



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM
ANABİLİM DALI**

IVF-ICSI/ET BAŞARISIZLIĞINDA HİSTEROSKOPİK BULGULAR

**Dr. Lena TÜREYİCİ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK**

ADANA-2020



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM
ANABİLİM DALI**

IVF-ICSI/ET BAŞARISIZLIĞINDA HİSTEROSKOPİK BULGULAR

**Dr. Lena TÜREYİCİ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK**

ADANA-2020

ÖNSÖZ

Çukurova Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda ihtisas eğitimim boyunca bilgi, fikir ve tecrübelerini esirgemeyen sayın hocalarıma en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez yazım sürecim boyunca ve asistanlık eğitimim boyunca hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, bilgi, tecrübesi ve göstermiş olduğu sabrıyla bana çok şey katan, büyük emeğe sahip olan Tez Danışmanı Sayın Hocam Doç. Dr. İbrahim Ferhat Ürünsak'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Klinikte beraber çalıştığım, her zaman en içten samimiyetleri ile yanımda olduklarını hissettiren, kliniğimizin sevgili hemşireleri, ebeleri, sekreterleri, personelleri ve Yasemin Aydın'a destekleri için teşekkür ederim.

Bu zorlu süreçte her zaman desteği ile benim için sonsuz bir güç kaynağı olan ve bu yolda benimle yorulan elimi hiç bırakmayan, beni bugünlere getiren, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, Annem Aynur Türeyici, Babam Yakup Türeyici ve Kardeşim Berivan Türeyici'ye sonsuz şükranlarımı sunuyorum ve sizleri çok seviyorum.

Saygılarımla
Dr. Lena TÜREYİCİ
Adana, 2020

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
KISALTMALAR LİSTESİ	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnfertilite Nedenleri.....	4
2.1.1. Erkek İnfertilitesi	4
2.1.1.1. Pretestiküler Nedenler.....	6
2.1.1.2. Testiküler Nedenler.....	6
2.1.1.3. Posttestiküler Nedenler	7
2.1.2. Açıklanamayan İnfertilite	8
2.1.3. Kadın İnfertilitesi.....	8
2.1.3.1. Azalmış Over Rezervi.....	9
2.1.3.2. Ovulatuvar Disfonksiyon	10
2.1.3.2.1. Hipogonadotropik Hipogonadizm	12
2.1.3.2.2. Polikistik Over Sendromu.....	12
2.1.3.2.3. Hipergonadotropik Hipogonadizm	13
2.1.3.3. Tubaperitoneal İnfertilite	14
2.1.3.4. Servikal Faktör ve İmmunolojik İnfertilite	15
2.1.3.5. Diğer Nedenler.....	15
2.1.3.5.1. Konjenital Uterin Anomaliler	16
2.1.3.5.2. Edinsel Uterin Anomaliler	19
2.1.3.5.3. Kronik Endometrit	19
2.2. Yardımcı Üreme Teknikleri.....	20
2.2.1. Yardımcı Üreme Tekniklerinin Başarısını Etkileyen Faktörler.....	20
2.2.2. In Vitro Fertilizasyon.....	21

2.2.3. İntrastoplazmik Sperm İnjesiyonu	22
2.2.4. Tedavi Protokolleri	24
2.2.4.1. Doğal Siklus.....	24
2.2.4.2. Klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu	24
2.2.4.3. Klomifen Sitrat (CC) / Letrozole + Gonadotropin ile Ovulasyon İndüksiyonu	24
2.2.4.4. Uzun (Long) Protokol	25
2.2.4.5. Kısa = Flare Protokol	26
2.2.4.6. Eksojen Gonadotropin + Antagonist Tedavisi.....	27
2.2.4.7. Ovulasyonun Tetiklenmesi	27
2.2.4.8. Luteal Faz Desteği	27
2.2.5. Tedavide Monitörizasyon	28
2.2.6. Oosit Toplanması (OPU)	28
2.2.7. Ultrasonografi Kılavuzluğunda Embriyo Transferi	29
2.2.8. İmplantasyon Başarısızlığı.....	30
2.2.9. Endometrial Reseptivite.....	31
2.2.10. İntrauterin Patolojiler ve Reseptivite İlişkileri.....	31
2.2.10.1. Endometrial Polipler ve Reseptivite ile İlişkileri.....	31
2.2.10.2. Submukozal Myomlar ve Reseptivite İlişkileri	32
2.2.10.3. Uterin Septum, Arkuat Uterus ve Gebelik Sonuçlarına Etkisi	33
2.2.10.4. Uterin Sineşi ve Gebelik Sonuçlarına Etkisi.....	34
2.3. Transvajinal Ultrasonografi (TVUSG)	34
2.4. Salin İnfüzyon Sonografi (SİS).....	35
2.5. Histerosalpingografi.....	36
2.6. Histeroskopi	37
2.6.1. Genel Bilgiler, Özellikler.....	37
2.6.2. Histeroskopi Tarihçesi	38
2.6.3. Hazırlık	40
2.6.3.1. Preoperatif Hazırlık Gerektiren Özel Durumlar	40
2.6.3.2. Histeroskopi İşlemi Öncesinde Hazırlık	41
2.6.4. Enstrümantasyon.....	42
2.6.4.1. Işık Kaynağı	43

2.6.4.2. Görüntüleme Sistemleri	43
2.6.4.3. Endoskoplar	43
2.6.4.4. Diagnostik Histeroskoplar	43
2.6.4.5. Operatif Histeroskoplar.....	43
2.6.4.6. Rezektoskoplar.....	44
2.6.5. Distansiyon Ortamları.....	45
2.6.5.1. Karbondioksit.....	45
2.6.6. Histeroskopi Endikasyonları.....	46
2.6.7. Histeroskopi Kontrendikasyonları	47
2.6.8. Histeroskopi Komplikasyonları	48
2.6.8.1. Cerrahi Komplikasyonlar.....	48
2.6.8.2. Distansiyon Ortamına Bağlı Komplikasyonlar.....	48
2.6.8.3. Geç Komplikasyonlar	49
2.7. Laparoskopi	50
2.7.1. Endikasyonları	50
2.7.2. Kontrendikasyonları.....	50
2.7.2.1. Mutlak Kontrendikasyonlar	50
2.7.2.2. Rölatif Kontrendikasyonlar.....	50
2.7.3. Komplikasyonları.....	51
2.7.3.1. Laparoskopiye Özel Komplikasyonlar	51
3. MATERYAL ve METOD	52
3.1. İstatistiksel Analiz.....	52
4. BULGULAR.....	54
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ.....	64
7. KAYNAKLAR	65
8. EKLER.....	79
8.1. Etik Kurul Onayı.....	79
9. ÖZGEÇMİŞ	80

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. İnfertilite nedenleri	4
Tablo 2. Semen analizi için kabul edilen referans değerlerin alt sınırları	4
Tablo 3. Standart semen analizi terminolojisi	5
Tablo 4. Konjenital genital anomalilerin ESHRE/ESGE sınıflandırma sistemine göre sınıflandırılması	17
Tablo 5. Sıvı medyumların özellikler	46
Tablo 6. Histeroskopi endikasyonları.....	47
Tablo 7. Histeroskopi kontrendikasyonları	47
Tablo 8. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	54
Tablo 9. İnfertilite faktörlerinin dağılımı	55
Tablo 10. Spermiyogram sonuçlarının dağılımı	56
Tablo 11. Hastaların hormon profilleri.....	56
Tablo 12. Transvajinal ultrasonografi bulguları.....	56
Tablo 13. Histerosalpingografi bulguları.....	57
Tablo 14. Histeroskopi bulguları	58
Tablo 15. Laparoskopik bulgular	58
Tablo 16. Patoloji sonuçlarının değerlendirilmesi	59
Tablo 17. Hastaların başarısız IVF sayıları.....	59

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 1. ESHRE/ESGE konjenital uterin anomaliler klasifikasyonu şematik gösterimi 17



KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AFS	: Amerikan Fertility Society
ART	: Yardımla Üreme Teknikleri
DES	: Dietilstilbestrol
DM	: Diabetes Mellitus
E2	: Estradiol
ESGE	: European Society for Gynaecological Endoscopy
ESHRE	: European Society of Human Reproduction Society
ET	: Embriyo Transferi
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GIFT	: Gamet İntra Fallopian Transfer
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
HCG	: Humon Koryonik Gonadotropin
HMG	: Human Menapozal Gonadotropin
HSG	: Histerosalpingografi
HT	: Hipertansiyon
ICSI	: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IUI	: İntrauterin İnseminasyon
IVF	: İn vitro Fertilizasyon
KOH	: Kontrollü Overyan Hiperstimülasyon
LH	: Luteinizan Hormon
LS	: Laparoskopi
LT	: Laparotomi
NIH	: Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri
OHSS	: Overyan Hiperstimülasyon Sendromu
Oİ	: Ovulasyon İndüksiyonu
OPU	: Overyan Pick-up
PCT	: Postkoital Test

PGE₁	: Prostaglandin E 1
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
SİS	: Salin infüzyon Sonografi
TİB	: Tekrarlayan İmplantasyon Bozukluğu
TMS	: Total Motil Sperm Sayısı
TVUSG	: Transvajinal Ultrasonografi
u-FSH	: Üriner FSH
WHO	: World Health Organization
YÜT	: Yardımla Üreme Teknikleri
ZIFT	: Zygote İntra Fallopian Transfer

ÖZET

IVF/ICSI-ET Başarısızlığında Histeroskopik Bulgular

Amaç: Çalışmada daha önceden IVF-ICSI-ET yapılmış ancak başarısız olmuş hasta grubuna uygulanan histeroskopi sonucunda saptanan intrauterin patolojilerin saptanması ve bu patolojilerin sınıflandırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Hatalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Reprodüktif Endokrinoloji ve Infertilite Bilim Dalı

Yöntem ve Gereçler: Retrospektif olarak yapılan bu tanımlayıcı çalışmada, 01.01.2013 ve 31.12.2019 tarihleri arasında Infertilite Polikliniği'ne başvuran 228 primer ve sekonder infertilite tanılı, daha önceden dış merkezde veya kliniğimizde IVF-ICSI/ET yapıp başarısızlıkla sonuçlanan hastalara uygulanan histeroskopi sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 228 hastanın histeroskopi sonuçları değerlendirildiğinde, hastaların 97 tanesi (%42.5) normal histeroskopik bulgulara, 131 tanesi (%57.5) anormal histeroskopik bulgulara sahipti. Bu anormal bulguları inceleyecek olursak, en sık izlenen patoloji % 23.1 oranla endometrial polip saptanmıştır. %20.5 intrauterin sineşi, %18.6 servikal patoloji (polip ve defekt), %13.5'inde servikal stenoz, %10.9 uterin septum/subseptum, %4.5'inde myoma uteri, %3.2'sinde arkuat uterus, %3.2'sinde T-shape uterus , %1.9'unda intrauterin enfeksiyon, %0.6'sında vajinal septum saptanmıştır.

Sonuçlar: Bu tez çalışmamızın sonuçları incelendiğinde tartışmada bahsedilen literatür taramaları sonucunda değerlendirilen çalışmalarla büyük oranda benzerdir. İmplantasyon başarısızlığı olan hastalarda nedene yönelik ek incelemeler yapılmalıdır. Önerilen incelemeler; histeroskopi, histerosalpingografi, pelvik ultrasonografi, karyotip analizi, overyan rezerv ve fonksiyon testleridir. Bu hastalara uygulanacak tedaviler kanıta dayalı tıp dahilinde olmalıdır. Tedavideki amaç, embriyo kalitesi ve endometrial reseptiviteyi arttırmaktır. Histeroskopinin IVF üzerine olan pozitif etkisi endometrial kavitedeki lezyonları saptama ve tedavi etmesi ile ilişkilidir.

Sonuçlarımıza göre ve mevcut literatüre uygun olarak, histeroskopi, diğer araştırma yöntemleri tarafından gözden kaçırılan intrauterin patolojileri saptamaktadır.

Anahtar Kelimeler: IVF, IVF-ICSI/ET, IVF başarısızlığı, histeroskopi, intrauterin patolojiler, infertilite

ABSTRACT

Hysteroscopic Findings in IVF-ICSI/ET Failure

Purpose: In this study, it was aimed to detect intrauterine pathologies detected by hysteroscopy performed to the group of patients who had previously performed IVF-ICSI/ET but failed, and to classify and evaluate these pathologies.

Settings: Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Reproductive Endocrinology and Infertility

Methods and Materials: In this retrospective descriptive study, Hysteroscopy results of 228 primary and secondary infertility patients who applied to the Infertility Polyclinic between 01.01.2013 and 31.12.2019, were previously performed IVF-ICS/ET and failed in the outer center or in our clinic, evaluated.

Results: When the hysteroscopy results of 228 patients included in the study were evaluated, 97 of the patients (42.5 %) had normal hysteroscopic findings, and 131 (57.5 %) had abnormal hysteroscopic findings. If we examine these abnormal findings, the most frequently observed pathology was found to be endometrial polyp with a rate of 23.1 %. 20.5 % intrauterine synechia, 18.6 % cervical pathology (polyp and defect), 13.5 % cervical stenosis, 10.9 % uterine septum/subseptum, 4.5 % myoma uteri, 3.2 % arcuate uterus, 3.2 % T-shape uterus, 1.9 %, intrauterine infection, and 0.6 % vaginal septum was detected.

Conclusions: When the results of this thesis are examined, it is largely similar to the studies evaluated as a result of the literature reviews mentioned in the discussion. Additional investigation of the cause should be performed in patients with implantation failure. Suggested reviews; hysteroscopy, hysterosalpingography, pelvic ultrasonography, karyotype analysis, ovarian reserve and function tests. Treatments to be applied to these patients should be within evidence-based medicine. The goal of treatment is to increase embryo quality and endometrial receptivity. The positive effect of hysteroscopy on IVF is associated with detecting and treating lesions in the endometrial cavity.

According to our results and in accordance with the available literature, hysteroscopy detects intrauterine pathologies that are overlooked by other research methods.

Keywords: IVF, IVF-ICSI / ET, IVF failure, hysteroscopy, intrauterine pathologies, infertility

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm canlıların, en temel ve önemli içgüdülerinden bir tanesi üremedir.¹ Neslin devamlılığının sağlanması bu kadar önemli bir konu iken infertilite buna engel teşkil eden özel bir durumdur.¹ İnfertilite, on iki ay boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen, klinik olarak gebelik olmaması olarak tanımlanır.² Dünya çapında, üreme çağındaki çiftlerin %8 ile %12'sini etkilediği tahmin edilmektedir.²

İnfertilite sıklığı ve nedenleri toplumdan topluma farklılık göstermektedir. Tüm çiftler için değerlendirmeye başlamak için bir yıllık infertilite süresi kesin şart olarak aranmamalıdır.³ İnfertilite süresinden bağımsız olarak, 35 yaş üzeri kadınlarda, adet düzensizliği olanlarda, pelvik infeksiyon veya endometriozis öyküsü olanlarda, semen kalitesi kötü olanlarda hemen araştırmaya başlanmalıdır.³

Yardımcı üreme teknikleri(YÜT), infertiliteye sebep olan nedenleri doğrudan düzeltmenin uygun olmadığı çiftlerde kullanılan klinik ve laboratuvar yöntemlerdir.⁴İnfertilite tedavisinde kullanılan bu tekniklerde sınırlı olmakla birlikte invitro fertilizasyon(IVF), intrastoplazmik sperm injeksiyonu(ICSI), Gamet intrafallopian transfer(GIFT), zigot intrafallopian transfer(ZIFT), gebelik taşıyıcı anneliği kapsar.⁴

İnvitro fertilizasyon (IVF), ekzojen gonadotropin preparatlarıyla kontrollü overyan hiperstimülasyon(KOH) uygulanması ve luteinize edici hormon(LH) benzeri etkiye sahip preparatlarla, uygun oosit maturasyonu sağlanması, transvajinal ultrasonografi(TVUSG) altında oluşan foliküllerin aspirasyonu ve elde edilen oositlerin laboratuvarında fertilizasyonu sonrası oluşan embriyo/embriyoların transservikal yoldan uterin kaviteye verilmesi olarak özetlenebilir.⁵

Modern IVF gelişmelerine bakıldığında, 1978 yılında, uterus dışında insan gametlerinin döllenebileceğini ve oluşan embriyonun gelişip annede fetüsü oluşturabileceği gösterilmiştir.⁴ Günümüzde IVF laboratuvarları 1978'den tamamen farklı bir noktaya gelmiş ve embriyo başına düşen implantasyon oranları %5'lerden %50'lere yükselmiştir.⁶

Yardımcı üreme alanındaki tüm bu gelişmelere rağmen, gebelik elde etme oranlarının istenilen düzeylere ulaşmaması nedeniyle transfer edilen embriyo başına düşen implantasyon oranı %15 gibi düşük oranlarda kalmıştır.^{4,6}

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (TİB), 40 yaş altında en az 3 kez taze ya da donma-çözme siklusunda en az dört adet iyi kaliteli embriyo transferine rağmen klinik gebelik elde edilememesidir.

Embriyo kalitesi ve uterin reseptivite, implantasyon başarısızlığını etkileyen temel faktörlerdir.⁴ Endometrial reseptivitenin belirleyicilerinden biri, intrauterin ortamın morfolojik görünümüdür.^{4,6} İntrauterin patolojilerin varlığı, reseptiviteyi dolayısı ile implantasyonu olumsuz yönde etkileyerek IVF başarısını azaltır.⁶

İnfertil bir kadında gebeliğe engel olan, uterus ve tubalara ait patolojiler histeroskopi ve/veya laparoskopi ile düzeltilebilir.⁵ IVF-ICSI/ET yapılan ve başarısız olan olgularda intrauterin patolojilerin histeroskopi ile saptanması ve edilebiliyorsa tedavi edilmesi daha sonraki IVF siklusu sonuçlarının başarısını arttıracaktır.⁴

Submukoz myomlar, endometrial polipler, intrauterin skar dokusu, uterin septum gibi intrauterin patolojiler implantasyonu bozmaktadır.⁵ İnfertilite pratiğinde çiftler değerlendirilirken, kadın infertilitesinde uterin kavitenin değerlendirilmesi temel basamaktır ve kavite içi lezyonlara; salin infüzyon sonografi (SİS), TVUSG, histerosalpingografi (HSG) ile tanı koyulur.¹ İntrauterin patolojilerin değerlendirilmesinde altın standart görüntüleme ve tedavi yöntemi histeroskopidir.⁷ Histeroskopinin giderek yaygın kullanılması ve kolay ulaşılabilir olması, infertil popülasyonunda kullanım sıklığını arttırmıştır.¹

Çalışmamızda, IVF-ICSI/ET yapılan ve başarısız olan, infertil çiftlerin değerlendirilmesinde, ofis histeroskopi uygulanan hastalar retrospektif olarak incelenerek, histeroskopide saptanan, servikal veya intrauterin patolojiler ve bu patolojilerin sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Dünya genelinde 186 milyondan fazla insan infertiliteden etkilenmektedir.³ İnfertiliteyi en büyük negatif yönde etkileyen faktör kadınların gebe kalma yaşının artmasıdır.⁸

İnfertilite, 35 yaşın altındaki kadınlarda 12 ay korunmasız cinsel ilişkiye rağmen, 35 yaş üzerindeki kadınlarda, altı ay korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır ve çiftlerin %15'ini etkiler.⁹ İnfertilite tanımı sınırlı bir zaman dilimine bağlı olmakla birlikte, sterilite kalıcı bir durumdur.⁵ Kadın infertilitesi; primer ve sekonder olarak sınıflandırılır.² Primer kadın infertilitesi, infertilite kriterlerini karşılayan bir kadında, daha önceden hiç klinik gebelik tanısı konulmamış olmasıdır.⁵ Sekonder kadın infertilitesi ise, klinik olarak gebelik elde edilemeyen ancak daha önceden kimyasal olarak gebelik tanısı konmuş kadınlar için kullanılır.⁵

Eğer bir kadının infertiliteye sebep olan bilinen bir durumu varsa, kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından hızlıca değerlendirilmelidir.⁹ İlk değerlendirmenin temel bileşenleri, tıbbi geçmişin gözden geçirilmesi, fizik muayeneyi ve bazı ek tetkikleri içerir.⁹

Kadın infertilitesi için, yapılan testler, over rezervi, ovulasyon fonksiyonu ve yapısal anomaliler üzerine odaklanır.⁹

Erkek infertilitesi ise çiftlerin %40-50'sinde infertiliteye sebep olur.⁹ İnfertil çiftlerde, erkek infertilitesinin yüksek prevalansı göz önüne alındığında, bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanı, erkek partnerin tıbbi öyküsünü yeteri kadar alabilmeli ve semen analizini değerlendirebilmelidir.⁹ Açıklanamayan infertilite ise, infertil çiftlerin %30 kadarını etkilemektedir ve bu hastalarda ovulasyon disfonksiyonu, tubal patoloji, anormal semen analizi olmadığını görmek önemlidir.⁹

40 yaşından büyük kadınlarda, daha acil değerlendirme ve tedavi gereklidir.¹⁰ Ek olarak bazı kadınların eğer bilinen infertilite sebepleri varsa hızlıca değerlendirilmeleri gerekmektedir, bu endikasyonlar:¹⁰

- Oligomenore veya amenore olanlar,
- Bilinen uterin, tubal veya peritoneal patolojisi olanlar,
- Evre 3 veya 4 endometriozis öyküsü olanlar,
- Bilinen erkek faktörü olan hastalar.

İnfertilite prevalansına baktığımızda batı dünyasında her yedi çiftten birinde ve gelişmekte olan ülkelere baktığımızda her dört çiftten birinde infertilite saptanmaktadır.² Dünyanın bazı bölgelerinde, bunlar; Güney Asya, Sahra altı Afrika'nın bazı ülkeleri, Orta Doğu ve Kuzey Afrika, Orta ve Doğu Avrupa ve Orta Asya da infertilite oranları % 30'a ulaşabilmektedir.⁶ Özet olarak infertilite dünya genelinde üreme çağındaki çiftlerde tahmini olarak %8 ile %12 arasında görülmektedir.¹¹

2.1. İnfertilite Nedenleri

İnfertilite nedenlerinin çiftler arasındaki dağılımına baktığımızda, tubal ve pelvik patolojiler %35,erkeğe bağlı sorunlar % 35, ovulatuvar disfonksiyon %15, açıklanamayan infertilite %10 ve seyrek görülen sebepler %5 oranında görülmektedir (Tablo 1).⁹

Tablo 1. İnfertilite nedenleri

Erkek faktörü	%35
Tubal ve pelvik patolojiler	%35
Ovulatuvar disfonksiyon	%15
Açıklanamayan infertilite	%10
Servikal ve immün patolojiler	%5

2.1.1.Erkek İnfertilitesi

Erkek infertilitesi çiftlerin %35-40 kadarını etkilemektedir.⁹ İnfertil heteroseksüel çiftlerde, erkek infertilitesinin yüksek oranı göz önüne alındığında, erkek partnerin temel bir tıbbi öyküsü ve değerlendirmesi ayrıntılı bir şekilde elde edilmelidir.⁹ Erkek partnerin verilerinin minimal değerlendirmesi, üreme öyküsü ve semen analizini içerir(Tablo 2).^{12,13}

Tablo 2. Semen analizi için kabul edilen referans değerlerin alt sınırları

Parametre	Referans değer
Semen volüm (mL)	1,5
pH	7,2
Sperm konsantrasyonu (10^6 per mL)	15×10^6 spermatozoa/mL
Toplam sperm sayısı (10^6 per ejakulat)	39×10^6 spermatozoa/ ejaculate
Total motilite (%)	40
Progresif motilite	32
Sperm aglutinasyon	Yok
Sperm morfolojisi (normal form, %)	%4 normal

Note: Bilgiler WHO'dan alınmıştır, 2010¹³

Erkek infertilitesinde, % 50 bulunan sebep spermatogenez bozukluğu olduğu saptanmıştır. Üreme çağındaki erkeklerin %6'sında üreme ile ilgili bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Normalde fertil bir erkekte günde 120 milyon sperm üretimi olmaktadır.¹³

Tablo 3. Standart semen analizi terminolojisi

Normozoospermi	Referans değerlerletanımlanan normal ejakulat
Oligozoospermi	Referans değerden düşük sperm konsantrasyonu
Asthenozoospermi	Hareketlilik için referans değerden daha düşük değer
Teratozoospermi	Morfoloji için referans değerden daha düşük değer
Oligoasthenoteratozoospermi	Her üç değişkenin de bozukluğuna işaret eder
Azoospermi	Ejerkulatta hiç spermatoza bulunmaması
Aspermi	Hiç ejakulat elde edilememesi

WHO tarafından 7273 evli infertil çift üzerinde infertilite nedenine göre yapılan bir çalışmada %41 oranında kadın, %24 oranında erkek, %24 kadın ile erkek beraber ve %11'inde de bir neden gösterilememiş açıklanamayan infertilite olarak tanımlanmıştır.¹⁴

WHO'nun infertil çiftlere özel standardize edilmiş araştırma ve tanısı ile ilgili el kitabında erkek faktörünün etiyolojileri şu şekilde verilmektedir:¹⁴

- Seksüel/ejakulatuar disfonksiyon
- İmmünolojik nedenler
- Neden belirlenememiş grup
- İzole seminal plazma anormallikleri
- İatrojenik nedenler
- Konjenital anomaliler
- Varikosel
- Sistemik nedenler
- Endokrin nedenler
- Aksesuar bezlerin enfeksiyonu
- İdiopatik oligozoospermi, astenozoospermi, teratospermi, azoospermi
- Edinsel testiküler travma
- Obstrüktif azoospermi

Erkek infertilitesinde, etiyolojik gruplar pretestiküler, testiküler ve posttestiküler olarak gruplandırılmaktadır:¹⁴

2.1.1.1. Pretestiküler Nedenler

Primer spermatogenezin etkilendiği patolojilerdir. Bu şekilde görülen testis kaynaklı patoloji saptanmamaktadır. En sık endokrin nedenlere bağlı görülür. Bunlar:

- 1- Kromozomal sebepler
 - a) Klinefelter sendromu
- 2- Koite Bağlı Nedenler
 - a) Endokrin/Nöral Sebepler
 - i. Diabetik nöropati
 - ii. Parapleji
 - iii. İlaç nedenli
 - b) Eretil disfonsiyon
 - c) Ejakulatuar yetersizlik
 - i. Psikoseksüel
 - ii. Nöral
 - iii. İlaç nedenli
 - iv. Genito-üriner cerrahi
- 3- Hormonal sebepler
 - a) Hipogonadotropik hipogonadizm
 - b) Hiperprolaktinemi

2.1.1.2. Testiküler Nedenler

Testisin kendi dokusundan kaynaklanan, primer spermatogenezisin etkilendiđi patolojilerdir. Bunlar:

- 1- Konjenital
 - a) Kriptoorşitizm
 - b) İmmotil Silia Sendromu (Kartagener Sendromu)
- 2- Enfeksiyon
- 3- Vasküler
 - a) Torsiyon
 - b) Varikosel
- 4- Anti spermatojenik ajanlar
 - a) Kemoterapötikler

- b) İlaçlar
- c) Radyasyon
- d) Isı

5- İmmünolojik

6- İdiopatik

2.1.1.3. Posttestiküler Nedenler

Posttestiküler nedenler ejakulasyon disfonksiyonu veya obstrüksiyon bozukluğudur. Bunlar:

1- Obstrüktif

- a) Epididimal
 - i. Konjenital
 - ii. Enfeksiyon
- b) Vazal
 - i. Konjenital
 - ii. Akkiz

2- Epididimal Geçiş Bağlı (Astenozoospermi)

3- Aksesuar bez enfeksiyonları

4- İmmünolojik

Erkek infertilitesi klinik geliş şekillerine 5 grupta sınıflandırılmaktadır:

Tip 1: Mekanik İnfertilite, yetersiz koitus olmasıdır. Anatomik, ejakülatuar, erektil bozukluklar neden olabilir.

Tip 2: Azoospermi, ejakülatta sperm olmaması durumudur. Primer veya sekonder testiküler yetmezlik durumlarında(non-obstrüktif tip) veya genital trakt obstrüksiyonlarında ortaya çıkar.

Tip 3: İmmünolojik infertilite, sperm fonksiyonunu antikor bağlanması ile bozmuştur.

Tip 4: Anormal semen kalitesi, 3 ana parametre olan sayı, hareket ve morfolojide ya tek ya da 2'li veya 3'lü kombinasyonlar şeklinde bozukluk mevcuttur.

Tip 5: Sperm disfonksiyonu, 3 ana parametre olan sayı, hareket ve morfolojide bir bozukluk yoktur fakat spermiler fertilizasyonu gerçekleştirememektedir.¹⁴

Bütün bu nedenlere yönelik eğer yerine koyulabilecek tedavi yöntemi varsa uygulanabilir. Fakat nedeni bilinmeyen ve %30'luk bir kısım için ampirik tedavi yöntemlerine başvurulmuştur. Bu tedavi yöntemlerine baktığımızda; gonadotropinler, antiöstrojenler, androjenler, testosteron rebaund tedavisi, antibiyotikler, antiinflamatuvar ajanlar, vitaminler, kallikreinler, kaptopril ve tiroksin hormonu verilebilir.¹⁵

Yardımcı üreme teknolojileri (YÜT), idiopatik hasta grubunda yeni bir yol açarak IVF endikasyonları içine erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite olgularını da almıştır. Son olarak ortaya çıkan mikroenjeksiyon teknikleri ile eskiden imkansız olarak tanımlanan olgularda bile fertilizasyon ve gebelik elde edilebilmektedir.¹⁵

2.1.2. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite, bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen çocuk sahibi olamayan çiftin, erkek ve kadın faktörü açısından temel infertilite değerlendirme sonuçlarının normal olması ile tanı konulur.¹⁶ Değerlendirme; ovulasyon tesbiti, spermiogram değerlendirmesi, tubal geçişin olup olmadığının gösterilmesini içerir.¹⁶ Çiftlerin %10 ila 30'unda görülmektedir.¹⁶

Açıklanamayan infertil hastalar IVF ile tedavi edildiğinde tubal faktör infertilitesi olan hastalara göre düşük oosit fertilizasyonu ve embriyo oluşma hızı göstermişlerdir. Bu sonuç, açıklanamayan infertilitenin oosit ya da sperm anomalilerine bağlı olabileceğini göstermektedir.¹⁷ Bu hastalarda IVF ile ilk siklusta gebelik oranı %18 olarak bildirilmiştir.¹⁷

2.1.3. Kadın İnfertilitesi

Kadın hastalıkları ve doğum uzmanları, kadınların fertilite durumları ile ilgili değerlendirmeleri yapacak ve kaygılarınıaraştıracak ilk sağlık hizmeti basamağıdır.⁹ İlk değerlendirmenin temel bileşenleri; tıbbi özgeçmişin gözden geçirilmesi, fizik muayeneyi ve belirli ek testleri içerir.⁹ İnfertilite değerlendirmeleri laboratuvar belirteçleri ve görüntüleme yöntemlerini içermektedir.¹⁸

Kadın partner için yapılan testler, over rezervi, ovulatuvar fonksiyonlar ve yapısal anormalliklere odaklanacaktır.^{9,18} Reprodüktif organların görüntülenmesi, fertiliteyi, etkileyen durumlar hakkında değerli bilgiler sağlar ve görüntüleme yöntemleri, tubal patolojiyi, pelvik patolojiyi tespit edebilir ve over rezervini değerlendirebilir.⁹

2.1.3.1. Azalmış Over Rezervi

Over rezervi, mevcut oosit sayısını temsil eder ve serumda bakılan bazı laboratuvar testleri veya ultrasonografi ile değerlendirilir.⁹ Azalmış over rezervi varlığı, yapılacak olan ovulasyon indüksiyonuna yanıtı öngörür.¹⁹ Overyan rezervi gösteren testler hastanın yaşı ile birlikte değerlendirilmelidir.⁹

Azalmış overyan rezervi gösteren kesin bir kriter olmamasına rağmen, aşağıdaki maddeler ile değerlendirme yapılabilir:⁹

- Antimüllerian Hormon (AMH) değeri 1 ng/mL'den daha az olması,
- Antral folikül sayısının 5-7'den daha az olması,
- Follikül stimüle edici hormon (FSH)'ın 10 IU/L'den fazla olması,
- İn vitro fertilizasyon stimülasyonuna zayıf yanıt öyküsü (oosit toplanması sonrası 4'ten az sayıda oosit elde edilmesi).

Over rezervi, menstrual siklusun 2.-5.günleri arasında östradiol ve FSH düzeyleri ölçülerek değerlendirilebilir.¹⁰ IU/L'den daha yüksek FSH değerleri oosit stimülasyonuna daha az güçlü bir overyan yanıtla ilişkilidir.²⁰

Östradiol seviyeleri, FSH sonuçlarının yorumlanmasında yardımcı olur. Bazal östradiol seviyeleri 60-80 pg/mL'den az olmalıdır, yüksek östradiol seviyeleri FSH düzeyleri üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahip olabilir ve azalmış overyan rezervi gösterir.¹⁸

Serum AMH, antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından üretilir, bu nedenle over rezervinin başka bir serum belirtecidir. AMH düzeyleri menstrüel siklus boyunca nispeten sabit kaldığından menstrüel siklusun herhangi bir gününde değerlendirilebilir.^{21,22} Eğer bir kadının, 40 yaşından önce, açıklanamayan bir overyan yetmezliği veya yüksek FSH düzeyleri varsa, FMR-1 mutasyonu öncülüne sahip olup olmadığı belirlemek için Fragil-X Sendromu taşıyıcılığı taraması önerilir.²³ Antral folikül sayımı, her iki overde 2-10 mm ölçülen folikül sayısı ile belirlenir.

Düşük antral folikül sayısı 5-7 folikülden az olarak tanımlanabilir.²⁴ Antral folikül sayısı polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlarda yükselebilir veya hipotalamik amenoresi olan kadınlarda veya hormonal kontraseptif kullananlarda deprese olabilir.²⁵

2.1.3.2. Ovulatuvar Disfonksiyon

Genel olarak, ovulasyon bozuklukları infertil çiftlerde saptanan sorunların yaklaşık %20'sinden sorumludur.²⁶ Ovulasyonla ilgili işlev bozuklukları kadının gebe kalmasını engelleyecek kadar ciddi(anovulasyon) ya da sadece katkıda bulunan bir faktör olabilir (oligoovulasyon).²⁶

Dünya Sağlık Örgütü(WHO)' nün anovulasyon sınıflaması;

WHO Grup 1: Hipotalamo-pituiter yetmezlik; bu grupta hipotalamo-hipofizer düzeyde defekt vardır. FSH ve prolaktin seviyeleri normal ya da düşük olabilir ancak östrojen düzeyleri düşüktür. Amenore mevcuttur. Genellikle ovulasyon için pulsatil GnRH infüzyonu veya da enjektabl gonatropinler gereklidir.

WHO Grup 2: Hipotalamo-pituiter disfonksiyon; östrojen eksikliği yoktur. FSH ve prolaktin seviyeleri aynıdır. Tipik bulgu oligomenoredir. En sık görülen anovulasyon tipidir ve polikistik over sendromu (PKOS) bu gurubun içindedir.

WHO Grup 3: Overyan yetmezlik; esas olarak bozulmuş over rezervi ve azalmış overyan folikül sayısına bağlı olan primer overyan yetmezliğe sekonder olarak artmış gonadotropin seviyeleri vardır. Bu grubun infertilite sorununa en iyi yaklaşım oosit donasyonudur.

WHO Grup 4: Konjenital veya akkız genital yol bozuklukları; endometrium mevcuttur ancak bu grupta progesteron verilerek çekilme kanaması sağlanamaz.

WHO Grup 5: Hipotalamo-hipofizer bölgede yer kaplayıcı lezyonu olan hiperprolaktinematik hastalar bu grupta yer alır.

WHO Grup 6: Hipotalamo-hipofizer bölgede yer kaplayıcı lezyonu olmayan hiperprolaktinematik hastalar.

WHO Grup 7: Hipotalamo-hipofizer bölgede yer kaplayıcı lezyonu olan normoprolaktinematik hastalar.²⁷

Bir çok kadın için, adet döngüsü, ovulasyon fonksiyonunu değerlendirmek için yeterli olabilir.⁹

Klinik öykü ile, ovulasyon gerçekleşen kadında 25-35 günde bir olan ve adet öncesi göğüslerde şişkinlik, hassasiyet, dismenore gibi premenstruel ve menstruel semptomların varlığı sorgulanır ve bunlar muhtemel ovulasyonun belirtileridir.¹⁸Bununla beraber normal adet döngüsüne sahip kadınların üçte biri

anovulatuardır bu yüzden ovulasyonun gerçekleştiği başka yöntemlerle kesinleştirilmelidir.²⁸

Ovulasyonun objektif ölçümü, midluteal progesteron ölçümü, LH monitörizasyonu, bifazik bazal vücut ısı ölçümü, overlerin ultrasonografik monitörizasyonu veya servikal mukus değerlendirmesi ile yapılabilir.⁹

*Progesteron değerinin 3 ng/mL'nin üzerinde olması ovulasyonu gösterir.*²⁹ Ovulasyon sonrası korpus luteumun oluşması ile luteinize edici hormon (LH) etkisi ile granüloza hücrelerinden progesteron salınır. Bu nedenle serum progesteron seviyesinin yükselmesi ovulasyonun indirek bir bulgusudur.³⁰ Luteal faz yetmezliği tanısında ise ovulasyon gerçekleştikten sonraki 5.-9. günler arasında 3 kez progesteron ölçümü yapılır, toplam değer 30 ng/mL ya da tek ölçümde 10 ng/mL ise luteal faz yetmezliği yoktur.³¹

Ovulasyon, *LH yükselmeye* başladıktan 36 saat, LH değerinin pik yapmasından 10-12 saat sonra meydana gelir. Bu sebeple LH değerlerine göre ovulasyonun varlığı ortaya koyulabilir.³²

*Normal bazal vücut ısısı, 36.5°C civarındadır, ovulasyon öncesi dönemde de bu düzeydedir. Ovulasyondan sonra progesteron hormonu artar ve termojenik etkisi sonucu vücut ısısında 0,2-0,3°C artış izlenir. Bu artış luteal fazda en az 10 gün sürer.*¹⁸

Genel olarak '*ovulasyonu ön görme kitleri*' veya '*LH kitleri*' olarak bilinen ürünler, siklus ortasındaki LH yükselmesini idrarda saptamak üzere geliştirilmişlerdir. Siklusun ortasındaki ani LH yükselmesi göreceli olarak kısa sürelidir ve başlangıcından bitişine 48 - 50 saat arasında sürmektedir. LH'nin ömrü kısadır ve idrarla hızla atılmaktadır. Üriner LH seviyesi eşik değeri aştığı zaman bu testler pozitif olmaktadır. Ovulasyon genellikle, LH yükselmesi saptandıktan 14-26 saat sonra ve hemen her zaman 48 saat içerisinde gerçekleşmektedir. Bu nedenle, doğurganlığın en yüksek olduğu aralık yükselmenin olduğu ve bunu takip eden iki günü içermektedir.^{26,33} Üriner LH izlemi belkide en iyi, ovüle olan ancak seyrek ilişkide bulunan veya inseminasyon gereken kadınlarda kullanılmalıdır.^{26,33,34}

Endometrial biyopsi, menstruasyonun 21-24. günlerinde yapılmalıdır. Korpus luteumdan salgılanan progesteron, endometriumda sekretuar değişiklikler yapar, bu da ovulasyonla eş zamanlıdır. Histoloji ile siklus arasında iki günden fazla fark gözlenirse

luteal faz yetmezliğinden bahsedilir.³⁵ Proliferatif endometriumun gözlenmesi anovulasyonu gösterir.²⁶

Ultrasonografik monitörizasyon ile, dominant folikül gelişimini ve ovulasyondan sonra folikülün küçülmesi izlenerek ovulasyon olup olmadığı saptanabilir.³⁶ Ovulasyondan sonra, folikül rüptüre olmakta, kenarları düzensiz bir hal almakta ve kul de saktaki sıvı hacmi artmaktadır.²⁶ Menstrual siklusun 3. Günü transvajinal ultrasonografi ile overlerdeki antral foliküller değerlendirilmelidir.³⁶ Seçilen dominant folikül ovulasyona kadar 1-4 mm/gün büyüme gösterir ve folikül çapı 21-23 mm olduğu zaman ovulasyon gerçekleşir.³⁷

2.1.3.2.1. Hipogonadotropik Hipogonadizm

Hipotalamus yeteri kadar gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) sekrete edemez. Yetersiz üretim veya yetersiz hipofizer gonadotropin salınımı ile beraber hipofizer bir bozukluk vardır.³⁸ Hipogonadotropik hipogonadizm; fizyolojik gecikme, Kallman Sendromu, santral sinir sistemi tümörleri durumlarında görülebilir.³⁹

Laboratuvar bulgusu, FSH ve LH < 5 mIU/mL, E2 < 40 pg/mL ve progesteron çekilme kanaması meydana gelmemesi ile kendini gösterir. Transvajinal ultrasonografi ile görüntülemeye endometrium atrofik izlenir. Tedavide FSH + LH aktivitesi gösteren human menopozal gonadotropinleri(hMG) ile ovulasyon indüksiyonu yapılmalıdır.³⁸

2.1.3.2.2. Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromu(PKOS), anovulasyon, amenore, disfonksiyonel uterin kanama ve hirsütizm gibi birçok farklı klinik tablo ile ortaya çıkan ve sık rastlanılan bir durumdur.⁴⁰

Prevalansı yaklaşık olarak %6-8 olarak bildirilmektedir.⁴¹ Kronik anovulasyonun, infertilite, endometrial hiperplazi ve neoplazi gibi sonuçları olabilmektedir. Birçok anovulatuvar kadında, patofizyoloji insülin rezistansını içerir ve bu diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık gelişme riskini artırır.⁴⁰

İlk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal anovülasyon ile birlikte görülen semptomları tanımlamışlardır; amenore, hirsütizm ve büyük polikistik overleri bulunan 7 hasta bildirmişlerdir.⁴¹

1990 yılında, ‘National Institute of Health’(NIH) tarafından, PCOS tanısı için bilinen ilk kriterleri tanımlanmıştır. Bunlar;^{42,43,44}

- Hiperandrojenizm,
- Oligoovulasyon-anovulasyon,
- Diğer etiyolojilerin ekarte edilmesi.

Üzerinden geçen 10 yıl içinde, over morfolojisinde tanıda önemi olduğu anlaşılmıştır.⁴² 2003 yılında Rotterdam’da ESHRE/ASRM tarafından yapılan toplantıda NIH kriterlerine overlerin morfolojisi de tanı kriteri olarak eklenmiş ve yeniden düzenlenmiştir;⁴³

- Oligoovulasyon/anovulasyon,
- Hiperandrojenizm,
- Polikistik overler ve bunlara sebep olabilecek diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi.

Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü olgularda tanı biyokimyasal ve ultrasonografik bulgularla desteklenerek konmaktadır. Ultrasonografik görüntülemelerde 1-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla folikül olması veya artmış over volümü (>10 mL) polikistik over olarak tanımlanır ve bunun tek overde izlenmesi tanı için yeterlidir.^{45,46}

PKOS etyopatogenezi tam olarak bilinmediği için günümüzde mevcut tedavi seçenekleride genellikle semptomlara yöneliktir, bu yüzden tedavi hedefleri hiperandrojenizmin düzeltilmesi, menstruel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması şeklindedir.⁴⁰

2.1.3.2.3. Hipergonadotropik Hipogonadizm

Hipergonadotropik hipogonadizm FSH seviyelerinde artma ile karakterizedir. FSH> 20 mIU/mL seviyesindedir ve overyan yetmezliği gösterir. 40 yaş altında %1 karşılaştığımız tablodur. Otuz yaş altında karşılaşıldığında, genetik testler önem taşır karyotip analizi yapılmalıdır ve en sık genetik neden Turner Sendromu’dur.³⁸

2.1.3.3. Tubaperitoneal İnfertilite

İnfertilitenin en sık görülen nedenleri arasında sayılır. Tubal ve peritoneal faktörler kadın infertilitesinin %30-35'inden sorumludur.²⁶ Pelvik inflamatuvar hastalık(PIH), septik abortus, rüptüre apendiks, tubal cerrahi veya ektopik gebelik öyküsü tubal bir patoloji varlığını şiddetle düşündürmektedir.²⁶

Tubal faktör infertilitesinden sorumlu mekanizma sperm ile ovumun birleşmesini engelleyen anatomik anormallikleri kapsamaktadır. Proksimal tubal tıkanıklıklar spermin, fertilizasyonunun normalde gerçekleştiği yer olan fallop tüplerinin distaline ulaşmasını engellemektedir. Distal tubal tıkanıklıklar komşu over tarafından ovumun tutulmasını engellemektedir.²⁶

İnfertil çiftlerde tubal açıklığın değerlendirilmesi için histerosalpingografi (HSG) ve laparoskopi birbirini tamamlayan iki tanı yöntemidir.²⁶ Tubal faktörlerin tedavisi cerrahidir ancak yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) başarısı gittikçe arttığı için tubal faktör infertilitesinde cerrahi endikasyonları giderek azalmaktadır.^{26,47}

Laparoskopik adezyolizis sonrası, ilk bir yıl içerisinde gebelik oranı %50, hafif dereceli distal tıkanıklıklarda %80, orta dereceli tıkanıklıklarda %30, ciddi tıkanıklıklarda ise % 15'tir.²⁶

Endometriozis, endometrial dokunun endometrial kavite dışında, overlere, douglasa, tubalara ve vücudun çeşitli yerlerine yerleşen kronik bir hastalıktır. Pelvik ağrı, adneksiyel kitle ve infertilite ile prezente olabilir. İnfertil kadınların % 25-50'sinde endometriozis bulunmaktadır, Endometriozis tanısı olan kadınların %30-50'sinde infertilite problemleri mevcuttur.⁴⁸ Tubal adhezyona neden olmamış minimal endometriozisin infertilite nedeni olup olmadığı net olamamakla beraber endometriozisin ablasyonunun gebelik hızını arttırdığı belirtilmektedir.⁴⁹İleri evre endometriozis ve malignite şüphesi varsa cerrahi olarak gerekli tedavi yapılmalıdır.²⁶

Günümüzde endometriozis ile ilişkili infertilitede cerrahi tedavi, özellikle laparoskopik cerrahi çok büyük önem kazanmıştır. Overler ve tubalar sıklıkla endometriozisten etkilenirler ve sonuçta tuba-overyan ilişki bozulup ovumun tutulması ve transportu olumsuz etkilenir. Dolayısıyla, endometriozisin sebep olduğu bu tür patolojilerin, tedavisi medikal tedaviye dirençli olduğu düşünülüp tedavi planı ona göre yapılmalıdır.⁵⁰

YÜT, endometriozise bağlı infertilite olgularında son 20 yıldır uygulanmaya başlanmıştır.⁵¹ Sonuç olarak endometriozis ile infertilite arasındaki ilişki ve bunun tedavi şekli hala tam olarak çözülememiştir. Günümüzdeki yaklaşım yalnız medikal tedavinin gebelik hızlarını arttırmadığı kabul edilmektedir.⁵¹

2.1.3.4. Servikal Faktör ve İmmunolojik İnfertilite

Serviks, üremeyle ilgili sürece çeşitli yollarla katılmaktadır. Servikal mukus vajendeki ejakülattan spermin geçişine izin vermekte ya da yakalamakta, yapısal olarak anormal olan spermi dışlamaktadır.²⁶

Çiftlerin infertilite sebeplerine baktığımızda %3-5 oranında görülür. Servikal mukus, hormonların etkisine bağlı olarak sperm geçişini etkiler. Östrojen mukus üretimini artırır, progesteron azaltır.⁵² Servikal mukus yapısındaki döngüsel değişiklikler, siklus gününe özel konsepsiyon olasılığının neden ovulasyon zamanı yaklaştıkça arttığını açıklamaktadır.²⁶ Servikal faktörün infertilite üzerine etkisini değerlendiren test post koital testtir(PKT). Bu test, 3-4 günlük cinsel perhizden sonra yapılan koitus ardından, servikal kanaldan alınan, servikal mukus ve spermlerin incelenmesidir. Koitustan sonraki ilk 24 saat içinde yeterli bir inceleme yapılabilmeyle birlikte, idealinin 4-6 saat olduğunu gösteren çalışmalar vardır.⁵² Toplanan mukus örneği, pH, berraklık, hücresel içerik, viskozite (mukusun santimetre cinsinden ne kadar uzatılabildiği ‘spinnbarkeit’ olarak bilinir), tuzluluk ve sağ kalan sperm sayısı ve hareketi açısından değerlendirilmektedir.²⁶ Post koital test sonuçları nadiren klinik yaklaşımı değiştirmektedir. Açıklanamayan infertilitenin tedavi şekilleri, herhangi bir servikal faktörü ortadan kaldıran IUI (intra uterin inseminasyon) veya IVF’i içermektedir.²⁶ İnfertil kadınlarda otoantikör oranı fertil kadınlardan daha fazladır. Hastaları immünolojik infertilite yönünden değerlendirmek, antisperm antikörleri saptamak için çok çeşitli testler mevcuttur. Ancak bu testlerin infertilite tedavisindeki yeri tartışmalıdır.⁵³

2.1.3.5. Diğer Nedenler

İnfertiliteye sebep olan diğer nedenler, konjenital uterin anomaliler, edinsel uterin anomaliler ve endometrium fonksiyon bozukluklarıdır.

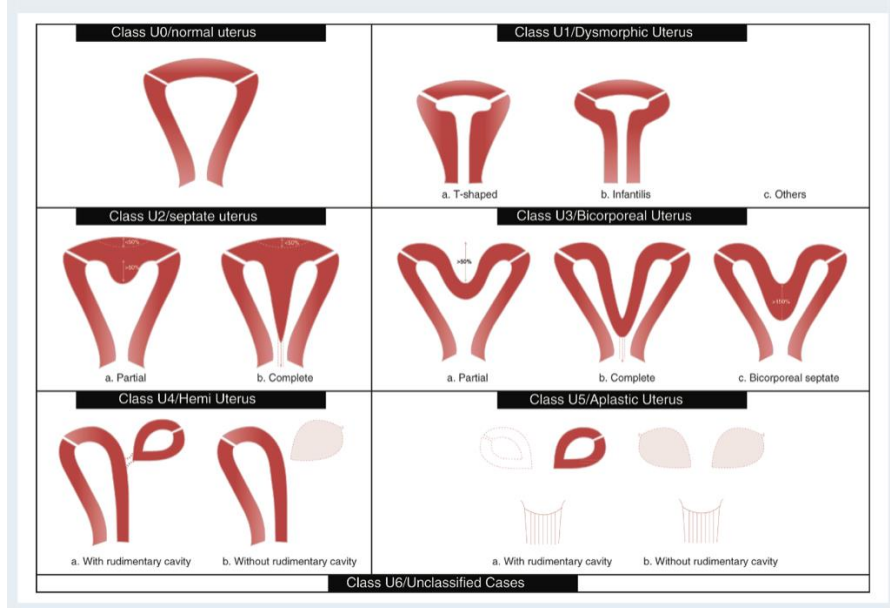
Uterusun anomalileri,daha sık olarak görülen erkek faktörü, ovulatuvar disfonksiyonla ilişkili infertilite yada tubal faktörlerin başarılı tedavisi ile elde edilen gebeliklerin sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebilmektedir.²⁶ Fertiliteyi olumsuz yönde etkileyebilecek uterin anormallikler, konjenital anomaliler, leiomyomlar, endometrial polipler ve intrauterin yapışıklıklardır.²⁶ İnfertilite değerlendirilmesinde tek işlevsel uterin anormallik kronik endometrittir.²⁶

Uterin kavitenin değerlendirilmesinde dört temel yöntem vardır: histerosalpingografi (HSG), transvajinal ultrasonografi (TVUSG), salin histerosonografi ve histeroskopidir. Her birinin avantajı ve dezavantajı vardır ve hangisinin yapılacağı bireysel olarak hastaya göre seçilmelidir.²⁶

2.1.3.5.1. Konjenital Uterin Anomaliler

Konjenital uterin anomalilerde genelde birinci ve ikinci trimesterde gebelik kaybı meydana gelmektedir. Hatta blastokistin implante olduğu bölgede anomali varlığında implantasyonda etkilenmektedir.⁵⁴

Günümüze kadar, kadın genital yolu anomalileri ile ilgili üç sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. İlki American Fertility Society (AFS) şimdiki adıyla American Society for Reproductive Medicine'in (ASRM) 1988 yılında yayınladığı Mülleryan Anomaliler sınıflandırmasıdır.⁵⁴ Ancak bu sınıflandırmada vajinal anomalilere yer verilmemiştir. Bunun üzerine bu sınıflandırmanın embriyolojik gelişim ve klinik bulguları da göz önüne alınarak yapılan modifikasyonunu uterovajinal anomaliler olarak yeniden yayınlamışlardır.⁵⁵ En son olarak tüm bu sınıflamaların anomalileri etkin olarak kategorize edemediği, klinikte kullanılabilirliği ve basitliği açısından ciddi sınırlamaları olduğu için 2013 yılında European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE) tarafından konjenital uterin anomaliler (CONUTA) adını verdikleri yeni bir sınıflandırma yayımlamışlardır(Şekil 2)(Tablo 4).⁵⁶



Şekil 1. ESHRE/ESGE konjenital uterin anomaliler klasifikasyonu şematik gösterimi

Tablo 4. Yeni konjenital genital anomalilerin ESHRE/ESGE sınıflandırma sistemine göre sınıflandırılması

ESHRE/ESGE classification Female genital tract anomalies		Cervical/vaginal anomaly	
Uterine anomaly		Co-existent class	
Main class	Sub-class		
U0	Normal uterus	C0	Normal cervix
U1	Dysmorphic uterus a. T-shaped b. Infantis c. Others	C1	Septate cervix
U2	Septate uterus a. Partial b. Complete	C2	Double "normal" cervix
U3	Bicorporeal uterus a. Partial b. Complete c. Bicorporeal septate	C3	Unilateral cervical aplasia
U4	Hemi-uterus a. With rudimentary cavity (communicating or not horn) b. Without rudimentary cavity (horn without cavity/no horn)	C4	Cervical aplasia
U5	Aplastic a. With rudimentary cavity (bi- or unilateral horn) b. Without rudimentary cavity (bi- or unilateral uterine remnants/aplasia)	V0	Normal vagina
U6	Unclassified malformations	V1	Longitudinal non-obstructing vaginal septum
U		V2	Longitudinal obstructing vaginal septum
		V3	Transverse vaginal septum and/or imperforate hymen
		V4	Vaginal aplasia
Associated anomalies of non-Müllerian origin:			
Drawing of the anomaly			

Uterus Didelfis: Mülleryan kanalların orta hat füzyonunun gerçekleşmemesi sonucu oluşur. Kavitesi olan iki uterin horn, iki serviks ve longitudinal vajinal septum

mevcuttur.⁵⁷ Çoğunlukla asemptomatik olup, genellikle rutin inceleme sırasında longitudinal vajinal septum ve çift serviks farkedilmesi ile tanı konur.⁵⁷ Tedavi semptomla bağlıdır, obstrüktif hemivajina ve disparoni şikayeti olan hastada septum çıkarılabilir.⁵⁷

Uterus Bikornus: Her iki mülleryan kanalın fundus seviyesinde tamamlanmamış füzyonundan kaynaklanır. Arkuat uterusun sonra Mülleryan kanal füzyon anomalilerinin büyük kısmını oluşturur. Fertilité üzerine ve gebelik sonuçlarına etkisi azdır.⁵⁷ Bikornus uterus ile uterin septumu HSG ile ayırt etmek çok zordur, bunların ayırımında kesin tanı yöntemi laparoskopidir.⁵⁸ Tedavisi cerrahi olup tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda diğer nedenler ekarte edildikten sonra söz konusu olmalıdır.⁵⁸

Uterus Unikornus: Bu anomalide uterus tek taraflı Mülleryan kanaldan gelişmiştir. Karşı tarafta unikornus uterus ile bağlantısı olabilen ve fonksiyonel bir endometriuma sahip rudimenter bir horn olabilir.⁵⁹ Tedavisi rudimente hornun varlığına ve bu hornun fonksiyonel olup olmamasına yani hematometre oluşup pelvik ağrı gibi semptomlar olmasına bağlı olarak cerrahi eksizyondur.⁵⁹

Uterus Septus: En sık rastlanan mülleryan kanal anomalisidir. Mülleryan kanallar orta hatta birleştikten sonra arada oluşan septumun rezorbe olmamasına bağlı oluşur. Spontan düşük, erken doğum ve tekrarlayan gebelik kayıplarına sebep olur. Tekrarlayan düşük öyküsü olan hastalar uterin septum yönünden değerlendirilmelidirler. Uterin septum ile bikornu uterusu ayırmanın en kesin yolu laparoskopidir. Tedavisi histeroskopik septum rezeksiyonudur.⁶⁰

Uterus Arkuatus: Minör bir konjenital uterin anomalidir. Fundusta myometrium kaviteye doğru çöküntü yapar. Fertilitéde azalma ve gebeliğe bağlı komplikasyonlarda risk artışı gösterilmemiştir.^{61,62}

Dietilstilbesterol (DES) ile ilişkili anomaliler: DES, bir dönem düşük tehlikesi olan hastalarda kullanılan sentetik bir östrojen türüdür. Ancak, DES kullanan annelerin kız çocuklarında uterus anomalileri, vajinal adenozis ve bu zeminde gelişen clear cell adenokarsinom gibi istenmeyen etkilerin görülmesi üzerine kullanımdan kaldırılmıştır. T- shape uterus en sık olmak üzere, hipoplazik uterus, genişlemiş alt uterin segment ve çeşitli endometrial şekil bozuklarına sebep olur. Bu yapısal anomaliler infertilite,

ektopik gebelik, spontan düşük ve erken doğum riskinde artışa neden olmaktadır. Tedavi anomalinin tipine göre değişmektedir.⁶³

2.1.3.5.2. Edinsel Uterin Anomaliler

Uterusun edinsel anomalileri, uterin myomlar, endometrial polipler ve intaruterin adhezyon, sineşilerdir. Uterin myomların infertilite ile ilişkisi net olarak ortaya konabilmiş değildir. Ancak uterin kontraktileti bozması, komşuluğundaki implantasyon alanında vasküler ve moleküler bazı değişikliklere sebep olarak infertiliteye sebep olduğu düşünülmektedir.⁶⁴

Endometrial polip, prevalansı %3-5 olarak bilinmektedir. İnfertilitesi olan kadınlarda asemptomatik polip olma sıklığı %10'lara kadar çıktığı düşünülmektedir.⁶⁵

İntrauterin adhezyonların (Ashermann Sendromu) en önemli nedeni kavitenin küretajı ve geçirilmiş intrauterin enfeksiyonlardır. İntrauterin yapışıklıklar embriyo implantasyonunu engelleyebilirler. Kavitedeki yapışıklığın yaygınlığına bağlı olarak adet düzensizlikleri, amenore ve spontan düşüklere neden olabilir. Tedavide histeroskopik adhezyolizis optimal yaklaşımdır. Hafif ve orta derecede intrauterin adezyonları olan 52 hastada, adhezyolizis sonrası % 90 gebelik oranı tespit edilmiş ve bu gebeliklerin % 85'i canlı doğumla sonuçlanmıştır.⁶⁶

2.1.3.5.3. Kronik Endometrit

Kronik endometritin, infertil kadınlardaki gerçek yaygınlığı bilinmemektedir.²⁶ Servisit ve tekrarlayan bakteriyel vajinozis gibi alt genital yol enfeksiyonu olan kadınlarda kronik endometrit göreceli olarak daha sık görülmektedir. Mukopürülan servisit, en fazla klamidy ve mikoplazma enfeksiyonları ile ilişkilidir ve her iki mikroorganizma da tubal faktör infertilitesine sebep olabilen kronik endometrit ile ilişkilidir. Geçirilmiş klamidyal servisit olan hastalar için rutin serolojik test yapmaya, servikal kültür almaya, endometriyal biyopsi alınmasına gerek yoktur. Ancak klinik servisit, kronik veya rekürren bakteriyel vajinozisi olan ya da pelvik enfeksiyon düşünülen durumlarda daha ileri değerlendirme ve tedavi yapılması uygundur.²⁶

2.2. Yardımcı Üreme Teknikleri

Yardımcı Üreme Teknikleri, infertil çiftlerin çocuk sahibi olabilmelerini sağlayan işlemlerin tümüne birden verilen isimdir. Son 30 yılda bu alanda hızlı bir gelişme kaydedilmiştir.²⁶ Hastanın yaşı, infertilitenin etiyolojisi, süresi gibi birçok değişken faktör göz önüne alınarak çifte en uygun yöntem ve tekniğin seçilerek uygulanmasında fayda vardır. Bu yöntemlerden ilk olarak geliştirilen ve en sık kullanılan yöntem in vitro fertilizasyondur (IVF).²⁶

IVF-ET (Embriyo Transferi): Çeşitli ilaçlarla ovulasyon indüksiyonunu takiben oositlerin toplanması, laboratuarda fertilizasyonun yapılmasının ardından oluşan embriyonun uterusu transservikal yoldan yerleştirilmesi işlemidir.^{67,68}

GIFT (Gamet Intrafallopian Transfer): Bu yöntemde, toplanan oositler ve sperm bir araya getirilip laparoskopik olarak tuba uterinanın ampuller bölgesine transfer edilerek uygulanır. Uygulama esnasında hastanın genel anestezi alması, fertilizasyonun gelişip gelişmediğinin izlenememesi ve embriyo gelişiminin in-vitro izlenememesi ve ektopik gebelik riskinin fazla olmasından dolayı bu yöntem fazla kullanılmamaktadır.⁶⁹

ZIFT (Zigot Intrafallopian Transfer): Zigotun, tuba uterinalara transfer edilmesidir.⁶⁷

Erkek infertilitesinde ve konvansiyonel IVF uygulamalarında sonuç alınamayan durumlarda kullanılmak üzere mikromanipülasyon teknikleri kullanılmaktadır.⁷⁰

PDZ: Spermin oosite ulaşabilmesi için zona pellicudada spermin geçebileceği bir açıklık oluşturulduktan sonra oositin insemine edilmesidir.^{68,71}

SUZI (Sub-Zonal Inseminasyon): Spermilerin zona pellicuda bariyerini aşarak direkt olarak perivitellin aralığa bırakılmasıdır.^{68,71}

ICSI: Tek bir spermin çok ince bir pipet yardımıyla oosit sitoplazmasına enjekte edilmesidir.⁷⁰

2.2.1. Yardımcı Üreme Tekniklerinin Başarısını Etkileyen Faktörler

Özellikle 37 yaş üzerinde primordial folliküllerin yaşla birlikte programlı hücre ölümü sonucu kaybı, over rezervini düşürür, follikül kaybı hız kazanır ve bu hızlı kayıp menopoza kadar devam eder.⁷² Birçok çalışma tek başına yaş faktörünün over rezervini öngörmeye en etkili faktör olduğunu göstermiştir.^{72,73}

Bazal serum FSH düzeyi over rezervini öngörmeye bağımsız değişkenlerdendir. 20 mIU/ml üzerinde bazal serum FSH düzeyleri varlığında gebelik olasılığı çok düşük bulunmuştur. FSH ölçümü over rezervinin kalitatif değerlendirilmesinde daha efektif bulunmuştur. Kontrollü overyan hiperstimülasyon (KOH) yanıtında bir başka etken bazal serum E₂ düzeyidir. 20 pg/ml altında ve 80 pg/ml üzerinde siklus iptal oranları yüksek olmakla birlikte gebelik olasılığını öngörmeye etkili bulunmamıştır. FSH ölçümü ile birlikte değerlendirilmesi daha sensitiftir.³⁸ Genel olarak FSH ve antral follikül sayısı (AFC) overyan rezervi yaştan daha iyi predikte ederken, kronolojik yaş embriyo implantasyonu olasılığını öngörmeye daha etkili bulunmuştur.⁷³

Antimüllerian Hormon (AMH) seviyeleri ile antral folikül sayısı ve toplanan oosit sayısı arasında belirgin korelasyon gösterilmiştir. Aynı zamanda düşük AMH seviyesi kötü overyan cevaba işaret etmektedir.⁷⁴ Ayrıca ovulasyon indüksiyonu siklusunda endometrial kalınlık ve değişim paternlerinin de gebeliği öngörmeye etkili olabileceği bildirilmiştir. Stimülasyonun 6. gününde artmış endometrial kalınlık ve hCG uygulanan gün endometrial kalınlığının IVF başarısında iyi bir prognostik faktör olabileceği bildirilmiştir.⁷⁵

2.2.2. In Vitro Fertilizasyon

IVF, kontrollü bir overyan stimülasyon sağlamak için ekzojen gonadotropin verilerek oluşturulan oositlerin, ultrasonografi (USG) eşliğinde vajinal yoldan toplanması ardından laboratuvar şartlarında fertilize edilerek, transvajinal yoldan endometrial kaviteye transver edilmesi işlemidir.²⁶ Tubal faktör, endometriozis, erkek faktörü, açıklanamayan infertilite, immünolojik infertilite endikasyonları arasında sayılabilir.²⁶

Başarılı etkileyen temel faktörlerden birisi yaştır. Özellikle 35 yaş üzerinde negatif yönde etkileyen bir parametre olarak sayılmaktadır. Özellikle overyan cevabın azalması, gelişen folikül sayısının az olması ve elde edilen oosit sayısının uygun ve yeterli kalitede olmamasına neden olmaktadır. Son yıllarda infertiliteye yönelik tedavilerde IVF ve YÜT’de ciddi yenilikler ve ilerlemeler olmuştur. IVF uygulamaları tubal faktör, erkek faktörü gibi başka yolla tedavi edilemeyecek mutlak endikasyonları yanında diğer tedavilerin başarısız olduğu multifaktöriyel infertilite durumlarında da kullanılmaktadır.

Dutch Society of Obstetrics and Gynecology' tarafından yayınlanan rehberde göre IVF endikasyonları belirlenmiştir;

- **Tubal Patoloji:** Tubal cerrahi uygun bir yöntem değilse, tubal oklüzyon olmadan fonksiyon bozukluğu olması veya tubal cerrahiden sonra 2 yıl veya daha fazla zaman geçmesine rağmen gebelik oluşmamışsa, kadın yaşı ileri ise daha kısa bir zaman sonra da IVF-ICSI yapılabilir.

- **Açıklanamayan İnfertilite:** 3 yılı aşkın süredir infertilite öyküsü varsa, kadın yaşı 36'dan fazla ise IVF-ICSI uygulanabilir.

- **Erkek Faktörü:** Total motil sperm sayısı (TMSS) $<1 \times 10^6$ ise ICSI, TMSS $>1 \times 10^6$ ve $<10 \times 10^6$ ise, 2 yılı aşkın infertilite varlığında IVF yapılabilir. TMSS $>10 \times 10^6$ ise IVF harici açıklanamayan infertilite gibi tedavi edilir.

- **Endometriozis:** Hafif-orta olgular açıklanamayan infertilite gibi tedavi edilir. Ciddi olgular tubal patoloji gibi tedavi edilir.

- **Servikal Faktör-İmmünolojik İnfertilite:** 2 yılı aşkın süredir infertilite öyküsü olgularda IVF uygulanabilir. Kadın yaşı 36'nın üzerinde ise daha erken IVF'e gidilmelidir.

- **Hormonal Bozukluklar:** Nedene yönelik tedavi başarısızlığında veya 3 kez klomifen sitrat + inutero inseminasyon (IUI), 2 kez kontrollü overyan hiperstimülasyon(KOH)+ IUI tedavisi başarısızlığında uygulanır.⁷⁶

2.2.3. İntrastoplazmik Sperm İnjesiyonu

İntrastoplazmik sperm injesiyonu (ICSI) şiddetli erkek infertilitesi olan hastalar için geliştirilen bir yardımcı üreme tekniğidir.⁷⁷ Daha önceki IVF-ICSI/ET uygulamalarında düşük fertilizasyon gözlenen ileri derecede düşük anormal semen analizine sahip, epididimden veya testisten cerrahi yöntemlerle elde edilen spermlerin kullanıldığı işlemlerde ve ileri kadın yaşı, oosit sayısının az olması gibi düşük fertilizasyon oranı olan hastalarda ICSI işlemi tercih edilir.⁷⁴

ICSI, tek bir sperm hücresinin zona pellusidayı atlayarak, ince bir pipet yardımı ile oosit sitoplazmasına enjeksiyonu işlemidir. ICSI, erkekten kaynaklanan infertiliteyi tedavide uygulanan en güçlü tekniktir.⁷⁴ Elde edilen oosit sayısını artırmak için hastaya en uygun ovulasyon indüksiyonu protokolü uygulanır. Folikül boyutu oosit

matürasyonu için yeterli seviyeye ulaştığında ve östradiol miktarı yeterli düzeye geldiğinde human koryonik gonadotropin (hCG) enjeksiyonu ile ovulasyon tetiklenir.⁷⁸

Enjeksiyon uygulamasından 34-36 saat sonra vajinal yolla ultrasonografi eşliğinde oositler toplanır. Toplanan oositlerin etrafındaki kümülüs ve granüloza hücreleri soyulur. Bu uygulamaya oositleri soyma işlemi denilir ve bu uygulama sonrası olgun olan metafaz II evresindeki oositler aynı günde erkekten alınan semenin yıkanması sonrası elde edilen spermlerden biri ince bir pipet yardımı ile tutucu bir pipetle sabitlenen oositin sitoplazmasına bırakılır.⁷⁴ Bu işleminden 16-18 saat sonra kadın ve erkeğe ait iki pronukleusun görülmesiyle karakterize olan fertilizasyon kontrolü yapılır. Enjeksiyondan yaklaşık 24 saat sonra embriyo ilk hücre bölünmesini gerçekleştirir ve iki blastomerli embriyo oluşur. İn vitro ortamda takip edilen embriyolar 2. gün 4 blastomerli, 3. gün 8 blastomerli embriyo haline gelir. 4. gün blastomerlerin sayılamadığı kompakt bir görünüm alır ve 5. günde de blastosist evresine ulaşır.⁷⁴

ICSI endikasyonları şunlardır;⁷⁹

1. Şiddetli oligo-asteno-teratozoospermi,
2. Daha önceki başarısız IVF öyküsü,
3. Antisperm antikorlar,
4. Ejakulatuvar disfonksiyonlar (elektroejekülasyon, retrograd ejakülasyon),
5. Bilateral vas deferenslerin konjenital yokluğu,
6. Bilateral ejakulatuvar duktus obstrüksiyonu,
7. Young sendromu,
8. Testiküler yetmezlik nedeniyle (matürasyon arresti, germ hücre aplazisi) azospermi,
9. Başarısız vazo-vazostomi ve vazo-epididimostomi sonrası ejakulatta nekrozoospermi,
10. Fibröz nedeniyle epididimal sperm toplanamaması,
11. Globozoospermi (ICSI’de bile başarı oldukça düşük),
12. İmmotil silia sendromu (yarısı Kartegener Sendromu: situs inversus, bronşektazi, kronik sinüzit).

2.2.4. Tedavi Protokolleri

2.2.4.1. Doğal Siklus

İlk başarılı IVF uygulaması sonucu oluşan gebelik, spontan bir menstruel siklusta tek bir oosit toplanmasını takiben gerçekleşmiştir.⁸⁰ Doğal siklusta bir oosit toplandığı ve tek bir embriyo oluştuğu için siklus başına gebelik oluşma şansı düşüktür.^{81,82} Siklus iptal oranları yüksektir (%25-75).⁸³ Doğal IVF siklusu; oosit stimülasyonu uygulanmasına kontrendike durumu olanlar veya oosit stimülasyonuna cevap vermeyen hastalar için bir seçenek olabilmektedir. Ekzojen hCG enjeksiyonu dominant follikül yeterli olgunluğa eriştiğinde yapılmaktadır.

2.2.4.2. Klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu

Klomifen sitrat, IVF sikluslarında nadiren tek ilaç olarak kullanılmaktadır. Klomifen sitrat tedavisi siklusun 3-5. günlerinden itibaren 5-7 gün süreyle günlük 50-150 mg olarak kullanılır. Siklus iptali oranları doğal siklus ile karşılaştırılma yapıldığında daha düşüktür. Toplanan oosit sayısı, transfer edilen embriyo ve gebelik oranları ise daha yüksektir. Doğal siklularda olduğu gibi, eksojen hCG enjeksiyonu follikül belli bir olgunluğa ulaşınca yapılır.⁸⁴

2.2.4.3. Klomifen Sitrat (CC) / Letrozole + Gonadotropin ile Ovulasyon İndüksiyonu

Gonadotropinler IVF sikluslarında kontrollü overyan stimülasyonda en yaygın kullanılan ilaçlardır. Bununla birlikte invaziv, pahalı ve yüksek overyan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riski ile ilişkilidir. Bu yüzden son zamanlarda, enjeksiyon yükünü azaltmak, düşük maliyetli yaygın olarak temin edilebilen östrojen reseptör modülatörü olan klomifen sitrat kullanımına ilgi artmıştır. Klomifen sitratın, Human menopozal gonadotropin (hMG) ve FSH ile birlikte kullanılmasıyla daha fazla sayıda follikül gelişimi sağlanır. Bu tedavi rejiminde tek başına klomifen sitrat tedavisine oranla daha fazla sayıda embriyo elde edilmektedir.⁸⁵ Siklus esnasında folikül takibi için seri ultrasonografik ölçümler yapılabilir. Erken LH yükselmeleri olabilir. Tedavi rejimine GnRH antagonisti eklenmesi az da olsa erken LH salınımı riskini azaltır ama aynı zamanda maliyeti de artırır.⁸⁶

2.2.4.4.Uzun (Long) Protokol

Bu protokolde, uzun etkili GnRH agonisti ile down regulasyon sonrası ekzojen gonadotropin uygulaması yapılmaktadır.

Uzun etkili GnRH agonistlerinin kullanımı ile yardımcı üreme tekniklerinde endojen hipofizer gonadotropin stimülasyonu baskılanmış ve erken LH salınımı engellenmiştir.GnRH analogları hipofizden salınan FSH ve LH seviyelerini azaltır, folliküler gelişimi durdurur. Bu sırada ekzojen gonadotropinlere başlanır.⁸⁷ GnRH agonist tedavisi midluteal aşamada, ovulasyondan yaklaşık bir hafta sonra ya da adet 21. gününde başlanır.⁸⁸

GnRH agonistlerinden en sık kullanılan leuprolid asetat 1 mg/gün cilt altı enjeksiyon ile ortalama 10 gün, adet başlayıncaya kadar veya gonadotropin enjeksiyonuna kadar uygulanır. Sonrasında yarı doza düşülür. hCG enjeksiyonuna kadar devam edilir. Nafarelin asetat intranasal uygulanır. Başlama dozu günde iki kez 400 µg kadardır. Stimülasyon başladığında yarı doza düşülür.⁸⁹

Kullanımdaki GnRH agonistleri:⁸⁹

- Leuprolid asetat, subkutan uygulanır,
- Nafarelin asetat, intranasal uygulanır,
- Buserelin asetat, subkutan / intranasal uygulanır,
- Triptorelin asetat, subkutan uygulanır.

Bütün agonistlerin etkilerinin eşit olduğu bildirilmiştir.⁹⁰

Hastaya GnRH agonisti ile önerilen dozda tedaviye başladıktan sonra adet 2-4. gün arasında serum östradiol (E2) düzeyi ve transvajinal ultrasonografi muayenesi yapılır. Östradiol seviyesi <60 pg/ml'ye düşmesi ve yapılan transvajinal ultrasonografide 10-15 mm çapından daha büyük follikül saptanmaması ile yapılan hipofizer baskılanmanın yeterli olduğu ortaya konulur.⁹¹ Endometriumun 5 mm'den ince olması ve kanamanın başlaması down regulasyonu doğrulayan ilave bulgulardır.⁹² Serum E2 seviyesinin baskılanmaması veya >15 mm follikül saptanması durumunda mevcut siklus iptal edilir. Hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, antral folikül sayısına göre bireysel gonadotropin dozu ayarlanır.⁹¹ Genel olarak başlangıç dozu 150 veya 300 IU üriner FSH (uFSH), rekombinat FSH (rFSH) veya üriner menotropin uygulanır.⁹¹ Seri serum östradiol seviyelerinin ölçümü ve ovaryen foliküllerin transvajinal ultrason ile ölçümleri ile stimülasyona cevap monitorize edilir. İlk E2 ölçümü gonadotropin

uygulamasından 3- 5 gün sonra yapılır. Daha sonraki E2 ölçümleri ve transvaginal ultrason ile değerlendirmeler 1-3 gün arayla tekrarlanır. Genellikle 7-12 gün arası stimülasyon gerekmektedir. Amaç, 17-18 mm çapında en az iki ve 14-16 mm çapında birkaç adet folikül sağlamaktır.⁹³ Endometrial kalınlık da takip edilir. hCG günü endometrial kalınlık >8-9 mm ve trilaminar görünümde olması halinde sonuçların daha iyi; < 6-7 mm ve homojen görünümde olması durumunda ise daha kötü olduğu belirtilmiştir.⁹⁴ Ancak birçok çalışma endometrial kalınlık ve görünümünün gebelik sonuçlarıyla ilişkisini net gösterememiştir.⁹³ Hedeflenen follikül sayısına ulaşıldıktan sonra son oosit maturasyonu için 5.000-10.000 IU hCG verilmelidir.⁹⁵

2.2.4.5. Kısa = Flare Protokol

Bu protokol, GnRH agonisti ile beraber ekzojen gonadotropinin ardışık uygulamasını kapsar.

Bu protokolde leuprolid asetat 1 mg / gün dozunda , siklusun 2-4. günlerinde uygulanır. Daha sonra, yarı dozuna düşürülür ve siklusun 3. günü ise 150- 450 IU gün dozunda gonadotropin ile stimülasyona başlanır.

Kısa protokol varyasyonları:

1) Ultra - kısa protokol: 3 gün GnRH agonisti uygulamasıyla flare cevap alınır daha sonra agonistler kesilerek sadece gonadotropinlerle tedaviye devam edilir. Endojen gonadotropin baskılanması için yeterince uzun süre GnRH agonisti kullanılmadığı için erken dönem LH yükselmesi daha sık gözlenir. Bu protokol nadiren kullanılır, çünkü sonuçlar klasik kısa ve uzun protokole göre daha kötüdür.

2) OKS+ mikrod doz + GnRH agonist: 14-21 günlük OKS supresyonunu takiben mikrod doz olarak hazırlanmış leuprolid asetat, siklusun 1. günü, 40 mcg günde 2 kez olacak şekilde başlanır. Siklusun 1.günüden HCG gününe kadar uygulanır. Leuprolid tedavisinin 3.günü yüksek doz (300-450 IU/ gün) gonadotropin başlanır. Bu tedavi kısa protokole göre daha avantajlıdır.⁹⁶

Serum FSH değerinde fazla yükselişler izlenen, kötü cevaplı olgular için iyi bir protokoldür. Siklus iptal oranı azalır, serum pik yapan E2 seviyesi, transfer oranı, klinik ve devam eden gebelik oranları artar.⁹⁶

2.2.4.6. Eksojen Gonadotropin + Antagonist Tedavisi

GnRH agonistleri reseptör down regulasyonu ile gonadotropinlerin GnRH'a karşı desensitize olmasını sağlar böylece gonadotropin sekresyonu önce stimüle sonra inhibe olur. Antagonistler ise GnRH reseptörlerini doza bağlı kompetitif şekilde bloke eder, flare etki yaratmaz ve gonadotropinleri suprese eder.⁹³

2.2.4.7. Ovulasyonun Tetiklenmesi

hCG:GnRH agonisti kullanılan IVF protokollerinde LH artışı sağlamak için üriner hCG (u-hCG) kullanılmaktadır. r-hCG'nin 250 mikrogramı 5000 IU u-hCG'ye eşdeğerdir. Çalışmalarda toplanan oosit sayısı ve matür oosit sayısı konusunda çelişkili sonuçlar olmakla beraber ortak nokta hCG sonrası serum progesteron konsantrasyonunun r-hCG ile daha yüksek olduğu yönündedir.^{97,98,99}

Rekombinant LH (r-hLH): r-hLH ın yarılanma ömrü 2 saat iken u- hCG'nin 24 saat olup aralarında 10 kat fark ve yaklaşık 7 günlük aktivite farkı vardır. Daha uzun ömrü ve yüksek afinitesi nedeni ile u-hCG ile GnRH' ya veya LH'ya göre OHSS riski daha fazladır.⁹⁷

Sonuç olarak ovulasyon indüksiyonunda GnRH agonistikullanımı yüksek ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riski olan kadınlarda, multipl gebelik riskinde ve daha önce pituitar desensitizasyon uygulanmamış sikluslarda avantajlıdır.¹⁰⁰

2.2.4.8. Luteal Faz Desteği

Doğal sikluslarda ovulasyondan yaklaşık 4 gün sonra tepe noktasına ulaşan steroid hormonlar menstrüel perioddan 5 gün önce düşmeye başlar. Stimüle olmuş sikluslarda luteal faz hormon üretimi multipl korpus luteum varlığından dolayı suprafizyolojiktir ancak daha kısa sürelidir.

Progesteron olduğu kadar östrojen de direkt olarak luteinizasyonu sağlamasa da progesteron reseptörü yenilenmesinde gerekli olduğu için önemlidir. Bu nedenle korpus luteumdan hem östrojen hemde progesteron salınımı üzerindeki uyarıcı etkisinden dolayı hCG kullanımı önerilmiştir.

İntramüsküler progesteron, vajinal yolla karşılaştırıldığında klinik gebelik oranı ve doğum oranı açısından daha etkili olduğu ve tüm tedavi formlarına göre oral

progesteronun en etkili olduğu görülmüştür. İM ya da vajinal progesterona 2-6 mg (miligram) oral östrojen eklenmesiyle implantasyon oranının arttığı tespit edilmiştir.^{97,100}

2.2.5. Tedavide Monitörizasyon

Tedavide monitörizasyondaki amaç follikülerin büyümesini kontrol etmek, hCG ile trigger yapılacağı zamanı tespit etmektir. Yüksek overyanyanıtılarda siklusu iptal ederek OHSS'yi engellemek, düşük overyan yanıtı olanları tespit ederek tedavide düzenleme yapmak için monitörizasyon gereklidir. Kontrollü overyan hiperstimülasyon (KOH) takibinde serum E₂, LH ölçümü ve transvajinal ultrasonografi (TVUSG) kullanılır.⁹⁷

Serum E₂ seviyesi her zaman follikül büyümesi ile korele değildir.^{97,149} Yine de hangi protokolün kullanıldığına bakılmaksızın, E₂ seviyesinde üç günden fazla sürede devam eden sabit yükseklik siklustaki zayıf sonuçla ilişkili olabilir. Tedavinin 4. günündeki E₂ seviyesi overin eksojen gonadotropinlere sonraki cevabını tahmin ettirebilir.¹⁰¹

Follikül boyutları 13-14 mm çapa ulaştığında veya E₂ düzeyi 250 pg/ml seviyesine yükseldiğinde LH'nin pik süresinin takip edilmesi gerekir. Bu ölçüm oosit toplanma saatinin ve prematür luteinizasyonun saptanması için bilgi sağlamaktadır. Folliküler büyümeyi TVUSG ölçümü ile değerlendirerek folliküler matürasyon ve hCG zamanlaması hakkında bilgi edinilebilir. TVUSG'de en az 3 adet 17 mm folikül gözleendiğinde hCG enjeksiyonu önerilir. TVUSG ile endometrial kalınlık ölçümü E₂ sekresyonu hakkında indirekt bilgi sağlayabilir.^{102,103}

Tedavide amaç en az üç 17 mm'lik ve 3-4 adet 14 mm'nin üstünde follikül elde etmektir. Bu aşamaya gelindiğinde oosit matürasyonu için 5000-10000 IU hCG ya da 250 mcg (mikrogram) rekombinant hCG uygulanır. hCG uygulamasından 34- 36 saat sonra oosit pick up (OPU) işlemi yapılır.⁹⁸

2.2.6.Oosit Toplanması (OPU)

IVF'de ultrasonografik görüntülemenin en önemli kullanımı, oositlerin transvajinal yoldan toplanmasıdır.^{104,105} Transvajinal proba takılan ekipman içinden

aspirasyon iğnesi geçirilir ve vajinal fornikslerden önce birinci overden, sonra ikinci overden oosit aspirasyonu yapılır. Follikülün içine giren iğnenin yolu USG ekranına yansıtılan biyopsi kılavuzu ile doğru olarak belirlenebilir. İğnenin yüksek yansıtıcı belirteçleri birçok vakada yolunu belirlemeyi kolaylaştırır. İğnenin ucu overin içinde ve her follikülün içinde hareket ettirilirken kolaylıkla gözlenebilir. Oosit-kümüls kompleksini içeren folliküler sıvı nazik bir emme uygulaması ile aspire edilir. Sıvı aspire edilirken ve iğne follikülün içindeki tüm sıvının çekildiğine emin olmak için hareket ettirilirken follikülün duvarları kollabe olur.¹⁰⁶

2.2.7. Ultrasonografi Kılavuzluğunda Embriyo Transferi

Embriyo transferini USG ile görüntüleme eşliğinde yapmak optimal embriyo yerleşimini ve başarılı gebelik şansını arttırmak için kullanılmaktadır. Transabdominal USG dolu mesane penceresinden alt abdominal ve pelvik sagittal planda, uterus ve serviksi sagittal olarak görüntüleyecek şekilde yerleştirilir. Daha kolay görüntülenebilen transfer kateteri geliştirilmiş olmasına rağmen birçok standart transfer kateteri servikste bir ekojenik çizgi şeklinde görüntülenebilir. Kateter görüldükten sonra dikkatlice uterus kavitesine gerçek zamanlı görüntüleme kullanılarak yerleştirilir. Klinisyen kateterin uterusu optimal yerde olduğunu gördüğünde, embriyolar itina ile yerleştirilir.¹⁰⁶

Tipik bir YÜT siklusu kısaca şu aşamalardan oluşur:

- GnRH agonistleri/antagonistleri ile down regülasyon,
- Eksojen gonadotropinlerle KOH uygulanması ve bunun TVUSG ve E₂ düzeyleriyle takibi,
- hCG ile oosit matürasyonu,
- Oositlerin toplanması,
- IVF veya ICSI ile fertilizasyonun sağlanması,
- İn vitro embriyo kültürü,
- Luteal destek ve endometriumun hazırlanması için progesteron kullanılması,
- Embriyo transferi ve fazla embriyoların dondurulmasıdır.

2.2.8. İmplantasyon Başarısızlığı

Blastokistin desidual endometriuma adhezyonuna implantasyon denilmektedir. Ancak bu birleşme immün, çevresel, anatomik, biyokimyasal, hormonal birçok değişkenin kontrolü ve senkron çalışması ile oluşmaktadır. İnfertil hasta grubunda bu süreçler doğal veya da düzgün olarak işlemediğinden implantasyon başarısızlığı olasılığı ve dolayısıyla IVF başarısızlığı yüksektir.

IVF’de embriyo transferi sonrası olası implantasyon başarısızlığı nedenleri şunlardır.¹⁰⁷

- Oosit ve embriyonun kromozomal anomalileri, mitokondrial DNA’da mutasyonlar,
- Endometrium - blastokist arasındaki sinyal eksiklikleri,
- Endometriumla ilişkili faktörler,
- Otoantikorlar ve trombofilik faktörler,
- İntraservikal enfeksiyon,
- Transfer tekniği ve kateter seçimi,
- Transferin yapılamaması,
- Ultrason rehberliğinde Embriyo Transferi’nde dikkat edilmesi gereken kurallara uyulmaması,

- İntrakaviter patolojiler (histeroskopinin tanımlama gücü faydalı olur).¹⁰⁷

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (TİB), 2-6 siklus sonrasında en az 10 tane yüksek kaliteli embriyonun transferine rağmen klinik gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanır. Buna neden olabilecek 3 ana sebep vardır;

- Endometrial reseptivitenin azalması
- Embriyonun defektif olarak gelişimi
- Kombine faktörler (endometriozis, hidrosalpinks gibi)

Endometrial reseptiviteyi azaltan faktörler arasında, endometrial polipler, intrauterin sineşiler, uterin septum, submukoz myomlar, kronik endometrit gibi faktörler histeroskopi ile tespit edilebilmekte ve bunlara yönelik tedavi histeroskopi ile yapılabilmektedir.¹⁰⁷ Histeroskopi, endometrial kaviteyi değerlendirmede, histerosalpingografi (HSG), TVUSG, SİS gibi yöntemlere üstünlük sağlamakta ve altın standart tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. Diğer görüntüleme yöntemleri ile endometrial kavite normal olarak izlense bile tekrarlayan implantasyon başarısızlığı

olan IVF hastalarında histeroskopi ile saptanan ve %18 -50 arasında değişen uterin patoloji oranına rastlanmaktadır.¹⁰⁷

2.2.9. Endometrial Reseptivite

Doğal siklularda gelişen embriyo ve olgunlaşan endometrium arasında kendiliğinden oluşan bir uyum vardır. IVF sikluslarında azalmış implantasyon oranlarından ovo-endometriyal uyumsuzluk sorumludur. Östrojen ve progesteronun fizyolojik birçok rolünün taslağının çıkarılmasına rağmen implantasyonda rol alan moleküllerin faaliyetleri büyük oranda bilinmez. Bu moleküller, sitokinler, büyüme faktörleri, matriks metalloproteinazlar, adezyon molekülleri, ekstrasellüler matriks komponentleri ve homeoboks element içeren genlerdir. Hücre adezyon molekülleri, integrinler, kaderinler, selektinler, immünglobulin (Ig)'lerdir.¹⁰⁸

2.2.10. İntrauterin Patolojiler ve Reseptivite İlişkileri

İnfertil hasta grubunda intrauterin patolojilerin sıklığı, değişik oranlarda olmakla birlikte normal popülasyondan daha fazla olduğu yönündedir. IVF öncesinde bin kişilik hasta grubuna ofis histeroskopisi uygulanmış ve intrauterin patoloji sıklığı (polip, submükoz myom, sineşi, kronik endometrit vb) %38 olarak rapor edilmiştir.¹⁰⁹ Bir başka çalışmada 2500 kişilik hasta grubuna IVF öncesinde ofis histeroskopisi ile kavite kontrolü yapılmış ve intrauterin patoloji sıklığı %22.9 olarak rapor edilerek, normal popülasyona göre intrauterin patoloji insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹¹⁰ Bir başka çalışmada ise intrauterin patolojilerin sıklığı %21 ile %47 arasında değişik oranlarda verilmiştir.¹¹¹ Bu artmış sıklıktaki intrauterin patolojiler lokal, çevresel ve kimyasaletkilerle endometriumun reseptivitesini değiştirerek implantasyon kusuruna neden olabilmektedirler.

2.2.10.1. Endometrial Polipler ve Reseptivite ile İlişkileri

Endometrial polipler yaşla birlikte sıklığı artan, reproduktif dönemde %24 oranında saptanabilen intrauterin bir patolojidir.¹¹² Endometrial polipler uterin kavite içinde endometrial glandlardan oluşan, stromal ve spiral arteriollerden oluşan destek dokusu bulunan tümöral oluşumlardır. Östrojen reseptörlerinin luteal fazda persiste

olarak kalabilmesi ve yeterli progesteron reseptör etkinliğinin bulunmaması ve bunlara bağlı hiperöstrojenik lokal endometrial çevre oluşumlarında sorumlu tutulmaktadır. Sıklıkla asemptomatik olmakla birlikte %5-10 anormal uterin kanama sebebi olarak da karşılaşılabilmektedir.¹¹³

Endometrial poliplerin, HOXA10 ve HOXA11 adı verilen endometrial reseptivite de rol oynayan biyomarkırların düzeyini azaltarak gebelik oranlarını azalttığı gösterilmiştir.¹¹⁴ Bir başka çalışmada multipl ve 1cm'den büyük poliplerin sperm pasajını engelleyerek infertiliteye neden olabileceği iddia edilmiş, aynı çalışma da < 2 cm boyutundaki poliplerin ise daha çok implantasyon kusuru yaratarak gebelik kayıpları ile ilişkili olabileceği iddia edilmiştir.¹¹³ Bir başka çalışmada endometrial polipli olgularda angiogenetik bir faktör olan glikolipoprotein ailesine mensup biyomarkır Glycodelin-A'nın endometrial yıkama sıvılarında lokal olarak serum değerinden belirgin olarak fazla olduğu saptanmış ve bunun gebelik sonuçlarına olumsuz katkılarının olabileceğinin üzerinde durulmuştur.¹¹⁵ Endometrial polipler histeroskopik olarak rezeke edildikten sonra gebelik oranlarına etkisini araştıran çalışmalar incelendiğinde, prosedürün gebelik sonuçlarını arttırdığı izlenmiştir. Bir çalışmada endometrial polip saptanan sekonder ve primer infertil hasta grubuna polipektomi uygulanarak 18 aylık izleme tabi tutulmuşlar, %61 oranında gebelik oranı saptanmıştır.¹¹⁶ Bir diğer çalışmada ise 12 yıllık izlemde infertilite nedeniyle histeroskopik polipektomi ve myomektomi yapılan hasta grupları, normal uterin kaviteye sahip olan infertil çiftlerle randomize edilerek retrospektif canlı doğum oranları karşılaştırılmış, myomektomi ve polipektomi yapılan gruplarda, normal kavitesi olanlara göre canlı doğum oranında anlamlı bir istatistiksel fark bulunamamasına rağmen bir düzelme olduğu saptanmıştır.¹¹⁷

2.2.10.2. Submukozal Myomlar ve Reseptivite İlişkileri

Myomlar reproduktif çağda kadınlarda %30 oranında saptanabilen, düzkas hücrelerinden köken alan, iyi huylu oluşumlardır. Myomların kavite ile ilişkili ve endometrial kaviyeti distorsiyone edenlerine submukozal myom adı verilmektedir. İnfertil hasta grubundaki intrauterin patolojilerin %5 ile 10'unu kapsamaktadırlar ve hiperöstrojenik bir mikro çevreye sahiptirler.¹¹⁸ Kavite ile olan ilişkileri gerek yer kaplayıcı lezyon gerekse de reseptivite üzerine olan lokal kimyasal etkileriyle gebelik

ve implantasyon sonuçlarını olumsuz etkiledikleri düşünülmektedir. Uterin kontraktileteyi etkileyerek, sperm migrasyonunu, ovum transportunu ve nidasyonu bozabilecekleri iddia edilmiştir.

Submukozal myomların sınıflaması (Myomların FIGO sınıflaması):¹¹⁹

- Tip0: İntramural uzanımı olmayan pedinküllü submukozal myomdur.
- Tip1: %50'den az intramural uzanımı olan geniş tabanlı myomdur.
- Tip2: %50'den çok intramural uzanımı olan myomdur.

Yapılan çalışmalarda submukoz myom varlığında reseptivite ile ilişkili HOXA10 ve HOXA11 gen ekspresyonunu azaltarak endometrial reseptiviteyi azalttıkları ve dolayısıyla da implantasyon kusuru oluşturdıkları saptanmıştır.¹²⁰ Daha önce endometrial polip bahsinde de anlatıldığı üzere myomektomi sonrası gebelik oranları normal kaviteye sahip infertil çiftlerle karşılaştırıldığında yüksek oranda saptanmış ancak anlamlı istatistiksel fark saptanamamıştır.¹¹⁷ Bir çalışmada submukoz myomları 5 cm'in altında bulunan hasta grubunu, 27 ay süre ile izlenmişler, canlı doğumlar ve gebelik kayıpları kaydedilmiştir. Takiben hastalara histeroskopik myomektomi yapılarak 2 yıl süre ile izleme alınmışlar, canlı doğum oranları myomektomi öncesi ve sonrası sırasıyla %38 ve %63.2 olarak saptanmış, gebelik kayıpları ise %61.6 ve %26.3 olarak saptanmıştır. Bu çalışma göstermektedirki intramural myomların tedavisi canlı doğum oranlarını arttırmakta ve gebelik kayıplarına olumlu katkılarda bulunmaktadır.¹²⁰

2.2.10.3. Uterin Septum, Arkuat Uterus ve Gebelik Sonuçlarına Etkisi

Uterin septum, embriyogenez sırasında müllerian kanalın füzyon defektine bağlı oluşan, normal popülasyonda sıklığı %3-5 olan, ancak tekrarlayan gebelik kaybı olan ve preterm doğum öyküsü olan kadınlarda %5 - %25 arasında sıklıklarda görülen müllerian kanal anomalilerinin en sık görülenidir.^{121,122} İmplantasyon kusuru ve uterin perfüzyonu bozarak, kötü reproduktif ve gebelik sonuçlarına neden olduğu düşünülmektedir.¹²² Histeroskopi ile metroplasti öncesi ve sonrası evrede canlı doğum ve abortus oranlarını araştıran birkaç çalışma, metroplasti sonrasında abortus oranlarının %86'dan %16'ya düştüğünü, canlı doğum oranlarının ise %83'e yükseldiğini saptamıştır.¹²³ Başka bir metaanaliz çalışması ise, kötü obstetrik öyküsü yoksa 1 cm'nin altındaki septumlara müdahale endikasyonu olmadığı belirtilmiştir.¹²⁴

2.2.10.4. Uterin Sineşi ve Gebelik Sonuçlarına Etkisi

İntrauterin adhezyonlar, ilk olarak 1948 yılında Joseph Ashermann tarafından tanımlandı. Uterin kavitenin travma ya da diğer nedenlere bağlı olarak kısmi ya da tamamen oblitere olması haline Ashermann Sendromu denilmektedir.¹²⁵ İntrauterin adhezyonlar, tekrarlayan gebelik kaybı, infertilite, abdominal ağrı, adet düzensizliğini içeren bir klinik seyre sahiptir.¹²⁶

İntrauterin adhezyonlar ESGE tarafından 1995'te sınıflandırılmıştır.¹²⁷

I - İnce veya filmi adhezyonlar: Yalnızca histeroskopi kılıfı ile kolayca adhezyolizis yapılır. Kornual bölgeler normal.

II - Uterin kaviteyi bölen tek parça adhezyon: Histeroskopi kılıfı ile adhezyolizis yapılamaz. İki tubal ostium vizualizasyonu mümkündür.

IIa - Sadece İnternal servikal os bölgesi adhezyonla kapalı: Üst uterin kavite normal.

III - Multiple sert adhezyonlar: Uterin kaviteyi birbiri ile bağlantılı birkaç kısma böler. Tek ostium bölgesi oblitere edilir.

IV - Yaygın dens adhezyon ile uterin kavitenin kısmi oklüzyonu: Bilateral tubal ostiumlar kapalı.

Va - Grade 1 ve 2 adhezyon ile kombine yaygın endometrial skar ve fibrozis: Amenore ve hipomenore eşlik eder.

Vb - Grade 3 ve 4 adhezyon ile birlikte yaygın endometrial Skar ve fibrozis: Amenore eşlik eder.

2.3. Transvajinal Ultrasonografi (TVUSG)

Bütün jinekolojik hastaların değerlendirilmesinde olduğu gibi, infertil hastaların da temel değerlendirilmesinde Transvajinal USG önemli bir tanı aracıdır. Kolay uygulanabilir ve noninvaziv olması avantajlarıdır.¹²⁸ Müllerian sisteme ait konjenital anomaliler, intramural ve submüköz myomlar, endometrial polipler, endometriomalar veya diğer adneksiyel patolojiler tespit edilebilir.¹²⁸ Ayrıca infertil hastalarda overyan stimülasyon tedavisi ile oluşan foliküllerin takibinde ve oosit toplanması işleminde kullanılır. Menstrual fazda endometrium ince görünümündedir. Proliferatif fazda kalınlaşmaya başlar ve 3-5 mm arasında ölçülür. Sekretuar fazda 6-12 mm arasındadır. Stromal ödem, luteal faz esnasında proliferatif faza göre daha ekojen halde izlenmesini

sağlar.^{129,130} Endometrial polipler, etrafındaki endometriyum dokusundan daha ekojen bir halde izlenir ve o bölgedelokal bir alanda kalınlaşma oluştururlar. Endometrial kalınlığın yanısıra, endometrium içindeki vaskülarite, ekojenite, kistik lezyonların ve uterin myomların varlığı da değerlendirilir. Myomlar, normal myometriyum ekojenitesinden farklı izlenir. Genelde yuvarlak ve sınırları belirgin görünümündedir ancak büyüklüklerine ve konumlarına göre uterus konturlarında deformite, endometriyumda düzensizlik oluşturabilirler. TVUSG ile uterustaki anomalileri değerlendirebilmek için özellikle endometriumun sekretuvar fazında değerlendirme yapılması gerekmektedir.¹²⁹ Endometrium kanseri ve adenomyoziste endometriyumun hat şeklindeki düzgün sınırları bozular. Ancak kesin tanıyı ultrasonografi ile yapmak mümkün değildir.

Uterus didelfis, bikornuat uterus ve uterin septum izlenebilir. Hepsinde çift kavite izlenir. Uterus didelfiste, spekulum muayenesinde çift serviks görülmesinin yanısıra ultrasonografik olarak iki ayrı horn ve geniş bir fundal yarık izlenir. Bikornuat uterusu 1 cm'den daha büyük bir fundal yarıklanma ve çift kavite izlenir. Uterin septumda fundus konveks, düz veya çentikli izlenir ve kaviteyi çeşitli derecelerde ikiye bölen doku mevcuttur.¹²⁹ TVUSG ile endometriyumun değerlendirilmesinde yetersizlik söz konusuysa işleme SİS'in eklenmesi spesifisiteyi %20'den %90'lara yükseltebilecektir.¹²⁹

2.4. Salin İnfüzyon Sonografi (SİS)

Sonohisterografi olarak da bilinen salin infüzyon sonografi (SİS), endometrial kavite hakkında daha ayrıntılı görüntü alabilmek ve endometrial kaviteyi daha ayrıntılı olarak değerlendirebilmek amacıyla geliştirilmiştir.¹³¹ Hasta idrarını yaptıktan sonra, TVUSG ile ayrıntılı bir değerlendirmesi yapılır. Vajen ve serviks antiseptik bir solüsyonla temizlenir ardından spekulum yerleştirilir. Steril salin solüsyonla dolu kateter, servikal kanala doğru itilir ve internal os geçilir. Kateterin yerinden çıkmasını önlemek için, spekulum dikkatli bir şekilde geri çekilir ve transvajinal prob yerleştirilir. Kateterin içinden hastanın ağrıya dayanabileceği hızda steril solüsyon verilir. Bu süre boyunca kavite değerlendirilir.¹³² SİS ile hiperplazi tipleri birbirinden ayırt edilemez ancak persistan kanamaları olan kadınların yaklaşık %38'inde bulunabilen endometrial polipler SİS ile oldukça açık ortaya konabilmektedir. Polipler normal myometriuma

göre göreceli olarak her zaman daha hiperekojen izlenirler ve küçük kistik alanlar içerebilmektedirler.¹³²

Hastalarda kanama şikayeti ve endometrial kalınlaşma şeklinde karşımıza gelebilecek patolojilerden biri de pedünküle submüköz myomlardır. SİS uygulanarak submüköz myomların tam lokalizasyonu ve endometriumla ilişkisi ortaya konulabilmektedir. Poliplerden her zaman daha hipoekojen ve dens homojen yapılarından dolayı ultrasonda yansımaları sebep olmalarıyla ayırdedilirler.¹³³

SİS konjenital uterin anomalilerin değerlendirilmesinde kullanılırken, arkuat uterusunda fundal kontürler düzgün izlenir ve kavitenin fundal bölgesinde minimal bir çökme vardır. Uterin septumunda ise fundal kontürler konveks, düz veya çentikli olabilir. Endometriyal kavite içerisini parsiyel veya komplet olarak bölen myometrium ekojenitesi ile benzerlik gösteren kitle halinde septum izlenir. Bikornuat uterusunda uterin kornular ayrı olarak görülür. Uterus didelfiste spekulum muayenesinde çift serviks izlenir ve her iki kaviteye ayrı olarak salin infüzyon verilebilir. İntrauterin sineşisi olan hastalarda ise distansiyon tam olarak sağlanamaz ve endometriyal kavitede ekojenik bantlar izlenebilir. İntrauterin adezyonlar tekrarlayan gebelik kayıplarına şu mekanizmalarla yol açabilmektedirler; azalmış intrauterin kapasite, plasental yetmezliğe yol açabilecek endometriyal fibrozis ve inflamasyon. Tanıda karakteristik olarak dolum bozuklukları gösteren histerosalpingografi kullanılır. Ama en kesin tanı histeroskopi ile konur. Önerilen tedavi adezyonların histeroskopi yoluyla adhezyolizisi ve tekrarların önlenmesi için rahim içi kontraseptif araç yerleştirilmesidir.¹³³

2.5. Histerosalpingografi

Radyografik bir görüntüleme tekniği olan histerosalpingografi (HSG), servikal kanaldan, radyopak kontrast madde verilmesi ile endoservikal kanal, endometrial kavite, fallop tüplerinin lümeni ve açıklığının değerlendirilmesinde kullanılır.¹³² Öncelikli olarak infertilite değerlendirilmesinde kullanılır. HSG en iyi siklusun son gününden sonraki 2-5 günlük aralıkta yapılır. İşlem esnasında rahatsızlığı en aza indirmek için, işlemden 30 dakika önce, non steroid antienflamatuar bir ilaç önerilmektedir.¹³²

Eksternal servikal osu yerleştirilen bir kanül veya pediatrik foley kateter ile kontrast madde intrauterin kaviteye verilir. Kontrast maddenin hızlı verilmesi fallop

tüplerinde spazma neden olacaktır ve bu da tubal obstrüksiyon görünümü verecektir, bu nedenle genellikle 3-4 ml'den fazla olmayan kontrast maddenin uygulanması ile uterin kavite değerlendirilir.¹³²

Normal bir uterin kavite simetrik üçgen şeklinde kornual kısımlara doğru genişlemiş ve konturları düzdür. Unikorn uterusu kavite tübüler, sağa veya sola deviye ve tek bir kornu ve tek bir fallop tüpü vardır. Septat ve bikorn uterusun ikisinde de ortak geniş bir alt segment ve Y şekli olacak şekilde iki ayrı üst kavite oluşacaktır.^{134,135} Uterin septum ve bikornu uterusun ayırıcı tanısı için Transvajinal USG, SIS, MRI veya laparoskopi gibi ek tetkikler yapılmalıdır.¹²⁴ Uterus didelfis tanısında ise her iki yarım uterus, ayrı serviksler, longitudinal vajinal septum izlenmelidir. Myom ve polipler HSG'de dolum defektine neden olurlar. İntrauterin adezyonları olan kadınlarda ise HSG geniş düzensiz kavite konturları ve dolum defektleri oluşturur.^{136,137}

HSG, uterin anomali veya uterin patoloji tanısında altın standart olan histeroskopi ile karşılaştırıldığı zaman 300'den fazla sayıda kadınla yapılan bir çalışmada HSG'nin sensitivitesi %98, spesifitesi %35, pozitif prediktif değeri %70, negatif prediktif değer %8'dir. Yanlış tanı genellikle submüköz myom ile poliplerin ayırımındaki güçlükten dolayı olmaktadır.¹³⁸

2.6. Histeroskopi

2.6.1. Genel Bilgiler, Özellikler

Histeroskopi, majör cerrahi girişim gerek kalmadan birçok uterin anomalinin düzeltilmesine olanak sağlayan bir yöntemdir. Daha kısa süre hastanede yatış ve daha az maliyet, morbiditesinin daha az olması bu yöntemin avantajlarıdır. Histeroskopi ile infertilite ve anormal uterin kanamaya yol açan polip, submüköz myom, endometrial hiperplazi ve karsinom gibi lezyonların teşhis edilebilmesi ve uygun olgularda aynı seansta operatif yöntemle tedavileri mümkündür. Yapılan çeşitli çalışmaların derlemesinde histeroskopinin tüm endometrial patolojileri tespitteki sensitivitesi %90 ile %97 arasında, spesifitesi ise %62-%93 arasında saptanmıştır. Histeroskopinin submüköz myomları tanımasındaki sensitivite %53-%100, spesifitesi %97-%100 oranlarında tespit edilmiştir. Hiperplazi veya karsinomlardaki sensitivite ve spesifitesi ise sırasıyla %90-%100 ve %97-%100 arasında tespit edilmiştir.¹³⁹ Histeroskopi, servikal ostan girilerek servikal kanaldan uterin kaviteye ulaşarak intrauterin diagnostik

ve terapötik işlemlerin yapılabilirdi endoskopik bir işlemdir. Histeroskopi uterus içi patolojilerin doğrudan değerdendirilmesini sağlar, örneklemede hata yapma olasılığını azaltır ve benign endometrial lezyonların tedavisi de aynı anda yapılabilir. Pahalı teknik donanım ve anestezi gereksinimi, distansiyon ortamına bağıli komplikasyonların ortaya çıkabilmesi ve invazif bir girişim olması bu yöntemin dezavantajları gibi gözükmeaktadır. Buna karşılık, histeroskopinin bildirilen komplikasyon oranı ancak %1'ler düzeyindedir.¹⁴⁰

Histeroskopi infertilite riskini artıran inrauterin patolojilerin tanı ve tedavisinde kesin sonuç veren bir yöntemdir. Genellikle diğerdaha az invaziv yöntemlerle tanı konulan hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılmaktadır. Bununla birlikte 2-3 mm çaplı olan yeni operatif histeroskoplard, ofis ortamında tanısall ve minör operatif işlemleri yapabilmektedirler. Majör intrauterin patolojiler genellikle daha geniş kalibre ve kapasitesi olan histeroskoplardla tedavi edilebilmektedirler.¹⁴¹

2.6.2.Histeroskopi Tarihçesi

Modern jinekolojide histeroskopinin yeri teknolojik gelişmeler varlığında önemli bir yere sahiptir. İlk histeroskopi 1869 yılında Diomede Pantaleoni (1819-1885) isimli İtalyan doktor tarafından, anormal uterin kanaması olan 60 yaşındaki bir hastaya uygulanmış ve endometrial kavite içerisinde ufak bir endometrial polip saptanmıştır. Bunu gümüş nitratla tedavi ederek başarılı olmuştur. Pantaleoni böylece teşhis ve tedavi amacıyla histeroskopinin ilk yaratıcısı ve tekniğini uygulayan bilim adamıdır.^{142,143} Histeroskopinin orjini olan sistoskopi ile hikayesi çok benzerdir. Fakat daha yavaş bir süreçte gelişme göstermiştir. Çünkü mesane, uterusun tersine kolaylıkla genişleyebilen bir organdır, böylece yüksek sıvı kapasitesine sahiptir ve bu da içeriğini inceleme kolaylığı sağlamaktadır.¹⁴³

Uterin kavitenin ekspolasyonu özellikle duvarlarının distansiyonu zor olmasından dolayı kolay değildir. Tüm bunlara ek olarak mukozal kanama gibi fizyolojik frajilite de düşünülürse temiz bir görüntü elde edebilmek sıkıntılıdır ve aynı zamanda oluşabilecek perforasyon ve peritonit gibi riskler başarılı bir inceleme için engel olmaktadır.¹⁴³

1893 yılında Biondel, birbiri içine geçen iki tüpten oluşan bir sistem kurmuştur. Uterin kavitenin panoramik görüntüsünün sağlanması uterus duvarlarının birbirinden

uzaklaşması ile mümkün olmaktadır. Biondel'in kurduğu sistemle, dışarıda yer alan tüp uterin duvarların birbirinden ayrılması içteki tüp ise uterin kavitenin gözlenmesinde kullanılmıştır.¹⁴³

1877 yılında, Maximillian Carl- Fredrich Nitze, Berlin'den bir ürolog olan Desormaux'un endoskopunu modifiye ederek kullanmışlardır. İntrakaviter imajları büyötmek için distal uca lens eklemişler, tam lensin arkasına da ışık kaynağı olarak modifiye Edison lambası yerleştirmişlerdir.¹⁴³

1907 yılında, Charles Davit, Nitze'nin sistoskopisine benzeyen modifiye bir sistoskop ile endometrial kaviteyi incelemiştir. Bu sistemde görüntüyü büyöten mercekler ilave edilmiş, ışık kaynağıda dışardan kullanılmıştır.¹⁴⁴

Alfred Heineberg, 1914 yılında Nitze'nin geliştirdiğı endoskopiye sıcak salin solüsyonu verebilmek için paralel bir kanal geliştirmiş, aynı cihazla içerdeki sıvının dışarıya akması sağlamıştır. Bu şekilde lenslerin önünü kapatarak görüntüyü engelleyen kanın temizlenmesi için sıvı sağlayıcı sistem, yani tüplere kadar endometrial alanda devamlı sıvı dolaşımını sağlayan yıkama sistemini de geliştirerek işlem boyunca temiz bir görüntü sağlayabilmiştir.¹⁴⁵

Dr.I.C. Rubin, Nitze'nin sistoskop modelini daha da geliştirerek uterin kavitenin distansiyonu için yeterli insuflasyonu gerçekleştirmiştir, Rubin uygun basınçla sürekli CO₂ gazı insufle ederek distansiyonu sağlamıştır. Ayrıca doğrudan gözlem altında, postmenstruel fazda az damarlanma ve daha az kalınlıkta endometrium nedeniyle görüntünün sekretuar fazdan daha iyi olduğunu, yardımcı aletlerin intrauterin kaviteye ulaşmasını sağlayarak bildirmiştir. Rubin'in histeroskopi çalışmalarında kurduğu sistem hala bugün modern histeroskopi için geçerliliğini korumaktadır.¹⁴⁶

1962 yılında Slander, uterin kavitenin direk izlenmesi için histeroskopa bir balon eklemiştir ve balon serum fizyolojik ile şişirilmiştir. Bu şekilde çok güzel görüntüler elde edilmiştir. Slander'ın bu metodu histeroskopun diagnostik yeteneğini göstermiştir.¹⁴⁷ Vulmiere, Fouresiter ve Glader endoskopik işlemlerde bir devrim olan soğuk ışık kaynağını ilk kullanan bilim adamlarıdır.¹⁴³ 1970'li yıllarda H.J. Lindemann, uterin kavitenin CO₂ gazı ile distansiyonunu içeren çalışmalarını sunmuş, uterin kavite ve tüplerin yeterli izlenebilmesi için 100-200 mm cıva basınçlı gaz verilmesini uygun bulmuştur. Günümüzde distansiyon ortamı olarak karbondioksit yanında % 1.5 glisin,

%3 sorbitol, serum fizyolojik (versapoint uygulaması) gibi sıvılar özellikle operatif uygulamalarda kullanılmaktadır.¹⁴³

Histeroskopik gelişmenin son basamağı Jaques Hamou tarafından gerçekleştirilmiştir. Hamou 1980 yılında 25 cm uzunluğunda, 4 mm çapında, 90 derecelik açısı olan bir sistem kullanmıştır.¹⁴³ 150 watt gücünde ışık kaynağı, fiberoptik bir kablodan geçmektedir, uterus distansiyonu için CO₂ gazı kullanılmıştır.¹⁴⁸

1990 yılının başından itibaren teknolojiye gelişmeler ile histeroskopi daha az ağrılı ve daha az invaziv hale gelmiştir. Anestezi ve servikal osta dilatasyona gerek kalmadan uygulanması histeroskopinin daha da yaygınlaşmasını sağlamıştır. Öte yandan Bettocchi tarafından operatif çalışmalarını yapabildiği ofis histeroskopi, 1990'lerden sonra günlük pratiğe koyulmuştur.¹⁴³ Histeroskopinin tarihçesi 19. Yüzyılın başlarından itibaren başlamaktadır. Gelişmelerin hızlanması ve günümüzdeki hale gelmesi 1980'lerden sonra olmuştur. Bundan sonraki gelişmelerde de komplikasyonların azaltılması ve işlem kolaylığını sağlamak hedeflenmektedir.

2.6.3. Hazırlık

Hastanın hazırlığı konusundaki sistematik yaklaşım, bu sık uygulanan ancak ciddi komplikasyonları olabilecek girişimin başarı şansını artırır.¹⁴⁹ Endikasyon ve işlemin nasıl yapılacağı ile ilgili gerekli plan yapıldıktan sonra hasta ile olası tüm riskler paylaşılır. Operasyon sırasında komplikasyon riskini arttırabilecek medikal durumlar irdelenmelidir. Özellikle kardiyovasküler hastalıklar, renal sorunlar, elektrolit imbalansına yol açabilecek durumlar ve kullanılan ilaçlar öncelikli olarak önem taşımaktadır.¹⁴⁹

Histeroskopi endikasyonu koymak ve histeroskopi için değerlendirme yapmak için en uygun zaman erken folliküler fazdır. Muayene esnasında saptanan pelvik inflamatuvar hastalık işlem için en önemli kontrendikasyondur.¹⁵⁰ Hasta hazırlığı sırasında histeroskopi öncesi görülmesi gereken tetkikler; tam kan sayımı, kan grubu tayini, elektrolit değerleri, beta Hcg ve servikal smeardir.¹⁵¹

2.6.3.1.Preoperatif Hazırlık Gerektiren Özel Durumlar

Servikal Stenoz: Servikal stenozu olan vakalarda, işlem yapılmadan önce servikal dilatatörlerin kullanımı işlemin süresini kısaltır ve servikal kanaldan geçişi

teknik olarak daha kolay hale getirir.¹⁵² İşlemden 12-24 saat önce prostaglandin E 1 analogları (PGE₁) (misoprostol), oral ya da vajinal yoldan uygulanabilir. Genellikle 400 mg sublingual ya da 400 mg oral veya 200 mg vajinal dozları istenilen sonuçlar için yeterli olabilmektedir. Misoprostol kullanımına ilişkin yapılan bir çalışmada komplikasyonları azaltmadığı ancak misoprostol kullanımına bağlı ciddi yan etkilere neden olduğu ortaya konmuştur, bu nedenle endikasyon olmayan vakalarda kullanımı rutin olarak önerilmemektedir.¹⁵³

Myoma Uteri: Histeroskopik myomektomide temel problem, özellikle monopolar enerji modaliteleri kullanıldığı zaman hipoosmolar/isoosmolar sıvı distansiyon medyumlarının ekstrasvazasyonuna bağlı gelişebilecek sıvı yüklenmesi sendromu olduğu için işlem süresi olabildiğince kısa tutulmalı ve sıvı defisitinin sık aralıklarla hesaplanması gerekmektedir.¹⁴⁹ Uygun vakalarda, işlem yapılmadan önce GnRH agonistleri verilerek uterin hacmin ve myom hacminin küçülmesi sağlanabilir. Böylece daha az kanama ile komplet rezeksiyona katkıda bulunurken, myomun kıvamını etkileyerek demarkasyon hattında belirsizliğe neden olur ve bu da rezeksiyona olumsuz etki sağlar.¹¹⁸

Ablasyon: Ablasyon öncesinde, endometrial hazırlık yapılması başarıyı önemli ölçüde etkileyen bir faktördür. Bir önceki menstruel siklusun luteal fazında GnRH agonisti uygulanması, menstruasyon sonrasında yapılacak histeroskopide, daha iyi bir görüntü sağlanmasına olanak verir.¹⁵¹

2.6.3.2. Histeroskopi İşlemi Öncesinde Hazırlık

Öncelikle hastaya uygun pozisyon verilmelidir, en uygun pozisyon, bacakların dizden fleksiyonda, kalçanın ise sınırlı abduksiyon ve eksternal rotasyonda olduğu litotomi pozisyonudur. Bu şekilde kas ve sinir hasarlanması riski en aza indirilmektedir.¹⁴⁹

Histeroskopi öncesi rutin antibiyotik profilaksisi önerilmemekle birlikte, pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü olan ve buna bağlı tubal oklüzyonu olan hastalarda ya da profilaksi gerektiren kalp kapak hastalığı olan hastalarda uygulanması önerilmektedir.¹⁵¹

Histeroskopların çaplarının giderek küçülmesi nedeniyle, vakaların çoğunda genel ya da diğer anestezi türlerinden herhangi birine ihtiyaç duyulmaksızın işlemin gerçekleştirilmesi mümkün olmaktadır.¹⁵⁴ Bazı vakalarda yapılan lokal paraservikal

anestezik maddeler yeterli olmaktadır. 3.5 mm çapındaki histeroskopların, 5 mm çapındaki cihazlara oranla daha az ağrı ve daha az yetersiz girişim ile sonuçlandığı bildirilmiştir.¹⁵⁵

İşlem öncesinde mutlaka bimanuel muayene yaparak uterusun pozisyonu anlamaya çalışılmalıdır. Zor vakalarda transabdominal ultrasonografi eşliğinde mesane doluyken kaviteye girilmesi perforasyon riskinde azalma sağlayacaktır.¹⁵²

Histeroskopi işlemine vajinoskopi yöntemi ile başlamak ofis koşullarında yapılan vakaların %83-98'inde başarı ile sonuçlanmıştır. Bu yaklaşımın konvansiyonel histeroskopik yaklaşıma göre, ağrı skorlarında anlamlı düşüşe neden olduğu, her iki yaklaşımın başarısızlık oranlarının ise benzer olduğu bildirilmiştir.¹⁵⁴ Sıvı medyumunun sıcaklığı 28-37,5°C arasında olduğu sürece ağrı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.¹⁵⁶

İşlemden önce hastadan detaylı anamnez alınmalı, ek hastalık, geçirilmiş operasyonlar, kullandığı ilaçlar ve alerjisi olup olmadığı mutlaka sorgulanmalıdır. Gerekli görüntüleme yöntemleri kullanılarak doğru endikasyon konmalıdır. Kaviteyi değerlendirmek için transvajinal ultrasonografiye ek olarak gerekirse salin infüzyon sonografi yöntemi kullanılabilir. İşlem öncesinde hastanın laboratuvar tetkikleri değerlendirilmelidir.^{151,152} Diagnostik ve operatif histeroskopi günümüzde jinekoloji pratiğinin altın standardı haline gelmiştir.¹⁵⁷

2.6.4.Enstrümantasyon

Histeroskopi için minimum gerekli cihazlar; kamera sistemi, ışık kaynağı, görüntünün kaydedilmesi için gerekli kayıt cihazıdır. Hem operatör hem de yardımcı personel cerrahi ekipmanın kullanımına hakim olmalıdır.¹⁵⁸

Histeroskop, vajen, serviks, endoservikal kanal, tubal ostiumlar, endometrial kaviteyi görüntüleyebilmek için geliştirilmiş uterusu yerleştirilen bir sistemdir. Bu sistemde teleskop 3 kısımdan oluşur; mercek, tetik (barrel), objektif lensi. Histeroskoplar, 0°, 12°, 15°, 25°, 30°, 70° gibi farklı derecelerde olabilir. Klinikte en sık kullanılan histeroskoplar rijid ve fleksible olanlardır. Rijid olanlar 3 mm'den 10 mm'ye kadar farklı çaplarda dizayn edilmiştir. Geniş histeroskopların kullanılacağı durumlarda hem servikal dilatasyon ihtiyacı ortaya çıkacağından hem de işlem ağırlı olacağından, ameliyathane koşullarında ve genel anestezi altında işlem yapılması tercih edilir.

Fleksible histeroskoplar ise daha çok ofis koşullarında kullanılırlar ve 120°-160°'ye kadar açılanma sağlayabilirler.¹⁵⁹

2.6.4.1. Işık Kaynağı

Genelde rutin prosedürlerde 175 Watt ışık kaynağı yeterli iken özel uygulamalar için 300 Watt'lık ışık kaynakları önerilir. Işığın endoskop içine transferi iki yolla sağlanabilir; fiber optik kablo ya da likit kristal kablo. Likit kristal kablolar, fiber optik kablolarla göre daha yüksek yoğunlukta ışık transferine olanak sağlar. Ancak genel rutin histeroskopik prosedürlerde fiber optik kablo kullanılmaktadır.^{156,157}

2.6.4.2. Görüntüleme Sistemleri

Kameranin kalitesi; rezolüsyon(piksel), sensitivite ve video görüntülerinin kalitesi gibi teknik parametrelere dayanır. Görüntüleme ve kayıt sisteminin aktif kullanımı, cerrahın kendi tekniğini geliştirmesi ve komplikasyonların yönetimi konusunda fayda sağlamaktadır.^{157,159}

2.6.4.3. Endoskoplar

Işığın optik lens sistemi aracılığı ile cerrahın görmek istediği alana düşmesini ve tekrar kameraya yansımaları sağlar. İki tür endoskop vardır; rijid rod lens ve fleksibl fiberskoplar optik sistemleridir. Histero-fiberskoplar yüksek maliyet, otoklavda sterilize edilememe ve düşük dayanıklılık gibi nedenlerle nadiren kullanılır.^{157,159}

2.6.4.4. Diagnostik Histeroskoplar

Histeroskopun çapı, operasyon esnasındaki ağrı ve operasyon süresini etkileyen en önemli faktördür.¹⁶⁰ Küçük çaplı histeroskoplar genelde minimal invazivlik ilkesi nedeniyle diagnostik prosedürlerde kullanılır.¹⁴⁹

2.6.4.5. Operatif Histeroskoplar

Operatif histeroskoplar yerini, ofis ortamında yapılan minör cerrahi prosedürlere ve diagnostik histeroskopiye olanak sağlayan ofis histeroskopi sistemlerine bırakmıştır. Ofis histeroskopide kullanılan (2,9 mm çap) teleskopun aynısı kullanılsa dahi, cerrahi

enstrümanların kullanımına izin verebilmesi için, sıvı medium ile yeterli distansiyonun sağlanabilmesi için 3.2-5.3 mm arasında olmalıdır.^{157,159}

Makas:Septum insizyonu, polip ekstirpasyonu ya da bazı adhezyonların lizisinde kullanılır.

Grasper:Yabancı cisimlerin çıkarılmasında kullanılır.

Biyopsi Forsepsi: Direkt görerek endometrial biyopsi yapılmasına olanak sağlar.

Roller Ball, Barrel ya da Elipsoid: Endometrial ablasyon için kullanılır.

Loop Elektrod: Endometrial polip, servikal polip, myom ya da myometriumun rezeksiyonu için kullanılır.

Scalper: Dokuyu koagüle etmek ya da kesmek için kullanılır.

Vaporize edici elektrodlar: Endometrial polip, myom, intrauterin adhezyonlar ya da endometrial ablasyon için kullanılır.

Morselatör: Endometrial polip ya da myomların çıkarılması ya da kesilmesi için kullanılır. Sıvı yüklenmesi, uterin perforasyon ve kanama gibi komplikasyonların histeroskopik morselasyonda da görülebileceği ancak bunun elektrokoterizasyona göre daha nadir olduğu bildirilmiştir.¹⁶¹

2.6.4.6. Rezektoskoplar

Endometrial ablasyon ve septal diseksiyonun yanısıra anormal uterin dokunun çıkarılması ve rezeksiyonu için kullanılmaktadır. Rezektoskop; işlem elementi, iç kılıf, dış kılıf, loop bileşenlerinden oluşmaktadır.

İşlem enstrümanı rezektoskopun en önemli komponentidir ve loopu kontrollü bir şekilde ileri geri hareket ettirmeyi sağlar. İç kılıf distansiyon sıvısının irrigasyon tüpüyle bağlantılıdır ve sıvının uterin kaviteye girişini sağlar. Bu kılıfla giren ve çıkan tüpler bağlantılıdır. Dış kılıf, iç kılıfın hemen üzerinde yer alan bir diğer metal tüptür ve arada boşluk yaratarak devamlı akım irrigasyon sistemi için distansiyon sıvısının serbest pasajına izin verir.¹⁴⁹

Rezektoskoplar, unipolar veya bipolar teknikle kullanılabilir. Aynı rezektoskopun sadece işlem enstrümanı ve elektrodları değişerek hem unipolar hem de bipolar enstrümanla kullanılabileceği bilinmelidir.¹⁵⁷

2.6.5. Distansiyon Ortamları

Uterin kavitenin endoskopik olarak panoramik bir biçimde görüntülenebilmesi için distandü olması gerekmektedir. İdeal distansiyon ortamlarının izotonik, hemolitik olmayan, toksik olmayan, vücuttan hızla uzaklaştırılabilen, yeterli görüntüyü sağlayabilen özellikte olması gerekmektedir. Bir medyum ile uterin kavite genişletilirken en az 40 mm Hg basınç elde edilmelidir. Bu basınç 70 mm Hg basıncın üzerine çıktığı zaman medyum tubalardan peritona geçmeye başlamaktadır.¹⁵⁰

Histeroskopik bir cerrahi planlandığında distansiyon ortamı uterin kanamayı minimumda tutmalı ve net bir görüş alanı sağlamalıdır. En sık kullanılan distansiyon ortamları karbondioksit gibi gaz ya da iso/hipoosmolar sıvıları içermektedir. Dekstran 70 gibi daha önceleri kullanılan hiperosmolar sıvı medyumları, anaflaksi, dissemine intravasküler koagülopatiyeye neden olabilmeleri, cihaz ömrünü kısaltmaları ve küçük volümlerde bile ciddi sıvı yüklenmesine sebep olmalarından dolayı pratikte artık tercih edilmemektedir.¹⁶²

2.6.5.1. Karbondioksit

İlk kez 1925 yılında, Rubin tarafından histeroskopik olarak kullanılabilecek bir gaz distansiyonmedyumu olarak tanımlanmıştır. Ucuzdur, kolay bulunabilir, yanıcı olmayan ve kanda belirli oranlarda çözünebilir ve vücuttan solunum yoluyla atılabilen bir gazdır.¹⁵⁸ Karbondioksit kullanımı sonrasında, histeroskopik aletlerin temizlenmesi de kolaydır. Aktif kanama ve kabarcıklar olmadığı anda görüntü nettir, ancak histeroskop kanlandığında ya da endometrial düzensizlikler görüntüyü engellediğinde, temizlenmesi mümkün olmamaktadır.^{152,163} Karbondioksit diagnostik histeroskopide kullanılmaktadır, operatif histeroskopide emboli riski nedeniyle kullanılmamaktadır.¹⁶² Diagnostik histeroskopi esnasında gaz histeroskopik insuflatör ile verilmeli, insuflasyon hızı 100 mL/dk'dan fazla olmamalıdır, intrauterin basınçta 100 mmHg altında tutulmalıdır.¹⁶⁴ 100 mmHg'nın üzerindeki basınçlarda, kardiyak aritmi, emboli ve arrest gibi komplikasyonlar gelişebilir.¹⁶³

2.6.5.2. Sıvı Medyumlar

Sıvı medyumların, gaz medyumlara üstünlüğü uterusun simetrik olarak distansiyonuna olanak sağlamalarıdır. Ayrıca sıvı devridaimi sağlayarak, kan, mukus,

hava kabarcığı ve ufak endometrial doku fragmanlarının ortadan kalkması mümkün olmaktadır.¹⁶³ Sıvı distansiyon medyumları elektrolitli (iletken) ve elektrolit içermeyen (iletken olmayan)olarak 2'ye ayrılmaktadır (Tablo 5):¹⁶²

Tablo 5. Sıvı medyumların özellikler

Sıvı Medyum	Osmolalite(Sayısal)	Osmolalite(İso/Hipo)	Elektrolit	Enerji
SF	285 mOsm/L	İsoosmolar	İçerir	Mekanik
				Lazer
				Bipolar
Ringer's Laktat	279 mOsm/L	İsoosmolar	İçerir	
Mannitol(%5)	274 mOsm/kg	İsoosmolar	İçermez	Monopolar
Glisin(%1.5)	200 mOsm/kg	Hipoosmolar	İçermez	Monopolar
Sorbitol(%3)	179 mOsm/L	Hipoosmolar	İçermez	Monopolar
Dekstroz(%5)		Hipoosmolar	İçermez	Monopolar

- Elektrolit içeren distansiyon medyumları: Salin ve ringer laktat bu gruba dahildir. Temel avantajları izotonik olmaları ve kolay ulaşılabilir olmalarıdır. Hiponatremi ve serum osmolalitesinde düşüş riski azalsa da, sıvı yüklenmesi halinde konjestif kalp yetmezliği ve pulmoner ödeme neden olabilirler. Bu nedenle hastanın aldığı ve çıkardığı sıvı miktarı takip edilmelidir.¹⁶² Histeroskopik cerrahi esnasında, bipolar elektrocerrahi kullanılacak ise, hem distansiyon amacıyla hem de iletken olması sebebiyle salin kullanılması önerilmektedir.¹⁶⁵

- Elektrolitten fakir medyumlar: Glisin (%1,5), sorbitol (%3), mannitol (%5) elektrolitten fakir medyumlardır. Operatif histeroskopi esnasında kullanılırlar. Monopolar enerji kullanılan operatif histeroskopi vakalarında bu grup medyumların kullanılması önerilmektedir. Glisin, 85 saatlik yarı ömrü olan, karaciğerde amonyak ve saf suya metabolize edilerek yıkılan ve iletken olmayan bir aminoasittir. Hiperammonemiye neden olabilmesinden dolayı amonyak düzeyleri kontrol altına alınmalıdır. Sorbitol indirgenmiş dekstrozdur ve mannitolün izomeridir.¹⁶² Glisin ve sorbitol hipoosmolar sıvı olmaları sebebiyle aşırı emilimleri elektrolit bozuklukları (hiponatremi, hiperammonemi), santral sinir sistemi patolojilerine (konvulziyon, serebral ödem ve ölüm) sebep olabilir.¹⁶⁶

2.6.6. Histeroskopi Endikasyonları

Histeroskopi anormal uterin kanamaların değerlendirilmesinde, şüpheli mülleryan anomalilere tanı konulmasında, HSG, USG veya SIS ile saptanan anormal bulguların

değerlendirilmesi ve infertilite araştırmalarında tek ya da laparoskopi ile kombine edilerek kullanılmaktadır.

Histeroskopi eşliğinde direkt biyopsi alınması altın standart olarak kabul edilen bir tanısal işlemdir. Çünkü histeroskopi, dilatasyon küretaj veya transvajinal USG'ye göre polip, submukozal myom gibi fokal endometrial lezyonları daha büyük bir doğrulukla saptar ve doku örneklenmesi sayesinde histolojik tanı konmasını sağlar (Tablo 6).¹⁶⁷

Tablo 6. Histeroskopi endikasyonları

1. İnfertilite	a. Tanısal amaçlı
	- Mülleryan anomalilerin araştırılması
	- İntrauterin adhezyonların araştırılması
	- Submüköz myomlar ve poliplerin araştırılması
	- Açıklanamayan infertilite
	- Anormal bulgular olan HSG sonrası
	- IVF öncesi ve başarısız olan IVF sonrası değerlendirme
	b. Tedavi amaçlı
	- Uterin septum insizyonu,
	- Histeroskopik adhezyolizis
	- Submüköz myomların alınması ve polip ekstirpasyonu
2. Anormal uterin kanama	a. Tanı amaçlı
	- Premenopozal ve postmenopozal kanama
	- Postpartum kanama
	- Mol gebeliği
	b. Tedavi amaçlı
	- Submüköz myomların alınması ve endometrial biyopsi
	- Parsiyel endometrial ablasyon
3. İntrauterin araç lokalizasyonu saptanması	
4. Serviks ve endometrium premalign ve erken evre malign lezyon araştırılması	
5. Diğer kullanım alanları	- Fetoskopi ve embriyoskopi
	- Fallop tüplerinin değerlendirilmesi
	- Korion villus biyopsisi

2.6.7. Histeroskopi Kontrendikasyonları¹⁶⁸

Histeroskopi, bir çok uterin patoloji teşhis ve tedavisinde kullanılabilmekle birlikte kontrendike olduğu bir çok durum vardır (Tablo 7).¹⁶⁸

Tablo 7. Histeroskopi kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonları	Rölatif kontrendikasyonları
Akut adneksiyel veya endometrial enfeksiyon	Şiddetli vajinal kanama
İnvazif serviks karsinomu	Erken postpartum evre
	İntrauterin gebelik
	Stage 4 intrauterin adhezyon

2.6.8. Histeroskopi Komplikasyonları

Histeroskopinin komplikasyonları cerrahi komplikasyonlar (perforasyon, laserasyon, hemoraji), distansiyon medyumuna bağlı komplikasyonlar, geç komplikasyonlar (adhezyon, enfeksiyonlar), pozisyonel ve anesteziye bağlı komplikasyonlardır.

2.6.8.1. Cerrahi Komplikasyonlar

Servikal laserasyon, uterin perforasyon ve kanama, cerrahi komplikasyonlardır. Servikal laserasyon, stenoza olan vakalarda dilatasyon gerektiğinde olabilmektedir. Uterin perforasyon riski yaklaşık olarak % 0,8'dir.¹⁶⁹ Yaklaşım, perforasyonun büyüklüğüne, oluş şekline, lokalizasyonuna, eşlik edebilecek komşu organ hasarı varlığına göre değişiklik gösterebilir. Basit perforasyonlar nadiren müdahale gerektirir.

Gözlem ve geniş spektrumlu antibiyotik çoğu zaman yeterlidir. Kanamayı ekarte etmek için laparoskopi gerekebilir. Distansiyon medyumunun akım hızında ani artma ve uterin kavite basıncında ani kayıp perforasyonun önemli belirtilerindendir. Gerekli olduğu düşünülen durumlarda laparoskopi ile hemostaz ve batın içi organ hasarı araştırılabilir.¹⁶⁹

Mekanik metodlar veya rezektoskop gibi termal enerjiyle myometrium hasarı oluşabilir. Eğer rezeksiyon myometriumu kadar uzanmış ve bir damar pleksusu açılmış ise bu yöntemler fayda sağlamayabilir. Nadiren histerektomi veya internal iliak arterin ön dallarının ligasyonu ya da ultrason eşliğinde embolizasyonu gerekli olabilir.¹⁶⁹

Serviksin laserasyonları uterus perforasyonuna sekonder ya da tenekulumla tutmaya bağlı olarak gerçekleşebilir. Lateral perforasyonlar ciddi kanamalara neden olabilir ve de distansiyon medyumunun aşırı emilimine yol açabilir.

2.6.8.2. Distansiyon Ortamına Bağlı Komplikasyonlar

Histeroskopide distansiyon ortamları olarak karbondioksit, düşük viskoziteli elektrolitli veya elektrolitsiz sıvılar kullanılmaktadır.

Distansiyon ortamına bağlı komplikasyonların görülme sıklığı doğru insüflatör kullanıldığında % 4'ün altındadır. Maksimum 100 mmHg basınçta ve 100 ml/dk akım hızında kullanıldığında karbondioksit güvenilir bir distansiyon medyumudur.

Laparoskopi sırasında bu oran 1-6 lt/dk olduğundan laparoskopi insuflatörü hiç bir zaman histeroskopi için kullanılmamalıdır. CO₂ kanda çözünür hale gelir ve ventilasyon ile atılır. Verilen karbondioksit miktarı artmış karbondioksit basıncı veya azalmış oksijen basıncı değerlerine neden oluyorsa bazı riskler ortaya çıkar ve oluşan metabolik asidoz kardiyak düzensizliklere yol açar.¹⁶⁹

Çevre doku ve organ yanıklarını önlemek için elektrocerrahide elektrolitsiz sıvılar kullanılmalıdır. Elektrolitsiz irrigasyon medyumlarının hemen hepsiyle oluşabilecek aşırı sıvının uterin venler aracılığıyla sistemik dolaşıma geçmesi ve sonuçta sağ atriyuma gelmesiyle pulmoner ödem, hiponatremi, kanama diyatezi ortaya çıkabilir. Düşük viskoziteli sıvılar operatif histeroskopide en sık kullanılan distansiyon medyumlarıdır. Bunlar salin ve ringer laktat solüsyonlarıdır. Dolaşıma geçtiğinde diğer düşük viskoziteli sıvılara oranla daha düşük risk taşımalarına rağmen bunlar elektrolit içerdiği için rezektoskop ile birlikte ve elektrocerrahide kullanılamazlar. Elektrolitsiz sıvılar arasında glisin, sorbitol ve mannitol vardır. Glisinin aşırı yüklenmesi bulantı, kusma, hiponatremi, hipotansiyonun takip ettiği kan basıncı artışları ve konfüzyona yol açabilir. Eğer bu durum hızla fark edilemez ve hızlı bir şekilde tedavi edilmezse, beyinde ödeme ve beyin sapında herniasyona yol açarak ölüme neden olabilir. Sorbitole bağlı aşırı yüklenme diyabetik hastalarda hipoglisemi, hemoliz ve hipervolemi semptomlarına neden olabilir. Distansiyon medyumuna bağlı bu komplikasyonlar genellikle erken postoperatif dönemde gözlenirler. Bu nedenle cerrah ve anesteziist olası komplikasyonlara karşı son derece dikkatli olmalıdırlar. Bu komplikasyonların önlenmesi için; uygun distansiyon medyumunu ve uygun sistem kullanılmalıdır. Operasyon süresi mümkün olduğu kadar kısa tutulmalıdır. Sıvı basıncı 80 mmHg, gaz basıncı 100 mmHg altında tutulmalı, damarsal yapılara girmekten mutlaka kaçınılmalıdır. Sıvı defisiti 2 litreyi geçtiğinde veya venöz konjesyon semptomları gözlemlendiğinde işlem mutlaka ertelenmelidir.¹⁶⁹

2.6.8.3. Geç Komplikasyonlar

Histeroskopik cerrahiyi takiben gelişen akut pelvik inflamatuvar hastalık oldukça nadirdir. Enfeksiyon riski operatif histeroskopi sonrası artar. Histeroskopik myomektomi rezektoskopun uterin kaviteye yerleştirilip çıkarılma frekansı nedeniyle %2'lik risk taşır. Profilaktik antibiyotik kullanımı postoperatif enfeksiyon riskini

azaltabilir ve pelvik enflamatuvar hastalık hikayesi olan hastalar profilaktik antibiyotik almalıdır. İntrauterin adezyonlar, özellikle uterus duvarını tutmuş iki ya da fazla myomun çıkarılması sonrası gelişebilir. Böyle vakalarda myomektomi kademeli yapılabilir. Adezyolizis veya septum rezeksiyonunu takiben rahim içi araç, sistemik östrojen ve progesteron uygulanabilir.¹⁵⁶

2.7. Laparoskopi

2.7.1. Endikasyonları¹⁷⁰

- HSG de şüpheli tubal pasaj olan veya nedeni bilinmeyen infertilite olgularının değerlendirilmesinde,

- Endometriozis şüphesi ve tedavi sonrası değerlendirilmesinde,
- Pelvik adezyonların derecelendirilmesinde,
- Nedeni bilinmeyen pelvik ağrılarda,
- Ektopik gebelik,
- Primer ve sekonder amenorelerde,
- Pelvik tümörlerin ayırıcı tanısında,
- Akut salpenjit, adneksit, apandisit ayırıcı tanısında,
- Perforasyon şüphesinde kullanılır.

2.7.2. Kontrendikasyonları¹⁷¹

2.7.2.1. Mutlak Kontrendikasyonlar

- Generalize peritonit, mekanik ve paralitik ileus,
- Büyük abdominal kitle,
- Redükte edilemeyen eksternal herni,
- Kardiyopulmoner hastalık,
- Şok.

2.7.2.2. Rölatif Kontrendikasyonlar

- Gross obezite,
- Hiatus hernisi,
- Abdominal duvarda enfeksiyon,
- Multiple abdominal insizyon,

- Kan diskrazi ve koagulopatiler.

2.7.3. Komplikasyonları¹⁷²

Perioperatif komplikasyonlar(pulmoner, tromboembolik, üriner komplikasyonlar) ve anestezi komplikasyonlar (özellikle işlem süresi uzamış olan veya anestezi alması açısından yüksek risk grubunda olan hastalar) mevcuttur.

2.7.3.1. Laparoskopiye Özel Komplikasyonlar

- Peritoneal kaviteye girilmesi ile ilgili: İğne veya trokarın neden olduğu hematoma, enfeksiyon, herni gibi komplikasyonlar,
- Tüm iç organlar ve kan damarları risklidir (barsaklar, üriner trakt ve büyük damarlar),
- Lateral portların girişi sırasında epigastrik damar hasarı,
- Elektrocerrahi ve lazer hasarlanmalarıdır.

3. MATERİYAL ve METOD

Çalışmamızda Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Polikliniği'ne 01.01.2013 ve 31.12.2019 tarihleri arasında başvuran ve daha öncesinde dış merkez veya kliniğimizde en az bir kez IVF-ICSI/ET yapılmış ancak başarısız olmuş 228 hasta retrospektif olarak incelendi. Bu çalışmaya dahil edilen 228 hastanın bilgileri hastaların hastane dosyaları ve hastane bilgisayar sisteminden elde edildi.

Bu hastalardan, infertilite etiyolojisini araştırmaya yönelik yapılan yaş, jinekolojik muayene, evlilik süresi, infertilite faktörü, infertilite süresi, adneksiyel patoloji varlığı, endikasyonu olan hastalara yapılan laparotomi, laparoskopi operasyonları, FSH, LH, E₂, prolaktin, TSH değerleri, ultrasonografi bulguları, HSG bulguları kaydedildi. Başarısız IVF-ICSI/ET sonucunda yapılan histeroskopi işlemi ve bunun sonuçları değerlendirilip kaydedildi.

Çiftlerin IVF uygulaması için endikasyonları değerlendirildi. Erkeklerde yapılan spermiogram sonucuna göre total motil sperm sayısı 5 milyon altında olan çiftler erkek faktörü grubuna alındı. Diğer endikasyonlar; düşük overyan rezervi, polikistik over sendromu, tuboperitoneal faktör, endometriozis açısından değerlendirildi. Yapılan tetkikler sonucunda infertilite nedeni saptanamayan çiftler açıklanamayan infertilite grubuna alındı ve sonuçları değerlendirilip kaydedildi.

Hastaların öyküsünde yaşı, evlilik süresi, infertilite süresi, adet düzeni, geçirmiş olduğu operasyonları, IVF-ICSI/ET siklus sayısı değerlendirildi.

Hastalara çekilmiş olan HSG' ler değerlendirildi. Bilateral tubal obstrüksiyon, hidrosalpenks, endometrial patoloji, uterin anomali varlığı değerlendirildi. Endikasyonu olan hastalarda laparotomi ve laparoskopi (geçirilmiş batın cerrahisi) sonuçları değerlendirildi. Histeroskopi yapılan hastalarda servikal kanal, uterin kavite, kornuların durumları değerlendirildi ve anormal bulgular kaydedildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak

özetlendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.SPSS referansı : IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.



4. BULGULAR

Çalışmamızda retrospektif olarak 01.01.2013 ve 31.12.2019 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite polikliniğine başvuran hastaların bilgileri kullanılmıştır.

Bu hastalara en az bir kez IVF-ICSI/ET siklusu yapıp başarısız olduktan sonra histeroskopi yapılmış ve histeroskopik bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca IVF-ICSI/ET başarısızlığını etkileyebilecek kadın yaşı, infertilite süresi, infertilite türü, hormon profili, histerosalpingografi bulguları da değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, en az 1 kez IVF-ICSI/ET siklusu yapılmış ancak başarısız olmuş toplam 228 hasta bulunmaktadır.

Tablo 8’de hastaların demografik ve klinik özellikleri olarak, hastanın yaşı (yıl), infertilite süresi (ay), infertilite nedeni, geçirilmiş batin cerrahisi ve ek hastalığı olup olmadığı, adetlerin düzenli olup olmadığı, gebelik öyküsü (gravida, yaşayan, parite, abortus) değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan kadın yaşının ortalaması, standart sapması ile birlikte $33,4 \pm 6,4$ yıl olarak bulunmuştur. Hastaların infertilite süresi ortalama olarak $84,5 \pm 57$ ay olarak belirtilmiştir.

Hastaların %71.1’inde (n=162) primer infertilite, %28.9’unda (n=66) sekonder infertilite görülmektedir. Kadın hastaların %28.9’unda (n=66) geçirilmiş batin cerrahisi (laparotomi veya laparoskopi) var, %71.1’inde (n=162) batin cerrahisi yoktur. Ek hastalığı olan hastaların %13.3’ünde (n=4) diyabetes mellitus, %46.7’sinde (n=14) tiroid hastalığı mevcuttur. %88.6 (n=202) hastanın adet döngüleri düzenli, %11.4 (n=26) hastanın adet düzensizliği olduğu görülmüştür.

Tablo 8. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	ortalama±standart sapma medyan(min-maks)
Yaş (yıl)	$33,4 \pm 6,4$ 33.0(20.0-60.0)
İnfertilite süresi (ay)	$84,5 \pm 57$ 72(6.0-300.0)
	n(%)
İnfertilite türü	
Primer	162(71.1)
Sekonder	66(28.9)

Tablo 8'in devamı

Gravida	Yok	156(86.4)
	Bir	45(19.7)
	Birden fazla	27(11.8)
Parite	Yok	202(88.6)
	Bir	19(8.3)
	Birden fazla	7(3.1)
Yaşayan	Yok	207(90.8)
	Bir	16(7.0)
	Birden fazla	5(2.1)
Abortus	Yok	174(76.3)
	Bir	37(16.2)
	Birden fazla	17(7.4)
Geçirilmiş batin cerrahisi	Var	66(28.9)
	Yok	162(71.1)
Ek hastalık	DM	4(13.3)
	Tiroid Hastalığı	14(46.7)
	Diğer	12(40.0)
Adet düzeni	Düzenli	202(88.6)
	Düzensiz	26(11.4)

Tablo 9. İnfertilite faktörlerinin dağılımı

İnfertilite Faktörü	n	%
Tek Faktör	217	97.3
Birden Fazla Faktör	6	2.7
Türü		
Erkek	93	40.6
Düşük overyan rezervi	20	8.7
PCOS	7	3.1
Tubal Faktör	18	7.9
Endometriozis	3	1.3
Açıklanamayan	80	34.9
Diğer	8	3.5

Tablo 9’da infertilite faktörlerinin türleri belirtilmiştir. Hastaların % 97.3’ünü (n=217) etkileyen tek faktör varken, %2.7’ sini (n=6) etkileyen birden fazla infertilite faktörü bulunmaktadır. Endikasyonların %40.6’sı (n=93) erkek faktörü, %34.9’u (n=80) açıklanamayan infertilite, %8.7’ si (n=20) düşük overyan rezervi, %3.1’i (n=7) polikistik over sendromu, %7.9’u (n=18) tubal faktör, %1.3’ü (n=3) endometriozistir.

Tablo 10. Spermiyogram sonuçlarının dağılımı

Spermiyogram	N	%
Yok	11	4.9
Normal	124	55.6
Anormal		
Azospermi	17	7.6
Oligospermi	69	30.9
Teratospermi	1	0.4
Aspermi	1	0.4

Tablo 10’da spermiyogram sonuçlarına bakıldığında, hastaların %4.9’unun spermiyogram sonucuna ulaşamadı, %55.6’sının (n=124) normal değerlerde, %39.3’ünün (n=88) anormal olarak değerlendirildi.

Tablo 11. Hastaların hormon profilleri

Laboratuvar parametreleri	ortalama±standart sapma medyan(min-maks)
FSH (mIU/mL)	9.3±7.9 7.3 (2.36-81)
LH (mIU/mL)	6.3±4.6 4.8 (0.6-32.4)
E ₂ (pg/mL)	61±81.1 47.6 (0-869)
Prolaktin (ng/mL)	11.8±7.1 10.1 (0.35-58.6)
TSH (mIU/L)	1.8±1.8 1.4 (0.11-20)
AMH(ng/mL)	2.2±2.8 1.2 (0.01-14.56)

Tablo 11’de çalışmaya alınan hastaların tedaviye başlamadan önceki hormon profilleri incelenmiştir. FSH parametresi 9.3±7.9 mIU/L, LH parametresi 6.3±4.6mIU/L, E₂, 61±81.1pg/mL, prolaktin, 11.8±7.1ng/mL, TSH 1.8±1.8mIU/L, AMH 2.2±2.8 ng/mL olarak hesaplanmıştır.

Tablo 12. Transvajinal ultrasonografi bulguları

TVUSG	n	%
Normal	195	85.5
Anormal	33	14.5
Kaviteyle ilişkili myom	6	18.2
Kaviteyle ilişkisiz myom	3	9.1
Hidrosalpenks	1	3
Adneksiyel Patoloji	23	69.7

Tablo 12’de IVF-ICSI/ET siklusu öncesi yapılan TVUSG muayenesinin sonuçlarını ve muayene esnasında kaydedilen patolojilerin dağılımını görmekteyiz.

Tabloyu daha yakından incelemek gerekirse hastaların %85.5'inin (n=195) muayenesinde normal bulgular görülmüş, %14.5'inde (n=33) anormal patolojik bulgular saptanmıştır. Anormal muayene bulgularına bakacak olursak, %18.2'sinde (n=6) kavite ile ilişkili myom, %9.1'inde (n=3) kavite ile ilişkisiz myom saptanmıştır. Hastaların %69.7'sinde (n=23), anormal adneksiyel bölgedeki patolojilerin olduğu kaydedilmiştir.

Tablo 13. Histerosalpingografi bulguları

HSG Bulguları	n	%
Yok	19	8.3
Normal	131	57.5
Anormal	78	34.2
Bilateral Tubal oklüzyon	20	25.6
Sağ Tubal oklüzyon	5	6.4
Sol tobal oklüzyon	7	9
Hidrosalpenks	4	5.1
Uterin Dolum defekti	17	21.8
Arkuat	6	7.7
Septum/Bikornuat	10	12.8
T-Shape/Dar kavite	5	6.4
Unikorn	2	2.6
Servikal Patoloji	2	2.6

Tablo 13'de hastaların IVF-ICSI/ET siklusu yapılmadan önce çekilen HSG bulguları değerlendirilmiştir. %8.3'ünün (n=19) HSG görüntüleri veya da raporlarına ulaşılammıştır. %57.5'u (n=131) normal sınırlar içerisinde HSG olarak değerlendirilmiştir. %34.2'sinin (n=78) HSG'sinde anormal bulgular mevcuttur. HSG'sinde anormal bulgular saptanan hastalara bakacak olursak, %25.6'sında (n=20) bilateral tubal oklüzyon, %21.8'inde (n=17) uterin dolma defekti, %5.1'inde (n=4) hidrosalpenks, %7.7'sinde (n=6) arkuat uterus, %12.8'inde (n=10) uterin septum veya bicornuat uterus, %2.6'sında servikal patoloji saptanmıştır.

Tablo 14. Histeroskopi bulguları

Histeroskopi Bulguları	n	%
Normal	97	42.5
Anormal		
Tek bulgu	106	46.5
Birden fazla bulgu	25	11
Bulgular		
İntrauterin Sineşi	32	20.5
Myoma uteri	7	4.5
Endometrial polip	36	23.1
Uterin septum/subseptum	17	10.9
Arcuat Uterus	5	3.2
T shape/Dar kavite	5	3.2
İntrauterin Enfeksiyon	3	1.9
Servikal Stenoz	21	13.5
Servikal patoloji(polip, defekt)	29	18.6
Vajinal septum	1	0.6

Tablo 14’de, hastalara IVF-ICSI/ET başarısızlığında yapılan histeroskopi bulguları kaydedilmiştir. Hastaların %42.5’inde (n=97) normal histeroskopik bulgular olarak raporlanmıştır. Toplam 228 hastanın 131’inde yani %57.5’inde anormal bulgulara rastlanmıştır. Bu bulgulara bakacak olursak, %20.5’inde (n=32) intrauterin sineşi, %4.5’inde (n=7) myoma uteri, %23.1’inde (n=36) endometrial polip, %10.9’unda (n=17) uterin septum veya subseptum , %3.2’sinde (n=5) arcuat uterus, %3.2’sinde (n=5) Tshape uterus, %1.9’unda (n=3) intrauterin enfeksiyon, %13.5’inde (n=21) servikal stenoz, %0.6’sında (n=1) vajinal septum saptanmıştır. Histeroskopide izlenen ve kaydedilen bu patolojilerde, en çok hasta popülasyonu içeren endometrial polip idi. Sırası ile baktığımızda; intrauterin sineşi (%20.5), servikal polip ve defekt (%18.6) ve diğer uterin patolojiler yer almaktadır. En az hasta içeren grup olarak da vajinal septum (%0.6) ve intrauterin enfeksiyonu (%1.9) olan hastalar bulunmuştur.

Tablo 15. Laparoskopik bulgular

Laparoskopik Bulgular	n	%
Yok	202	88.6
Var	26	11.4
<i>Normal</i>	3	11.5
<i>Anormal</i>	23	88.4
Anormal	23	88.4
<i>Bikornu uterus</i>	1	3.8
<i>Adneksiyel patoloji</i>	4	15.4
<i>Hidrosalpenks</i>	5	19.2
<i>Tubal oklüzyon</i>	13	50

Laparoskopi bulgularının değerlendirildiği Tablo 15'e baktığımızda, toplam 228 hastanın %88.6'sına(n=202) laparoskopi yapılmamıştır. %11.4'üne (n=26) laparoskopi yapılmış, bunların %88.4'ünde (n=23) anormal bulgular saptanmıştır. Bu anormal bulgulara bakacak olursak en fazla hastaların %50'sinde (n=13) tubal oklüzyon saptanmıştır. %19.2'sinde (n=5) hidrosalpenks, %15.4'ünde (n=4) adneksiyel patoloji, %3.8'inde (n=1) bikornu uterus saptanmıştır.

Tablo 16. Patoloji sonuçlarının değerlendirilmesi

Patoloji Sonuçları	n	%
Yok	164	71.9
Var	64	28
Normal	9	3.9
Polip	49	21.5
Myoma uteri	6	2.6

Hastaların %28'inden (n=64) patoloji için örnekleme yapılmıştır. Alınan patoloji sonuçlarının %3.9'u (n=9) normal olarak raporlanmıştır. En fazla, %21.5 oranla (n=49) endometrial polip olarak sonuçlanmıştır. %2.6'sı (n=6) myoma uteri olarak raporlanmıştır(Tablo 16).

Tablo 17. Hastaların başarısız IVF sayıları

IVF sayısı	n	%
1	108	47.6
2	67	29.5
3	31	13.7
4	10	4.4
5	5	2.2
6	2	0.9
7	2	0.9
8	1	0.4
10	1	0.4

Tablo 17'de hastaların histeroskopi yapılmadan önceki başarısız olan IVF sayılarını görüyoruz. Hastaların % 47. 6'sının (n=108) daha önceden başarısız bir IVF öyküsü, % 29.5'inin (n= 67) 2 IVF denemesi, % 13.7' sinin (n=31) 3 tane IVF denemesi olmuştur.

5. TARTIŞMA

İnfertilite, günümüzde bile, evli çiftlerin önemli sorunu olmaya devam etmektedir. Yardımcı üreme tekniklerindeki ilerlemeler, bu probleme bir takım çözüm bulmakla beraber halen başarı istenen düzeyde değildir. IVF-ICSI/ET siklusları sonrası toplam gebelik oranları en gelişmiş merkezlerde dahi %30 seviyelerindedir.¹⁷³

IVF siklusları sonucu oluşan başarısızlık infertil çiftlere anksiyete, işgücü kaybı gibi sorunlar getirmektedir.

IVF planlanan çiftlerde gebelik başarısını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler arasında embriyo kalitesi, intrauterin faktörler ve endometrial reseptivite vardır.¹⁷⁴

Intrauterin adhezyonlar, endometrial polipler, endometrial hiperplazi, kronik endometrit, uterusun müllerian anomalileri gibi benign uterin patolojilerin, endometrial reseptivite dolayısıyla gebelik oranlarına olumsuz etkileri vardır.^{175,176}

Özellikle infertil hastalarda, intrauterin patolojilerin tanısında histeroskopianın rolü vurgulanmaktadır.¹⁷⁷ Tüm bunlara rağmen histeroskopi infertil kadınlar için rutin bir araştırma yöntemi olarak kullanılmamaktadır. Ancak bazı araştırmacılar uterus patolojilerinin tanı ve tedavisi için histeroskopianın gerekli olduğuna inanmaktadır.⁴⁹

Bizim çalışmamızda 228 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, yaş, infertilite süresi ve türü, gebelik öyküsü, geçirilmiş batin operasyonu öyküsü, ek hastalığı olup olmadığı ve adet düzeni incelenmiştir.

Anormal histeroskopik bulgular, intrauterin sineşi, myoma uteri, endometrial polip, uterin septum /subseptum, arcuat uterus, T-shape uterus, intrauterin enfeksiyon, servikal stenoz, servikal patoloji (polip, defekt) vajinal septumu içermektedir. Bunlar 228 hastanın 131 tanesini (%57.5) içermektedir. 97 hastada (%42.5) ise histeroskopik olarak herhangi bir patoloji saptanmamıştır. Endometrial polip (%36) ve intrauterin sineşi (%32) en sık rastlanan uterin patoloji olmuştur.

Cenksoy ve ark. yaptığı 156 infertil hasta grubunu değerlendiren çalışmasında, histeroskopi yapılarak bulunan uterin patoloji sıklığı % 44.9 olarak belirtilmiştir.¹⁷⁸ Lorusso ve ark. 866 IVF siklusunu değerlendiren çalışmalarında intrauterin patoloji sıklığını %40.6 olarak rapor etmişlerdir.¹⁷⁹ Biz çalışmamızda uterin patoloji sıklığını %57.5 olarak saptadık. Demirel ve ark.'nın IVF başarısızlığını

irdeleyen çalışmalarında %26 oranında intrauterin patoloji saptamışlardır.¹⁸⁰ Raju ve ark. yaptıkları çalışmada tekrarlayan IVF başarısızlıklarında intrauterin patoloji sıklığını %37 olarak saptamışlardır.¹⁸¹ Aynı zamanda birden fazla IVF başarısızlığı olan olgularda rutin olarak ofis histeroskopi yapılmasını önermişlerdir.

İntrauterin patolojilerin infertil hasta grubunda artmış sıklığı ve bozulmuş endometrial reseptiviteye sebep olarak, IVF başarısını olumsuz etkilemeleri mümkündür. Yapılan çalışmalar gösteriyor ki endometrial polip, submüköz myom, intrauterin sineşi, endometrit, uterin septum/subseptus, arcuat uterus gibi patolojiler implantasyonu olumsuz etkilemektedirler ve dolayısıyla IVF başarısızlıklarına yol açmaktadırlar. Bu intrauterin patolojilerin düzeltilmeleri halinde gebelik ve canlı doğum oranları artmaktadır.

Bu tez çalışmasındaki amaç IVF-ICSI/ET yapılmış ve başarısız olmuş hastalarda , histeroskopik bulguların değerlendirilmesidir.

Bir çok çalışma endometrial polipler, submukoz myomlar, intrauterin sineşi ve uterin septum dahil olmak üzere uterin patolojilerin histeroskopik olarak düzeltilmesinin spontan gebelik oranlarını iyileştirdiğini göstermiştir.¹⁸²

Cenksoy ve ark. yaptığı çalışmada IVF başarısızlığında yapılan histeroskopi sonrası, en yaygın görülen patoloji endometrial polip olarak saptanmıştır. Ayrıca polipektomi sonrası, hastalarda önemli ölçüde artan implantasyon ve klinik gebelik oranları tespit edilmiştir.¹⁷⁸ Bu çalışmada, 69 hastada (%44.2) infertilite faktörü olarak, erkek faktörü saptanmıştır ve bunların %40.5'inde uterin anomali saptanmıştır.¹⁷⁸

Moini ve ark.'nın yaptığı 238 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, 19-47 yaş arası başarısız IVF öyküsü olan hastalara histeroskopi uygulanmış. 158 hastada (%66.4) normal uterin kavite, 80 hastada (%33.6) anormal uterin kavite saptanmıştır. Bunların içinde endometrial polip %19.7 oranla en sık izlenen patoloji olmuştur.¹⁷⁴ Bu sonuç bizim çalışmamızla uyumludur.

Bozdağ ve ark. 2008 yılında yayınladıkları ve tekrarlayan implantasyon başarısızlığını olan hastalarda histeroskopinin yeri açısından literatürü gözden geçirdikleri çalışmada, IVF planlanan hastalarda TVUSG,SİS ve HSG ile gözden kaçabilen ancak histeroskopi ile saptanabilecek patoloji bulma olasılığının %50'ye varabileceğini vurgulamışlardır.¹⁸³

Makrakis ve ark.'nın yaptığı çalışmada 1475 hastayı incelemişlerdir. Bunlardan 935 hasta (%63.4) normal histeroskopik bulgulara, kalan 540 hasta da (%36.6) anormal histeroskopik bulgular saptanmıştır. %16.7'inde endometrial polip, %12.5'inde intrauterin adhezyon, %1.5'inde servikal adhezyon,%4.3'ünde endometrit saptanmıştır.¹⁸⁴En sık rastlanan patoloji bu çalışmada da endometrial poliptir.

Aletebi'nin 2009 yılında yaptığı 132 hastalık retrospektif kohort çalışmasında, hastaların histeroskopik olarak değerlendirilmesi sonucunda %62'sinde herhangi bir patoloji saptanmamış, %38'inde anormal uterin patolojiler saptanmıştır. Bunların %22'sinde endometrial polip, %9.8'inde endometrial adhezyon, %3.7'sinde endometrit, %1.5'inde submukoz myom, %0.7'sinde uterin septum saptanmıştır. Bu hastalardan 43 tanesinin (%32.5) histeroskopi ile uterin patolojisinin düzeltilmesinin ardından gebelik meydana gelmiştir. Düzeltilen patolojilerin çoğunun endometrial polip olduğu saptanmıştır.¹⁸⁵

Tıbbi literatürde, IVF başarısızlığı öyküsü olan kadınlarda histeroskopinin değeri sınırlı sayıda çalışmada araştırılmıştır.¹⁸⁵

1991 yılında, Kirsop ve ark.'nın yaptığı 50 hastayı içeren çalışmada, 2 veya daha fazla IVF/ICSI-ET başarısızlığı olan hastada uterusun histeroskopik incelenmesinin sonucunda %28 oranında patoloji saptanmıştır.¹⁷⁵

Yapılan çalışmalar, histeroskopinin, implantasyon başarısızlığı olan hastalar için oldukça faydalı olduğu görüşünü güçlendirmektedir. Anormal histeroskopik bulguları olan kadınların, uterin patolojilerinin düzeltilmesinin iyileşen tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilgili olduğu da görülmüştür.¹⁸⁵

Çalışmamızda IVF-ICSI/ET başarısızlığında hastalara uygulanan histeroskopi sonucunda saptanan uterin patolojiler arasında en sık endometrial polibe rastlanmıştır. Kliniğimizin üçüncü basamak sağlık kuruluşu olması, Adana ve çevresinden birçok diğer sağlık kuruluşlarından hastaların tarafımıza refere edilmesinden dolayı histeroskopik olarak anormal uterin patoloji saptanma oranının yüksek olması beklenen bir sonuçtur.

Çalışmanın tanımlayıcı bir retrospektif çalışma olması, hastaların geriye dönük olarak verilerinin incelenmesi, ofis histeroskopi yapılması, sonrasında gerekirse tedavi edilen hastaların prospektif olarak takip edilip gebelik oranlarının belirlenememesi bu

tez çalışmasının olumsuz tarafıdır. Hasta sayımızın 228 olması ve yapılan histeroskopi işleminin aynı kişi tarafından yapılması bu tez çalışmasının olumlu taraflarıdır.



6. SONUÇ

Bu tez çalışmasının sonuçları irdelendiğinde, IVF-ICSI/ET başarısızlığında yapılan histeroskopi sonucunda 228 hastanın 97 tanesinde (%42.5) normal histeroskopik bulgular saptanmış, 131 tanesinde (%57.5) anormal histeroskopik bulgular saptanmıştır. Bu sonuçlar, tartışmada bahsedilen literatür taramaları sonucunda değerlendirilen çalışmalara bakıldığında biraz daha yüksek oranda uterin patoloji içermektedir.

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan hastalarda nedene yönelik ek incelemeler yapılmalıdır. Önerilen incelemeler; histeroskopi, histerosalpingografi, pelvik ultrasonografi, karyotip analizi, overyan rezerv ve fonksiyon testleridir. Bu hastalara uygulanacak tedaviler kanıta dayalı tıp dahilinde olmalıdır. Tedavideki amaç, embriyo kalitesi ve endometrial reseptiviteyi arttırmaktır. Histeroskopinin IVF üzerine olan pozitif etkisi endometrial kavitedeki lezyonları saptama ve tedavi etmesi ile ilişkilidir.

Sonuçlarımıza göre ve mevcut literatüre uygun olarak , histeroskopi , diğer araştırma yöntemleri tarafından gözden kaçırılan intrauterin patolojileri saptayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. **Speroff L., Glass NH.** Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, in *Wolter Kluwer/Lippincot Williams& Wilkins/Lippincot Williams& Wilkins*, 7nd edition, Wolter Kluwer/Lippincot Williams& Wilkins/Lippincot Williams& Wilkins, **2007**;84-116.
2. **Vander Borcht M, Wyns C.** Fertility and infertility: Definition and epidemiology, *Clin. Biochem.*, **2018**; 62:2-10.
3. **Inhorn MC, Patrizio P.** Infertility around the globe: New thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century, *Hum. Reprod. Update*, **2014**;21(4):411-426.
4. **Shoham Z, Di Carlo C, Patel A, Conway GS, Jacobs HS.** Is it possible to run a successful ovulation induction program based solely on ultrasound monitoring? The importance of endometrial measurements, *Fertil. Steril.*, **1991**;56(5):836-841.
5. **Zegers-Hochschild F, et al.** The International Glossary on Infertility and Fertility Care, *Fertil. Steril.*, **2017**;108(3):393-406.
6. **Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA.** National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys, *PLoS Med.*, **2012**;9(12):10.
7. **Hoffmn B.L, Schaffer J, Halvarson M.L, Bradshaw K.D, Cunningham G.F,** Williams Jinekoloji . **2012**.p: 506-529
8. **Hart RJ.** Physiological aspects of female fertility: Role of the environment, modern lifestyle, and genetics, *Physiol. Rev.*, **2016**; 96(3):873-909.
9. **Workup I, Specialist H.** Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781, *Obstet. Gynecol.*, **2019**;133(6):377-384.
10. **Decline FAF.** Committee Opinion, *Female Pelvic Med. Reconstr. Surg.*, **2014**; 20(5):248-251.
11. **Ombelet W, Cooke I, Dyer S, Serour G, Devroey P.** Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries, *Hum. Reprod. Update*, **2008**;14(6):605-621.
12. **Pfeifer S, et al.** Diagnostic evaluation of the infertile male: A committee opinion, *Fertil. Steril.*, **2015**; 103(3):18-25.
13. **WHO,** Examination and processing of human semen, *World Health*, V . Edition, **2010**;10:286.

14. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple, *Reprod. Health Matters*, **1994**.
15. **Santi D, Granata A.R.M, Simoni M.** FSH treatment of male idiopathic infertility improves pregnancy rate: A meta-analysis, *Endocr. Connect.*, **2015**; 4(3):46-58.
16. Effectiveness and treatment for unexplained infertility, *Fertil. Steril.*, **2006**;86(5).
17. **Simmons F.A.** The diagnosis and treatment of the infertile couple, *South. Med. J.*, **1953**; 46(1):33-39.
18. **Committe practice,american society**, Diagnostic evaluation of the infertile female: A committee opinion, *Fertil. Steril.*, **2015**; 103(6):44-50.
19. **Pfeifer S, et al.** Testing and interpreting measures of ovarian reserve: A committee opinion, *Fertil. Steril.*, **2015**; 103(3):9-17.
20. **Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB.** A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome, *Hum. Reprod. Update*, **2006**; 12(6):685-718.
21. **La Marca A, Stabile G, Carducci Arsenio A, Volpe A.** Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle, *Hum. Reprod.*, **2006**;21(12):3103-3107.
22. **Gracia CR, et al.** Multi-center clinical evaluation of the access amh assay to determine amh levels in reproductive age women during normal menstrual cycles, *J. Assist. Reprod. Genet.*, **2018**; 35(5):777-783.
23. **Romero S, Saller DN, Giardine R.** Carrier screening for genetic conditions, *Obstet. Gynecol.*, **2017**; 129(3):41-55.
24. **Ferraretti A.P, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L.** ESHRE consensus on the definition of 'poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: The Bologna criteria, *Hum. Reprod.*, **2011**;26(7):1616-1624.
25. **D'Arpe S, Di Feliciano M, Candelieri M, Franceschetti S, Piccioni MG, Bastianelli C.** Ovarian function during hormonal contraception assessed by endocrine and sonographic markers: a systematic review, *Reprod. Biomed. Online*, **2016**;33(4):436-448.
26. **Fritz AM.** Speroff, Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite, in *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*, Sekizinci., Wolters Kluwer, **2014**:1137-1191.
27. **Fritz M.A, Speroff L.** Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite, Sekizinci ed., S. Günalp, wolters Kluwer, **2014**:1291-1292.

28. **Prior JC, Naess M, Langhammer A, Forsmo S.** Ovulation prevalence in women with spontaneous normal-length menstrual cycles - A population-based cohort from HUNT3, Norway, *PLoS One*, **2015**;10.
29. **Wathen NC, Perry L, Chard T.** Clinical research ~ observations on analysis of the normal range, **1984**; 288:7-9.
30. **Filicori M, Butler JP, Crowley WF.** Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion, *Obstet. Gynecol. Surv.*, **1985**; 40(4):240-242.
31. **Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR.** Luteal phase defect: The sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use, *Fertil. Steril.*, **1994**;62(1):54-62.
32. **Hoff JD, Quigley ME, Yen SSC.** Hormonal dynamics at midcycle: A reevaluation, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1983**; 57(4):792-796.
33. **Miller PB, Soules MR.** The usefulness of a urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women, *Obstet. Gynecol.*, **1996**;87(1):13-17.
34. **Martinez AR, Bernardus RE, Vermeiden JPW, Schoemaker J.** Time schedules of intrauterine insemination after urinary luteinizing hormone surge detection and pregnancy results, *Gynecol. Endocrinol.*, **1994**; 8(1):1-5.
35. **Coutifaris C, et al.** Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status, *Fertil. Steril.*, **2004**;82(5):1264-1272.
36. **O'Herlihy C, De Crespigny LC, Lopata A, Johnston I, Hoult I, Robinson H.** Preovulatory follicular size: A comparison of ultrasound and laparoscopic measurements, *Fertil. Steril.*, **1980**;34(1):24-26..
37. **Uterine THEC.** From, and A. To, *British Journal of Obstetrics*, **1981**;88(2):81-90.
38. **Hassa H.** *İnfertil olgulara klinik yaklaşım ve ivf laboratuvar uygulamaları.* Osmangazi üni. Basım evi, **2003**.
39. **Berek J.S, Adashi E.Y, Berek.& Novak** Jinekoloji, in *Berek &Novak Jinekoloji*, 12.Baskı., nobel kitabevi, **1998**:918-925.
40. **Fritz MA, Speroff L.** Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite, in *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*, Sekizinci., S. Günalp, Ed. **2014**:495-531.
41. **Stein IF, Leventhal ML.** Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **1935**; 29(2):181-191.

42. **Ndefo UA, Eaton A, Green MR.** Polycystic ovary syndrome: A review of treatment options with a focus on pharmacological approaches, *P T*, **2013**;38(6):336-355.
43. **Diamanti-Kandarakis E, Kandarakis H, Legro RS.** The role of genes and environment in the etiology of PCOS, *Endocrine*, **2006**;30(1):19-26.
44. **Azziz R, et al.** Position statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An androgen excess society guideline, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2006**;91(11):4237-4245.
45. **Fauser BCJM, et al.** Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome, *Fertil. Steril.*, **2004**;81(1):41-47.
46. **Fauser BCJM.** Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome, *Fertil. Steril.*, 2004; 81(1):19-25.
47. **Berek J.** Berek and Novak's Gynecology, in *Berek and Novak's Gynecology*, 14th ed., J. Berek, Ed. Lippincott Williams and Wilkins, **2007**:1185-1275.
48. **Weghofer A, Dietrich W, Barad DH, Gleicher N.** Live birth chances in women with extremely low-serum anti-Mullerian hormone levels, *Hum. Reprod.*, **2011**;26(7):1905-1909.
49. **Eshre Workshop.** Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments, *Hum. Reprod.*, **2000**;15(3):723-732.
50. **Rizk B, et al.** Surgery for endometriosis-associated infertility: do we exaggerate the magnitude of effect?, *Facts, views Vis. ObGyn*, **2015**;7(2):109-18.
51. **Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB.** Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis, *Fertil. Steril.*, **2002**;78(4):699-704.
52. **Glatstein IZ, Best CL, Palumbo A, Sleeper LA, Friedman AJ, Hornstein MD.** The reproducibility of the postcoital test: A prospective study, *Obstet. Gynecol.*, **1995**;85(3):396-400.
53. **Giudice LC, Kao LC.** Endometriosis, *Lancet*, **2004**;364:1789-1799.
54. **Buttram VC, Gomel V, Siegler A, DeCherney A, Gibbons W, March C.** The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Mullerian anomalies and intrauterine adhesions, *Fertil. Steril.*, **1988**;49(6):944-955.
55. **Pridjian G, Puschett JB.** Cme reviewarticle, *Obstet. Gynecol. Surv.*, **2002**;57(1):598-618.

56. **Grimbizis GF, et al.** The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies, *Hum. Reprod.*, **2013**;28(8):2032-2044.
57. **Propst AM, Hill JA.** Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss, *Semin. Reprod. Med.*, **2000**;18(4):341-350.
58. **Lolis DE, Paschopoulos M, Makrydimas G, Zikopoulos K, Sotiriadis A.** Reproductive outcome after strassman metroplasty in women with a bicornuate uterus, *J Reprod Med.*, **2005**;50(5):297-301.
59. **Kisu I, Tanaka K, Banno K, Okuda S, Aoki D.** Repair of congenital 'disconnected uterus': A new female genital anomaly?, *Hum. Reprod.*, **2015**;30(1):46-48.
60. **Gell JS.** Müllerian Anomalies, *Reprod. Med.*, **2003**;21(4):375-388.
61. **Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simón C, Pellicer A.** Reproductive impact of congenital Mullerian anomalies, *Hum. Reprod.*, **1997**;12(10):2277-2281.
62. **Belyea RL, Clevenger TE, Singh V, Tumbleson ME, Rausch KD.** Element concentrations of dry-grind corn-processing streams, *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **2006**;134(2):113-128.
63. **Goldberg JM, Falcone T.** Effect of diethylstilbestrol on reproductive function, *Fertil. Steril.*, **1999**;72(1):1-7.
64. **Richards PA, Richards PD.** The ultrastructure of fibromyomatous myometrium and its relationship to infertility, *Hum. Reprod. Update*, **1998**; 4:520-525.
65. **Shalev J, Meizner I, Bar-Hava I, Dicker D, Mashiach R, Ben-Rafael Z.** Predictive value of transvaginal sonography performed before routine diagnostic hysteroscopy for evaluation of infertility, *Fertil. Steril.*, **2000**; 10:33-6.
66. **Ismajovich B, Lidor A, Confino E.** Treatment of minimal and moderate intrauterine adhesions (Asherman's syndrome), *J Reprod Med.*, **1985**;30(10):769-72.
67. **Van Steirteghem A, et al.** Assisted fertilization: Use of assisted fertilization, *Hum. Reprod.*, **1993**;8(11):1784-1785.
68. **Sigman M.** Assisted reproductive techniques and male infertility, *Urol Clin North Am*, **1994**;21(3):505-515.
69. **Testart J.** World collaborative report on IVF-ET and GIFT: 1989 results, *Hum Reprod*, **1992**;7(3):362-369.
70. **Kruger TF, et al.** Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization, *Fertil. Steril.*, **1986**;46(6):1118-1123.

71. **Gürbüz R.** İnfertilite ile ilgili kavramlar ve infertilite sebepleri, in *İnfertilite ile ilgili kavramlar ve infertilite sebepleri*, nobel kitapevi, İstanbul, **1994**;23-25.
72. **Djahanbakhch ZAO, Ezzati M.** Reproductive ageing in women. *J Pathol.***2007**;211(2):219-31.
73. **Ilidromiti S, Nelson SM.** Biomarkers of ovarian reserve, *Biomark. Med.*, **2013**; 7(1):147-158.
74. **Tandberg A.** Textbook of Assisted Reproductive Techniques. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, *Textb. Assist. Reprod. Tech.*, **2005**;84(10):1027-1027.
75. **Chien LW, Lee WS, Au HK, Tzeng CR.** Assessment of changes in utero-ovarian arterial impedance during the peri-implantation period by Doppler sonography in women undergoing assisted reproduction, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, **2004**; 23(5):496-500.
76. Dutch Society of Obstetrics and Gynaecology 2004 Guideline no. 1. Basic fertility work-up (OFO). 2004, NVOG-richtlijn,, *Dutch Soc. Obstet. Gynaecol. 2004 Guidel. no. 1. Basic Fertil. Work. (OFO).*, **2004**.
77. **Pinheiro RC, Lambert J, Bénard F, Mauffette F, Miron P.** Effectiveness of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection for severe male infertility, *Cmaj*, **1999**;161(11):1397-1401.
78. **Vicdan K, Işık A.** İn vitro fertilizasyon ve mikromanipülasyon uygulamalarında laboratuvar, in *İn vitro fertilizasyon ve mikromanipülasyon uygulamalarında laboratuvar*, Çağdaş Medikal Kitapevi, **1999**.
79. **Esinler İ, Yaralı H.**İnvitro Fertilizasyon (İVF)-intrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu (İCSİ) Endikasyonları. Türkiye Klinikleri, *J Surg Med Sci.* 2006;5:37-41, *Türkiye Klin. J Surg Med Sci.*, **2006**;5:37-41.
80. **Stephoe PC, Edwards RG.** Birth after the reimplantation of a human embryo, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **1992**;116(4):321.
81. **Guida M, et al.** Efficacy of methods for determining ovulation in a natural family planning program, *Fertil. Steril.*, **1999**;72(5):900-904.
82. **Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T.** Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: Observations on analysis of the normal range, *Br. Med. J.*, **1984**;288:7-9
83. **Ng EH, Chui DK, Al E.** In vitro fertilization and embryo transfer during natural cycles, *J Reprod Med*, **2001**;46(2):95-99.
84. **Ingerslev HJ, Højgaard A, Hindkjær J, Kesmodel U.** A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate, *Hum. Reprod.*, **2001**;16(4):696-702.

85. **Francis MM, Macaso TM, Lobo RA.** In vitro fertilization in unstimulated cycles : the University of Southern California experience, *Fertil. Steril.*, **1992**;57(2):290-293.
86. **Williams SC, Gibbons WE, Muasher SJ, Oehninger S.** Minimal ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization using sequential clomiphene citrate and gonadotropin with or without the addition of a gonadotropin-releasing hormone antagonist, *Fertil. Steril.*, **2002**;78(5):1068-1072.
87. **Meldrum D.** GnRH agonists as adjuncts for in vitro fertilization. *Obs. Gynecol Surv*, **1989**;44(5):314-316.
88. **Urbancsek J, Witthaus E.** Midluteal buserelin is superior to early follicular phase buserelin in combined gonadotropin-releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in in vitro fertilization, *Fertil. Steril.*, **1996**;65(5):966-971.
89. **Feldberg D, Farhi J, Ashkenazi J, Dicker D, Shalev J, Ben-Rafael Z.** Minidose gonadotropin-releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high follicle-stimulating hormone levels, *Fertil. Steril.*, **1994**;62(2):343-346.
90. **Cocuzza M, Agarwal A.** Nonsurgical treatment of male infertility: Specific and empiric therapy, *Biol. Targets Ther.*, **2007**;1(3):259-269.
91. **De Geyter C, Schmitter M, De Geyter M, Schneider HPG.** Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1, 186 infertile women, **2000**;73(1).
92. **Fanchin R, Righini C, Ayoubi JM, Olivennes F, De Ziegler D, Frydman R.** New look at endometrial echogenicity: Objective computer-assisted measurements predict endometrial receptivity in in vitro fertilization-embryo transfer, *Fertil. Steril.*, **2000**;74(2):274-281.
93. **Bassil S.** Changes in endometrial thickness, width, length and pattern in predicting pregnancy outcome during ovarian stimulation in in vitro fertilization, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, **2001**;18(3):258-263.
94. **Check JH, Nowroozi K, Choe J, Lurie D, Dietterich C.** The effect of endometrial thickness and echo pattern on in vitro fertilization outcome in donor oocyte-embryo transfer cycle, *Fertil. Steril.*, **1993**;59(1):72-75.
95. **Ludwig M, Doody KJ, Doody KM.** Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction, *Fertil. Steril.*, **2003**;79(5):1051-1059.
96. **Biljan MM.** The outcome of IVF-embryo transfer treatment in patients who develop three follicles or less, *Hum. Reprod.*, **2000**;15(10):2140-2144.
97. **Fathalla MF.** Current challenges in assisted reproduction, *Middle East Fertil. Soc. J.*, **2003**;8(2):117-121.

98. **TERH CGS. Group.**, Induction of final follicular maturation and early luteinization in women undergoing ovulation induction for assisted reproduction treatment-recombinant HCG versus urinary HCG, *Hum. Reprod.*, **2000**;15(7):1446-1451.
99. **Driscoll GL, Tyler JPP, Hangan JT, Fisher PR, Birdsall MA, Knight DC.** A prospective, randomized, controlled, double-blind, double-dummy comparison of recombinant and urinary HCG for inducing oocyte maturation and follicular luteinization in ovarian stimulation, *Hum. Reprod.*, **2000**;15(6):1305-1310.
100. **Itskovitz-Eldor J, Kol S, Mannaerts B.** Use of a single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction, with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndro, *Hum. Reprod.*, **2000**;15(9):1965-1968.
101. **Phelps JY, Levine AS, Hickman TN, Zacur HA, Wallach EE, Hinton EL.** Day 4 estradiol levels predict pregnancy success in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF, *Fertil. Steril.*, **1998**;69(6):1015-1019.
102. **Dietterich C, Check JH, Choe JK, Nazari A, Lurie D.** Increased endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotropin injection does not adversely affect pregnancy or implantation rates following in vitro fertilization-embryo transfer, *Fertil. Steril.*, **2002**;77(4):781-786.
103. **Al-Ghamdi A, Coskun S, Al-Hassan S, Al-Rejjal R, Awartani K.** The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome, *Reprod. Biol. Endocrinol.*, **2008**;6:1-5.
104. **Gembruch U, et al.** Transvaginal sonographically guided oocyte retrieval for in-vitro fertilization, *Hum. Reprod.*, **1988**;3:59-63.
105. **Wisernan A, et al.** Retrieval Program : Comparison of Four Methods ‘, *Radiology*, **1989**;173(1):99-102.
106. **Serdaroğlu Hasan,** In vitro Fertilizasyonda Ultrasonografi, in *In vitro Fertilization Pratik Yaklaşım*, S. H, istanbul: Doğan Tıp Kitabevi, **2009**:91-116.
107. **Levi Setti PE, Colombo GV, Savasi V, Bulletti C, Albani E, Ferrazzi E.** Implantation failure in assisted reproduction technology and a critical approach to treatment, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **2004**;1034:184-199.
108. **Baykal T.** Endometriyal Reseptivitenin İmplantasyondaki Rolü, *Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg.*, **2008**; 1(2).
109. **Singh M, Chaudhry P, Asselin E.** Bridging endometrial receptivity and implantation: Network of hormones, cytokines, and growth factors, *J. Endocrinol.*, **2011**;210(1):5-14.

110. **Karayalcin R, Ozcan S, Moraloglu O, Ozyer S, Mollamahmutoglu L, Batioglu S.** Results of 2500 office-based diagnostic hysteroscopies before IVF, *Reprod. Biomed. Online*, **2010**;20(5):689-693.
111. **Féghali J,et al.** Hystéroskopie systématique avant fécondation in vitro, *Gynecol. Obstet. Fertil.*, **2003**;31(2):127-131.
112. **Valle R.F,** Therapeutic hysteroscopy in infertility, *Int J Fertil.*, **1984**;29(3):143-148.
113. **de Blanc R, Bernard M, Rene M.** Endometrial polyps, in *Office and Operative Hysteroscopy*, **2002**;173.
114. **Rackow BW, Jorgensen E, Taylor HS.** Endometrial polyps affect uterine receptivity, *Fertil. Steril.*, **2011**;95(8):2690-2692.
115. **Richlin SS.** Glycodelin levels in uterine flushings and in plasma of patients with leiomyomas and polyps: implications for implantation, *Hum. Reprod.*, **2002**;17(10):2742-2747.
116. **Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, Bontis J.** Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps, *Arch. Gynecol. Obstet.*, **2008**;277(5):395-399.
117. **Varasteh NN,Neuwirth RS, Levin B, Keltz MD.** Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women, *Obstet. Gynecol.*, **1999**;94(2):168-171.
118. **Practice T, Medicine R, Surgeons R.** Myomas and reproductive function, *Fertil. Steril.*, **2008**;90(5):125-130.
119. **Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH.** Transcervical Hysteroscopic Resection of Submucous Fibroids for Abnormal Uterine Bleeding: Results Regarding the Degree of Intramural Extension, *Obs. Gynecol*, **1993**;82(5):736-740.
120. **Rackow BW, Taylor HS.** Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity, *Fertil. Steril.*, **2010**;93(6):2027-2034.
121. **Acién P.** Incidence of Müllerian defects in fertile and infertile women., *Hum. Reprod.* **1997**;12(7):1372-1376.
122. **Pellicer A.** Shall we operate on Mullerian defects? An introduction to the debate, *Hum. Reprod.*, **1997**;12(7):1371-1372.
123. **Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P.** Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results, *Hum. Reprod. Update*, **2001**;7(2):161-174.

124. **Homer HA, Li TC, Cooke ID.** The septate uterus: A review of management and reproductive outcome, *Fertil. Steril.*, **2000**;73(1):1-14.
125. **Asherman G. D.** Obstetrics, and H. M. Hospital, Traumatic intra-uterine, **1948**.
126. **Kodaman PH, Arici A.** Intra-uterine adhesions and fertility outcome: How to optimize success?, *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, **2007**;19(3):207-214.
127. **Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC.** Asherman syndrome-one century later, *Fertil. Steril.*, **2008**;89(4):759-779.
128. **Rogerson L, Bates J, Weston M, Duffy S.** A comparison of outpatient hysteroscopy with saline infusion hysterosonography, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **2002**;109(7):800-804.
129. **Glissant A, De Mouzon J, Frydman R.** Ultrasound study of the endometrium during in vitro fertilization cycles, *Fertil. Steril.*, **1985**;44(6):786-790.
130. **Fleischer AC, et al.** Assessment of ovarian tumor vascularity with transvaginal color Doppler sonography, *J. Ultrasound Med.*, **1991**;10(10):563-568.
131. **Hill A.** Sonohysterography in the office: instruments and technique, *Obs. Gynecol.*, **1997**;42:95.
132. **Hoffman S, Schaffer B.** Jinekolojide Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri, Salin İnfüzyon Sonografi, in *Williams Jinekoloji*, Second edi., G. Yıldırım, Ed. nobel kitabevi, **2015**:33-63.
133. **Deichert U, Schlieff R, Van de Sandt M, Daume E.** Transvaginal hysterosalpingo-contrast sonography for the assessment of tubal patency with gray scale imaging and additional use of pulsed wave Doppler, *Fertil. Steril.*, **1992**;57(1):62-67.
134. **Reuter KL, Daly DC, Cohen SM.** Septate versus bicornuate uteri: Errors in imaging diagnosis, *Radiology*, **1989**;172(3):749-752.
135. **Pellerito JS, Meyer R, Quedens-case C, Scoutt LM, Ramos M.** Obstetrical Ectopic Pregnancy : with Flow, **1992**;407-410.
136. **Wallach EE, Baramki TA.** Hysterosalpingography, *Fertil. Steril.*, **2005**;83(6):1595-1606.
137. **Soares SR, Dos Reis MMBB, Camargos AF.** Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases, *Fertil. Steril.*, **2000**;73(2):406-411.

138. **Preutthipan S, Linasmita V.** A prospective comparative study between hysterosalpingography and hysteroscopy in the detection of intrauterine pathology in patients with infertility, *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, **2003**;29(1):33-37.
139. **Deichert U, Schlieff R, Van De Sandt M, Juhnke I.** Transvaginal hysterosalpingo-contrast-sonography (Hy-Co-Sy) compared with conventional tubal diagnostics, *Hum. Reprod.*, **1989**;4(4):418-424.
140. **Lalchandani S, Phillips K.** Evaluation of endometrial cavity - Investigation options, *Rev. Gynaecol. Pract.*, **2003**;3(3):165-170.
141. **Lindheim SR, Kavic S, Shulman SV, Sauer MV.** Operative hysteroscopy in the office setting, *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.*, **2000**;7(1):65-69.
142. **Panteloni D,** An endoscopic examination of the cavity of the womb, *Med Press Cir*, **1869**;8:26-27.
143. **Dinçer Cengiz S.** Histeroskopi Tarihçesi, *Ofis ve Oper. Histeroskopi Güncel Durum, 1. Baskı. Türkiye Klin.*, **2019**:1-4.
144. **David C.** De l'endoscopie de l'uterus après l'avortement et dans les suites de couches a l'état normal et à l'état pathologique, *Bull. Soc. Obs. Paris, Dec*, **1907**;10:288-92.
145. **HA.** Uterine endoscopy: an aid to precision in the diagnosis of intra-uterine disease, *Surg Gynecol Obs.*, **1914**;18:513-515.
146. **Rubin IC.** Uterine endoscopy, endometroscopy with the aid of uterine insufflation, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **1925**;10(3):313-327.
147. **Siegler AM, Valle RF.** Therapeutic hysteroscopic procedures, *Fertil. Steril.*, **1988**;50(5):685-701.
148. **Baggish M, Bardot J.** Histeroscopia de contacto, *Clin Obs. Gynecol*, **1984**;2:258.
149. **Yarçı Gürsoy A, Keskin M.** Ofis ve Operatif Histeroskopi, Hazırlık ve Enstrümantasyon, *Türkiye Klin. Ofis ve Oper. Histeroskopide Güncel Durum*, **2019**;1:5-14.
150. **Harrison FNH.** Obstetrics and gynecology: What a career!, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **2011**;204(6):553-555.
151. **Petrozza J.** Hysteroscopy Treatment & Management, *medscape*, **2018**.
152. **Munro MG.** Complications of hysteroscopic and uterine resectoscopic surgery, *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, **2010**;37(3):399-425.

153. **Zhuo Z, Yu H, Jiang X.** A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effectiveness of cervical ripening with misoprostol administration before hysteroscopy, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, **2016**;132(3):272-277.
154. **Paulo AAS, Solheiro MHR, Paulo COS.** Is pain better tolerated with mini-hysteroscopy than with conventional device? A systematic review and meta-analysis: Hysteroscopy scope size and pain, *Arch. Gynecol. Obstet.*, **2015**;292(5):987-994.
155. **Deffieux X, Gauthier T, Menager N, Legendre G, Agostini A, Pierre F.** Hysteroscopy: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, **2014**;178:114-122.
156. **Evangelista A, Oliveira MAP, Crispi CP, Lamblet MF, Raymundo TS, Santos LC.** Diagnostic Hysteroscopy Using Liquid Distention Medium: Comparison of Pain with Warmed Saline Solution vs Room-Temperature Saline Solution, *J. Minim. Invasive Gynecol.*, **2011**;18(1):104-107.
157. **Mencaglia L, Cavalcanti L, Ariasalvarez A.** Manual of hysteroscopy diagnostic, operative and office hysteroscopy, Instruments and Room Setup for Hysteroscopy, in *Manual of Hysteroscopy - Diagnostic, Operative and Office Hysteroscopy*, Endo Press;Tuttlngen, Germany, **2013**:8-23.
158. **McGurgan PM, McIlwaine P.** Complications of hysteroscopy and how to avoid them, *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, **2015**;29(7):982-993.
159. **Osama S, Sushma D.** Mastering the Techniques in Hysteroscopy. Hysteroscope and its gadgets, in *Mastering the Techniques in Hysteroscopy*, Luis Alonso Pacheco, Ed. JP Medical Ltd, **2017**; 123-132.
160. **Siristatidis C, Chrelias C, Salamalekis G, Kassanos D.** Office hysteroscopy: Current trends and potential applications: A critical review, *Arch. Gynecol. Obstet.*, **2010**;282(4):383-388.
161. **Haber K, Hawkins E, Levie M, Chudnoff S.** Hysteroscopic morcellation: Review of the manufacturer and user facility device experience (MAUDE) database, *J. Minim. Invasive Gynecol.*, **2015**;22(1):110-114.
162. **Article S.** AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Management of Hysteroscopic Distending Media. (Replaces Hysteroscopic Fluid Monitoring Guidelines. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2000;7:167-168.), *J. Minim. Invasive Gynecol.*, **2013**;20(2):137-148.
163. <https://emedicine.medscape.com/article/267021-treatment> .
164. **Mahner S.** Hallmarks in obstetrics and gynecology, *MMW-Fortschritte der Medizin*, **2018**;160(3):102-104.
165. Best Practice in Outpatient Hysteroscopy, *RCOG/BSGE Jt. Guidel. Green-to Guidel.* **2011**; 59:59.

166. **Loffler F.** Complications of hysteroscopy-their cause, prevention and correction, *J AM Assoc. Gyneaccol Laparosc*, **1995**;3:11-26.
167. **Gimpelson RJ, Rappold HO.** A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. A review of 276 cases, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **1988**;158(3):489-492.
168. **Güner H.** Diagnostik ve Operatif Histeroskopi, *Jinekolojik ve Obstetrikal Cerrahi*, **2005**:1105.
169. **Kramer DSC, Barik S.** Flexible outpatient hysteroscopy without anesthesia: a safe, succesful and well tolerated procedure, *Br. J. Obs. Gyneacology*, **1998**;105:672-676.
170. **Nezhat CR, Nezhat FR, Luciano AA, Siegler AM, Metzger DA.** operative gynecologic laparoscopy, in *operative gynecologic laparoscopy*, McGraw-Hill Inc., **1995**:1-6.
171. **Gordon MAL.** The Development of Laparoscopic Surgery, *In Sutt. CJG (ed.) Laparoscopic surgery. Bailliere's Clin. Obstet. Gynaecol.*, **1989**; 3(4):429-449.
172. **Craft T.M, Porr A.J.M,** *Endoscopic surgery for Gynaecologists*, Second edi. **1998**.
173. **Speroff L, Fritz M.A,** Female Infertility, in *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 7., Lippincott Williams and Wilkins, **2005**:1013-1067.
174. **Moini A, Kiani K, Ghaffari F, Hosseini F.** Hysteroscopic findings in patients with a history of two implantation failures following in vitro fertilization, *Int. J. Fertil. Steril.*, vol. 6, no. 1, pp. 27-30, **2012**.
175. **Kirsop R, Porter R, Torode H, Smith D, Saunders D.** The Role of Hysteroscopy in Patients Having Failed IVF/GIFT Transfer Cycles, *Aust. New Zeal. J. Obstet. Gynaecol.*, **1991**; 31(3):263-264.
176. **Valle RF.** Hysteroscopy in the evaluation of female infertility, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **1980**;137(4):425-431.
177. **Gaglione R, Paparatti L, Pistilli E.** Hysteroscopic diagnosis of uterine intracavitary disorders. *Rays*. **1998**;23(4):655-661.
178. **Cenksoy P, Ficicioglu C, Yildirim G, Yesiladali M.** Hysteroscopic findings in women with recurrent IVF failures and the effect of correction of hysteroscopic findings on subsequent pregnancy rates, *Arch. Gynecol. Obstet.*, **2013**; 287(2):357-360.
179. **Lorusso F, et al.** Office hysteroscopy in an in vitro fertilization program, *Gynecol. Endocrinol.*, **2008**;24(8):465-469.

- 180. Demiroglu A, Gurgan T.** Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure, *Reprod. Biomed. Online*, **2004**;8(5):590-594.
- 181. Rama Raju GA, Shashi Kumari G, Krishna KM, Prakash GJ, Madan K.** Assessment of uterine cavity by hysteroscopy in assisted reproduction programme and its influence on pregnancy outcome, *Arch. Gynecol. Obstet.*, **2006**; 274(3):160-164.
- 182. Taylor E, Gomel V.** The uterus and fertility, *Fertil. Steril.*, **2008**;89(1):1-16
- 183. Bozdag G, Aksan G, Esinler I, Yarali H.** What is the role of office hysteroscopy in women with failed IVF cycles?, *Reprod. Biomed. Online*, **2008**;17(3):410-415.
- 184. Makrakis E, Hassiakos D, Stathis D, Vaxevanoglou T, Orfanoudaki E, Pantos K.** Hysteroscopy in Women with Implantation Failures after In Vitro Fertilization: Findings and Effect on Subsequent Pregnancy Rates, *J. Minim. Invasive Gynecol.*, **2009**;16(2):181-187.
- 185. Aletebi F.** Hysteroscopy in women with implantation failures after in vitro fertilization: Findings and effect on subsequent pregnancy rates, *Middle East Fertil. Soc. J.*, **2010**;15(4):288-291.

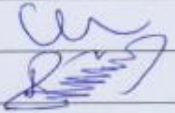
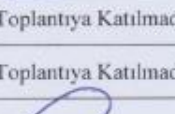
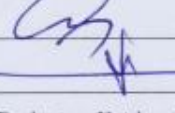
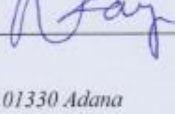
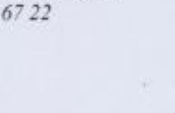
8. EKLER

8.1. Etik Kurul Onayı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
93	1 Kasım 2019

KARAR NO 8- Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda, Doç. Dr. İbrahim Ferhat Ürünsak yönetiminde, Araş. Gör. Dr. Lena Türeyici tarafından yürütülmesi öngörülen, "IVF-ICSI/ET Başarısızlığında Histeroskopik Bulgular" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Lena TÜREYİCİ
Doğum Tarih ve Yeri : 21.01.1987 - ADANA
İlk Öğretim : Atatürk İlkokulu
Orta Öğretim : Özel Akdeniz İlköğretim Okulu
Lise : Adana Koleji Fen Lisesi
Telefon : 0530 3220443
E-posta : lenatureyici.lt@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi (Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitimimi tamamladım)
Görev Yerleri : Kasım 2012 - Ocak 2013 İskenderun Devlet Hastanesi(Pratisyen Hekim)
Temmuz 2014 - Ocak 2016 Adana Numune Eğitim Araştırma Hastanesi (Aile Hekimliği Tıpta Uzmanlık Öğrencisi)
Ocak 2016 - Halen Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı (Tıpta Uzmanlık Öğrencisi)
Yabancı Dil(ler) : İngilizce