34. Stegwee S, Jordans I, Van der Voet L, van de Ven P, Ket J, Lambalk C, et al. Uterine caesarean closure techniques affect ultrasound findings and maternal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2018;125(9):1097-108.
35. Nagy S, Papp Z. Global approach of the cesarean section rates. *J Perinat Med*. 2020;49(1):1-4.
36. Morris H. Surgical pathology of the lower uterine segment caesarean section scar: is the scar a source of clinical symptoms? *International journal of gynecological pathology*. 1995;14(1):16-20.
37. Morris H. Cesarean scar syndrome. *South African Medical Journal= Suid-afrikaanse Tydskrif vir Geneeskunde*. 1996;86(12):1558-.
38. Tower AM, Frishman GN. Cesarean scar defects: an underrecognized cause of abnormal uterine bleeding and other gynecologic complications. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2013;20(5):562-72.

39. Yazicioglu F, Gökdogan A, Kelekci S, Aygün M, Savan K. Incomplete healing of the uterine incision after caesarean section: is it preventable? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2006;124(1):32-6.
40. Bij de Vaate A, Van der Voet L, Naji O, Witmer M, Veersema S, Brölmann H, et al. Prevalence, potential risk factors for development and symptoms related to the presence of uterine niches following Cesarean section: systematic review. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2014;43(4):372-82.
41. Bij de Vaate A, Brölmann H, Van Der Voet L, Van Der Slikke J, Veersema S, Huirne J. Ultrasound evaluation of the Cesarean scar: relation between a niche and postmenstrual spotting. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2011;37(1):93-9.
42. Vikhareva Osser O, Jokubkiene L, Valentin L. Cesarean section scar defects: agreement between transvaginal sonographic findings with and without saline contrast enhancement. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010;35(1):75-83.
43. Kulshrestha V, Agarwal N, Kachhawa G. Post-caesarean niche (isthmocele) in uterine scar: an update. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2020;70:440-6.
44. Pan H, Zeng M, Xu T, Li D, Mol BW, Sun J, et al. The prevalence and risk predictors of cesarean scar defect at 6 weeks postpartum in Shanghai, China: A prospective cohort study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2019;98(4):413-22.
45. Hudic I, Bujold E, Fatusic Z, Roberge S, Mandzic A, Fatusic J. Risk of uterine rupture following locked vs unlocked single-layer closure. *Medical Archives*. 2012;66(6):412.
46. Vikhareva Osser O, Jokubkiene L, Valentin L. High prevalence of defects in Cesarean section scars at transvaginal ultrasound examination. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009;34(1):90-7.
47. Tsuji S, Kimura F, Yamanaka A, Hanada T, Hirata K, Takebayashi A, et al. Impact of hysteroscopic surgery for isthmocele associated with cesarean scar syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2018;44(1):43-8.
48. Florio P, Gubbini G, Marra E, Dores D, Nascetti D, Bruni L, et al. A retrospective case–control study comparing hysteroscopic resection versus hormonal modulation in treating menstrual disorders due to isthmocele. *Gynecological Endocrinology*. 2011;27(6):434-8.
49. Osser OV, Valentine L. Risk factors for incomplete healing of the uterine incision after caesarean section. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2010;65(11):692.
50. Calzolari S, Sisti G, Pavone D, Ciocia E, Bianchini N, Cozzolino M. Prevalence of infertility among patients with isthmocele and fertility outcome after isthmocele surgical treatment: a retrospective study. *Ochsner Journal*. 2019;19(3):204-9.
51. Iannone P, Nencini G, Bonaccorsi G, Martinello R, Pontrelli G, Scioscia M, et al. Isthmocele: from risk factors to management. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2019;41:44-52.
52. Bennich G, Rudnicki M, Wilken-Jensen C, Lousen T, Lassen P, Wøjdemann K. Impact of adding a second layer to a single unlocked closure of a Cesarean uterine incision: randomized controlled trial. *Wiley Online Library*; 2016.
53. Antila R. Cesarean Scar Defect: Prevalence, Risk Factors and Clinical Outcome. 2020.
54. Awonuga AO, Fletcher NM, Saed GM, Diamond MP. Postoperative adhesion development following cesarean and open intra-abdominal gynecological operations: a review. *Reproductive Sciences*. 2011;18(12):1166-85.
55. Di Spiezio Sardo A, Saccone G, McCurdy R, Bujold E, Bifulco G, Berghella V. Risk of Cesarean scar defect following single-vs double-layer uterine closure: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017;50(5):578-83.

56. Marchand GJ, Masoud A, King A, Ruther S, Brazil G, Ulibarri H, et al. Effect of single-and double-layer cesarean section closure on residual myometrial thickness and isthmocoele-a systematic review and meta-analysis. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;18(4):322.
57. Roberge S, Chaillet N, Boutin A, Moore L, Jastrow N, Brassard N, et al. Single-versus double-layer closure of the hysterotomy incision during cesarean delivery and risk of uterine rupture. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2011;115(1):5-10.
58. Ofili-Yebovi D, Ben-Nagi J, Sawyer E, Yazbek J, Lee C, Gonzalez J, et al. Deficient lower-segment Cesarean section scars: prevalence and risk factors. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(1):72-7.
59. Bij de Vaate AJ, van der Voet LF, Naji O, Witmer M, Veersema S, Brolmann HA, et al. Prevalence, potential risk factors for development and symptoms related to the presence of uterine niches following Cesarean section: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(4):372-82.
60. Futyma K, Gałczyński K, Romanek K, Filipczak A, Rechberger T. When and how should we treat cesarean scar defect—isthmocoele? *Ginekologia Polska*. 2016;87(9):664-8.
61. Vitale SG, Ludwin A, Vilos GA, Török P, Tesarik J, Vitagliano A, et al. From hysteroscopy to laparoendoscopic surgery: what is the best surgical approach for symptomatic isthmocoele? A systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020;301:33-52.
62. Cai M, Pan X, Xia W, Liang X, Yang X. Intra-cavitary fluid resulted from caesarean section but not isthmocoele compromised clinical pregnancy after IVF/ICSI treatment. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2022;306(1):229-37.
63. Gurbuz AS, Gode F, Ozcimen N. Non-invasive isthmocoele treatment: a new therapeutic option during assisted reproductive technology cycles? *Journal of clinical medicine research*. 2020;12(5):307.
64. Nazik H, Nazik E. A new problem arising after cesarean, cesarean scar defect (Isthmocoele) a case report. *Obstet Gynecol Int J*. 2017;7(5):00264.
65. DEMİRTAŞ GS. Sezaryen Doğum Sekeli; İstmosel. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2022;23(1):119-24.
66. Park I, Kim M, Lee H, Gen Y, Kim M. Risk factors for Korean women to develop an isthmocoele after a cesarean section. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018;18(1):1-9.
67. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Springer*; 2015. p. 1-3.
68. Hooks KB, O'Malley MA. Dysbiosis and its discontents. *MBio*. 2017;8(5):10.1128/mbio.01492-17.
69. Geva-Zatorsky N, Sefik E, Kua L, Pasman L, Tan TG, Ortiz-Lopez A, et al. Mining the human gut microbiota for immunomodulatory organisms. *Cell*. 2017;168(5):928-43. e11.
70. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(26):11971-5.
71. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(supplement_1):4680-7.
72. García-Velasco JA, Menabrito M, Catalán IB. What fertility specialists should know about the vaginal microbiome: a review. *Reproductive biomedicine online*. 2017;35(1):103-12.
73. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS biology*. 2013;11(8):e1001631.

74. Viniker D. Hypothesis on the role of sub-clinical bacteria of the endometrium (bacteria endometrialis) in gynaecological and obstetric enigmas. *Human Reproduction Update*. 1999;5(4):373-85.
75. Bhattacharya K, Dutta S, Sengupta P, Bagchi S. Reproductive tract microbiome and therapeutics of infertility. *Middle East Fertility Society Journal*. 2023;28(1):1-14.
76. Korczynska L, Zeber-Lubecka N, Zgliczynska M, Zarychta E, Zareba K, Wojtyla C, et al. The role of microbiota in the pathophysiology of uterine fibroids—a systematic review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023;13:1177366.
77. Riganelli L, Iebba V, Piccioni M, Illuminati I, Bonfiglio G, Neroni B, et al. Structural variations of vaginal and endometrial microbiota: hints on female infertility. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10:350.
78. Moreno I, Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. *Fertility and Sterility*. 2018;110(3):337-43.
79. Saraf VS, Sheikh SA, Ahmad A, Gillevet PM, Bokhari H, Javed S. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. *Archives of microbiology*. 2021;203:3793-802.
80. Ranjan R, Sharma A, Mehta G. Evaluation of WHO diagnostic algorithm for reproductive tract infections among married women. *Indian journal of community medicine*. 2003;28(2):81.
81. Paladine HL, Desai UA. Vaginitis: diagnosis and treatment. *American family physician*. 2018;97(5):321-9.
82. Bengi AM, Mevsim V, Yıldırım E. Syndromic approach to vulvovaginal candidiasis. *Turkish Journal of Family Practice*. 2014;18(4):175-88.
83. Marrazzo JM, Martin DH. Management of women with cervicitis. *Clinical infectious diseases*. 2007;44(Supplement_3):S102-S10.
84. Shinde V, Bawaskar R. Homoeopathy in cervicitis: A review.
85. Carneiro FP, Darós AC, Darós ACM, de Castro TMML, de Vasconcelos Carneiro M, Fidelis CR, et al. Cervical cytology of samples with *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, and *Neisseria gonorrhoeae* detected by multiplex PCR. *Biomed Research International*. 2020;2020.
86. Vandenberg PA. Lactic acid bacteria, their metabolic products and interference with microbial growth. *FEMS Microbiology Reviews*. 1993;12(1-3):221-37.
87. Boris S, Barbés C. Role played by lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens. *Microbes and infection*. 2000;2(5):543-6.
88. Brihmer C, Kallings I, Nord C-E, Brundin J. Salpingitis; aspects of diagnosis and etiology: a 4-year study from a Swedish capital hospital. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1987;24(3):211-20.
89. Soper DE. Pelvic inflammatory disease. *Infectious Disease Clinics of North America*. 1994;8(4):821-40.
90. Holmes KK, Eschenbach DA, Knapp JS. Salpingitis: overview of etiology and epidemiology. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1980;138(7):893-900.
91. Wiesenfeld HC, Sweet RL, Ness RB, Krohn MA, Amortegui AJ, Hillier SL. Comparison of acute and subclinical pelvic inflammatory disease. *Sexually transmitted diseases*. 2005:400-5.
92. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports*. 2015;64(RR-03):1.
93. Dymock D, Weightman A, Scully C, Wade W. Molecular analysis of microflora associated with dentoalveolar abscesses. *Journal of Clinical Microbiology*. 1996;34(3):537-42.
94. Schloss PD. The effects of alignment quality, distance calculation method, sequence filtering, and region on the analysis of 16S rRNA gene-based studies. *PLoS computational biology*. 2010;6(7):e1000844.

95. Sipahi S, Sasaki K, Miller CE. The minimally invasive approach to the symptomatic isthmocele—what does the literature say? A step-by-step primer on laparoscopic isthmocele—excision and repair. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2017;29(4):257-65.
96. KÖROĞLU M. Mikrobiyota çalışmalarında örnek alımı ve DNA izolasyonu. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*. 2017;1:50-5.
97. Menacker F, Declercq E, Macdorman MF, editors. *Cesarean delivery: background, trends, and epidemiology*. Seminars in perinatology; 2006: Elsevier.
98. Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY, Barros AJ, Barros FC, Juan L, et al. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *The Lancet*. 2018;392(10155):1341-8.
99. KARLI P, Şahin B, Fadıl K. The incidence of isthmocele may be higher than reported. *Journal of Surgery and Medicine*. 2018;2(3):283-7.
100. Hayakawa H, Itakura A, Mitsui T, Okada M, Suzuki M, Tamakoshi K, et al. Methods for myometrium closure and other factors impacting effects on cesarean section scars of the uterine segment detected by the ultrasonography. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2006;85(4):429-34.
101. Sisti G, Nasioudis D, Kanninen T, Sorbi F, Fambrini M. Risk factors for development of isthmocele following cesarean section. *Minerva Ginecologica*. 2015;67(4):301-6.
102. Fabres C, Aviles G, De La Jara C, Escalona J, Muñoz JF, Mackenna A, et al. The cesarean delivery scar pouch: clinical implications and diagnostic correlation between transvaginal sonography and hysteroscopy. *Journal of ultrasound in medicine*. 2003;22(7):695-700.
103. Wang CB, Chiu WWC, Lee CY, Sun YL, Lin YH, Tseng CJ. Cesarean scar defect: correlation between Cesarean section number, defect size, clinical symptoms and uterine position. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009;34(1):85-9.
104. Ahn J-W, Lee S-J, Kwon Y-S. Impact of uterine closure on residual myometrial thickness after cesarean: a randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2017;216(1):81-2.
105. Dawood AS, Elgergawy A, Elhalwagy A, Ataallah WM, Elbohoty SB, Elshwaikh SL, et al. The impact of mechanical cervical dilatation during elective cesarean section on postpartum scar integrity: a randomized double-blind clinical trial. *International Journal of Women's Health*. 2019:23-9.
106. Naji O, Abdallah Y, Bij De Vaate A, Smith A, Pexsters A, Stalder C, et al. Standardized approach for imaging and measuring Cesarean section scars using ultrasonography. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2012;39(3):252-9.
107. Dosedla E, Kvasnička T, Calda P. Ultrasonography of the uterus within 6 weeks following Cesarean section. *Open Medicine*. 2012;7(2):235-40.
108. Martins W, Barra D, Gallarreta F, Nastri C, Filho F. Lower uterine segment thickness measurement in pregnant women with previous Cesarean section: reliability analysis using two-and three-dimensional transabdominal and transvaginal ultrasound. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009;33(3):301-6.
109. Jastrow N, Antonelli E, Robyr R, Irion O, Boulvain M. Inter-and intraobserver variability in sonographic measurement of the lower uterine segment after a previous Cesarean section. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2006;27(4):420-4.
110. He X, Yan L, He C, Zhu C, Mol BW, Zhang J, et al. The effect of a hysteroscopic niche resection compared with Levonorgestrel-releasing intrauterine device on postmenstrual spotting in patients with a symptomatic niche in the uterine cesarean scar: A prospective cohort study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021;265:66-73.

111. Krentel H, Lauterbach L-K, Mavrogiannis G, De Wilde RL. Laparoscopic Fluorescence Guided Detection of Uterine Niche—The Next Step in Surgical Diagnosis and Treatment. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(9):2657.
112. Tahara M, Shimizu T, Shimoura H. Preliminary report of treatment with oral contraceptive pills for intermenstrual vaginal bleeding secondary to a cesarean section scar. *Fertility and sterility*. 2006;86(2):477-9.
113. Alencar GP, Almeida RC, Banzatto S. Analysis on the main complications in LARCS users in primary care. Seven Editora. 2023.
114. Donnez O, Donnez J, Orellana R, Dolmans M-M. Gynecological and obstetrical outcomes after laparoscopic repair of a cesarean scar defect in a series of 38 women. *Fertility and sterility*. 2017;107(1):289-96. e2.
115. Laborde CB, Olmedo C, Pison R, Boutmy M, Laufer J, Sotero G. Manejo terapéutico del embarazo en istmocele. A propósito de un caso clínico. *Archivos de Ginecología y Obstetricia*. 2019;57(3):175-82.
116. Derchi LE, Serafini G, Gandolfo N, Gandolfo NG, Martinoli C. Ultrasound in gynecology. *European radiology*. 2001;11:2137-55.
117. Tanos V, Toney ZA. Uterine scar rupture-Prediction, prevention, diagnosis, and management. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2019;59:115-31.
118. Sardo ADS, Zizolfi B, Calagna G, Giampaolino P, Paoletta F, Bifulco G. Hysteroscopic isthmoplasty: step-by-step technique. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2018;25(2):338-9.
119. Pomorski M, Fuchs T, Rosner-Tenerowicz A, Zimmer M. Standardized ultrasonographic approach for the assessment of risk factors of incomplete healing of the cesarean section scar in the uterus. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;205:141-5.
120. Chang Y, Tsai EM, Long CY, Lee CL, Kay N. Resectoscopic treatment combined with sonohysterographic evaluation of women with postmenstrual bleeding as a result of previous cesarean delivery scar defects. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;200(4):370. e1-. e4.
121. Gregoriou O, Bakas P, Grigoriadis C, Creatsa M, Sofoudis C, Creatsas G. Antibiotic prophylaxis in diagnostic hysteroscopy: is it necessary or not? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2012;163(2):190-2.
122. Cai Y, Pan H, Zhang J, Cheng W, Shi Y, Zeng M, et al. Efficacy of adjunctive azithromycin versus single-dose cephalosporin prophylaxis for caesarean scar defect: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ open*. 2020;10(1):e032379.
123. Huang D, Chen S, Cai Y, Shi L, Shi Y, Zeng M, et al. Adjunctive azithromycin prophylaxis protects women from uterine cesarean scar defect: A randomized controlled trial. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2022;101(8):889-900.
124. Dosedla E, Calda P. Can the final sonographic assessment of the cesarean section scar be predicted 6 weeks after the operation? *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;55(5):718-20.
125. Roberge S, Demers S, Berghella V, Chaillet N, Moore L, Bujold E. Impact of single-vs double-layer closure on adverse outcomes and uterine scar defect: a systematic review and metaanalysis. *American journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014;211(5):453-60.
126. Karampelas S, Salem Wehbe G, de Landsheere L, Badr DA, Tebache L, Nisolle M. Laparoscopic Isthmocele Repair: Efficacy and Benefits before and after Subsequent Cesarean Section. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(24):5785.
127. Brown K, Tkacz Z. Hysteroscopic and laparoscopic management of caesarean scar (niche) defects in symptomatic patients. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018;38(5):730-.

128. Gubbini G, Centini G, Nascetti D, Marra E, Moncini I, Bruni L, et al. Surgical hysteroscopic treatment of cesarean-induced isthmocele in restoring fertility: prospective study. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2011;18(2):234-7.
129. Gurol-Urganci I, Bou-Antoun S, Lim C, Cromwell D, Mahmood T, Templeton A, et al. Impact of Caesarean section on subsequent fertility: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2013;28(7):1943-52.
130. Fabres C, Arriagada P, Fernández C, MacKenna A, Zegers F, Fernández E. Surgical treatment and follow-up of women with intermenstrual bleeding due to cesarean section scar defect. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2005;12(1):25-8.
131. Nosenko O, Golovatyuk K. Complex treatment of vaginal dysbiosis in women with recurrent miscarriage in assisted reproductive treatment (ART). *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(6):561-70.
132. Fan T, Zhong X-M, Wei X-C, Miao Z-L, Luo S-Y, Cheng H, et al. The alteration and potential relationship of vaginal microbiota and chemokines for unexplained recurrent spontaneous abortion. *Medicine*. 2020;99(51).
133. Günther V, Allahqoli L, Watrowski R, Maass N, Ackermann J, von Otte S, et al. Vaginal microbiome in reproductive medicine. *Diagnostics*. 2022;12(8):1948.
134. Liu F-T, Yang S, Yang Z, Zhou P, Peng T, Yin J, et al. An Altered Microbiota in the Lower and Upper Female Reproductive Tract of Women with Recurrent Spontaneous Abortion. *Microbiology Spectrum*. 2022;10(3):e00462-22.
135. Tanimura S, Funamoto H, Hosono T, Shitano Y, Nakashima M, Ametani Y, et al. New diagnostic criteria and operative strategy for cesarean scar syndrome: Endoscopic repair for secondary infertility caused by cesarean scar defect. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2015;41(9):1363-9.
136. ÖZEL MK, turan ÇETİN M. Surgical Treatment Options for Female Infertility. *Duzce Medical Journal*. 2022;24(Special Issue):68-77.
137. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nature communications*. 2017;8(1):875.
138. Liu Y, Ko EY-L, Wong KK-W, Chen X, Cheung W-C, Law TS-M, et al. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method. *Fertility and sterility*. 2019;112(4):707-17. e1.
139. Zhang C, Li L, Jin B, Xu X, Zuo X, Li Y, et al. The effects of delivery mode on the gut microbiota and health: state of art. *Frontiers in Microbiology*. 2021;12:724449.
140. Toson B, Simon C, Moreno I. The endometrial microbiome and its impact on human conception. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(1):485.
141. Kaluanga Bwanga P, Tremblay-Lemoine P-L, Timmermans M, Ravet S, Munaut C, Nisolle M, et al. The endometrial microbiota: challenges and prospects. *Medicina*. 2023;59(9):1540.
142. Wang W, Feng D, Ling B. *Biologia Futura*: endometrial microbiome affects endometrial receptivity from the perspective of the endometrial immune microenvironment. *Biologia Futura*. 2022;73(3):291-300.
143. Özten Dere G. Açıklanamayan İnfertilite Hastalarının Endometriyal Mikrobiyota Sonuçları ile Fertil Hastaların Endometriyal Mikrobiyota Sonuçlarının 16s Rrna Sequencing Yöntemi ile Karşılaştırılması. 2019.
144. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Yamaguchi N, Katamine S, Matsuyama T, et al. *Escherichia coli* contamination of menstrual blood and effect of bacterial endotoxin on endometriosis. *Fertility and sterility*. 2010;94(7):2860-3. e3.
145. Gubbini G, Casadio P, Marra E. Resectoscopic correction of the “isthmocele” in women with postmenstrual abnormal uterine bleeding and secondary infertility. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2008;15(2):172-5.

146. Hawkins GM, McCoy AN, Sun W, Keku T, Zhou C, Brewster WR, et al. Abstract B29: Impact of obesity on the uterine microbiome in pre-and postmenopausal mice with endometrial cancer. *Cancer Research*. 2020;80(8_Supplement):B29-B.
147. Qin R, Tian G, Liu J, Cao L. The gut microbiota and endometriosis: From pathogenesis to diagnosis and treatment. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022;12:1069557.
148. Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, Gonzalez-Monfort M, Bahçeci M, Barrionuevo MJ, et al. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *Microbiome*. 2022;10:1-17.
149. Lin Q, Duan H, Wang S, Guo Z, Wang S, Chang Y, et al. Endometrial microbiota in women with and without adenomyosis: A pilot study. *Frontiers in Microbiology*. 2023;14:1075900.
150. Kaakoush NO, Olzomer EM, Kosasih M, Martin AR, Fargah F, Lambie N, et al. Differences in the active endometrial microbiota across body weight and cancer in humans and mice. *Cancers*. 2022;14(9):2141.
151. Crha I, Ventruba P, Žáková J, Jeřeta M, Pilka R, Lousová E, et al. Uterine microbiome and endometrial receptivity. *Ceska gynekologie*. 2019;84(1):49-54.
152. Benner M, Ferwerda G, Joosten I, Van der Molen RG. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. *Human reproduction update*. 2018;24(4):393-415.
153. Amabebe E, Anumba DO. Psychosocial stress, cortisol levels, and maintenance of vaginal health. *Frontiers in endocrinology*. 2018:568.
154. Kunaseth J, Waiyaput W, Chanchaem P, Sawaswong V, Permpech R, Payungporn S, et al. Vaginal microbiome of women with adenomyosis: A case-control study. *Plos one*. 2022;17(2):e0263283.
155. Reid G. Cervicovaginal microbiomes—threats and possibilities. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2016;27(7):446-54.
156. Svensson A, Brunkwall L, Roth B, Orho-Melander M, Ohlsson B. Associations between endometriosis and gut microbiota. *Reproductive Sciences*. 2021;28:2367-77.
157. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nature medicine*. 2018;24(4):392-400.
158. Sezer E, Cevrioglu A.E. İstmoselli Olgularda Endometrial Mikrobiyatada Oluşan Değişikliklerin Araştırılması: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2022.

8. EKLER

8.1. Asgari bilgilendirilmiş gönüllü onam formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmacının/Hekimin Açıklaması

Günümüzde artan sezaryen ile doğum oranları sonucu rahim ön duvarında gelişen istmosel adlı defektin, rahim içindeki mikrobiyotaya etkisini araştırmak amacıyla bir bilimsel araştırma yapmayı planlamaktayız. Yapılması planlan araştırmanın ismi “Sezaryen sonrası gelişen istmosel defektinin endometriyal mikrobiyota üzerine etkisi: **Randomize Kontrollü Çalışma**” dır.

Daha önce sezaryen ameliyatı geçirip rahmin duvarında istmosel denilen defekti olan ve rutin poliklinik kontrolüne gelen asemptomatik hastalar üzerinde uygulanacak olan bu çalışmaya, mevcut tıbbi durumunuz koşullara uyduğu için sizi de davet ediyoruz. Ancak hemen belirtilmelidir ki araştırmaya katılıp katılmamak gönüllülük esasına dayalıdır. Bu bilimsel çalışmaya katılma kararını tamamen hür iradeniz ile vermelisiniz. Bu kararı verirken hiç kimse tarafından size telkin ve baskıda bulunulamaz.

Kararınızdan önce söz konusu bilimsel araştırma ve bu araştırmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda yapılacak işlemler hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra bu bilimsel araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bilimsel çalışma hakkında bilgiler

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni, geçirdiğiniz sezaryen ameliyatı sonrasında rahim duvarınızda istmosel denilen defekte sahip bir birey olmanızdır. Bu araştırma, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirilecektir.

Son zamanlarda artan sezaryen doğum oranlarıyla ilişkilendirilmiş komplikasyonlar (beklenen olumsuz sonuçlar) artış göstermiştir. Bunlarda biri de istmoseldir (bebeğin çıkarılması için rahime yapılan kesi yerinin dikilmesi sonrası bu bölgede meydana gelen iyileşme kusuruna bağlı incelleme). Klinik olarak uzamış adet,

lekelenme, ağrı, kronik enfeksiyon, sonraki gebelikte yanlış yerleşimli gebelik oluşabilmesi, tekrarlayan gebelik kaybı, tüp bebek başarısızlığı gibi sonuçları olabilmektedir.

Çalışmamıza dahil olmanız durumunda kliniğimizde rutin olarak uygulanan tetkiklerle rahim içinden kültür amaçlı sürüntü alınacak olup herhangi bir farklı işlem uygulanmayacaktır. Bu çalışmadaki amacımız sezaryen sonrası oluşan istmosel defektinin rahim içindeki mikrobiyota üzerine etkilerini görebilmek ve olası komplikasyonların önlenmesi için gerekli tedbirlerin alınması sağlamaktır.

Çalışma kapsamında bilinmesi gereken durumlar ve araştırmacılar ile gönüllülerin uyması gereken kurallar

Araştırmaya katılmanız durumunda;

1. Sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.
2. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme yapılmayacaktır.
3. Hekim ile aranızda kalması gereken size ait bilgilerin gizliliğine büyük özen ve saygı gösterilecektir.
4. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz çok büyük bir hassasiyetle korunacaktır.
5. Çalışma sırasında meydana gelebilecek sağlığınız ile ilgili ve diğer olumsuzlukların sorumluluğu araştırmacılara aittir.
6. Gönüllü olarak katıldığınız çalışmanın herhangi bir aşamasında araştırmadan ayrılabilirsiniz. Ancak ayrılmadan önce araştırmacılara bu durumu bildirmeniz önemlidir.
7. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz durumunda tedavinizde ve klinik izlemelerinizde hiçbir değişiklik olmayacak, her zaman olduğu gibi aynı özen ve ihtimam ile hastalığınızın tedavisi sürdürülecektir.

Katılımcının (Gönüllü) / Hastanın Beyanı

Sayın Dr. Öğretim Üyesi Neşet Gümüşburun tarafından, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın hastalıkları ve doğum Anabilim Dalınca yapılacağı belirtilen bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafıma aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam, hekim ile aramda kalması gereken, bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı gösterileceği, araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı kesin ve net bir şekilde belirtilmiştir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Benden herhangi bir ücret talep edilmeyeceği ve bana da herhangi bir ödeme yapılmayacağı net ve kesin bir şekilde ifade edilmiştir.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğum bildirilmiştir. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının da bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

İster doğrudan ister dolaylı olsun, araştırma sürecinde araştırma ile ilgili ortaya çıkabilecek sağlık durumuyla ilgili olumsuzluklarda sorumluluk araştırmacılara ait olup parasal bir yük altına girmeyeceğim.

Araştırma sırasında araştırma ile ilgili bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; günün herhangi bir saatinde Dr.Öğretim Üyesi Neşet Gümüşburun'u xxxxxxxxxx numaralı telefonlardan ulaşarak danışabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı herhangi bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (gönüllü) olarak yer alma kararını tamamen hür iradem ile almış bulunuyorum. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllük içerisinde kabul ediyorum.

Tarih

Katılımcı (Gönüllü)

Adı, Soyadı :

Adres :

Telefon :

İmza :

Görüşme Tanığı

Adı, Soyadı :

Adres :

Telefon :

İmza :

Katılımcı (Gönüllü) ile Görüşen Araştırmacı

Adı, Soyadı, Ünvanı :

Adres :

Telefon :

İmza :

8.2. Veri Toplama Formu

ARAŞTIRMADA KULLANILACAK PARAMETRELER VE HASTA TAKİP FORMU

Hasta no:

Ad Soyad:

Dosya No:

Tarih:

Telefon:

Yaş:

Hastanın ek yakınması:

Adet döngüsü:

Gebelik sayısı:

Düşük sayısı:

Canlı doğum sayısı:

C/S Endikasyonu:

C/S zamanı:

C/S sayısı:

**Kronik hastalık:
probiyotik kullanımı:**

Sigara ve Alkol kullanımı:

Ab ve

Kilo:

Boy:

BMI:

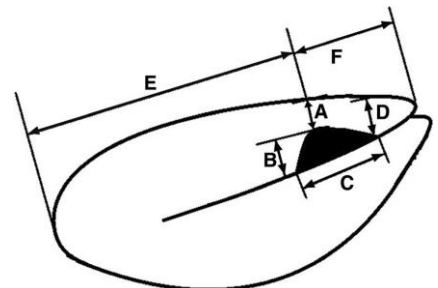
Hb değeri:

Bazal seks hormon seviyesi: FSH: LH: E2: Progesteron: PRL:

Endometrial mikrobiyota femoflor sonuçları:

Poliklinikteki takipli hastanın ultrason bulguları:

Uterus Uzunluğu (mm):



Uterin pozisyon: Antevert / Retrovert

İstmosel: Yok / Var (2mm üstü)

Rezidüel miyometrial kalınlık(A) (mm):

İstmosel derinliği(B) (mm):

İstmosel genişliği(C) (mm):

Servikal kalınlık(D) (mm):

Fundus istmosel mesafesi(E) (mm):

İstmosel serviks mesafesi(F) (mm):

Transvers planda hipoeoik istmosel genişliği(G) (mm):

