T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTESİ OLAN HASTALARDA SAPTANAN ENDOMETRİAL POLİP VE SEPTUM İÇİN HİSTEROSKOPİK TEDAVİNİN TÜP BEBEK TEDAVİ SONUÇLARINA ETKİSİ

Dr. Çağatay BALKIŞ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2024

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTESİ OLAN HASTALARDA SAPTANAN ENDOMETRİAL POLİP VE SEPTUM İÇİN HİSTEROSKOPİK TEDAVİNİN TÜP BEBEK TEDAVİ SONUÇLARINA ETKİSİ

Dr. Çağatay BALKIŞ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Vehbi Yavuz TOKGÖZ

ESKİŞEHİR
2024

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda saptanan endometrial polip ve septum için histeroskopik tedavinin tüp bebek tedavi sonuçlarına etkisi" başlıklı tez, bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 02.01.2024 tarihinde, 47 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Çağatay BALKIŞ
Tarih:
İmza:

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Çağatay BALKIŞ'a ait 'Açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda saptanan endometrial polip ve septum için histeroskopik tedavinin tüp bebek tedavi sonuçlarına etkisi' adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Doç. Dr. Vehbi Yavuz TOKGÖZ Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Ahmet Başar TEKİN Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Melih VELİPAŞAOĞLU Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

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

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca harcadığı zaman ve ilgiden dolayı başta tez danışmanım Doç. Dr. Vehbi Yavuz Tokgöz'e kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Ahmet Başar TEKİN'e, Prof. Dr. Ömer Tarık YALÇIN'a, Prof. Dr. Hüseyin Mete TANIR'a, Prof. Dr. Tufan ÖGE'ye, Doç. Dr. Melih VELİPAŞAOĞLU'na, Dr. Öğrt. Üyesi Elçin TELLİ'ye, başta hemşire Halime AKYÜREK olmak üzere Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Sağlığı Merkezi çalışanlarına teşekkür eder saygılarımı sunarım. Bu hayatta yaptığım her şeyde, aldığım her kararda benden hiçbir şey esirgemeyen ve koşulsuz hep yanımda olan, bana benden daha çok inanan, benim için her zaman her şeyin en iyisini düşünen sevgili eşime ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Balkış, Ç. Açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda saptanan endometrial polip ve septum için histeroskopik tedavinin tüp bebek tedavi sonuçlarına etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2024. Bu çalışmada, açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda saptanan endometrial polip ve septum için histeroskopik tedavinin tüp bebek tedavi sonuçlarına etkisini araştırmayı amaçladık. Retrospektif olarak yapılan bu çalışma, Ocak 2020-Ocak 2023 tarihleri tarihleri arasında hastanemizin Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Sağlığı Merkezine açıklanamayan infertilite nedeniyle IVF uygulanan toplam 436 hasta çalışmaya olgu üzerinde gerçekleşmiştir. Açıklanmayan infertilite nedeniyle tüp bebek tedavisi planlanan olgularda tedavi öncesi endometrial polip ve uterin septum saptanması sonrası histeroskopik polipektominin ve septum insizyonu uygulanan olgular ile histeroskopide normal kavite bulguları tespit edilen olgular olarak üç grup oluşturuldu. Çalışma grupları arasında biokimyasal gebelik oranı, klinik gebelik oranı ve canlı doğum oranı gibi parametreler değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda, biyokimyasal gebelik, klinik gebelik ve canlı doğum sırası ile %8.4, %41.7 ve %31.5 olarak bulunmuştur. Polipektomi eksizyonu uygulanan grupta sırası ile %6.8, %20.6 ve %13.7 olarak bulunmuş olup septum insizyonu uygulanan grupta aynı parametreler sırası ile %17.6, %29.4 ve %23.5 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında sonuçlar değerlendirildiğinde biokimyasal gebelik, klinik gebelik and canlı doğum, (p:0,395, p:0,50, p:0,111,) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Bu çalışma, açıklanamayan infertilite nedenli IVF tedavisi planlanan ve de rutin kontrolde septum ve endometrial polip tespit edilen olgularda hem histeroskopik metroplasti, hem de histeroskopik polipektomi uygulamasının üreme sonuçları üzerinde önemli ölçüde olumlu etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca her iki grupta da IVF ve gebelik sonuçları uterin kavitesi normal olanlarla istatistiksel olarak benzer olduğu gösterilmesine rağmen septum ve polip nedenli opere edilen hastalarda bir miktar daha düşük gebelik sonuçları elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Açıklanamayan infertilite, IVF, septalı uterusu, polipektomi

ABSTRACT

Balkış, Ç. The effect of hysteroscopic treatment on in-vitro fertilization treatment outcomes in patients with unexplained infertility having endometrial polyps or uterine septum. Eskisehir Osmangazi University Medical school, Department of Obstetrics and Gynecology Medical Specialty Thesis, Eskisehir, 2024. In this study, we aimed to investigate the effect of hysteroscopic treatment on in-vitro fertilization treatment outcomes among patients with unexplained infertility who had endometrial polyps or uterine septum. This retrospective study was conducted on a total of 436 patients who underwent IVF (in-vitro fertilization) due to unexplained infertility at the Reproductive Health Center of the Department of Obstetrics and Gynecology of our hospital between January 2020 and 2023. Patients were divided into three groups as; women who underwent hysteroscopic polypectomy, uterine septum incision and no operative hysteroscopic treatment before assisted reproductive treatments. The study examined parameters including biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate and live birth rate . In control group, the biochemical pregnancy, clinical pregnancy and live birth rates were 8.4%, 41.7% and 31.5%, respectively. In polypectomy group these rates were %6.8, %20.6 and 13.7% for the same parameters, while in septum incision group these rates were 17.6%, 29.4% ve 23.5%, respectively. Statistical analysis revealed no significant differences between the groups in terms of biochemical pregnancy, clinical pregnancy and live birth rates (p:0,395, p:0,50, p:0,111). This study showed that both hysteroscopic metroplasty and polypectomy did not have a significant positive impact on the reproductive outcomes in cases whose IVF treatment was planned due to unexplained infertility. In addition, although IVF and pregnancy result were shown to be statistically similar in both groups to those with normal uterin cavity, slightly lower pregnancy result were obtained in patients operated for uterine septum and endometrial polyp.

Key Words: Unexplained infertility, IVF, septal uterus, polypectomy

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	İİİ
TEŞEKKÜR	İV
ÖZET	V
ABSTRACT	Vİ
İÇİNDEKİLER	Vİİ
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	İX
TABLOLAR DİZİNİ	Xİ
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnfertilite	3
2.1. 1. İnfertilite Tanımı	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji	3
2.2.Uterus Kaynaklı Nedenler	4
2.2.1.Septat Uterus Tanısı	6
2.2.2.Endometrial Polipler	7
2.3.İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi	8
2.3.1. Anamnez	8
2.3.2. Fizik Muayene	9
2.3.3 Ultrasonografi	9
2.3.4. Laboratuvar	9
2.3.5. Over Rezervinin Değerlendirilmesi	10
2.3.6. Histerosalpingografi	12
2.3.7. Laparoskopi ve Histeroskopi	12
2.4. Açıklanamayan İnfertilite	13
2.5.Yardımcı Üreme Teknikleri	14
2.5.1 IVF	14
2.5.2. ICSI	17
2.6. Histeroskopi	19
2.6.1. Ofis Histeroskopi Endikasyonları	19

Sayfa

2.6.2. Histeroskopi Kontrendikasyonları 20
2.6.3. Teknik ve Enstrümantasyon 20
2.6.4.Distansiyon Ortamları 21
2.6.5 Histeroskopi Komplikasyonları 22
3.GEREÇ VE YÖNTEM 24
3.1. İstatistiksel Analiz 25
4. BULGULAR 26
4.1. Çalışmadaki Hastalara Ait Demografik ve Bazal Hormon Değerleri 26
4.2.Çalışmadaki Hastalara Ait Ovülasyon Tetikleme Günü, Embiyoloji Verileri 27
4.3.Gebelik Sonuçları 27
4.4.Gruplar Arası Sosyo-Demografik Özellikler ve Bazal Hormon Değerlerinin Karşılaştırılması 28
4.5.Çalışmadaki Hasta Gruplarına Ait Ovülasyon Tetikleme Günü, Embriyoloji Verileri Karşılaştırılması 29
4.6.Gruplar Arası Gebelik Sonuçlarının Karşılaştırılması 30
5. TARTIŞMA 31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 40
KAYNAKLAR 41

SİMGELER VE KISALTMALAR

17-OH-Progesteron	17 hidroksi progesteron
AMH	Antimüllerian hormon
AFS	Antral folikül sayısı
BMC	Bio Medical Central
BMI	Vücut kitle indeksi
CL	Korpus luteum
CO2	Karbondioksit
DHEAS	Dehidroepiandrosteron sülfat
E2	Estradiol
ET	Embriyo transferi
FET	Dondurulmuş Embriyo Transferi
FIGO	International Federation of Gynecologist and Obstetrics
FKA	Fetal Kalp Atımı
FSH	folikul stimülan hormon
GV	Germinal vezikül
GnRHa	GnRH agonisti
hCG	Human koryonik gonadotropin
HSG	Histerosalpingografi
ICMART	Uluslararası Yardımlı Üreme Teknolojilerini İzleme Komitesi
ICSI	İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IgG	İmmünglobulin G
IgM	İmmünglobulin M
IVF	İn vitro fertilizasyon
IUI	İntrauterin İnseminasyon

KOH	Kontrollü ovaryan hiperstimulasyon
LH	luteinizan hormon
M1	Metafaz 1
M2	Metafaz 2
mg	miligram
ml	mililitre
mm	milimetre
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OHSS	Ovaryan hiperstimulasyon sendromu
OPU	Yumurta Toplama İşlemi
Ort	Ortalama
PRL	Prolaktin
PVPP	Polivinil Polipirrolidon
SS	Standart sapma
TSH	Troid stimulan hormon
TVUSG	Transvaginal ultrasonografi
YÜT	Yardımcı üreme teknikleri

TABLOLAR

Sayfa

2.1. İnfertilite sebepleri 4

2.2. FIGO leiomiyoma sınıflaması 5

2.3. Açıklanamayan infertilitede etiyolojide olası tanılar 13

4.1. Çalışmadaki Hastalara Ait Demografik ve Bazal Hormon Değerleri 26

4.2.Çalışmadaki Hastalara Ait Ovülasyon Tetikleme Günü, Embiyoloji Verileri 27

4.3.Gebelik Sonuçları 28

4.4.Gruplar Arası Sosyo-Demografik Özellikler ve Bazal Hormon Değerlerinin Karşılaştırılması 28

4.5.Çalışmadaki Hasta Gruplarına Ait Ovülasyon Tetikleme Günü, Embiyoloji Verilerin Karşılaştırıması 29

4.6.Gruplar Arası Gebelik Sonuçlarının Karşılaştırılması 30

1.GİRİŞ

İnfertilite, 1 yıldan uzun bir süre boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır. infertilite, doğurganlık çağındaki çiftlerin %8-12'sini etkilemektedir. İnfertilite olgularının %33-41'i tamamen kadın faktörlerine, %25-39'u erkeğe bağlı faktörlere ve %9-39'u hem erkek hem de kadın faktörlerinin kombinasyonuna bağlı olduğu bildirilmektedir (1).

Ek olarak, infertil çiftlerin yaklaşık %15'nin açıklanamayan infertilite olduğu düşünülmektedir. Açıklanamayan infertilite standart incelemelerin ardından dışlama yoluyla konulan bir tanıdır. Bununla birlikte, tanısal incelemenin üzerinde uzlaşılan bir standardizasyonu hala eksiktir. Uluslararası Yardımlı Üreme Teknolojilerini İzleme Komitesi (ICMART) açıklanamayan infertilite'yi normal ovarian fonksiyonu, fallop tüpleri, uterus, serviks, normal testis fonksiyonu, genitoüriner anatomi, ejakülat ve pelvise sahip ve de yeterli cinsel birleşme sıklığına rağmen gebe kalamama durumu olarak açıklamaktadır (2-4).

Tanımlanmış bir nedenin yokluğunda açıklanamayan infertilite yönetimi geleneksel olarak ampiriktir. Son yirmi yılda IVF teknolojisindeki istikrarlı gelişmeler nedeniyle, IVF neredeyse tüm infertilite nedenleri için en etkili tedavi şekli haline gelmiştir, ancak diğer tedavi yöntemlerine göre önemli ölçüde daha invaziv ve daha maliyetlidir. Açıklanamayan infertilitesi olan hastalar için, ağızdan alınan ilaçlar başlangıç tedavisi olarak kabul edilir ve birkaç denemeden sonra oral yoldan başarısız olursa bunu yardımcı üreme tedavileri ve IVF takip eder. Ancak IVF ile hızlandırılmış tedavi, hamileliğe ulaşmak için gereken genel süreyi kısaltarak hastaların duygusal ve fiziksel yükünü azaltabilir (2-4).

Düzensiz kanamaya ve infertiliteye neden olan endometriyal polipler kadınların %7,8-34,9'unda ve infertil hastaların %15-24'ünde görüldüğü bildirilmektedir (5, 6).

Konjenital uterus anormallikleri arasında septalı uterus, gebeliğin birinci ve ikinci trimesterindeki tekrarlayan düşükler, anormal fetal prezentasyon, erken doğum, intrauterin gelişme geriliği ve infertilite dahil olmak üzere en yüksek üreme başarısızlığı ve obstetrik komplikasyonlarla ilişkilidir (7, 8).

Histeroskopi; minimal invaziv yaklaşım olup endometriyal polip, miyom, septalı uterus gibi uterin anomalileri çeşitli uterin patolojileri açısından uterin

kaviteyi değerlendirilmesine olanak sağlayan tanı ve tedavi amaçlı bir işlemdir (9, 10).

Bu çalışmada açıklanamayan infertilite olgularında saptanan endometrial polip ve septum için histeroskopik tedavinin normal uterin kavitesi olan olgularla karşılaştırılarak tüp bebek tedavi sonuçlarına etkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

2.1. 1. İnfertilite Tanımı

İnfertilite, 12 ay boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen klinik gebelik oluşmama durumudur (2, 11-13).

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü' ne göre, infertilitenin toplumdaki yaygınlığı %10-15' dir. İnfertilite; %40 kadından, %35 erkekten, %15' de, her ikisinden kaynaklanır. Yine infertil çiftlerin yaklaşık %15'inde belli bir neden bulunamamaktadır (11, 13).

Son yıllarda infertilite oranlarının artış göstemesi; tanı yöntemlerinin gelişmesi, infertilite tanısının ve nedenleri konusunda farkındalığın artması ve olası tedavi planlarının artmasından kaynaklanmaktadır. Bir diğer neden ise giderek daha fazla kadının ileri yaşlarda çocuk sahibi olmak istemesidir. Dünya genelinde ilk hamileliğini 35 yaş sonrasında yaşayan kadınların sayısı önemli ölçüde artmaktadır. Bu artışın nedeni evlilik yaşının artması, kadınların iş hayatına daha aktif olarak katılması, gebeliklerini geciktirmeleriyle ilişkili olabilmektedir (12, 13).

2.1.3. Etiyoloji

İnfertilitenin görülme sıklığı ve nedenleri toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Tüm infertil çiftlerin %40-50'sinde kadına, %30-40'ında erkeğe ait faktörler tespit edilir. %20-25'inde hem kadın hem de erkeğe ait patolojiler beraber görülmektedir (12-14).

İnfertilitenin en yaygın sebepleri; ovulatuar bozukluklar, peritoneal veya tubal patolojiler ve erkek faktörleridir. Daha az görülen sebepler arasında uterin patolojiler vardır. Kalan kısmını ise açıklanamayan infertilite kaynaklıdır. İnfertil çiftlerin bir kısmında ise infertilite için gösterilebilir bir neden saptanamaz ve bu olguların standart infertilite testlerinin sonuçları normaldir. Bu çiftlerde mevcut incelemeler ile infertilite sebebi konamadığı açıklanamayan infertilite tanısı konur ve bu oran günümüzde %10-15'tir. İnfertiliteyi etkileyen bir diğer etken de günümüzde

annelik yaşının 30 yaş üstüne ötelenmesi fertiliteyi olumsuz yönde etkilemektedir. Kadınlarda ilerleyen yaş ile birlikte gebe kalmak zorlaşmaktadır. Yaş faktörü kadınlara oranla erkeklerde daha az etkildir (12-14).

Tablo 2.1. İnfertilite sebepleri

Kadın İnfertilite Nedenleri	**Erkek İnfertilite Nedenleri**
1.Over Kaynaklı Nedenler	**1.Endokrin ve Sistemik Hastalıklar**
Ovülasyon Bozuklukları	Konjenital Hastalıklar
Azalmış Over Rezervi	Edinilmiş Hastalıklar
Over Kistleri	Sistemik Hastalıklar
2.Tubal Nedenler	**2.Spermatogenezdeki Primer Testiküler Defektler**
Tubal Obstrüksiyon	İdiopatik Disspermatogenez
Tubal Cerrahi	Genetik Disspermatogenez
Pelvik Adezyon	Konjenital ve Gelişimsel Hastalıklar
3.Uterus Kaynaklı Nedenler	Edinilmiş Hastalıklar
Leiomyoma Uteri	**3.Sperm Transpotundaki Defektler**
İntrauterin Adezyonlar	Epididimis Kaynaklı Bozukluklar
Uterin Anomaliler	Vas deferens Kaynaklı Bozukluklar
Servikal Nedenler	Ejakulatuar Kanal Bozuklukları
4.İmmün Nedenler	**Açıklanamayan Nedenler**
Antifosfolipid Antikor Sendromu (AFAS)	
AFAS ilişkisiz antikorlar	
Çölyak Hastalığı	
5.Genetik Nedenler	

2.2.Uterus Kaynaklı Nedenler

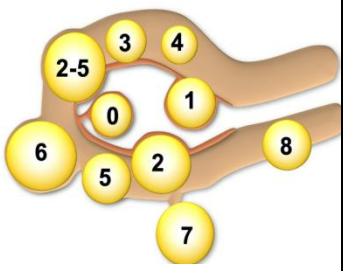
Kadın infertilitesine sebep olan çeşitli faktörler bulunmaktadır. Bunlardan en sık bilinenleri ovülasyon disfonksiyonu, servikal faktörler, tubal faktörler, uterin faktörler, endometrial polipler, intrauterin adezyonlar, uterin malformasyonlar, leiomyoma ve sistemik faktörler şeklinde sıralanabilir (15).

Uterus kaynaklı nedenler: rahim agenezisi, histerektomiler, rahim malformasyonları, polipler, miyomlar, adenomiyozis, sineşi, rahim ışınlanması olarak belirtilebilir (16).

Polipler, leiomyomlar ve adenomiyomlar hem normal hem de infertil olgularda yaygınlıkla bulunur. Bu patolojilerin hacim, sayı ve lokalisayonlarının sperm, embriyo taşıma mekanizmalarına, implantasyona ve embriyolojik gelişimin erken dönem üzerindeki moleküller etkileri mevcuttur. Adenomyozis, endometrial

bez ve stromanın, neoplazi özelliği olmadan myometriumdaki varlığı olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalar doğurganlığı olumsuz etkilendiğini gösterse de, birçok araştırmacı, hastalarında adenomiyozisin herhangi bir klinik etkisini tanımlayamamışlardır. Genel olarak FIGO tip 0, 1 ve 2 olan miyomların çıkarılmasının doğurganlığı iyileştirdiği ve tip 5, 6 ve 7 olan miyomların endometriyal reseptivite üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmasının muhtemel olmadığı sonucuna varılabilir (17).

Tablo 2.2. FIGO leiomiyoma sınıflaması

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

Kadın infertilitesinin uterin kaynaklı sebeplerinden birisi de kavite içi adezyonlardır. Kavite içi sineşilere bağlı adet görememe Joseph Asherman tarafından tarif edilmiştir. Kavite içi adezyonlar en sık kavite içi ile ilişkili uterin cerrahi nedeniyle oluşmaktadır.Asherman sendromu olan kadınlarda uterusun ön ve arka duvarları birbirine yapışarak uterin kavitenin kapanması döllenme ve implantasyona büyük bir engel oluşturur. Birçok hasta kliniğe infertilite, adet düzensizliği, pelvik ağrıyla hastaneye başvururlar (18, 19)

2.2.1.Septat Uterus Tanısı

Tarihsel olarak, müllerian anomalilerin teşhisinde kullanılan altın standart yöntem, laparoskopi ve histeroskopi kullanılarak uterusun dış ve iç kısmının doğrudan görüntülenmesini gerektiriyordu. Önemli olarak, hem dış hem de iç uterus konturunun değerlendirilmesi, septat uterusu bikornuat uterustan ayırmayı sağlar. Son 20 yılda radyolojik yöntemler geliştikçe, septat uterus tanısı genellikle cerrahi teknikler yerine radyografik teknikler kullanılarak konur. Histerosalpingografi (HSG), infertilite veya tekrar eden gebelik kaybı olan hastalarda müllerian anomaliye kanıt sağlayan ilk test sıklıkla olmasına rağmen, septat ve bikornuat uteriyi ayırt etmede HSG'nin tanısal doğruluğu düşüktür. Aslında, histeroskopi/laparoskopi ile karşılaştırıldığında, birçok çalışma HSG'nin tanısal doğruluğunun %5,6 ile %88 arasında değiştiğini göstermektedir. Bazı çalışmalar, (sonohisterografi) salin infüzyon sonografinin, uterusun iç ve dış konturunu değerlendirmenin mümkün olması nedeniyle HSG'den üstün olduğunu ileri sürmektedir. Ancak karşılaştırma için kullanılan tutarlı bir altın standart tanı yöntemi veya bu anomalilerin tutarlı bir tanımı olmadığından çalışmalar sınırlıdır. Yapılan bir çalışma, salin infüzyonu ile birlikte 3 boyutlu (3 boyutlu) ultrasonografi kullanımının, laparoskopi/histeroskopi ile karşılaştırıldığında %100 doğruluğa sahip olduğunu buldu. Ayrıca, salin infüzyonu olmayan 3 boyutlu ultrasonun, histeroskopi/laparoskopi ile karşılaştırıldığında iki çalışmada uterus septasının teşhisinde %88'in üzerinde doğru olduğu bulunmuştur (20, 21).

Müllerian anomalilerin tanısında sıklıkla MRI da kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalar MRI ve diğer radyolojik teknikler arasında yüksek düzeyde bir uyum olduğunu göstermiştir. Bir çalışma, MRI'nin genel olarak müllerian anormalliklerin teşhisinde doğru bir yöntem olmasına rağmen, uterin septum tanısı için yalnızca %70 tanı koyabildiği ileri sürülmektedir. Septat uterus tanısını doğrularken endometrial kavitenin iç konfigürasyonunun yanı sıra dış uterus konturunun da değerlendirilmesi önemlidir. Bu nedenle tek başına HSG veya histeroskopi yetersizdir (20, 21)

Uterus septumunu tedavisinde yapılan tüm cerrahi işlemler tanımlanırken uterin septum rezeksiyonu yaygın olarak kullanılan terimdir. Jones metroplastisi gibi ilk işlemler, uterus septumunun rezeksiyon edilmesini sonrasında çıkarılmasını ve ardından uterusun kapatılmasını içeriyordu. Günümüzde ise kullanılan histeroskopik

tekniklerin çoğu, septumun rezeksiyonu (veya çıkarılması) yerine kesi (insizyon) yapılmasını içermektedir (20, 21).

Uterin Septumunu Tedavi Etmek İçin Cerrahi

Uterus septumu laparotomi veya histeroskopik tekniklerle onarılabilir. Daha az invaziv histeroskopik tekniklerin ortaya çıkmasıyla birlikte, bu diğer prosedürler büyük ölçüde terk edilmiştir. Uterin septumunun histeroskopik tedavisi ameliyathanede anestezi altında veya ofis ortamında yapılabilir. Yaygın olarak kullanılan teknikler arasında soğuk makas, tek kutuplu veya iki kutuplu koter veya lazer kullanılarak septumun kesilmesi veya septumun rezeksiyonu yer alır. Laparoskopi ve son zamanlarda transabdominal ultrason, uterus konturunu doğrulamak, uterus perforasyonu riskini azaltmak ve septumun tamamen çıkarılmasını ve diğer anomalilerin varlığını değerlendirmek için histeroskopik insizyonla eş zamanlı olarak kullanılmaktadır (20, 21).

2.2.2.Endometrial Polipler

Endometrial polipler rahim boşluğu içindeki endometrial dokudan büyüyen, birkaç milimetre ile santimetre boyutunda, sesil veya saplı, tek veya çoklu yapılardır. Endometrial polipler, epitelle kaplı ve endometrial bezler, stroma ve kan damarlarını içeren lokalize büyümelerdir. Endometrial polipler semptom vermeyebilirler. Semptomlar genellikle anormal uterin kanamayı, pelvik ağrı ve daha nadiren infertiliteyi içerir (22, 23).

Endometrial polipler sıklıkla hiçbir belirtiye neden olmayan jinekolojik bir hastalıktır, bu nedenle insidansı tam olarak anlaşılamamıştır. İncelenen popülasyona bağlı olarak % 7.8 ile % 34.9 arasında olduğu rapor edilmiştir (22, 23).

Poliplerin uterus içerisindeki lokalizasyonu hamilelik oranlarını etkilemektedir. Önemle uterus-tuba uterina birleşimini kapatan polipler ve arka duvarda bulunan polipler, implantasyonu ve gestasyonu bozarak; lateral ve anterior duvar lokalizasyonlu poliplere göre hamilelik sonuçlarını daha kötü etkilemektedir. Endometrial polip ve submüköz myomların mekanik etkiden ziyade endometrial kavitenin ortamının biyokimyasal dengesindeki değişikliklerden dolayı subfertiliteye yol açtığı düşünülmektedir (22).

Endometrial polip prevelansı infertil kadınlarda artmış görünmektedir. Bin infertil kadını içeren prospektif bir çalışmada endometrial polip prevelansı %32 olarak bulunmuştur (24).

2.3.İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

Açıklanamayan infertilitesi olan bir kadın infertilite kliniğine başvurduğunda, ayrıntılı ve genellikle standartlaştırılmış bir değerlendirmeye tabi tutulur. İncelemede laboratuvar testlerini, erkek faktörünün dikkate alınmasını, yumurtalık rezervinin ölçülmesini ve tüp açıklığının ve uterin kavitenin değerlendirilmesini içerir (2, 3, 25).

2.3.1. Anamnez

Hastanın ayrıntılı bir tıbbi geçmişi (jinekolojik geçmişi, tıbbi geçmişi, önceki ameliyatın türü kullanılan ve devam eden ilaçlar, sosyal geçmişi ve etnik kökeni) ve fizik muayenesi olmalıdır (26).

Jinekolojik öyküden menstrüel sikluslar, geçmiş kontraseptif deneyimler, infertilite süresi ve cinsel ilişki sıklığı hakkında ayrıntılı bilgi alınmalıdır. Vücut kitle indeksi (BMI) boy ve kiloya göre hesaplanmalıdır. Ailede infertilite öyküsü, ailede fetal anormallik öyküsü veya tekrarlanan küretaj öyküsü olması, bunlardan bir veya daha fazlası olası bir genetik nedene işaret edebilmektedir (26).

Kadının doğurganlığını doğrudan etkileyebilecek herhangi bir endokrin bozukluğunun olup olmadığı konusunda tıbbi öyküden bilgi alınmalıdır. Hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi, hipertiroidizm, hipotiroidizm, hiperandrojenemi, polikistik over sendromu, kemoterapi veya radyasyon tedavisi öyküsü gibi over rezervini veya doğurganlığı önemli ölçüde etkileyen herhangi bir ilacın olup olmadığı kayıt altına alınarak değerlendirilmelidir (26).

Cerrahi öyküsünde abdominal cerrahi, önceki uterus cerrahisinin varlığı ve herhangi bir intraabdominal apse öyküsü ile ilgili soruları içermelidir. Çünkü karın içi yapışıklıklar ile normal karın anatomisi ve uterus anatomisinde değişikliklere yol açabilir (26).

Kullanılan ilaç geçmişini, özellikle de yumurtlamayı olumsuz etkilediği bilinen non steroid anti-inflamatuvar ilaçların kullanımı sorgulanmalıdır. Bitkisel ilaç kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır. Hastanın mesleği, sigara içip içmediği ve alkol

kullanıp kullanmadığı maruhana kullanımı, kafein tükettiği gibi yaşam tarzı özellikleri sorgulanmalıdır (26).

2.3.2. Fizik Muayene

Çocuk istemi ile başvuran kadınların boy ölçümü, kilo ölçümü, kan basıncı ölçümü yapılmalı vücut kitle indeksi (BMI) hesaplanmalı, hirsutizm, alopesi ve akne açısından değerlendirilmeli, tiroid ve meme muayenesi yaptırılmalıdır (26).

Jinekolojik muayene serviks yapısını, uterus şeklini ve mobilitesini değerlendirmek için pelvik muayene gerektirir. İnfertilite ile başvuran tüm kadınların servikal patolojilerin değerlendirilmesi için smear incelemesi yapılmalıdır. Ayrıca cinsel yolla bulaşan enfeksiyonları değerlendirmek için gonore kültürü alınmalı, klamidya testleri istenmelidir (26).

2.3.3 Ultrasonografi

Öncelikle görüntüleme de temel olarak transvajinal ultrasonografi (TV-USG) ile yapılmalıdır. Ultrasonografide uterusun boyutu, konturu ve pozisyonu, myometriumun homojenliği, varsa uterin miyomları ve bunların lokalizasyonu, boyutu, adet döngüsü süresine göre endometrium değerlendirilmektedir. Adet döngüsüne göre endometrium kalınlık ve yapısı, kavitede patolojik uterin fibroid, polip varlığı, overlerin ekojenitesi, overlerin stromasının yapısı ve boyutu, antral folikül sayısı (AFS), adet döngüsü süresine bağlı olarak dominant folikül veya korpus luteum (CL) varlığı, overde veya paraoveryan alanlarda kitle varlığına bağlı olarak solid veya kistik ayrımı değerlendirilip kaydedilmelidir. TV-USG, histeroskopi ve histerosalpingografi (HSG) kombinasyonunun infertiliteye yol açan patolojilerin tespitinde bu tanı araçlarının tek tek kullanılmasına göre daha güvenilir olduğu gösterilmiştir (26).

2.3.4. Laboratuvar

Hormonal testler: Tiroid uyarıcı hormon (TSH), prolaktin, Folikül stimulan hormon (FSH), LH, östradiol (E2), inhibin B, Antimüllerian hormon (AMH), 17-OH- progesteron, DHEA-S, serbest testosteron, androstenedion

Serolojik testler: HbsAg, Anti-Hbs, Anti-HCV, Anti-HIV

Hematolojik testler: Kan grubu ve tam kan sayımı.

2.3.5. Over Rezervinin Değerlendirilmesi

Over rezervi; overin fonksiyonel yapısını, oositlerin sayısı ve kalitesinin değerlendirilmesi sonucu kadının doğurganlık potansiyelini tanımlanması için kullanılan bir terimdir. Over rezerv testlerindeki amaç, over rezervi azalmış potansiyel riski taşıyan bireyleri tanımlamak ve tedaviye yanıtını ölçmesini amaçlamaktadır. Yumurta rezervinin değerlendirmek için ideal yöntem; uygun maliyetli, güvenilir, noninvazif, tekrarlanabilir özellikleri taşımalıdır. Tek başına kullanıldığında sıfır duyarlılık veya özgüllüğe ulaşabilecek bir yöntem bulunmadığından biokimyasal testler ve görüntüleme testlerinin birlikte kullanılması gerekmektedir (27, 28).

Yaş

Over rezervi değerlendirilmesinde, kadının yaşı, hem nicelik hem de nitelik olarak en basit ve hızlı bilgi alabilme yöntemidir. Bazı yayınlar over rezervini gösteren en iyi parametrenin yaş olduğunu belirtirken, başka yazarlarda yaşın siklusun 3. günü bakılan FSH değerinden sonraki önemli belirteç olduğunu söylemektedir. Birçok çalışma serum FSH düzeyleri, AFS ve ortalama over hacmi ve yaş arasında anlamlı bir korelasyon bulmuştur (28).

Bazal Serum FSH Düzeyi

Bazal FSH yaygın kullanılan bir biyokimyasal belirteç olup erken foliküler dönemin 2 ila 4. günü arasında bakılan değerdir. Bazal FSH ile gebelik oranlarını inceleyen bir çalışmada, FSH düzeylerinin ölçülmesinin stimulasyon kalitesini belirlemenin iyi bir yolu olduğu vurgulandı. Over rezervinin azalması folikül gelişimi engeller ve dolayısı ile FSH değerinin artmasına neden olmaktadır (4, 29, 30).

Bazal FSH, inhibin, aktivin, E2 gibi birçok faktör tarafından kontrol edildiğinde dolayı, over rezervinin dolaylı göstergelerinden biri olarak kabul

edilmektedir. Bazal FSH en önemli dezavantajları; siklus boyunca sabit olmaması ve laboratuvarlar arasında geniş ölçüm farklılıklarının olması ve bazen overyan yanıtı zayıf olan hastalarda normal çıkmasıdır (4, 29, 30).

Bazal Serum E2 Düzeyi

Bazal E2 düzeyi bir biyokimyasal belirteç olup erken foliküler dönemin 2 ila 4. günü arasında bakılan ve over rezervini belirlemede tek başına değeri sınırlıdır. E2 düzeyi yükselmesinin sonucu, FSH'nın baskılanmasına neden olmaktadır. E2 seviyesi, siklus boyunca sabit olmamaktadır, siklusun 2-4. günleri arasında genellikle 50 pg/mL'nin altındadır. E2'nin 80 pg/ml'den yüksek olmasının over rezervinin azaldığının göstergesidir. Ancak diğer birçok çalışma, bazal E2' nin over rezervinin bir göstergesi olarak klinik uygulanabilir olmadığını ve foliküler gelişim ile anlamlı bir korelasyon göstermediğini bildirmiştir (28, 31, 32).

Bazal İnhibin B Düzeyi

İnhibin B, heterodimerik bir glikoproteindir ve AMH'ye benzer şekilde, FSH uyarısı altında Sertoli ve yumurtalık granulosa hücreleri tarafından salgılanmaktadır. İnhibin B; erken foliküler fazda artar, orta foliküler fazda en yüksek seviyelere ulaşır ve luteal faz boyunca düşük konsantrasyonlarda gözlenir. İnhibin B, FSH'ye yanıtı sonucunda gelişen antral foliküllerden üretilen peptid hormonudur. Folikül gelişmeye devam etmesiyle inhibin B salgısı azalır. Yaşlanma sırasında büyüyen antral folikül havuzu azaldıkça, inhibin B seviyeleri de azalır. Kadınlarda yapılan çalışmalar, inhibin B salgısının azalmasının artan FSH seviyeleri, azalan yumurta kalitesi ve azalan doğurganlık ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla inhibin B, yumurtalık rezervinin bir göstergesi olarak kullanılır. Hem in vitro hem de in vivo çalışmalar, FSH'nin negatif geri bildirim düzenlemesinde inhibinin önemli rolünü göstermiştir (33, 34).

AMH Düzeyi

Anti-Müllerian hormon (AMH), özellikle preantral ve erken antral foliküllerden salgılanan bir peptit hormondur. AMH sekresyonu, foliküller primordial evreden primer evreye farklılaştığında başlar ve folikül orta evreye (2-6 mm çapında) ulaştığında azalır. Granulosa hücreleri AMH üretiminin temel

kaynağıdır. Çalışmalar, yaşın ilerlemesiyle antral folikül sayısının azaldığını dolayısıyla da kandaki AMH seviyelerinin de düştüğünü ve menopoza yakın zamanlarda her zaman tespit edilemez hale geleceğini göstermiştir. AMH menstrüel siklus sürecinde döngüsel değişiklikler göstermediğinden, AMH düzeyleri over rezervi için bir serum belirteci olarak tercih edilir. Gonadotropinlerden bağımsız olarak salınımının olması, diğer yumurtalık rezervi testlerine göre büyük bir avantajdır. AMH'nin yetişkin kadınlarda azalmış over rezervi ve over duyarlılığının en etkili belirteci olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. AFS ve AMH düzeyleri arasında mükemmel bir korelasyon gözlenmiştir (28, 35, 36).

AFS

Antral folikül, hem oosit hem de granüloza hücrelerinden gelen salgı ürünlerinin düzenleyici bir mikro ortamı olarak işlev gören bir plazma eksüdası olan foliküler sıvıyı içeren bir boşluk olan bir 'antrum' geliştirir. Antral foliküllerin toplam çapı 1-10 mm'ye kadar büyür. Antral foliküllerin göreceli sayısı ve boyutu bireyler arasında ve yaşa ve adet döngüsü aşamasına bağlı olarak değişir. 'Antral folikül sayımı' (ultrasonla belirlenen AFC), adet döngüsünün başlarında bir kadının yumurtalıklarında bulunan görünür foliküllerin sayısını değerlendirebilir. AFC klinik olarak yumurtalık rezervinin bir ölçüsü olarak kullanılabilir. Ovülasyon disfonksiyonu olmayan bir kadında, adet döngüsünün 2-4. günleri arası 6 mm'ye dek, beşten fazla antral folikülün gösterilmesi yumurtalık rezervin kötü olmadığına işaret eder (28).

2.3.6. Histerosalpingografi

Histerosalpingografi (HSG), tubal açıklık hakkında bilgi vermesinin yanı sıra aynı zamanda konjenital uterin malformasyon, intrakaviter patolojilerin (adezyon, miyom, polip) bir göstergesi olarak da görev yapar (26).

2.3.7. Laparoskopi ve Histeroskopi

Laparoskopi ve histeroskopi hem tanısal hem operatif amaçlı yapılabilir. Pahalı ve invaziv yöntemlerdir. Uterin kavite hakkında bilgi vermesinin yanı sıra infertilitenin bütün olarak değerlendirilmesi ve tedavisinin önemli bir parçasıdır.

Tanısal laparoskopi hem tübüler hem de yumurtalık patolojilerin yanı sıra diğer karın içi patolojileri de tespit edebilir (26).

2.4. Açıklanamayan İnfertilite

Bazı infertil çiftlerin bir kısmında infertilite nedeni belirlenemez, bu olguların standart infertilite testleri normaldir. Bu durumda tanı açıklanamayan infertilite olarak konabilmektedir. Açıklanamayan infertilite görülme sıklığı infertil popülasyonda %15-30 oranında değişmektedir. Bu tür çiftlerde tedavisinin amacı bir adet döngüsünde doğurganlık oranını artırmaktır. Daha ayrıntılı bir incelemenin infertiliteye neden olabilecek faktörleri belirleme olasılığı daha yüksektir (2-4, 25).

Tablo 1.3. Açıklanamayan infertilitede etiyolojide olası tanılar

Defektif oosit toplama mekanizması
Erken embriyonel implantasyonda defektif endometrial reseptivite
Bozulmuş oosit ve/veya sperm fertilizasyon kapasitesi
Antagonist servikal sekresyonlar
Luteinize anrüptüre folikül sendromu
Ek hormonal anomaliler (Luteal faz defekti gibi)
Anormal tubal siliyer aktivite
Bozulmuş peritoneal sıvı antioksidan fonksiyonu
İmmünolojik faktörler
Bozulmuş peritoneal makrofaj aktivitesi
Minimal veya orta düzeyde endometriosis

Açıklanamayan infertilite tedavisinde amaç, üreme organlarında açıklanamayan kusurlar nedeniyle doğurganlığı sağlanması için üreme sistemindeki kadın ve erkek üreme hücrelerinin sayısını arttırmaktır. Bu nedenle açıklanamayan infertilite tanısı konulan hastalarda yardımcı üreme teknikleri (YÜT) sıklıkla kullanılmaktadır. In vitro fertilizasyon (IVF), açıklanamayan infertilitenin tedavisinde kullanılmaktadır. Tüp bebek tedavisi sırasında mevcut infertilite süresi, FSH düzeyleri, kadının yaşı, önceki gebelikleri, transfere uygun yumurtalık ve embriyo sayısı tedavinin başarısı için önemlidir. Siklus başında incelendiğinde %13 ile %28 arasında canlı doğum oranları değişmektedir (2, 3, 25).

2.5.Yardımcı Üreme Teknikleri

Yardımcı üreme teknikleri, klinik gebelik elde etmek amacıyla laboratuar şartlarında gerçekleştirilmektedir. IVF ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu hemen hemen aynı aşamalara sahip olup, yardımcı üreme tekniklerinde yaygın olarak kullanılan iki tekniktir (37).

2.5.1 IVF

Şu anda, IVF dünya çapındaki doğumların sırasıyla %1,6'sı ila %4,5'ini oluşturmaktadır. Her ne kadar IVF başlangıçta geri dönüşü olmayan tubal hastalığı olanları tedavi etmenin bir yolu olarak geliştirilmiş olsa da, artık endometriozis, erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanan infertilitenin tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır (1).

IVF (in vitro fertilizasyon), yumurta ve spermi vücut dışında döllenmesini sağlayan bir tür yardımcı üreme teknolojisidir. Ortaya çıkan embriyo daha sonra uterusa transfer edilir. Kontrollü over hiperstimülasyonu (KOH), in vitro fertilizasyon (IVF) tedavisinin önemli bir parçasıdır. KOH, yumurtalıkların çok sayıda folikül üretmesini teşvik etmek için yumurtayı indükleyen ilaçlar kullanılır. Daha sonra bu folliküller aspire edilerek oositler elde edilir ve laboratuvarda dölleme gerçekleştirilir. Zamanla IVF veya yardımcı üreme teknolojisi, düşük, orta ve yüksek yanıtlı hastaların ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde gelişmiştir (38).

Kontrollü Overyan Hiperstimülasyon Protokolleri

Pek çok farmakolojik müdahale yumurtalık cevaplarını yoğun şekilde izlenmesini gerektirir; önemli yan etkileri ve komplikasyon potansiyeli vardır, bu da yumurtalık stimulasyon protokollerini oldukça karmaşık ve maliyetli hale getirir. Foliküler gelişim izlenir ve gonadotropin dozu ve formülasyon tipi ayarlanarak yumurtalık stimülasyonu kontrol edilir. IVF yöntemlerinde foliküler gelişim öncelikle kontrollü over hiperstimülasyonu (KOH) yapılarak sağlanır (39, 40). İn vitro fertilizasyon (IVF) ile başarı şansını optimize etmek için çeşitli protokoller vardır. Genel olarak IVF protokolünün seçimi yaş, yumurtalık rezervi ve fertilite ilaçlarına verilen önceki yanıt gibi bireysel faktörlere bağlıdır (41).

GnRH Agonistleri

GnRH agonistlerinin (GnRHa) in-vivo uygulanmasının gonadotropin salınımını iki fazlı bir şekilde etkilediği gösterilmiştir. İlk olarak FSH ve LH gibi gonadotropinlerin ani salınım başlar, ardından GnRH reseptörü azalması ve hücre içi ayrılması nedeniyle hipofize duyarsızlaşması aşaması gelişir. GnRH sürekli kullanımıyla gonadotropin sentezi giderek azalır. Desentisizasyon süresi ve şiddeti kullanılan ilacın dozuna bağlıdır. İlaç alımı durdurulduğunda endojen GnRH'a doza bağlı bir yanıt başlar ve desensitizasyon ortadan kalkar. GnRHa'nın bu özellikleri iki tedavi protokülünde kullanılmaktadır (39, 40).

Kısa Dönem GnRHa Protokolü: GnRHa kullanımı foliküler fazın erken dönemlerinde başlar. GnRH'daki artış esas olarak folikül gelişimi için kullanılan ve yumurtalık rezervi düşük hastalarda tercih edilen FSH ve LH'nin ani salınımından kaynaklanmaktadır (39, 40).

Uzun Dönem GnRHa Protokolü: Stimülasyon döngüsünün orta luteal fazında bir GnRH agonisti kullanılmaya başlanmaktadır (39, 40).

Uzun protokolde hipofiz bezi ve yumurtalığın duyarsızlaştırılması sağlanır. Over yanıtı TVUSG ve serum östrojen seviyeleri ile izlenir. GnRH enjeksiyonlarına 5.000-10.000 IU human koryonik gonadotropin (hCG) ile tetikleme uygulanana kadar devam edilir. Bu yöntemin IVF siklus iptalini azalttığı ve klinik gebelik oranları ve oosit sayıları üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (39, 40).

GnRH Antagonistleri

GnRH antagonistleri, agonistlerle kombinasyon olarak kontrollü yumurtalık hiperstimülasyonu yapılırken LH dalgalanmasını engellemek için kullanılabilir. Ganireliks ve setroreliks klinikte kullanılabilinen onaylanmış GnRH antagonistleridir. Esnek rejim folikül büyüklüğüne göre ayarlanan, daha az tedavi ve daha az zaman gerektiren bir protokoldür(39, 40).

Ovülasyonun Tetiklenmesi

Ovülasyonu tetiklemek için 5000-10.000 IU HCG kullanılır. Endojen LH pikine benzer etkilerle ovülasyonu tetikleyebilir. HCG'nin artan yarı ömrü,

luteotropik etkiyi uzatır dolayısıyla ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gelişme riskini artırır. Çalışmalar GnRH analogları ile yapılan indüklemelerde çok az artış olsa da OHSS riskini arttırmadığı görülmüştür (39, 40).

Luteal Faz Desteği

Kontrollü overyan hiperstimulasyon (KOH) sikluslarında ilk çalışmalar, IVF döngülerinde luteal faz uzunluğunun önemli ölçüde kısalması ve progesteron seviyelerinin artmasıyla birlikte anormal luteal faz gelişimini de tanımladı. HCG'nin neden olduğu vakalardan sonra korpus luteumun daha iyi çalıştığı gösterilmiştir (42-44).

OPU (Oosit Pick-Up)

OPU (oosit pick-up), in vitro fertilizasyon sırasında overlerden oosit toplamak için kullanılan bir tekniktir. Bu prosedürle folikülü yumurtalıktan aspire etmek ve folikülü çıkarmak için bir iğne kullanılır. OPU, laparoskopi ve transvajinal ultrason eşliğinde aspirasyon dahil olmak üzere çeşitli cerrahi teknikler kullanılarak gerçekleştirilebilir. OPU'nun genellikle güvenli ve etkili bir prosedür olduğu düşünülmesine rağmen, çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

OPU yapılırken iğneye bağlı overin kanamasına neden olabilir. Bu durum hastaya ağrı ve rahatsızlık verebilir. Cerrahi iğnenin batırıldığı yerde skar oluşabilir. Kadın iç genital organları gibi diğer organlar arasında yapışıklıklar gelişebilir (45).

Oositlerin olgunluğu, Oosit kalitesi ve başarılı döllenme olasılığı için önemli bir faktördür. Yumurta alımı sırasında yumurtalar üç farklı aşamada olgunluk açısından test edilir. Germinal vezikül (GV) aşaması, yumurta gelişiminin en erken aşamasıdır ve bu aşamadaki yumurtalar olgun kabul edilmez. Metafaz 1 (M1) yumurta henüz tam olarak olgunlaşmamıştır ve mayoz II'nin metafaz I aşamasındadır. Bazı durumlarda M1 yumurtaları birkaç saatlik kuluçka süresinden sonra olgunlaşabilir ancak kaliteleri zaten olgunlaşmış yumurtalar kadar yüksek olmayabilir. M1 oositlerinin hayatta kalma, döllenme, bölünme ve blastokist oluşum oranları daha düşüktür. ICSI sırasında M1 oositlerinin sitoplazması kolayca yırtılma eğilimindedir ve genellikle hızlı bir şekilde dejenere olur (46).

M2 oositleri, mayoz I'i tamamlamış ve mayoz II'nin metafaz aşamasında olan bekleyen oositler olarak kabul edilir. Bu aşama yumurtanın sperm tarafından döllenmeye hazır olduğu aşamayı temsil eder. Bu nedenle, in vitro fertilizasyon için en çok M2 yumurtaları tercih edilir, ancak yumurta alımı sırasında M2 evresindeki (metafaz 2) yumurtaların sayısı sınırlıysa, in vitro olgunlaştırılmış M1 yumurtalarında (metafaz 1) bile normal embriyonik gebelik meydana gelebilir. Yani M2 yumurta hücresi elde edilemediğinde M1 oositler bir seçenek olabilirler. IVF döngüsünün başarısını belirleyen birçok faktör arasında, alınan M2 yumurta sayısı çok önemlidir. Ek olarak M2 oositlerinin kalitesi de IVF sonuçlarını etkileyebilir (47).Aspirasyonla elde edilen oositlerin kültür ortamında embriyoloji laboratuvarına aktarılmasıyla in vitro fertilizasyon meydana gelir (48).Bu aşamada OPU yöntemiyle elde edilen yumurtalar bir kültür ortamında sperm ile karıştırılır (49).

2.5.2. ICSI

ICSI (intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu), yumurtayı tek bir sperm ile döllemek için spermin doğrudan yumurtanın sitoplazmasına enjekte edildiği in vitro fertilizasyonda kullanılan bir tekniktir. ICSI, düşük sperm sayısı, azalmış hareketlilik veya anormal morfoloji gibi sperm kalitesi veya miktarıyla ilgili sorunlar olduğunda kullanılır. Daha önceki bir IVF döngüsünün başarısız olması durumunda da kullanılabilir (50).

ICSI'de tek bir sperm hücresi doğrudan yumurta plazmasına enjekte edilir. ICSI tedavi seçenekleri, giderek daha az hareketli spermlerin kullanılmasından, azospermi hastalarının epididimis ve testislerinden mikrocerrahi yöntemle toplanan gametlere kadar uzanır. Erkek faktörlerin yanı sıra yumurta üretiminin düşük olduğu durumlarda ICSI'nin başka uygulamaları da vardır (51).

ICSI'nin başarı oranı yaş, sperm kalitesi ve yumurtalık rezervi gibi bireysel faktörlere bağlıdır. Genel olarak ICSI'nin başarı oranı geleneksel IVF'ye benzer (50).ICSI'nin riskleri arasında genetik anormalliklere ve doğum kusurlarına neden olma olasılığının yanı sıra enjeksiyon işlemi sırasında yumurtalara ve embriyolara zarar verme olasılığı da vardır. Ancak bu riskler genellikle düşüktür. Genel olarak ICSI, erkek kısırlığının üstesinden gelmek ve başarılı gebelik şansını artırmak için IVF'nin bir parçası olarak kullanılan güvenli ve etkili bir tekniktir.

Spermin dölleme yeteneğini arttırmak için sperm, protein konsantrasyonu yüksek bir ortamda yıkanır. Bu, gelişmiş sperm performansını destekler. Kapasitasyon, spermin döllenme yeteneğini kazanması için gerekli olan olgunlaşma sürecidir. Enjeksiyondan önce spermatozoa seminal plazmadan ayrılır ve polivinilpolipirolidon (PVPP) içerisine yerleştirilir. Bu, spermin yumurtaya zarar vermeden enjekte edilmesini sağlar. PVPP spermin hareketini yavaşlatan bir madde olarak kullanılır. Bu, mikropipetle spermin yakalanmasını kolaylaştırır. OPU'dan 5 saat sonra her oosite sperm enjekte edilir. Bir sperm bir yumurta ile etkileşime girdiğinde, yumurtayı çevreleyen glikoprotein matrisi olan zona pellucida'dan geçmesini önlemek için kuyruğu kesilir (52).

Ancak bu tekniklerin çoğul gebelik riski, yumurtalık hiperstimülasyon sendromu ve yardımcı üreme teknolojisine bağlı fiziksel ve psikolojik stres gibi risklerden de arınmış olmadığı unutulmamalıdır(53).

Fertilizasyon oranı, spermin olgun bir yumurtayı dölleme hızını ifade eder. Geleneksel tüp bebek uygulamalarında döllenme oranları genellikle %60 ila %70 arasındadır. Döllenmeden sonra elde edilen embriyolar transfer için 3 gün (bölünme aşaması) veya 5 gün (blastokist aşaması) kültüre edilir. Klivaj oranı, döllenmiş bir yumurtanın iki veya daha fazla hücreye bölünme hızını ifade eder. Tüp bebekte bölünme oranı genel olarak %9-95 dir (54).

Blastosist aşamasında transfer, siklus başına canlı doğum sayısını arttırır, bu da daha az sayıda embriyo ile gerçekleştirilebilir ve çoğul gebelik oranlarının azalmasına neden olur. Bununla birlikte, blastosist aşamasında transferin kültürde 5. güne kadar hayatta kalamayan embriyoların kaybedilmesi bir dezavantajıdır, bu da transfer için daha az sayıda embriyonun kalmasına neden olabilir. Embriyo, transabdominal ultrason kontrolü altında rahim ağzından geçirilen bir kateter kullanılarak rahime transfer edilir. Embriyo uterusun fundusundan 1-2 cm uzağa yerleştirilir. İmplantasyondan sonra kateter mikroskobik olarak kontrol edilerek kateterde embriyo kalmadığından ve bütün embriyoların uterusa yerleşme sağlandığından emin olunur (55).

2.6. Histeroskopi

Histeroskopi, uterin kavite ve serviksi içerisini görüntülmesini sağlayan, uterin kavitedeki patolojilerin tanı ve tedavi işlemlerine olanak sağlayabileceği endoskopik bir invaziv prosedürdür. Histeroskopi, endoservikal ve endometrial patolojilerin doğrudan değerlendirilmesine ve bu patolojilerden eş zamanlı biyopsi alınmasına olanak sağlar. Bu biyopsi alınması sırasında hata olasılığını azaltır ve endometrial lezyonların tanı ile aynı anda tedavi edilmesine de olanak sağlar. Bu yönteminin başarısında anahtar rol oynayan en önemli faktörler; endikasyonlar, uygun hasta seçimi olup, bu uygulama alanında deneyimli kişiler tarafından yapılması gerekmektedir. Avantajları hastanede yatış süresi kısalığı ve düşük morbiditedir. Dezavantajları ise teknik donanımın pahalı olması, distansiyon ortamının komplikasyonlara yol açabilmesi ve invazif bir işlem olmasıdır (9, 56, 57).

Şu şeklinde özetlenebilir: Alet ve sistemin hazırlanması, anestezi, rahim ağzının dilatasyonu, işlemde kaviteye ulaşılması ve tanı veya operatif işlemlerin yapılması. Çoğu histeroskopik prosedürde genel analjezi ile birlikte veya genel anestezi olmadan lokal anestezi yeterlidir. Uzun süren cerrahi girişimlerde genel anestezi gerekir. Histeroskopi sırasında siklusun erken proliferatif fazı uterin boşluğunun en iyi görüntülendiği zamandır. Sekretuvar dönemdeki endometriumun kalınlığı ve salgı yapıları görüşü engellediği için önerilmez (9, 56, 57).

2.6.1. Ofis Histeroskopi Endikasyonları

Reprodüktif dönemdeki kadınlarda anormal kanama
Menopoz sonrası kanama
Endometrial hiperplazi, polip, kanser tanısı
Submukoz miyom
Uterin konjenital anomalileri
İntrauterin adezyonlar
Servikal osta ipi görülemeyen ria
Tekrarlayan düşükler ve infertilite

2.6.2. Histeroskopi Kontrendikasyonları

Gebelik
Genital organların aktif enfeksiyonu
Servikal kanser
Şiddetli uterin kanama
Şiddetli sistemik hastalık

2.6.3. Teknik ve Enstrümantasyon

Histeroskopi; lens sistemi, objektif lens, metal muhafaza, ışık kaynağı, ışığı histeroskopa taşıyan optik kablo, şişirme için sıvı veya gaz (CO2) pompası ve rahim basıncı koruyabilen basınç regülatöründen ve ortaya çıkan görüntüyü ekrana yansıtan kamera sisteminden oluşmaktadır. Histeroskopun özellikleri, kullanılan endoskopun çapına, lenslerin kalitesine, şaftın çapına ve kullanılan dilatasyon ortamının türüne göre belirlenir (9, 56, 57).

Dış çapı beş mm'den daha küçük olan ofis histeroskoplar ikiye ayrılır: rijit histeroskoplar ve fleksibl histeroskoplar (9, 56, 57).

Rijit histeroskoplar: Açıları 30-180 derece arasında değişen geniş açılı,yüksek çözünürlüklü cihazlardır. Teleskopun çapı 3-4 mm'dir ve etrafı 4-6 mm'lik metal kılıf ile sarılıdır (9, 56, 57).

Bu cihazlarda endoskopun girdiği kanalın yanı sıra, teleskopu çevreleyen metal kılıfta giriş ve çıkış kanalları ile makas veya biyopsi forsepsi gibi cerrahi aletlerin geçtiği bir cerrahi kanal bulunmaktadır. Bir histeroskopla, teleskop düz tutulduğunda rahim boşluğunun aşagı 30°'lik kesmı bu açıda görülebilir (9, 56, 57).

Fleksible histeroskoplar: Bunlar tipik olarak 3.3 mm çapında rahim ağzı dilatasyonuna gerek kalmadan geçebilen ve rahim kavitesi içerisinde 120° ile 160° manevra kabiliyetine sahip cihazlardır. Servikse rijit ofis histeroskopundan daha iyi uyum sağladığından ağrı açısından hastaya daha çok konfor sağlar. Manevra kabiliyeti intrakaviter lezyonların arka yüzlerinin incelenmesi ve doğrudan biyopsi yapılmasına olanak sağlar. Bu tür cihazlar kullanılarak ameliyat öncesi sedasyon ve analjeziye ihtiyaç duyulmadan tanısal işlemler yüksek başarı oranıyla gerçekleştirilebilmektedir (9, 56, 57).

2.6.4.Distansiyon Ortamları

Histeroskopi sırasında uterin kaviteyi görselleştirmek için uterin kaviteyi genişletmek için pozitif basınç oluşturmak gerekir. Ancak aşırı uterus içi basınç uterus kasılmalarına neden olabilir. İdeal basınç, uterus kavitesinin genişlemesini sağlamalı, genişlemiş ortama kanamayı önlemeli ve aynı zamanda damar intravazasyonunu önlemelidir. Uterus ortamını genişletmek için gazlardan karbondioksit (CO2), yüksek viskoziteli sıvılar (Dekstran 70), düşük viskoziteli sıvılar (İzotonik, ringer laktat, %5 dekstroz, %1,5 glisin, % 3 sorbitol, % 5 mannitol) gibi çeşitli sıvılar kullanılır (9, 56, 57).

Karbondioksit : Kırılma indeksi havayla eşittir,bu da onu görüntü netliği ve dökümentasyon için ideal bir ortam haline getirir.elektrocerrahi ile birlikte de kullanılabilinir.Görüntü kalitesi iyidir ancak çevredeki vücut sıvıları ve mukus,tanısal uygulamalarında görüntü kalitesi bozulmaktadır.Bu gibi durumlarda operatif cerrahi histeroskopide kullanılması uygun değildir.Yüksek basınçlı kullanımlarda gaz embolisi; fazla miktar kullanımda asidoz ve aritmi oluşturabilir. Gaz embolisi riski nedeniyle akış hızı 100 ml/dakika'yı, rahim içi basıncı ise 200 mmHg'yi aşmaması gerekir. Gaz ortamın dezavantajı ise kan ve doku artıklarının görüntüyü bozduğu için sadece tanı amaçlı kullanılabilir (9, 56, 57).

Dekstran 70 : Yüksek viskositeli sıvıdır. Sıvı dekstran ile dekstroz karışımından oluşur. Avantajı kanla karışmaması ve iletken olmamasıdır. Ancak dezavantajı oligüri ve böbrek yetmezligi riski nedeniyle renal sorunu olan hastalarda kullanılamamasıdır. Aletlere yapışmasından dolayı işlem bittikten hemen sonra onların yıkanması gerekir (9, 56, 57).

İzotonik ve Ringer Laktat: Bunlar elektrolit içeren düşük viskositeli sıvılardır. Dezavantajları ise elektrolit içerdikleri için iletken olmaları ve kanla karışmalarıdır. Şeffaf olmaları, bulunması kolay ve ucuz olması nedeniyle sıklıkla tanı amaçlı histeroskopi ve operatif amaçlı kullanılır (9, 56, 57).

%1.5 Glisin: Bir aminoasit çözeltisidir. Elektrolit içermediğinden elektrocerrahi ile birlikte kullanılabilir. Görüntü kalitesinin iyi olması ve kanla karışmaması nedeniyle operatif histeroskopide sıklıkla kullanılır. Sıvı yüklenmesi, elektrolitlerin hemodilüsyonu, hiperglisinemi ve hiperamonemi nedenliyle geçici körlük, beyin fonksiyon bozukluğu ve kas güçsüzlüğü sebep olma riskleri önemli

dezavantajlardır. Karaciğerde metabolize edilir ve karaciğer hastalığı bulıunan olgularda çok dikkatli kullanılmalıdır (9, 56, 57).

%3 Sorbitol: Elektrolit içermeyen şeker çözeltisidir. Hiponatremi ve postoperatif hipoglisemiye neden olabilir (9, 56, 57).

%5 Mannitol: Elektrolit içermeyen bir heksahidroksialkol solüsyonudur. Karaciğer tarafından metabolize edilir ve böbrekler tarafından atılır. Pulmoner ödem ve hiponatremi oluşabilir. Aşırı kullanım hipervolemiye ve hemodilüsyona neden olabilir (9, 56, 57).

2.6.5 Histeroskopi Komplikasyonları

Cerrahi Komplikasyonlar

Perforasyon

Laserasyon

Hemoraji

Distansiyon Medyumuna Bağlı Komplikasyonlar

Geç Komplikasyonlar

Adezyon formasyonu

Enfeksiyonlar

Distansiyon Ortamına Bağlı Komplikasyonlar

Hiskeroskopide uterin distansiyonu oluşması için karbondioksit gazı, dekstran 70, düşük viskositeli elektrolit içeren veya elektrolit içermeyen sıvılar kullanılır. Distansiyon ortamına bağlı komplikasyonların olma oranı doğru insüflatör kullanıldığı zaman %4'ten azdır. Karbondioksit maksimum 100mmHg basınç, 100ml/dk akım hızında kullanılırsa güvenilirdir. Distansiyona bağlı komplikasyonların erken ameliyat sonrası dönemde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle cerrahın bu duruma son derece dikkatli olması gerekir. Bu komplikasyonları önlemek için uygun sistem medyumu ve uygun distansiyonu oluşturacak maddeleri kullanmalıdır. Operasyon süresi mümkün olduğu kadar kısa tutulmalıdır. Sıvı basıncı 80 mmHg'nın ve gaz basıncı 100 mmHg'nın altında tutulmalı, vasküler yapılara girmekten kaçınılmalıdır. Sıvı defisiti iki litreyi aştığında ya da venöz konjesyon belirtileri görülürse işlem mutlaka ertelenmelidir (9, 56, 57).

Geç Komplikasyonlar

Histeroskopik cerrahinin neden olduğu akut pelvik inflamatuar hastalık son derece nadirdir ve bildirilen oranı %0,02'dir. Operatif histeroskopi sonrası enfeksiyon riski artar. Proflaktik antibiyotik kullanımı postoperatif enfeksiyon riskini azaltabileceğinden, pelvik inflamatuar hastalık öyküsü olan hastalara proflaktik antibiyotik verilmelidir (9, 56, 57).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2020- 2023 tarihleri arasında hastanemizin Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Sağlığı Merkezine açıklanamayan infertilite nedeniyle IVF uygulanan toplam 688 olgunun dosyası retrospektif olarak tarandı. Hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak anahtar kelime olarak; açıklanmayan infertilite girilerek eşleşen hastalardan dosyalarda bilgilerine ulaşılabilen toplam 436 hasta çalışmaya alındı. Çalışma başlangıcında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Çalışma grubundaki hastaların yaş, BMI, alkol kullanımı, sigara kullanımı, klinik özellikleri (IVF deneme sayısı, infertilite süresi, infertilite tipi, bazal FSH, LH, E2, progesteron, prolaktin, AMH, follikül boyutu, follikül sayısı, endometrium kalınlığı, Hcg tetikleme günü, M2 oosit yüzdesi, M2 oosit sayısı, M1 oosit sayısı, fertilizasyon yüzdesi, klivaj oranı) dosya kayıtlarından tespit edildi ve çalışmaya dahil edildi. Açıklanamayan infertilite nedeniyle tüp bebek tedavisi planlanan olgularda tedavi öncesi saptanan endometrial polip ve uterin septum durumlarında histeroskopik polipektominin ve septum insizyonu uygulanan olgular ile histeroskopide normal kavite bulguları tespit edilen olgular olarak üç grup değerlendirildi. Polipektominin ve septum insizyonuna göre IVF sonuçlarının değerlendirmesi amaçlandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Hasta grubu için

18-46 yaş arası

Primer infertil (canlı doğum yok)

Sekonder infertil olan (en az 1 yıl önce canlı doğum)

Polipektomi öyküsü

Septum insizyonu öyküsü

Histeroskopide normal kavite bulguları

Açıklanamayan infertilite

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

Tüp bebek tedavisi sürecinde ve embriyo transferi sırasında tedavi başarısızlığı

IVF' ten dolayı komplikasyon gelişen

18 yaş altı olgular

46 yaş üstü olgular

İnfertiliteyle ilişkili patolojik sorunu olanlar

Bir araştırma görevlisi tarafından ilgili öğretim üyesi danışmanlığında planlanmış, verilere erişilmiş, analizleri yapılmış ve rapora dönüştürülmüş bir retrospektif tez çalışmasıdır. Çalışmada ek bir tetkik istenmemiş ve hasta takibi yapılmamıştır. Ayrıca herhangi bir kuruma ek yük getirecek bir işlem uygulanmamıştır.

T.C. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun bu tez çalışması için 02.01.2024 tarihinde (47 nolu karar) onaylanmıştır. Çalışmamızın verileri yalnızca bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı veriler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü kişi ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

3.1. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin analizinde uygun paket istatistik yazılım programı kullanılarak analizler gerçekleşmiştir. Araştırma parametreleri hakkında tanımlayıcı istatistikler verildi. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenler için ortalama (ort), median, minimun, maximun ve standart sapma (SS) değerler olarak sunuldu. Sayısal değişkenler için üçlü bağımsız grup karşılaştırmalarında One-Way Anova testi kullanıldı. Nominal değişkenler Pearson'un ki-kare veya Fisher'in ki-kare testi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi %95 güven aralığında p değerinin 0,05 ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Açıklanmayan infertilite nedeniyle tüp bebek tedavisi planlanan olgularda histeroskopik polipektominin ve septum insizyonu uygulanan olguların IVF gebeliğin sonuçlarıyla ilişkisinin değerlendirilmesi, tedavi yöntemlerinin irdelenmesi saptamak amacıyla yapılan bu çalışma, Ocak 2020-2023 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Sağlığı Merkezine infertilite Kliniğinde açıklanmayan infertilite tanısıyla IVF tedavi gören hastalardan oluşmaktadır.

4.1. Çalışmadaki Hastalara Ait Demografik ve Bazal Hormon Değerleri

Çalışmaya alınan olguların ortalama yaşı 32,79±4,26 yıl (dağılım aralığı 26-45), ortalama infertilite süresi 4,69 ± 3,30 yıl (dağılım aralığı 1-21) ve ortalama deneme sayısı 1,5±0,84 (dağılım aralığı 1-5) olduğu gözlemlenmiştir. Ortalama bazal FSH ve AMH değeri sırasıyla 6,48± 1,51 (dağılım aralığı 0,8– 10) ve 5,14 ± 3,66 (dağılım aralığı 1,0-28,290) idi. Hastaların ortalama BKİ 23,20±3,09 kg/m2 olarak hesaplanmıştır. Hastaların %2,5'inde alkol kullanımı ve %20,6'unda sigara kullanımı olduğu gözlemlenmiştir. Hastaların %68,1'sı primer ve %31,9'ü sekonder infertilite nedeniyle başvurduğu saptanmıştır. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Sosyo-Demografik Özellikler ve Bazal Hormon değerleri

Sosyo-Demografik Özellikler ve Bazal Hormon Değerleri		**Ortalama ± SS**	**Min.- Maks.**
Yaş		32,79±4,26	26 – 45
BMI		23,20 ± 3,09	16– 28
İnfertilite Süresi (Yıl)		4,69 ± 3,30	0,5– 21
FSH (mIU/ml)		6,48± 1,51	0,8– 10
LH (mIU/ml)		7,18 ± 3,03	3,2 – 19
E2 (pg/ml)		39,03 ± 17,85	3,5 – 141,1
Progesteron (ng/ml)		0,39 ± 1,45	0,02 –22
AMH (ng/ml)		5,14 ± 3,66	1 – 28,29
Prolaktin(ng/ml)		20,73±8,08	0,1–37,9
		N	**%**
Sigara kullanımı	yok	346	79,4
	var	90	20,6
Infertilite tipi	primer	297	68,1
	sekonder	139	31,9

4.2.Çalışmadaki Hastalara Ait Ovülasyon Tetikleme Günü, Embiyoloji Verileri

Hastalara uygulanan kontrollü over hiperstimülasyonu sonrası ovülasyon tetikleme günü verileri, oosit toplama işlemi sonrası oosit sayılarının genel analiz sonuçları Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Ovülasyon Tetikleme Günü ve Embriyoloji Laboratuvar Verileri

Ovülasyon Tetikleme Günü Verileri	**Ortalama ± SS**	**Min. - Maks.**
E2 (pg/ml)	2494,66 ± 1674,72	189 – 10730
LH (mIU/ml)	3,90 ± 3,55	0,20 – 28
Progesteron (ng/ml)	0,79 ± 0,56	0 – 5,20
Endometriyal Kalınlık (mm)	9,14 ± 1,63	4 – 16
11-14 mm Folikül Sayısı	5,65 ± 4,08	0 – 24
15-16 mm Folikül Sayısı	2,85 ± 2,31	0 – 11
17-19 mm Folikül Sayısı	3,3 ± 2,09	0 – 14
≥ 20 mm Folikül Sayısı	0,87 ± 1,09	0 – 7
Embriyoloji Laboratuvar Verileri		
MI Oosit Sayısı	1,51 ± 1,70	0 – 13
MII Oosit Sayısı	6,38 ± 3,90	0 –26
Fertilizasyon Yüzdesi	95,65 ± 14,12	33 – 100
Klivaj Oranı	93,85 ± 2,69	50 –100

4.3.Gebelik Sonuçları

Çalışmaya alınan olgular başarılı embriyo transferi süreci tamamlananlar (n=436) olarak belirtilmiş. Embriyo transfer süreci tamamlanan 436 olgunun %39,9 ünde klinik gebelik (embriyo transferi başına) (n=174) elde edilmiştir. Bu klinik gebeliklerin de %2,2'unda ikiz canlı fetus (n=10), %37,6' unda tekiz canlı fetus (n=164) görülmüştür. Tekiz canlı fetüslerin 41'i ve ikiz canlı fetüslerin 2 tanesi gebeliklerinin devamında 20 hafta altında fetal kalp atımı alınamayan hastalardı. %9'unda abortus veya fetal kalp atımı yirmi haftanın altında duran hastalar (n=43) ve de devam eden gebeliklerde de embriyo transferi başına %30 oranında canlı doğum (n=131) elde edilmiş,1 tane de intrauterinex gerçekleşmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Embriyo Transferi Başına Gebelik Sonuçları

Gebelik Sonuçları	**n**	**%**
hCG (<5.0) Negatif	224	51,4
mIU/ml (>5.0) Pozitif	212	48,6
Biyokimyasal Gebelik	38	8,7
Klinik Gebelik	174	39,9
Abortus ve FKA negatif	43	9
Tekiz gebelik	164	0,7
Çoğul Gebelik	10	3,0
Canlı doğum	131	30
İntrauterinex	1	0,2

*Pearson'un ki-kare

4.4.Gruplar Arası Sosyo-Demografik Özellikler ve Bazal Hormon Değerlerinin Karşılaştırılması

Olgular histeroskopik bulgu olarak %89,4'sı uterin kavitede herhangi bir bulgusu olmayan kontrol grubu (n=390), %6,6'si polipektomi yapılan grup (n=29) ve %3,8'inde septum tedavisi olan gruptan (n=17) oluşmaktadır.

Tablo 4.4. Gruplar Arası Sosyo-Demografik ve Bazal Hormon değerlerinin Karşılaştırılması

	Gruplar			
Sosyo-Demografik Özellikler ve Bazal Hormon Değerleri	**HS Kontrol Ort±SS**	**HS Polipektomi Ort±SS**	**HS Septum Ort±SS**	**P**
Yaş	32,71±4,20	33,75±4,1	32,94±3,56	0,441**
BKİ	23,41±3,17	22,0±2,73	21,3±0,57	0,280*
Deneme sayısı	1,5±0,84	1,63±0,84	1,71±0,99	0,250*
Infertilite süresi	4,74±3,26 [a]	3,2±2,2 [a,b]	6,02±4,78 [b]	**0,044*** [a]**0,023,** [b]**0,034**
FSH (mIU/ml)	6,5±1,49	5,8±1,87	6,4±1,13	0,065**
Progesteron (ng/ml)	0,32±0,82	1,41±4,84	0,23±0,13	0,315*
Prolaktin (ng/ml)	20,97±8,04	17,66±9,1	20,6±6,03	0,104**
LH (mIU/ml)	7,12±2,99	8,3±3,89	6,78±1,89	0,327*
E2 (ng/ml)	40,77±15,17	60,23±67,81	40,30±9,48	0,843*
AMH (ng/ml)	5,17±4,25	5,08±2,58	4,47±2,21	0,791**

* Kruskal-wallis ** One-way ANOVA

Gruplar arasında ortalama yaş, BKİ, deneme sayısı, bazal (FSH, Progesteron, Prolaktin, LH, E2, AMH), arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0,05). Grupların klinik değerlendirilmesi tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Ortalama infertilite süresi septum tedavisi olanlarda 6,02±4,78 yıl, polipektomi olanlarda 3,2±2,2 yıl ve kontrol grubu olanlarda ise 4,74±3,26 yıl idi. Septum tedavisi olanlarda ortalama infertilite süresi polipektomi olanlara göre daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Kontrol grubu olanların ortalama infertilite süresi ile polipektomi olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti ancak kontrol grubu ile septum tedavisi olanların arasında belirgin farklılık tespit edilmedi.

4.5.Çalışmadaki Hasta Gruplarına Ait Ovülasyon Tetikleme Günü, Embriyoloji Verileri Karşılaştırılması

Hastaların ovülasyon tetikleme günü ve embriyoloji laboratuvar verilerinin hasta gruplarına göre farklılık gösterip göstermediğini incelemek amacıyla yapılmış olan analiz sonuçları Tablo 4.5.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Çalışmadaki Hasta Gruplarına Ait Ovülasyon Tetikleme Günü, Embiyoloji Verileri

Ovülasyon Tetikleme Günü Verileri	**HS Kontrol Ort±SS**	**HS Polipektomi Ort±SS**	**HS Septum Ort±SS**	**P**
E2 (ng/ml)	2470,35± 1590,73	3187,10± 2579,59	1797,18± 1106,59	0,1*
LH (mIU/ml)	3,92±3,50	3,76±4,37	3,83±2,94	0,617*
Progesteron (ng/ml)	0,80±0,57	0,81±0,50	0,66±0,41	0,622*
Endometrium kalınlığı (mm)	9,56±4,86 [a]	9,9±2,35 [b]	8,08±2,35 [a,b]	**0,002*** [a]**<0,001** [b]**0,001**
11-14 mm follikül sayısı	5,64±3,96	5,44±4,14	6,25±6,6	0,792*
15-16 mm follikül sayısı	2,8±2,2	3,1±2,2	2,4±2,1	0,765*
17-19 mm follikül sayısı	3,3±2,09	3,3±2,09	2,62±1,54	0,444*
≥ 20 mm follikül sayısı	0,85±1,1	1,0±1,10	1,0±1,03	0,491*
KOH toplam gün	9,42±1,65	9,72±1,46	9,25±0,85	0,363*
KOH toplam doz	1912,7 ±580,8	2074,5±739,4	1905,4±461,6	0,360**

Tablo 4.5. "Devam" Çalışmadaki Hasta Gruplarına Ait Ovülasyon Tetikleme Günü, Embiyoloji Verileri

Embriyoloji Laboratuvar Verileri				
M2 oosit sayısı	6,4±3,96	5,5±3,96	5,6±4,97	0,322*
M1 oosit sayısı	1,5±1,71	1,79±1,85	1,0±1,0,96	0,467*
Fertilite yüzdesi	95,6±14,15	95,65±14,40	96,15±13,86	0,936*
Klivaj oranı	99,83±2,85	100,0±0,0	100,0±0,0	0,943*

* Kruskal-wallis ** One-way ANOVA

Ortalama Hcg tetikleme günü endometrium kalınlığı septum tedavisi olanlarda 8,08±2,35 mm, polipektomi olanlarda 9,9±2,35 mm ve kontrol grubu olanlarda ise 9,56±4,86 mm idi. Gruplar arası endometrium kalınlığı istatiksel olarak farklı bulundu. Kontrol grubu ile septum nedenli tedavi olanların endometrium kalınlıkları ve polipektomi olanlar ile septum tedavisi olanların endometrium kalınlıkları anlamlı şekilde farklı bulundu ($p<0,001$,$p=0,001$,sırasıyla). Bunun yanı sıra kontrol grubu ile polipektomi olan vakaların endometrium kalınlıkları arasında belirgin istatiksel farklılık tespit edilemedi.

4.6.Gruplar Arası Gebelik Sonuçlarının Karşılaştırılması

Grupların gebelik durumu, klinik gebelik varlığı, canlı doğum oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.6. Gruplar Arası Embriyo Transferi Başına Gebelik Sonuçları

	HS Kontrol n:390(%)	**HS Polipektomi n:29(%)**	**HS Septum insizyonu n:17(%)**	**p**
hCG (<5.0) Negatif	194(49,7)	21(72,4)	9(52,9,0)	0,62
mIU/ml (>5.0) Pozitif	196(50,3)	8(20,5)	8(47,0)	
Biyokimyasal Gebelik	33(8,4)	2(6,8)	3(17,6)	0,395
Klinik Gebelik	163(41,7)	6(20,6)	5(29,4)	0,50
Abortus veya FKA negatif	41(10,5)	1(3,4)	1(5,8)	
Tekiz gebelik	154(39,4)	4(13,7)	5(29,4)	0,442
Çoğul Gebelik	9(2,0)	1(3,4)	0	
Canlı doğum	123(31,5)	4(13,7)	4(23,5)	0,111
İntrauterinex	1 (0,2)	0	0	

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda; açıklanamayan infertilite olgularında tüp bebek tedavisi öncesi uyguladığımız rutin uterin kavite görüntülemesi olan ofis histeroskopi ile saptadığımız endometrial polip ve de uterin septum olgularının kavite anomalilerinin düzeltilmesini takiben uygulanan tüp bebek tedavi sonuçlarının kavite anomalisi olmayan olguların tedavi sonuçları ile karşılaştırılmasının inceledik. Gruplar arası bazal verilerde belirgin bir farklılık saptanmazken tüp bebek tedavi sürecinde ovülasyon tetiklemesi günü değerlendirilen endometrium kalınlığının septum nedenli opere olan olgularda anlamlı şekilde kontrol grubundan ve hatta polipektomi grubundan daha düşük olduğu sonucuna vardık. Gebelik sonuçları açısından çalışma grupları karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak belirgin anlamlılık tespit edilmemiştir. Buna rağmen gebelik oranlarına baktığımızda polipektomi yapılan grupta daha belirgin olmak üzere septum uygulananlarda da olan kontrol grubuna göre daha düşük klinik gebelik ve canlı doğum oranları tespit edilmiştir. Çalışma grubu hastalarında vaka sayısının az olmasına rağmen, bu sonuçlar çerçevesinde uterin kaviteye yapılacak müdahale özellikle septum cerrahisi ile endometriumda olumsuz etkiler oluşabileceğini ortaya koyduk. Gebelik oranları açısından da uterin kavite anomalisi olanlarda olmayan olgulara göre daha düşük gebelik oranları ortaya konmuştur.

Septat uterus en sık görülen uterus anomalisidir. Müllerian kanalların füzyonunda ve uterusun septalı olmasından sorumlu olduğu düşünülen bağlantı dokularının emilimindeki embriyolojik kusurlar, 20. embriyonik haftadan önce meydana gelir. Uterus septumu paramezonefrik/müllerian kanalların kaynaşmış medial duvarlarının tam olmayan rezorpsiyonundan kaynaklanır (58). Kadınlarda %0,2 ila %2,3 oranında görüldüğü bildirilse de uterus septumunun gerçek prevalansı belirsizdir (59).

Uterin septumun histeroskopik metroplastisi üreme sonuçlarını iyileştirmek için standart tedavi stratejisi olmuştur, ancak metroplastinin uygunluğu konusunda hala tartışmalar vardır. Primer infertilite hastalarında histeroskopik metroplastinin rolü tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar bu durumda tedaviyi önermektedir, ancak bazıları önermemektedir. Bazı araştırmacılar, tedavinin yalnızca doğurganlık üzerindeki olası yararlı etkisi nedeniyle değil, aynı zamanda bu kadınların gebe

kalması halinde düşük ve erken doğum oranlarının azalmasına ilişkin potansiyel faydalar nedeniyle de dikkate alınmaya değer olduğunu ileri sürmektedir (60,61).

Açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda septat uterus için histeroskopik metroplasti tartışmalı bir konudur. Çünkü septat uterinin infertilitedeki rolü net olarak belirlenmemiştir. Septumun implantasyon başarısızlığında veya erken gebelik gelişiminde rolü olabilir. İmplantasyon başarısızlığının veya gebelik kaybının altında yatan mekanizma hakkında çeşitli fikirler vardır. Bunlar arasında septumu kaplayan endometriyumun olgunlaşma kusurları ile birlikte glandüler açıklıkların sayısının azalması, silialaların olgunlaşmasının değişmesi, kas ve fibroelastik bağ dokusu arasındaki oranların değişmesi veya uterus septasının histolojik incelemesinde anormal bir vaskülarizasyon yer alır (60, 61).

Asemptomatik septalar ilk infertilite değerlendirmesinde daha sık tanınabilir (62). Primer açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda uterin septum cerrahisi ile ilgili çok sayıda retrospektif ve prospektif çalışma, %30 ile %55 arasında değişen canlı doğum oranları bulmuştur (63). Primer infertilite ve uterin septumu olan 127 kadınla yapılan bir prospektif kohort çalışması, histeroskopik insizyon uygulanan grupta (n = 1⁄4 102) canlı doğum oranının %35,3 olduğunu bildirirken, histeroskopik insizyon uygulanmayanlarda bu oran %8 olduğu bulunmuştur. Uterus septumunun uzunluğu cerrahi rezeksiyonun değeri ile ilişkili olabilir; bir çalışmada, septumları uterus kavitesinin yarısından fazlasına uzanan kadınlarda canlı doğum oranının anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışmalar, açıklanamayan primer infertilitesi olan hastalarda uterus septumu ameliyatının potansiyel faydasını ortaya koymaktadır (64). Bizim çalışmamızda da uterin septumu olan ve septuma yönelik cerrahi gerektiren vakaların histeroskopik septum insizyonu sonrası IVF tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. Septumun olması dahi uterin kavite anomalisi olmayanlara göre gebelik oranını düşürebileceği sonucuna varılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı görünmese de septuma yönelik cerrahi tedavi uygulanan hasta grubunda uterin kavite anomalisi olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük gebelik oranları elde edilmiştir.

Uterus septumunun potansiyel etkisini ve cerrahi rezeksiyonun IVF sonucu üzerindeki değerini açıklayan mevcut en iyi kanıt, uyarılmış IVF sikluslarında 2.481 embriyo transferinin eşleştirilmiş kontrollü bir çalışmasından elde edilmiştir. Bu

çalışmada 289 embriyo transferi uterus septum cerrahisi öncesinde, 538'i ise cerrahi sonrası gerçekleştirildi ve sonuçlar, septalı uterusu olmayan vaka eşleştirilmiş kadınlarda ardışık iki embriyo transferinin sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak histeroskopik septum insizyonu, gebelik oranını sağlıklı kontrollerin gebelik oranı gözlemlenene kadar normalleştirdi (65).

Açıklanamayan infertilitesi olan bir kadın infertilite kliniğine başvurduğunda, ayrıntılı ve genellikle standartlaştırılmış bir değerlendirmeye tabi tutulur. İncelemede laboratuvar testlerini, erkek faktörünün dikkate alınmasını, yumurtalık rezervinin ölçülmesini ve tüp açıklığının ve uterin kavitenin değerlendirilmesini içerir. Tanımlanabilir başka risk faktörlerinin yokluğunda, uterin septum tanısı, rezeksiyonu konusunda hastaya önerilerde bulunur (59).

Gözlemsel çalışmalar, başka nedenlerle açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda histeroskopik septum rezeksiyonu sonrası gebelik ve canlı doğum oranlarının arttığını göstermiştir. Histeroskopik septum rezeksiyonunun gebelik ve canlı doğum oranlarını iyileştirmedeki rolünü araştıran hemen hemen tüm çalışmalar retrospektiftir (64, 66, 67).

Yayınlanan bir meta-analizde, başka nedenlerle açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda septum rezeksiyonu sonrası genel gebelik oranının %63 ve canlı doğum oranının %50 olduğunu bulmuştur (68). Rikken ve arkadaşlarının uterin septumlu iki yüz elli yedi kadının dahil olduğu ve ortalama 46 aylık takip süresinin yer aldığı büyük kohort çalışmasında, septum rezeksiyonu yapılanlar ve septum rezeksiyonu yapılmadan tedavi edilenler primer infertilitesi olan kadınlar arasında canlı doğum, spontan gebelik kaybı, erken doğum oranlarında anlamlı bir fark bulamadı. Septum rezeksiyonu yapılmadan yönetilen kadınlarda canlı doğum ve gebelik kaybı oranları sırasıyla %60 ve %45 iken, septum rezeksiyonu yapılan kadınlarda bu oranlar sırasıyla %53 ve %40 idi (69). Her ne kadar daha önce tüp bebek tedavisi denenmiş olguları dahil etmemiş olsa da biz çalışmamızda benzer şekilde septum olup opere edilen hastalarda kontrol grubuna göre daha iyi gebelik oranları elde edemedik (kontrol grubu klinik gebelik oranı %41, septum insizyonu grubu kilinik gebelik oranı %29.4 p: 0,50) .

IVF sonrası klinik öncesi düşük yapan 144 kadın arasında Dicker ve arkadaşları 14 vakada (%9,7) uterus septumunun erken gebelik kaybına zemin

hazırlayan önemli bir faktör olabileceğini tahmin etmişlerdir (70). Kirsop ve arkadaşları ayrıca uterus anormalliklerinin histeroskopik tedavisinden sonra IVF ile daha iyi sonuçlar elde edildiğini bildirmiştir (71). Bu çalışma ile uyumsuz olarak bizim çalışmamızda ise gebelik sonuçları septum cerrahisi sonrası kontrol grubuna göre daha düşük (kontrol grubu klinik gebelik oranı %41.7, septum insizyonu grubu kilinik gebelik oranı %29.4 p: 0,50) olarak bulunmuştur. Tabi ki çalışmamızda aynı grup hastaların operasyon öncesi tedavi sonuçları olmaması ve de örneklem sayısının kısıtlılığı çok net bir yorum yapabilmemizi engellemektedir.

Krishnan ve arkadaşları tarafından yaptığı çalışmada septum rezeksiyonu ile düşük oranlarında anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışma histeroskopik rezeksiyonun canlı doğum ve klinik gebelik oranlarını iyileştirdiğini ve/veya erken doğumu azalttığını gösteren önemli bir kanıt bulamamışlardır. Önceki incelemelerden farklı olarak, bu derlemeye subfertilitesi olan ve kötü obstetrik sonuçları olan hastalar dahil edilmiştir (72).

Retrospektif çalışmalar, uterus septum rezeksiyonu sonrasında spontan gebelik kaybının önemli ölçüde, bazen %80'e varan oranlarda azaldığını göstermiştir (66, 73-75). Bu bulgular Frangez ve arkadaşlarının IVF uygulanan septum insizyonu öncesi ve sonrası abort oranlarını kıyasladığı çalışmada da benzer olarak saptanmıştır (76).

Chen ve arkadaşları 2022 yılında yayınlandığı 169 hastanın septum rezeksiyonu ve 100 vakanın septum rezeksiyonu yapılmayan olduğu bir çalışmada uterin septum rezeksiyonunun IVF'in sekonder infertilitedeki gebelik sonuçlarının değerlendirmişler. Septum rezeksiyonu olanlarda olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek oranda klinik gebelik ve doğum elde ettiklerini bildirmişlerdir. Uterin septum rezeksiyonunun infertilite ile birlikte uterin septumlu hastalarda üreme sonuçlarını iyileştirmek için yapılabileceğini sonucuna varmışlar (77). Biz ise çalışmamızda septum olan ve olmayan hastaları karşılaştırdığımızda septum cerrahisi ile gebelik sonuçlarının kontrol grubuna benzer şekilde bir iyileşme sağlamayabileceği sonucuna ulaştık (kontrol grubu klinik gebelik oranı %41.7, septum insizyonu grubu kilinik gebelik oranı %29.4 p: 0,50).

Ouyang ve arkadaşları 2022 yılında yayınlandığı 937 hastanın uterin septum ve 1579 normal uterusu olduğu bir çalışmada uterin septum rezeksiyonunun IVF'in

infertilitedeki gebelik sonuçlarının değerlendirmişler. Uterin septumu olanları septum rezeksiyonu olan ve olmayan olarak ayrılmış ve kontrol grubuyla IVF gebeliği kıyaslamışlar. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, cerrahi grupta abortus, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı oranları artmış ve canlı doğum oranı da anlamlı derecede azalmıştı. Cerrahi olmayan ve kontrol gruplarının sonuçları benzerdi. Cerrahi olarak septaları düzeltilen sekonder infertilite hastalarında, ameliyat öncesi uygulanan tedavi sonuçları ile septum nedenli ameliyat sonrası uygulanan tüp bebek tedavi sonuçlarının karşılaştırması yapıldığında ise ameliyat sonrası düşük ve ektopik gebelik oranları anlamlı derecede daha düşük, canlı doğum oranı ise anlamlı derecede daha yüksek olarak bulunmuştur ($P < 0,001$); ancak ameliyat öncesi ve sonrası perinatal mortalitede anlamlı farklılık saptanmamıştır. Açıklanamayan tekrarlayan düşükleri olan, IVF başarısızlığı veya infertilite öyküsü ile ilişkili septum derinliği 10 mm'den veya 5-10 mm'den fazla olan hastalar, histeroskopik metroplasti ile uterus septumunun rezeksiyonundan fayda sağladığını sonucuna varmışlardır (78).

Akdulum ve arkadaşları 2022 yılında yayınlandığı 110 uterin septumlu hastanın 79'una septum rezeksiyonu ve 31 vakanın septum rezeksiyonu yapılmayan olduğu bir çalışmada uterin septum rezeksiyonunun IVF sonrası klinik gebelik sonuçlarını değerlendirmişler. Septum rezeksiyonu olanlarda yardımcı üreme teknikleriyle tedavinin başarısı septum rezeksiyonu sonrasında değişmediğini sonucuna varmışlar ve ayrıca uterin septum rezeksiyonu basit ve güvenli bir yöntem olmasına rağmen uterusta yapışıklıkların gelişmesi ve perforasyon gibi dezavantajları olacağını uyarısında bulunmuşlardır (79). Biz de çalışmamızda septum cerrahisi sonrası IVF gebelik sonuçlarında kontrol grubundan daha düşük sonuçlar (kontrol grubu klinik gebelik oranı %41.7, septum insizyonu grubu kilinik gebelik oranı %29.4 p: 0,50, kontrol grubu canlı doğum oranı %31.5, septum insizyonu grubu canlı doğum oranı %23.5 p: 0,111) elde ettik. Ayrıca septum nedenli cerrahi yapılan grupta IVF tedavi sürecinde endometrıium kalınlaşmasında da anlamlı düzeyde bir bozulma olabileceği sonucuna vardık. Bu da yukarıda bahsedilen işlem sonrası uterusta iatrojenik adezyonlar ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Karapınar ve arkadaşları 2017 yılında yayınlandığı 36 hastanın septum rezeksiyonu olduğu bir çalışmada uterin septum rezeksiyonunun IVF'in primer ve

sekonder infertilitedeki gebelik sonuçlarının değerlendirmişler. Septum rezeksiyonun term gebelik oranları, habitual abortus ve canlı doğum oranlarını anlamlı derecede iyileştiğini tespit etmişler. Histeroskopik septum rezeksiyonu gerek primer, gerekse sekonder infertil olgularda fertiliteyi olumlu bir ölçüde artırdığını ve bu yüzden uterin septumu olan infertil hastalara histeroskopik septum rezeksiyonu gerektiği sonucuna varmışlardır (80).

Uterin septumun, doğal ve IVF klinik gebelik oranları, abortus ve obstetrik sonuçlar da dahil olmak üzere üreme üzerindeki olumsuz etkisi, yukarıda bahsedilen kanıtlarla iyi bir şekilde desteklenmektedir ve bekleme yönetimini hastalar için zorlu bir seçenek haline getirmektedir. Uterus septumunu doğrudan hedef alan bilinen hiçbir tıbbi veya yardımcı üreme stratejisi yoktur. Yukardaki çalışmalar genel olarak göz önüne alındığında, uterus septumunun histeroskopik tedavisi, düşük yapmayı önlemek ve obstetrik komplikasyonları en aza indirmek için makul bir prosedür olarak düşünülebilir.

Polipler vasküler çekirdek etrafındaki bezlerin ve stromanın anormal hiperplastik büyümesinden kaynaklanan uterus mukozasının lokalize, yapışık veya saplı çıkıntılarıdır. Histolojik olarak endometrial polip, spiral arterin vasküler ekseni etrafındaki endometrial bezler ve stromayı içerir. Her ne kadar östrojen reseptörleri poliplerin glandüler epitelinde aşırı eksprese edilse de ve maruziyetin endometrial poliplerin etiyolojisinde rol oynadığı öne sürülse de, endometrial poliplerin kesin etiyolojisi belirlenmemiştir. Histeroskopik endometrial polipektomi için çeşitli cihaz ve teknikler mevcut olmasına rağmen, infertil hastalarda bu yöntemleri kullanarak endometrial polipektomi yapılması erken gebelik için faydalıdır. Endometrium üzerinde daha az etkiye sahip olan histeroskopik endometrial polipektomi, bu çalışmanın sonuçlarının da gösterdiği gibi, hastanın daha erken gebe kalmasına yol açan yararlı bir işlem olarak görünmektedir. Endometrial poliplerin nüks oranı yüksektir ve embriyo transferi polipektomiden hemen sonra gerçekleştirilmelidir (23).

IVF öncesinde uterus kavitesinin histeroskopik değerlendirmesi yapılan 1000 kadın üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada endometrial polip prevalansının %32 olduğu bulunmuştur (24).

Işıkoğlu ve arkadaşları intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) siklusunun sonuçlarını üç grup arasında retrospektif olarak karşılaştırdı: polipi kalan 15 kadın, histeroskopik polipektomi yapılan 40 kadın ve polipi olmayan 956 kadın. Klinik gebelik oranı ve implantasyon oranı üç grup arasında benzerdi. Endometrial poliplerin ICSI sikluslarında gebelik ve implantasyon sonuçlarını olumsuz etkilemediği sonucuna vardılar (81).

Lass ve arkadaşları retrospektif olarak uterusunda polip bulunan 83 hastadan, polipektomi yapılmadan taze embriyo transferi (ET) yapılan 49 kadın ile tüm embriyoların kriyoprezervasyonu yapılan (grup1) ve polipektomi ve ardından 3 ay süreyle FET uygulanan 34 kadın (grup2) arasındaki IVF siklusu sonuçlarını retrospektif olarak karşılaştırdı. Endometriyal poliplerin çapı 20 mm'nin altındaydı ve tanısı transvajinal ultrasonografi ile konuldu. Grup 1 in gebelik oranı hastanenin gebelik oranına benzerdi (%22,4'e karşı %23,4), ancak abort oranı hastanenin abort oranına göre polipektomi yapılmayan taze ET'li grupta daha yüksekti (%27,3'e karşı %10,7, p = 0,08). Grup 2 de ise gebelik ve abortus oranları hastanenin oranları ile benzerdi. Araştırmacılar, < 20 mm'lik endometrial poliplerin gebelik oranını azaltmadığı ancak gebelik kaybının artmasına yönelik bir eğilim olduğu sonucuna vardı (82). Ayrıca Check ve arkadaşları üç grup arasında IVF sikluslarından sonra benzer klinik gebelik oranı ve düşük oranı olduğunu doğruladılar (83).

Elias ve arkadaşları endometriyal polip tanısı konan 60 kadın ile polipi olmayan 2.933 kadın arasındaki IVF siklus sonuçlarını retrospektif olarak karşılaştırdı. Klinik gebelik, spontan düşük ve canlı doğum oranları iki grup arasında benzerdi. Ancak biyokimyasal gebelik oranı polip grubunda polip olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksekti (%18,3'e karşı %9,6). Araştırmacılar, endometriyal poliplerin artan biyokimyasal gebelik oranıyla ilişkili olduğu, ancak sonuç olarak taze IVF sonrasında klinik gebelik veya canlı doğum oranlarını olumsuz etkilemediği sonucuna vardı (84).

Toplam 2267 hastayı içeren sekiz çalışmanın dahil olduğu bir meta-analizinde endometriyal poliplerin (< 2 cm) histeroskopik rezeksiyonunun, IVF yapılan hastalarda artan klinik gebelik oranıyla ilişkili olduğunu gösterdi. In vitro fertilizasyon/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu siklusları uygulanan hastalarda klinik gebelik, canlı doğum, düşük veya implantasyon oranı açısından net bir fayda

gözlenmedi. Sonuç olarak, histeroskopik polipektominin YÜT uygulanan hastaların gebelik sonuçlarına etkisi belirsizliğini koruyor. Uygun tedaviyi belirlemek için daha prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varmışlardır (85).

Yapılan başka bir çalışmada araştırmacılar yeni IVF-ET siklusları sırasında polipektominin gereksiz olduğunu çünkü polipektominin IVF sonuçlarını iyileştirmediğini öne sürdüler (86). Bizim çalışmamızda da IVF tedavisi öncesi yapılan rutin ofis histeroskopi esnasında tespit edilen polipler eksize edildi ve bu hastaların polipektomi sonrası IVF tedavi sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha iyi olmadığı sonucuna vardık. İstatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte gebelik oranlarının da kontrol grubuna göre daha düşük (kontrol grubu klinik gebelik oranı %41.7, polipektomi grubu kilinik gebelik oranı %20.6 p: 0,50) olduğu tespit edilmiştir .

Yukarıda belirtilen çalışmalara dayanarak, 20 mm'den küçük endometrial poliplerin IVF sonuçları üzerinde hiçbir etkisi olmadığı görülmektedir. Endometrial poliplerin doğurganlık üzerindeki gerçek etkisi belirsiz olmasına rağmen, yukarıda bahsedilen çalışmaların çoğu, IVF yapmayı planlayan kadınlarda tanı konulan endometrial poliplerin bekleyerek tedavisini desteklemektedir. Tüp bebek yapmayı planlayan kadınlarda polip çıkarılması gerekmiyorsa birçok durumda gereksiz cerrahi prosedürlerin sayısını azaltabiliriz.

Çalışma Sınırlamaları ve Gelecek Perspektifleri

Çalışmamızın dikkate alınması gereken bazı sınırlamaları vardır. Öncelikle bu retrospektif bir çalışmaydı; bu nedenle, altta yatan önyargı riski vardı. İkincisi veriler tek bir klinikten toplandığı için daha büyük popülasyona daha az genelleştirilebilir. Çalışmamızdaki gruplarda polipektomi ve septum insizyonu yapılan ve de takiben IVF tedavisi uygulanan hasta sayısı göreceli olarak az idi. Bu düşük sayıdaki çalışma grubu hastası da kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada bazı sonuçlara varmada az da olsa bir takım yetersizliklere yol açmış olabileceğini düşünmekteyiz. Bu kapsamda konu ile ilgili daha geniş çaplı seriler biraz daha fazla bilgi verebilecektir. Son olarak da, çalışmamızda septumun kalınlığı ve poliplerin boyutu bakılmamıştır. Bu durum da gerçekten klinik etkisi olabilecek bir intrakaviter

lezyon varlığını net şekilde ortaya koyamamamıza neden olmuştur. Çalışmamızın gücü sadece açıklanmayan infertiliteden olmasından dolayı tek tip protokole göre takip edilmesiydi. Gelecekte, daha çok vakanın dahil edebileceği ve çok merkezli prospektif çalışmaların yapılması bu konuda bizlere daha fazla bilgi verebilecektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bu çalışma, açıklanamayan infertilite nedenli IVF tedavisi planlanan ve de rutin kontrolde septum ve endomeetrial polip tespit edilen olgularda hem histeroskopik metroplasti, hem de histeroskopik polipektomi uygulanmasının üreme sonuçları üzerinde önemli bir ölçüde olumlu etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca her iki grupta da IVF ve gebelik sonuçları uterin kavitesi normal olanlarla istatistiksel olarak benzer olduğu gösterilmesine rağmen septum ve polip nedenli opere edilen hastalarda bir miktar daha düşük gebelik eldesi tespit edilmiştir. Septum rezeksiyonu ve polipektomi sonrası gebelik ve canlı doğum oranları, hastanın daha önce gebelik kaybı yaşayıp yaşamamasına bakılmaksızın benzerdir. Bu hastalar için prosedür, düzeltici bir yaklaşım olarak son derece dikkate alınmalıdır. Uterin septumun, doğal ve IVF klinik gebelik oranları, abortus oranları ve obstetrik sonuçlar da dahil olmak üzere üreme üzerindeki olumsuz etkisinden dolayı histeroskopik metroplastiyi zorunlu bir seçenek haline getirmektedir. Çalışmamızın sonuçları göz önüne alındığında, uterus septumunun histeroskopik tedavisi ve polipektomi, IVF tedavi başarısını artırmak ve obstetrik komplikasyonları en aza indirmek için makul bir prosedür olarak düşünülebilir ancak bunu değerlendirirken hasta bazlı bir değerlendirme yapılmalı ve seçilmiş olgularda kısıtlı ve dikkatli şekilde cerrahi gerçekleştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Wasilewski T, Łukaszewicz-Zając M, Wasilewska J, Mroczko B. Biochemistry of infertility. Clinica Chimica Acta. 2020;508:185-90.
2. Raperport C, Desai J, Qureshi D, Rustin E, Balaji A, Chronopoulou E, et al. The definition of unexplained infertility: a systematic review. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2024;131(7):880-97.
3. Danhof N, Wang R, Van Wely M, Van Der Veen F, Mol B, Mochtar M. IUI for unexplained infertility—a network meta-analysis. Human reproduction update. 2020;26(1):1-15.
4. Penzias A, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, Jindal S, et al. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. Fertility and sterility. 2020;113(2):305-22.
5. Fagioli R, Vitagliano A, Carugno J, Castellano G, De Angelis M, Di Spiezio Sardo A. Hysteroscopy in postmenopause: from diagnosis to the management of intrauterine pathologies. Climacteric. 2020;23(4):360-8.
6. Shokeir TA, Shalan HM, El-Shafei MM. Significance of endometrial polyps detected hysteroscopically in eumenorrheic infertile women. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2004;30(2):84-9.
7. Chang Y, Shen M, Wang S, Guo Z, Duan H. Reproductive outcomes and risk factors of women with septate uterus after hysteroscopic metroplasty. Frontiers in Endocrinology. 2023;14:1063774.
8. Omoto A, Ishikawa H, Inoue M, Morimoto S, Koga K, Shozu M. Metroplasty increases the take-home baby rate by reducing pregnancy loss without changing the chance of conception in women with septate uterus: a retrospective, single-center, observational study. BMC Pregnancy and Childbirth. 2023;23(1):860.
9. Moore JF, Carugno J. Hysteroscopy. [Updated 2023 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564345/

10. Wright KN, Hamilton K, Kosturakis A. An Overview of Office Hysteroscopy. Current Obstetrics and Gynecology Reports. 2024:1-9.

11. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility

12. Legese N, Tura AK, Roba KT, Demeke H. The prevalence of infertility and factors associated with infertility in Ethiopia: Analysis of Ethiopian Demographic and Health Survey (EDHS). Plos one. 2023;18(10):e0291912.

13. Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clinical biochemistry. 2018;62:2-10.

14. Cunningham J. Infertility: A primer for primary care providers. Jaapa. 2017;30(9):19-25.

15. İnam Ö, Satılmış İG. Covıd-19 pandemisinin infertilite tedavisi gören kadınlar üzerindeki etkileri: kalitatif çalışma. Genel Sağlık Bilimleri Dergisi. 2022;4(2):130-41.

16. Hatasaka H. Clinical management of the uterine factor in infertility. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2011;54(4):696-709.

17. Munro MG. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. Fertility and sterility. 2019;111(4):629-40.

18. Salazar CA, Isaacson K, Morris S. A comprehensive review of Asherman's syndrome: causes, symptoms and treatment options. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2017;29(4):249-56.

19. Sendag F, Dikmen A, Akman L, Oztekin K. Hysteroscopic management of intrauterin adhesion. Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology. 2013;10(1):21-5.

20. Medicine PCotASfR. Evidence-based diagnosis and treatment for uterine septum: a guideline. Fertility and Sterility. 2024.

21. Zhang B, Wu S, Zhao X, Zhu X, Xu D. Diagnosis of septate uterus. Zhong nan da xue xue bao Yi xue ban= Journal of Central South University Medical Sciences. 2022;47(11):1479-86.

22. Al Chami A, Saridogan E. Endometrial polyps and subfertility. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. 2017;67:9-14.

23. Nishioka M, Maezawa T, Takeuchi H, Hagiwara K, Tarui S, Sakamoto M, et al. Pregnancy Rates after Hysteroscopic Endometrial Polypectomy versus Endometrial Curettage Polypectomy: A Retrospective Study. Medicina. 2023;59(10):1868.

24. Hinckley MD, Milki AA. 1000 office-based hysteroscopies prior to in vitro fertilization: feasibility and findings. JSLS: journal of the society of laparoendoscopic surgeons. 2004;8(2):103.

25. Abdelazim IA, Purohit P, Farag RH, Zhurabekova G. Unexplained infertility: prevalence, possible causes and treatment options. A review of the literature. Journal of Obstetrics and Gynecological Investigations. 2018;1(1):17-22.

26. https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-infertility-in-couples-beyond-the-basics

27. Jirge PR. Ovarian reserve tests. Journal of human reproductive sciences. 2011;4(3):108-13.

28. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, et al. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. Fertility and sterility. 2020;114(6):1151-7.

29. Dale K, Ambartsumyan G, Surrey M, Dumesic D, Hill D. Basal follicle stimulating hormone (FSH) level as a predictor of fetal aneuploidy in patients undergoing in vitro fertilization (IVF). Fertility and Sterility. 2011;96(3):S89-S90.

30. Zhao S, Xu H, Wu X, Xia L, Li J, Zhang D, et al. The serum follicle stimulating hormone-to-luteinizing hormone ratios can predict assisted reproductive technology outcomes in women undergoing gonadotropin releasing hormone antagonist protocol. Frontiers in Endocrinology. 2023;14:1093954.

31. Huang J, Lu Y, He Y, Wang Y, Zhu Q, Qi J, et al. The effect of peak serum estradiol level during ovarian stimulation on cumulative live birth and obstetric outcomes in freeze-all cycles. Frontiers in Endocrinology. 2023;14:1130211.

32. Li Q, Ruan L, Zhu L, Yang Z, Zhu M, Luo Y. Elevated estradiol levels in frozen embryo transfer have different effects on pregnancy outcomes depending on the stage of transferred embryos. Scientific Reports. 2022;12(1):5592.

33. Fiçicioğlu C, Kutlu T, Demırbaşoğlu S, Mulayim B. The role of inhibin B as a basal determinant of ovarian reserve. Gynecological endocrinology. 2003;17(4):287-93.

34. Wen J, Huang K, Du X, Zhang H, Ding T, Zhang C, et al. Can inhibin B reflect ovarian reserve of healthy reproductive age women effectively? Frontiers in endocrinology. 2021;12:626534.

35. Cedars MI. Evaluation of female fertility—AMH and ovarian reserve testing. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2022;107(6):1510-9.

36. Victoria M, Labrosse J, Krief F, Cédrin-Durnerin I, Comtet M, Grynberg M. Anti Müllerian hormone: more than a biomarker of female reproductive function. Journal of gynecology obstetrics and human reproduction. 2019;48(1):19-24.

37. Hafiz P, Nematollahi M, Boostani R, Jahromi BN. Predicting implantation outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection using data mining techniques. International journal of fertility & sterility. 2017;11(3):184.

38. Shrestha D, La X, Feng HL. Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review. Annals of translational medicine. 2015;3(10).

39. Duan X, Li Z, Li M, Ma X. Analysis of controlled ovarian hyperstimulation protocols in women over 35 years old with poor ovarian response: a real-world study. BMC Pregnancy and Childbirth. 2023;23(1):813.

40. Omokanye LO, Olatinwo AO, Durowade KA, Panti A, Salaudeen GA. Controlled ovarian stimulation protocols in assisted conception: Agonist versus antagonist in normal responders. Journal of Medical Society. 2019;33(3):134-9.

41. Cao X, Chang H-y, Xu J-y, Zheng Y, Xiang Y-g, Xiao B, et al. The effectiveness of different down-regulating protocols on in vitro fertilization-embryo transfer in endometriosis: a meta-analysis. Reproductive Biology and Endocrinology. 2020;18:1-12.

42. Dashti S, Eftekhar M. Luteal-phase support in assisted reproductive technology: An ongoing challenge. International Journal of Reproductive BioMedicine. 2021;19(9):761.

43. Garg A, Zielinska AP, Yeung AC, Abdelmalak R, Chen R, Hossain A, et al. Luteal phase support in assisted reproductive technology. Nature Reviews Endocrinology. 2024;20(3):149-67.

44. Zhao J, Hao J, Li Y. Individualized luteal phase support after fresh embryo transfer: unanswered questions, a review. Reproductive Health. 2022;19(1):19.

45. Bhandari H, Agrawal R, Weissman A, Shoham G, Leong M, Shoham Z. Minimizing the risk of infection and bleeding at trans-vaginal ultrasound-guided ovum pick-up: results of a prospective web-based world-wide survey. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. 2015;65:389-95.

46. Nicholas C, Darmon S, Patrizio P, Albertini DF, Barad DH, Gleicher N. Changing clinical significance of oocyte maturity grades with advancing female age advances precision medicine in IVF. Iscience. 2023;26(8).

47. Malathi A, Balakrishnan S, BS L. Correlation between estradiol levels on day of HCG trigger and the number of mature follicles, number of oocytes retrieved, and the number of mature oocytes (M 2) after oocyte aspiration in ICSI cycles. Middle East Fertility Society Journal. 2021;26:1-10.

48. Shen X, Long H, Guo W, Xie Y, Gao H, Zhang J, et al. The ovulation trigger–OPU time interval of different ovarian protocols in ART: a retrospective study. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2020;302:519-27.

49. Jain M, Singh M. Assisted reproductive technology (ART) techniques. 2022.

50. Tian T, Chen L, Yang R, Long X, Li Q, Hao Y, et al. Prediction of fertilization disorders in the in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a retrospective study of 106,728 treatment cycles. Frontiers in Endocrinology. 2022;13:870708.

51. Wallach EE, Palermo GD, Cohen J, Rosenwaks Z. Intracytoplasmic sperm injection: a powerful tool to overcome fertilization failure. Fertility and Sterility. 1996;65(5):899-908.

52. Choe J, Shanks AL. In vitro fertilization. 2020.

53. Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Fossum G, Gracia C, La Barbera A, et al. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. Fertility and sterility. 2016;106(7):1634-47.

54. Bergh C, Broden H, Lundin K, Hamberger L. Comparison of fertilization, cleavage and pregnancy rates of oocytes from large and small follicles. Human reproduction (Oxford, England). 1998;13(7):1912-5.

55. Glujovsky D, Farquhar C, Quinteiro Retamar A, Alvarez Sedo C, Blake D. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology (Review) Cochrane Database Syst. Rev; 2016.

56. https://www.uptodate.com/contents/hysteroscopy-instruments-and-procedure

57. Tarneja P, Duggal B. Hysteroscopy: past, present and future. Medical Journal, Armed Forces India. 2002;58(4):293.

58. Daniilidis A, Papandreou P, Grimbizis G. Uterine septum and reproductive outcome. From diagnosis to treatment. How, why, when? Facts, Views & Vision in ObGyn. 2022;14(1):31.

59. Alvero R, Burney RO, Khorshid A, Saravanabavanandhan B, Pier BD, Rosalik KF, et al. Surgical treatment of uterine septum to improve reproductive outcomes—resect or not? Fertility and Sterility. 2021;116(2):298-305.

60. Dabirashrafi H, Bahadori M, Mohammad K, Alavi M, Moghadami-Tabrizi N, Zandinejad K, et al. Septate uterus: new idea on the histologic features of the

septum in this abnormal uterus. American journal of obstetrics and gynecology. 1995;172(1):105-7.

61. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Franchi D, Tozzi L, Dorta M. Ultrastructural aspects of endometrium in infertile women with septate uterus. Fertility and sterility. 1996;65(4):750-2.

62. Medicine PCotASfR. Uterine septum: a guideline. Fertility and sterility. 2016;106(3):530-40.

63. Wang R, Danhof NA, Tjon-Kon-Fat RI, Eijkemans MJ, Bossuyt PM, Mochtar MH, et al. Interventions for unexplained infertility: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019(9).

64. Tonguc EA, Var T, Batioglu S. Hysteroscopic metroplasty in patients with a uterine septum and otherwise unexplained infertility. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2011;113(2):128-30.

65. Tomaževič T, Ban-Frangež H, Virant-Klun Ia, Verdenik I, Požlep B, Vrtačnik-Bokal E. Septate, subseptate and arcuate uterus decrease pregnancy and live birth rates in IVF/ICSI. Reproductive biomedicine online. 2010;21(5):700-5.

66. Bendifallah S, Faivre E, Legendre G, Deffieux X, Fernandez H. Metroplasty for AFS Class V and VI septate uterus in patients with infertility or miscarriage: reproductive outcomes study. Journal of minimally invasive gynecology. 2013;20(2):178-84.

67. Esmaeilzadeh S, Delavar MA, Andarieh MG. Reproductive outcome following hysteroscopic treatment of uterine septum. Materia Socio-Medica. 2014;26(6):366.

68. Valle RF, Ekpo GE. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis. Journal of minimally invasive gynecology. 2013;20(1):22-42.

69. Rikken J, Verhorstert K, Emanuel M, Bongers M, Spinder T, Kuchenbecker W, et al. Septum resection in women with a septate uterus: a cohort study. Human Reproduction. 2020;35(7):1578-88.

70. Dicker D, Ashkenazi J, Dekel A, Orvieto R, Feldberg D, Yeshaya A, et al. The value of hysteroscopic evaluation in patients with preclinical in-vitro fertilization abortions. Human Reproduction. 1996;11(4):730-1.

71. Kirsop R, Porter R, Torode H, Smith D, Saunders D. The role of hysteroscopy in patients having failed IVF/GIFT transfer cycles. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 1991;31(3):263-4.

72. Krishnan M, Narice BF, Ola B, Metwally M. Does hysteroscopic resection of uterine septum improve reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. Archives of gynecology and obstetrics. 2021;303:1131-42.

73. Freud A, Harlev A, Weintraub AY, Ohana E, Sheiner E. Reproductive outcomes following uterine septum resection. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2015;28(18):2141-4.

74. Gundabattula S, Joseph E, Marakani L, Dasari S, Nirmalan P. Reproductive outcomes after resection of intrauterine septum. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2014;34(3):235-7.

75. Saygili-Yilmaz E, Yildiz S, Erman-Akar M, Akyuz G, Yilmaz Z. Reproductive outcome of septate uterus after hysteroscopic metroplasty. Archives of gynecology and obstetrics. 2003;268:289-92.

76. Ban-Frangež H, Tomaževič T, Virant-Klun I, Verdenik I, Ribič-Pucelj M, Vrtačnik-Bokal E. The outcome of singleton pregnancies after IVF/ICSI in women before and after hysteroscopic resection of a uterine septum compared to normal controls. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2009;146(2):184-7.

77. Chen H, Sun P, Zhang N, Lv S, Cao Y, Yan L. Effects of septum resection for secondary ınfertility on subsequent reproductive outcomes of in vitro fertilization–intracytoplasmic sperm injection. Frontiers in Medicine. 2022;9:765827.

78. Ouyang Y, Chen H, Gong F, Lin G, Li X. Septum Resection Prior to In Vitro Fertilization-Embryo Transfer: A Retrospective Controlled Study. Journal of Ultrasound in Medicine. 2023;42(5):1129-37.

79. Akdulum MFC, Demirdağ E, Arık Sİ, Erdem M, Bozkurt N, Oktem M, et al. Does uterine septum resection improve IVF treatment success? Journal of Health Sciences and Medicine. 2022;5(5):1272-5.

80. Karapınar OS, Gözükara İ, Hakverdi AU, Şilfeler DB, Şahin H, Dolapçıoğlu K. Histeroskopik septum rezeksiyonu sonrası gebelik sonuçları: retrospektif bir çalışma. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi. 2017;14(4):172-5.

81. Isikoglu M, Berkkanoglu M, Senturk Z, Coetzee K, Ozgur K. Endometrial polyps smaller than 1.5 cm do not affect ICSI outcome. Reproductive biomedicine online. 2006;12(2):199-204.

82. Lass A, Williams G, Abusheikha N, Brinsden P. The effect of endometrial polyps on outcomes of in vitro fertilization (IVF) cycles. Journal of assisted reproduction and genetics. 1999;16:410-5.

83. Check J, Bostick-Smith C, Choe J, Amui J, Brasile D. Matched controlled study to evaluate the effect of endometrial polyps on pregnancy and implantation rates following in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology. 2011;38(3):206-8.

84. Elias RT, Pereira N, Karipcin FS, Rosenwaks Z, Spandorfer SD. Impact of newly diagnosed endometrial polyps during controlled ovarian hyperstimulation on in vitro fertilization outcomes. Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2015;22(4):590-4.

85. Zhang H, He X, Tian W, Song X, Zhang H. Hysteroscopic resection of endometrial polyps and assisted reproductive technology pregnancy outcomes compared with no treatment: a systematic review. Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2019;26(4):618-27.

86. Ghaffari F, Arabipoor A, Lankarani NB, Hosseini F, Bahmanabadi A. Hysteroscopic polypectomy without cycle cancellation in IVF/ICSI cycles: a cross-sectional study. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2016;205:37-42.