



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ANORMAL UTERİN KAVİTE:
İN VİTRO FERTİLİZATİON - EMBRİYO TRANSFER (IVF-ET)
SONUÇLARI ÜZERİNDE ETKİSİ VAR MI?

Dr. Bahadır KOŞAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2021



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ANORMAL UTERİN KAVİTE:
İN VİTRO FERTİLİZATİON - EMBRİYO TRANSFER (IVF-ET)
SONUÇLARI ÜZERİNDE ETKİSİ VAR MI?

Dr. Bahadır KOŞAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Gürkan UNCU

BURSA - 2021

İÇİNDEKİLER

Özet	iii
İngilizce Özet	v
Giriş	1
Genel Bilgiler.....	3
1.1. İnfertilite	3
1.1.1. İnfertilite Nedir?	3
1.1.2. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi.....	3
1.1.3. Kadın İnfertilitesinin Etyolojisi.....	6
1.1.3.1. Over Rezervi / Ovulatuvar Disfonksiyon	6
1.1.3.2. Tubal Faktör	7
1.1.3.3. Uterin Faktör	7
1.1.3.4. Erkek İnfertilitesi	9
1.1.3.5. Açıklanamayan İnfertilite.....	10
1.2. Uterus Gelişimi ve Uterin Kavite Patolojileri	10
1.2.1. Müllerian Kanal Embriyolojisi	10
1.2.2. Uterin Anomaliler.....	13
1.2.2.1. Konjenital Müllerian Anomaliler	14
1.2.2.2. Edinsel Müllerian Anomaliler	30
1.2.3. Uterin Anomalilerin Sınıflaması	31
1.2.4. Uterin Kavite Patolojilerinin Değerlendirilmesi.....	35
1.2.4.1. Transvajinal Ultrasonografi (TvUSG)	35
1.2.4.2. Salin İnfüzyon Sonografi (SIS).....	36
1.2.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI).....	37
1.2.4.4. Histeroskopi.....	37
1.2.4.5. Histerosalpingografi (HSG).....	38
1.3. Histerosalpingografi (HSG)	39
1.3.1. Histerosalpingografi Tarihçesi	39
1.3.2. Histerosalpingografinin Endikasyonları/ Kontraendikasyonları	39

1.3.3. Histerosalpingografi Tekniği	40
1.3.3.1. Hasta Hazırlanması	40
1.3.3.2. Kateterizasyon Tekniği	40
1.3.3.3. Kontrast Medium	41
1.3.3.4. Radyolojik Görüntüleme	42
1.3.3.5. Histerosalpingografide Normal Bulgular	43
1.3.4. Histerosalpingografiye Bağlı Komplikasyonlar	44
Materyal-Metot	45
2.1. Çalışmanın Tasarımı	45
2.2. Çalışma Popülasyonu	45
2.3. Etik Kurul Onay	46
2.4. Çalışma Protokolü	46
2.5. Tanımlar	50
2.6. Sonuç Ölçütleri	50
2.7. İstatistiksel Analiz	50
Bulgular	52
3.1. Uzmanlar Arası Uyum	52
3.2. Temel Karakteristik Özellikler	54
3.3. In Vitro Fertilization (IVF) Sonuçları	62
Tartışma	68
Kaynaklar	75
Ekler	90
Tablolar Dizini	91
Şekiller Dizini	92
Grafikler Dizini	93
Resimler Dizini	94
Teşekkür	95

ÖZET

ANORMAL UTERİN KAVİTE: İNVİTRO FERTİLİZATİON - EMBRİYO TRANSFER (IVF-ET) SONUÇLARI ÜZERİNDE ETKİSİ VAR MI?

AMAÇ: Bu çalışmada konjenital uterin anomalilerin iyi kalite embriyo transferinden sonra üreme sonuçları üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

MATERYAL-METOT: Çalışma Ocak 2011 ile Ocak 2020 tarihleri arasında, Bursa Uludağ Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezinde iyi kalite embriyo transferi yapılan hastaların elektronik hasta dosyaları ve histerosalpingografi (HSG) görüntüleri retrospektif olarak incelenerek gerçekleştirildi. Bu kohortta konjenital uterin anomaliler majör/minör olarak sınıflandırılarak majör uterin anomaliler çalışmadan dışlandı. Hastaların HSG'deki uterin kavite görüntüleri araştırmaya kör iki Üreme Endokrinolojisi uzmanı tarafından ESHRE/ESGE ve ASRM sınıflamalarına göre yeniden analiz edildi. Analiz edilen görüntüler her iki sınıflamaya göre de normal/anormal uterin kavite olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı. IVF sonuçları, normal/anormal uterusu olanlar ve anomali tipine göre alt gruplar arasında karşılaştırıldı. Uzmanlar arasındaki uyum Cohen's Kappa testi ile incelendi. İstatistiksel olarak normal dağılıma uymayan veriler Mann Whitney U testiyle, kategorik veriler kıkare testiyle analiz edildi.

BULGULAR: Çalışmada 400 hasta değerlendirildi. Olguları inceleyen uzmanların uyum düzeyleri 'önemli düzeyde' saptandı (ESHRE&ESGE: Kappa değeri (K):0,652 ($p<0,001$); ASRM: K:0,625 ($p<0,001$)). Hastaların verileri her iki sınıflamaya göre de karşılaştırıldığında median yaş (ESHRE: Normal:31 / Anormal:33,5 ($p=0,031$) ASRM: Normal:31 / Anormal:32 ($p=0,036$)) haricinde istatistiksel farklılık izlenmedi ($p>0,05$). Her iki sınıflama sisteminde de canlı doğum oranı, uterusu normal ve anormal olan kadınlar arasında benzerdi (ESHRE: %20,4'e karşı %20,7 ($p=1,00$) / ASRM: %20'ye karşı %21,4 ($p=0,863$)). Gruplar arasında biyokimyasal ve klinik gebelik oranları da benzerdi. Her iki sınıflamada anomali tipine göre alt grup analizi yapıldığında canlı doğum ve klinik gebelik oranlarında anlamlı farklılık yoktu (Sırasıyla ESHRE&ESGE $p=0,465$ / $P=0,821$ ASRM $p=0,958$ / $p=0,955$).

TARTIŞMA: Majör uterin anomaliler dışlandıktan sonra bir bütün olarak konjenital uterin anomaliler, ESHRE&ESGE ve ASRM sınıflamaları kullanılarak tanımlandığında, yardımcı üremeyi takiben klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını etkilememektedir. Her iki sınıflamada da alt grup analizlerinde arkuat uterus, uterin septum ve dismorfik uterusun klinik gebelik ve canlı doğum oranı üzerinde etkisi saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Subfertility, Konjenital Uterin Anomaliler, Arcuat Uterus, Septat uterus, Dismorfik uterus, Klasifikasyon sistemi, in vitro fertilizasyon, embriyo transferi, Histerosalpingografi, Obstetrik sonuçlar.

SUMMARY

ABNORMAL UTERINE CAVITY: IS THERE AN EFFECT ON IN VITRO FERTILIZATION- EMBRYO TRANSFER (IVF-ET) OUTCOMES?

OBJECTIVE: In this study, it was aimed to evaluate the effects of congenital uterine anomalies on reproductive outcomes after good quality embryo transfer.

METHOD: The study was carried out by retrospectively examining the electronic patient files and hysterosalpingography (HSG) images of the patients who had good quality embryo transfer at Bursa Uludağ University Gynecology and Obstetrics Department between January 2011 and January 2020. In this cohort, congenital uterine anomalies were classified as major / minor, and major uterine anomalies were excluded from the study. The uterine cavity images of the patients in HSG were re-analysed according to the ESHRE / ESGE and ASRM classifications by two reproductive endocrinologists blinded to the study. Analysed images were divided into two groups as normal / abnormal uterine cavity according to both classifications. IVF results were compared between those with normal / abnormal uterus and subgroups according to the type of anomaly. The agreement between experts was examined using the Cohen's Kappa test. The data that did not comply with the normal distribution statistically were analysed with the Mann Whitney U test, and the categorical data were analysed with the chi-square test.

RESULT(S): In the study 400 patients were evaluated. The correspondence levels of the experts who examined the cases were found to be "substantial agreement" (ESHRE&ESGE: Kappa value (K):0.652 ($p < 0.001$); ASRM: K:0,625 ($p < 0.001$)). When the data of the patients were compared according to both classifications, no statistical difference was observed except for the median age (ESHRE: Normal:31 / Abnormal:33.5 ($p = 0.031$) ASRM: Normal:31 / Abnormal:32 ($p = 0.036$); ($p > 0.05$)). In both classification systems, the live birth rate was similar between women with normal and abnormal uterus (ESHRE: %20.4 versus % 20.7 ($p = 1.00$) / ASRM: %20 versus % 21.4 ($p = 0.863$)). Biochemical and clinical pregnancy rates were similar between the groups. When subgroup analysis was performed according to the type of anomaly in both classifications, there was no significant difference in live birth and clinical pregnancy rates. (ESHRE&ESGE $p = 0.465$ / $P = 0.821$ ASRM $p = 0.958$ / $p = 0.955$; respectively).

CONCLUSION(S): When congenital uterine anomalies as a whole, after excluding major uterine anomalies, are defined using the ESHRE & ESGE and ASRM classifications, they do not affect clinical pregnancy and live birth rates following assisted reproduction. In both classifications, in the

subgroup analysis, the effect of arcuate uterus, uterine septum and dysmorphic uterus on clinical pregnancy and live birth rate was not detected.

Keywords: Subfertilite, congenital uterine anomalies, arcuate uterus, septate uterus, dysmorphic uterus, classification system, in vitro fertilization, embryo transfer, Hysterosalpingography, obstetric outcome.

GİRİŞ

Konjenital uterin anomaliler intrauterin hayatta müllerian kanalın organogenez, füzyon ve rezorpsiyon kusurlarından kaynaklanmaktadır. Konjenital uterin anomalilerin asemptomatik olması ve evrensel olarak kabul edilmiş standartlaştırılmış sınıflandırma sistemi olmaması nedeniyle gerçek prevalansını değerlendirmek zordur. Konjenital uterin anomalilerin tanı yöntemine ve sınıflandırma sistemine bağlı olarak üreme çağındaki kadınlarda tahmini prevalansı %3,5-8,5; infertil kadınlardaki tahmini prevalansı ise %5,3-12,0'dir (1).

Uterin anomalilerin sınıflandırılması ve önemi, uzun süredir devam eden bir tartışma konusudur. Günümüzde güncel olarak kabul gören 2018 Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği ve Avrupa Jinekolojik Endoskopi Derneği (ESHRE&ESGE: European Society of Human Reproduction and Embryology and the European Society for Gynecological Endoscopy) sınıflaması, 2016'da revize edilen 1988 Amerikan Üreme Tıbbı Derneğine (ASRM: American Society for Reproductive Medicine) sınıflaması ve son yıllarda transvajinal ultrason (3D Tv-USG) görüntüleme artan deneyimle sonrası Konjenital Uterin Malformasyon Uzmanları (CUME: Congenital Uterine Malformation by Experts) grubu olmak üzere üç sınıflama sistemi mevcuttur. Herhangi bir sınıflandırma sistemi de şu ana kadar dünya çapında bir kabul bulamadığı için uterin anomaliler kullanılan görüntüleme yöntemine, değerlendirmeyi yapan hekime ve kullanılan sınıflamaya göre farklılık gösterebilmektedir.

Uterin anomali olan kadınlarda subfertilite, gebelik kaybı, preterm doğum ve fetal malpresentasyon riski artar mı sorusuyla bu güne kadar pek çok çalışma yayınlansa da konjenital uterin anomalilerin önemi ve üreme sonuçları üzerindeki etkileri ile ilgili kafa karışıklığı tüm dünyada devam etmektedir.

Günümüzde Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) uygulamalarındaki bilimsel ilerlemelere rağmen embriyonun uterusu implantasyonu hâlen sınırlayıcı basamaktır. YÜT'te başarılı bir sonuç elde edebilmek için embriyo kalitesi kadar intrauterin ortamın da önemli olduğu unutulmamalıdır. Son zamanlarda intrauterin kavite üzerine yapılan çalışmalar, uterus kavitesinin anatomik bütünlüğüne odaklansa da uterin kavitenin anatomik yapısındaki farklılıkların üreme üzerinde etkileri hâlen tartışılmaktadır.

Tüm konjenital uterin anomaliler ile ilgili belirsizlik ışığında uterin anomalileri olan hastalar tüm sınıflamalardan bağımsız olarak unikorn, bikornuat ve didelfis gibi anomali spektrumunun majör tarafında olanlar ve septum, arkuat, dismorfik uterus gibi spektrumun hafif tarafında olanlar olarak iki ana kategoride değerlendirilebilir. Biz uterin anomaliler spektrumunun hafif grubuna sahip subfertil hasta grubunda olası tüm karıştırıcı faktörleri de dışlayarak gebelik sonuçları değerlendirecek bir çalışma planladık.

Bu çalışmadaki amacımız, infertilite nedeniyle IVF/ICSI uygulanan ve iyi kalite embriyo transfer edilen hasta grubunda uterus morfolojisinin yeniden değerlendirilmesiyle konjenital uterin anomali ile gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

GENEL BİLGİLER

1.1. İnfertilite

1.1.1. İnfertilite Nedir?

İnfertilite; bir çiftin korunmasız ilişkiye rağmen kadın yaşı 35'in altında olduğunda 12 ay, 35-40 yaş arasında 6 ay süre ile gebelik elde edememesi olarak tanımlanmaktadır (2). İnfertilite, daha önce hiç gebeliğin oluşmadığı primer infertilite ve daha önce canlı doğum ile sonuçlanmasa dahi gebelik elde edilen sekonder infertilite olarak gruplandırılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından global bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanan infertilite prevalansı %10'un üzerinde bildirilmektedir.

Ülkemizde ve tüm dünyada, çiftlerin sosyal yaşamlarında sağlık hizmetlerine erişiminin kolaylaşmasıyla infertilite açısından değerlendirilen çift ve tedavi sayısı giderek artmıştır.

1.1.2. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

İnfertil çift ile hekimin ilk görüşmesi tedavinin en önemli basamağını oluşturmaktadır. Partnerlerden her biri infertilite potansiyelini paylaştığından çiftler ayrı bireyler olarak değerlendirilmelidir ve her iki bireyin ayrıntılı medikal, cerrahi, ailesel ve emosyonel anamnezi alınmalıdır (3-6). İnfertil çiftin değerlendirilmesinde anamnezde dikkat edilecek hususlar Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo-1: İnfertil çiftin değerlendirilmesinde anamnezde dikkat edilecek hususlar

Kadın	Erkek
Yaş	Yaş
Evlilik / İnfertilite süresi	Evlilik / İnfertilite süresi
Daha önce kullanılan kontrasepsiyon yöntemi	
Aynı ya da farklı partnerlerle birlikte önceki gebeliklerin (Ektopik ve abort dahil) sayısı ve sonucu	Önceki ilişkilerde doğurganlık
Menstrual siklus düzeni ve özellikleri	
Menarş yaşı	
Anne menapoz yaşı	
Tıbbi ve cerrahi öykü (Sistemik hastalıklar, abdominal cerrahi geçmiş, PIH (Pelvik İnflamatuvar Hastalık)	Tıbbi ve cerrahi öykü (Testis cerrahisi ve kabakulak öyküsü)
Pelvik ağrı (Dismenore, Disparoni)	Kullanılan ilaçlar
Hirsütizm / Saç dökülmesi / Akne	Ailede infertilite, Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü, Doğum anomalisi öyküsü
Kullanılan ilaçlar	
Ailede infertilite, Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü, Doğum anomalisi öyküsü	
Kemoterapi veya radyasyon öyküsü	Kemoterapi veya radyasyon öyküsü
Sigara / Alkol / Uyuşturucu madde kullanımı; Çevresel ve mesleki riskler	Sigara / Alkol / Uyuşturucu madde kullanımı; Çevresel ve mesleki riskler
VKI (Vücut Kitle İndeksi)	VKI (Vücut Kitle İndeksi)
Koitus sıklığı, kayganlaştırıcıların kullanımı, cinsel işlev bozukluğu	Koitus sıklığı, kayganlaştırıcıların kullanımı, cinsel işlev bozukluğu veya empotans
Varsa önceki infertilite testleri ve tedavileri	Varsa önceki infertilite testleri ve tedavileri

İnfertil çiftlerin değerlendirilmesinde anamnezden sonraki ilk basamak tanı yöntemleri; semen analizini, over rezervinin ve ovulasyonun değerlendirilmesini, tubaların ve uterin kavitenin değerlendirilmesini içerir (3-5). İnfertil çiftin değerlendirmesindeki tanı yöntemleri ise Tablo-2'de özetlenmiştir.

Tablo-2: İnfertil çiftin değerlendirilmesinde kullanılan bazal tanı yöntemleri

	KADIN		ERKEK
Sistemik Muayene	<ul style="list-style-type: none">• Hirsütizm• Meme Gelişimi-Sekonder Seks Karakterleri• Akne• Otoimmün Hastalık Bulguları• Tiroid Muayenesi	Sistemik Muayene	<ul style="list-style-type: none">• Sekonder Seks Karakterleri• Jinekomasti• İnmemiş Testis
Jinekolojik Muayene	<ul style="list-style-type: none">• Dış Genital Gelişimi• Servik Yapısı ve Pozisyonu• Uterus Yerleşimi ve Boyutu• Adneksiyal Patoloji• Douglasta, Uterosakral Ligamentte, Rektovajinal Septumda, Palpasyonla Hassas Nodüllerin Varlığı	Genital Muayene	<ul style="list-style-type: none">• Testis Boyutu• Penil muayene• Varikosel-Hidrosel Muayenesi
Laboratuvar	<ul style="list-style-type: none">• AMH / Prolaktin / TFT• Siklusun 3. Gününde: FSH /LH / E2• Siklusun 21. Gününde: Progesteron	Laboratuvar	<ul style="list-style-type: none">• FSH / LH / Testosteron• Prolaktin
Görüntüleme	<p>Ultrasonografi:</p> <ul style="list-style-type: none">• Uterusun Boyutu / Yerleşim Yerleri• Myometrium ve Endometrium Homojenitesi• Uterin Patolojiler (Myoma Uteri, Adenomyozis, Endometrial Polip vs.)• Junctional Zon Değerlendirmesi• Ovaryan Veya Paraovaryan Patolojiler• Antral Folikül Sayısı	Görüntüleme	
Görüntüleme	<p>Histerosalpingografi(HSG):</p> <ul style="list-style-type: none">• Uterin kavite ve ilişkili patolojilerin değerlendirilmesi• Bilateral tubal geçişlerin değerlendirilmesi <p>Diğer Görüntüleme Yöntemleri:</p> <ul style="list-style-type: none">• Manyetik Rezonans (MRI) Görüntüleme• Salin-İnfüzyon Sonografisi (SİS)• Histeroskopi• Laparoskopi	Görüntüleme	<ul style="list-style-type: none">• Skrotal USG
		Semen Analizi	<ul style="list-style-type: none">• Volüm / pH• Konsantrasyon• Total Sperm Sayısı• Hareketlilik• Morfoloji
Genetik Analiz	Periferik Kandan Kromozom Analizi	Genetik Analiz	<ul style="list-style-type: none">• Periferik Kandan Kromozom Analizi• Gerekirse Mikrodelesyon Analizler

Özetle infertil çiftin bazal değerlendirmesi uterin kavite, fallopiyan tüpler, over rezervi ve semen analizi içermelidir. Bu araştırmalar çift açısından stres nedeni olabilir. Bu nedenle gerek değerlendirme, gerekse

tedavi aşamalarında psikolojik destek, danışmanlık ve eğitim verilmesi faydalı olacaktır.

1.1.3. Kadın İnfertilitesinin Etyolojisi

Günümüzde her altı kişiden biri gebelik elde edemedikleri için infertilite nedeniyle hekime başvurmaktadır. İnfertil çiftlerde etyolojide yer alan nedenlerin dağılımı; %35 erkek faktörü, %35 tubal ve peritoneal patoloji, %15 anovulasyon, %10 açıklanamayan infertilite ve %5 sık olmayan sebepler olarak bildirilmiştir (7).

1.1.3.1. Over Rezervi / Ovulatuvar Disfonksiyon

Over rezervi, overlerdeki istirahat hâlindeki primordial follikül sayısını ve gonadotropinlerle (ekzojen veya endojen) uyarılabilecek folikül havuzunu ifade eder. Over rezervinin azalmasına neden olan etmenlerin başında ileri yaş gelmektedir. Bunun dışında geçirilmiş ovarian cerrahi öyküsü, endometriozis, prematür over yetmezliği (POF), geçirilmiş pelvik enfeksiyon, radyoterapi/kemoterapi öyküsü over rezervinin azalmasına neden olabilmektedir.

IVF tedavilerinde, düşük ovarian yanıtın altında kötü over rezervinin yattığı kabul edilmektedir. Kötü ovarian yanıtın tanımlanması için Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ve Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (ASRM) konsensusu ile Bologna kriterleri belirlenmiştir. Bologna kriterleri (8):

1. İleri maternal yaş (≥ 40 yaş) ya da zayıf ovaryan yanıt için diğer risk faktörlerinin olması,
2. Önceki zayıf ovaryan yanıt öyküsünün olması (konvansiyonel ovaryan hiperstimulasyon yöntemleri ile < 3 oosit toplanmış olması)
3. Anormal ovaryan rezervi testi olması (Antral folikül sayısı (AFC) 5-7'den az olması, $AMH < 0.5-1.1$)

Belirtilen üç kriterden ikisini sağlayanlar kötü ovaryan yanıt veren hastalar olarak kabul edilmektedir.

Ovulatuvar disfonksiyon ise infertilitenin en sık nedenlerinden biridir. Tüm infertilite nedenlerinin %15'inden ovulatuvar disfonksiyon sorumludur (7). Ovulasyonun olup olmadığını ya da ne zaman olduğunu saptamak için birkaç yöntem kullanılabilir. Ovulasyonun belirlenmesinde en kolay yöntem ise midluteal dönemde serum progesteron seviyesinin ölçülmesidir. Ancak hiçbir test ovulasyonun gerçekleştiğini tam olarak kanıtlayamamaktadır, ovulasyonunun tek pozitif kanıtı gebeliktir.

1.1.3.2. Tubal Faktör

Tubal hastalıklar, kadın infertilitesinin %25-35'ini oluşturur. Olguların büyük çoğunluğuna pelvik inflamatuvar hastalığa bağlı salpenjit neden olmaktadır.

Tubal faktör infertilitesinden sorumlu mekanizmanın sperm ve ovumun birleşmesini engelleyen anatomik anormallikler olduğu bilinmektedir. Proksimal tubal tıkanıklıklar, spermın fertilizasyonun gerçekleşeceği yere geçişini engeller. Distal tubal tıkanıklıklar ise komşu over tarafından ovumun yakalanmasını engellemektedir. Proksimal tubal tıkanıklık klinikte "ya hep ya hiç" prensibi gösterirken; distal tubal tıkanıklık hafif (fimbrial aglütinasyon), orta (değişen derecelerde fimbrial fimozis) ve şiddetli (tam tıkanıklık) derecelerde değişen bir klinik gösterebilmektedir.

Tubal faktörün değerlendirmesinde histerosalpingografi, laparoskopi, sonohisterosalpingografi ve klamidyaya antikor testleri kullanılır. Tubal açıklığının değerlendirmesinde laparoskopi altın standart yöntemdir.

1.1.3.3. Uterin Faktör

Uterus anomalileri, infertilitenin göreceli olarak nadir nedenidir ancak her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Zira infertil, kadınlarda gebelik

sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu nedenler arasında konjenital uterin anomaliler olduğu gibi leiomyomlar, endometrial polipler, uterin adezyonlar da bulunmaktadır.

Konjenital uterin anomalilerin, gebelik kayıpları ve obstetrik komplikasyonlarla ilişkisi günümüz bilgisiyle hâlen tartışmalıdır. Doksan dört gözlemsel çalışmayı kapsayan 89.861 olguyu inceleyen güncel bir sistematik derlemede; infertil kadınlar arasındaki en yaygın anomali septat uterus (%3) olarak saptanmıştır ve bunu arkuat (%2), bicornuat (%1,1), unicornuat (%0,5) ve didelfis (%0,3) uterusun takip ettiği bildirilmiştir (1).

Uterin myomlar, üreme çağındaki kadınların %70'inde ve infertil kadınların %5-10'unda saptanabilmektedir (9). Submüköz leiomyomların klinik gebelik ve doğum oranları üzerine etkisinin olumsuz olduğu açık iken intramural myomların etkisi hâlâ tartışmalıdır. Subseröz myomların etkileri ile ilgili bütün kanıtlar, IVF sonuçları üzerine olumsuz etkisi olmadığı konusunda tutarlıdır.

Intrauterin sineşiler, asemptomatik olabilsen de genellikle menstrüel bozukluklarla (hipomenore, amenore, dismenore), tekrarlayan gebelik kaybıyla ve infertilite ile ilişkilidir (10). Genellikle travma sonucu oluşmaktadır. Büyük çoğunlukla intrauterin yapışıklıklar, missed veya inkomplet abortuslar ya da rest plasenta gibi gebelik komplikasyonları nedeniyle yapılan küretajlar sonucunda oluşsa da abdominal veya histeroskopik myomektomi gibi uterin cerrahiler, genital tüberküloz gibi uterin enfeksiyonlar sonucu da oluşabilmektedir.

Endometrial polipler, uterin kaviteye uzanan endometrial büyümelerdir. Poliplerin infertil kadınlar arasında gerçek prevalansı bilinmemektedir. Shokeir ve arkadaşlarının (11) 2004 yılında yaptığı açıklanamayan infertiliteye sahip kadınlar arasındaki prospektif çalışmada prevalansı %15,6 olarak bildirilmiştir.

1.1.3.4. Erkek İnfertilitesi

İnfertil bir erkeğin değerlendirilmesine detaylı bir anamnez alınarak başlanır. İyi bir anamnezde pubertal gelişim, sistemik hastalıklar, kabakulak orşiti, sinopulmoner infeksiyonlar, seksüel geçişli hastalıklar, testis veya skrotal ameliyatlar, travma öyküsü, ilaç kullanımı ve ilişki sıklığı sorgulanmalıdır. Fizik muayenede ise androjen eksikliğinin klinik bulgularına odaklanılmalıdır. Androjen eksikliği erken gebelikte başlarsa ambigu genitaliyayla, gebeliğin ilerleyen haftalarında başlarsa mikropenisle, çocukluk çağında başlarsa pubertede gecikmeyle, erişkin yaşta ise seksüel fonksiyonda azalma ve infertiliteyle karşımıza çıkmaktadır. Semen analizi, erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde en önemli parametredir. Semen örneğinin 2-7 günlük bir cinsel perhiz sonrasında alınması önerilmektedir. 1-2 hafta ara ile en az 2 sperm örneği alınmalıdır. Semen örneği toplandıktan sonra bir saat içinde incelenmelidir.

Standart semen analizinin değerlendirilmesinde DSÖ'nün belirlediği en düşük sınır değerler aşağıda gösterilmiştir (12):

- Volüm: 1.5 ml
- Sperm konsantrasyonu: 15 milyon spermatozoa/ml
- Total sperm sayısı: 39 milyon spermatozoa/ejakülat
- Morfoloji: %4 normal morfoloji (Kruger strick)
- İleri hareketli sperm oranı: %32
- Total hareketli sperm oranı: %40

Spermatozoaların en az %40'ı motil olmalı ve en az %32'si progresif motil olmalıdır. Azoospermi ve oligozoospermi ile birlikte olan düşük semen volümü genital trakt obstrüksiyonunu gösterebileceğinden obstrüktif nedenler göz önüne alınmalıdır.

1.1.3.5. Açıklanamayan İnfertilite

Sistemik ve tam bir fertilité değerlendirmesi sonrası, tüm nedenler dışlanarak konulan dışlama tanısıdır. İnfertilite teşhisindeki gelişmelere rağmen, hâlâ araştırılan çiftlerin %10-30'unda sebep açıklanamamaktadır. Hastalara açıklanamayan infertilite tanısını koymak için ovulasyonun objektif kanıtları, bilateral tubal açıklık, normal uterin kavitenin varlığı, ovaryan rezervin olduğu ve erkek faktöre bağlı infertilite nedenlerinin olmadığı gösterilmelidir.

Açıklanamayan infertilite, mevcut tanısal yöntemlerin üreme ile ilgili sorunların tamamını belirlemedeki sınırlılığı olarak da tanımlanabilir. Günümüzde kullanılan temel değerlendirme yöntemleri ile tanı konulamayan sperm veya oosit fonksiyon bozuklukları (prematür zona sertleşmesi, mitokondrial disfonksiyon), luteal faz anormallikleri, sperm ve oosit transportu, fertilizasyon veya implantasyon bozuklukları, bozulmuş peritoneal makrofaj aktivitesi, bozulmuş peritoneal sıvı antioksidan fonksiyonu, immunolojik faktörler (antisperm antikolar) ve endometrial perfüzyonun azalması gibi faktörlerin açıklanamayan infertilitenin olası sebepleri olabileceği düşünölmektedir.

1.2. Uterus Gelişimi ve Uterin Kavite Patolojileri

1.2.1. Mülleryan Kanal Embriyolojisi

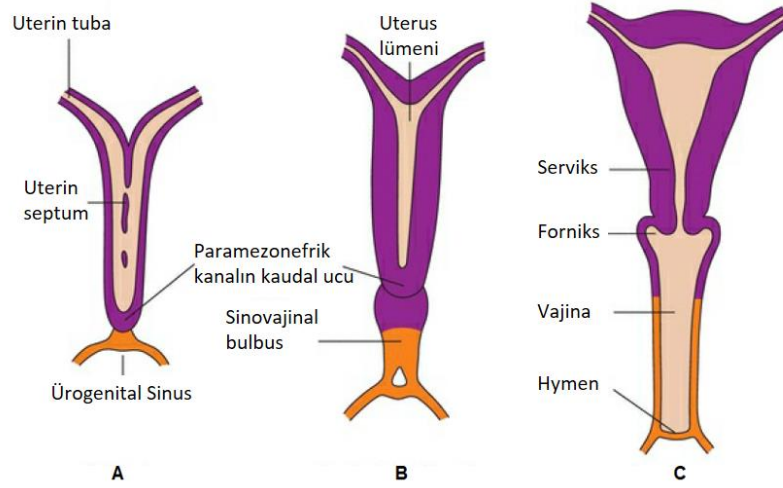
Dışı üreme sistemi; gonadların gelişimi, iç duktal sistemin gelişimi ve dış genital organın gelişimi olmak üzere 3 ayrı yapının gelişmesiyle oluşur.

Gonadal gelişim, ayrı bir süreç olarak gebeliğin 7. haftasında başlar, bu yüzden de mülleryan anomalisi olan kadınlar genellikle normal overlere ve normal ovaryan hormon üretimine sahiptir.

Her iki mülleryan (paramezonefrik) kanal 6. haftada gelişmeye başlar, ürogenital sinüsün lateral duvarı boyunca çöломik epitelden köken

alır. İntrauterin 8. haftada Müller kanalları pelvise uzanır, wolf kanallarını çaprazlayarak önüne geçer ve primitif uterovajinal kanalı oluşturmak üzere orta hatta birleşir (13). Sekizinci haftaya kadar wolf ve müller kanalı birlikte bulunur. Bu haftadan sonra normal embriyonel gelişimde sadece bir kanal kalır, diğeri fetal dönemin üçüncü ayında kaybolur. Hangi kanalın yapısının kalacağını ya da gerileyeceğini belirleyen kritik faktörler ise testisten salgılanmaktadır. Bu faktörler AMH (antimüllerian hormon) ve testosterondur (14). AMH yokluğunda, paramezonefrik kanallar (müller kanalı) orta hatta birleşerek fallop tüplerini, uterus ve vaginanın 1/3 üst kısmını geliştirecektir. Kranial kısımdan tubalar gelişir. Kaudal uçlar ise birbiriyle birleşir ve birleşmiş mülleryan kanalların kaudal ucu 10. haftaya kadar ürogenital sinüse ulaşır. Daha sonra mülleryan duktusun internal kanalizasyonu sonucu septum ile bölünmüş iki kanal oluşur. Septum kaudalden sefal yöne sırayla rezorbe olur ve bu işlem 20. haftada tamamlanır (13) (Şekil-1). Gebeliğin yirminci haftasına kadar uterus mukozası tamamen endometriuma farklılaşacaktır.

Vajen alt kısmı ise farklı bir embriyolojik kökene sahiptir ve sinovajinal bulbustan köken alır. Mülleryan kanal ve ürogenital sinüsün birleşim yerindeki sinovajinal bulbus, uterovajinal kanalın ucunda kaudale doğru proliferasyon olarak solid vajina zeminini oluşturur (13). Vajen duvarı merkezindeki hücre dejenerasyonu sonucu alt vajen lümeni oluşur. Bu süreç kaudalden sefal yöne doğru görülür ve 20. haftada tamamlanır.



Şekil-1: Uterus ve vajinanın oluşumunu gösteren şematik çizim (13).

9. Hafta, Uterus septumunun kaybolması. B. Üçüncü ayın sonu, Sinovajinal bulbus C. Yenidoğan, Vagenin üst kısmı ve forniksler paramezonefrik dokunun vakuolizasyonundan, alt kısmı ise sinovajinal bulbusun vakuolizasyonundan oluşur.

Özet olarak müllerian kanal gelişiminin üç aşaması vardır ve bu aşamalardan herhangi birinde meydana gelen defekt, konjenital uterin anomalilere neden olur:

1. Organogenez (her iki müllerian kanalın oluşumu): Müllerian kanalların gelişimindeki kusurlar ageneziye veya hipoplaziye yol açar.
2. Her iki müllerian kanalın füzyonu: Uterus ve üst vajen oluşumunu sağlar.
 - a. Horizontal füzyon veya birleşme: Parsiyel horizontal füzyon defekti bikornuat uterus ve komplet horizontal füzyon defekti uterus didelfise neden olur.
 - b. Vertikal füzyon veya birleşme: Vertikal füzyon defekti imperfore hymen ve transvers vajinal septuma neden olur.
3. Septal rezorpsiyon ve kanalizasyon: Septal rezorpsiyon defekti; defektin derecesine bağlı olarak komplet septat uterus, parsiyel septat uterus veya arkuat uterus şeklinde değişiklik gösterir.

1.2.2. Uterin Anomaliler

Müller kanalının anomalilerinin gerçek prevalansını belirlemek, asemptomatik hastalara tanı konulamadığı için zordur. Literatürde müller kanal anomalilerinin prevalansı yaklaşık %5,5-8'dir (15-18). Fertil, infertil ve tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda müllerian anomalilerin insidansı ise Tablo-3'te özetlenmiştir.

Tablo-3: Müller anomalilerinin insidansı (1)

Fertil kadınlar	~ %5,5
İnfertil kadınlar	~ %8
Tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlar	~ %13,3
Tekrarlayan gebelik kaybı olan sekonder infertil kadınlar	~ %24,5

Müller kanalının gelişiminin dört basamağı elongasyon, füzyon, kanalizasyon ve septal rezorpsiyondur (19). Anomaliler; müller kanalının oluşumundaki, müller kanalının orta hatta füzyonundaki, ürogenital sinüs ile birleşmesindeki, vajen ve uterus lümeninin oluşumundaki ve müller kanallarının arasındaki septumun rezorpsiyonundaki yetersizlikten oluşur. Füzyon orta hatta başlayıp sefalik ve kaudal olarak ilerlediğinden anomaliler uterusun fundus kısmında daha sık görülür. Uterin kavitenin oluşumu alt kutupta başlar, sefalik olarak uzanır ve orta hat dokusunun rezorpsiyonu ile oluşur.

Müllerian Anomaliler için güncel farklı sınıflama sistemleri mevcut olsa da Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (American Society for Reproductive Medicine; ASRM; eski adı Amerikan Fertilite Derneği) tarafından önerilen ilk tanımlama ve isimlendirme hâlâ kullanılmaktadır. Bu tanımlamaların sadece birleştirici bir çatı olduğunu ve her anomalinin kesin bir şekilde kategorize edilemeyebileceğini bilmek önemlidir.

Tablo-4: Müller Kanal Anomalileri

A.Konjenital Müllerian Anomaliler	B.Edinsel Müllerian Anomaliler
-Müllerian Hipoplazi/Agenezi -Uterus Unicornis -Uterus Didelfis -Uterus Bicornus -Uterus Septus -Uterus Arcuatus -Dismorfik Uterus	- DES'e bağlı Yapısal Anomaliler

1.2.2.1. Konjenital Müllerian Anomaliler

Konjenital uterin anomaliler, ilk olarak 1800'lerde Cruveilhier ve Von Rokitansky tarafından tanımlanmıştır (20). Kadın üreme sistemi anomalilerinin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Müllerian anomalisi olan kadınların yaklaşık %92'si normal (46, XX), %7,7'si anormal karyotipe sahiptir. Konjenital anomaliler daha çok sporadiktir ve bu yüzden poligenik ve multifaktöriyel nedenler üzerinde durulmaktadır (21).

Hipoplazi-Agenezi

Müllerian kanallardaki erken gelişim bozukluğu uterus, serviks ve 2/3 proksimal vajina agenezisi veya hipoplazisi ile sonuçlanır. Bu gruptaki anomalilerin en uç formu olan Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) sendromu, aynı zamanda bu grupta en sık görülen formdur ve proksimal vajina, serviks ve uterusun kombine agenezisi ile karakterizedir. MRKH Sendromu, dünya çapında yeni doğan kız bebek doğumlarının 1/4000'inde görüldüğü tahmin edilmektedir (22). MRKH sendromunun etiyolojisi, hâlâ büyük ölçüde bilinmemektedir. MRKH sendromu, muhtemelen esas olarak sporadiktir ancak ailevi vakalar bildirilen bir alt hasta alt grubunda kalıtsal bir hastalık olabilir (23). Ailevi vakalar üzerine yapılan çalışmalar, kalıtsal bir yatkınlığın varlığını desteklemektedir ancak muhtemelen kapsamlı kalıtım

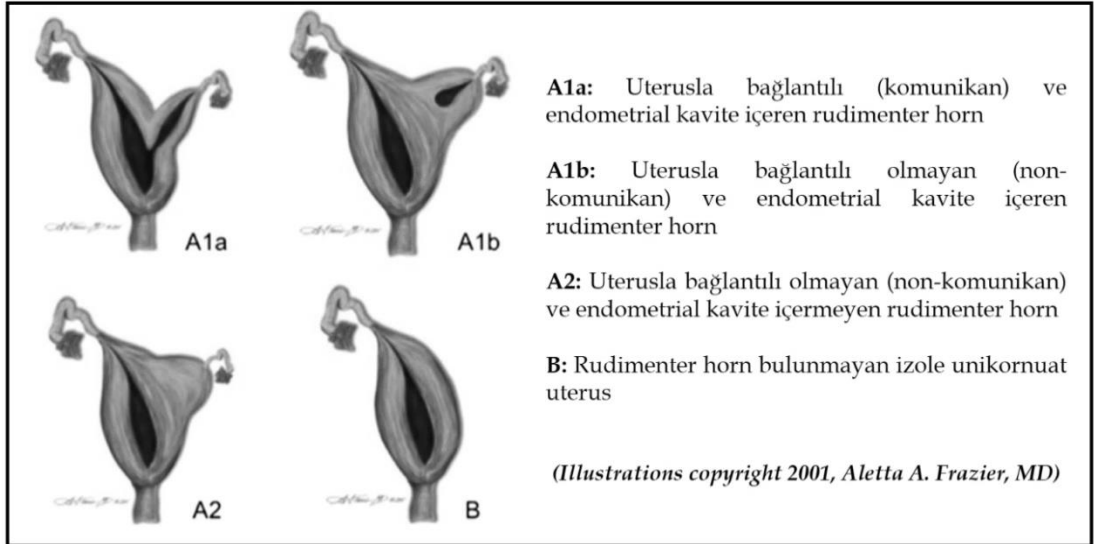
modelinin olmaması nedeniyle net bir kalıtım tanımlanamamıştır. Literatürde WNT4, HOXA7, HOXA13, PBX1, AMH, RBM8A ve TBX6 genlerini MRKH ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (24-27).

Tek taraflı böbrek agenezisi, ektopik veya at nalı böbrek veya toplayıcı sistem duplikasyonu gibi ürolojik anomaliler ve iskelet sistemi anomalileri müllerian agenezi ile sıklıkla birliktelik gösterir.

Uterus Unikornus

Embriyogenezis sırasında müller kanalının lateral asimetric füzyon defektidir. Müllerian kanallardan biri normal geliştiği hâlde, karşı taraftaki kanalın gelişiminin tamamen veya tama yakın şekilde kesintiye uğraması sonucu meydana gelir.

Bu anomalinin Amerikan Üreme Tıbbı Derneğine (ASRM: American Society for Reproductive Medicine) göre dört alt tipi vardır ve Şekil-2'de özetlenmiştir.



Şekil-2: Amerikan Üreme Tıbbı Derneğine (ASRM: American Society for Reproductive Medicine) göre uterus unikornus varyantları (28).

Unikornuat uterusların yaklaşık %90'ında nonkomunikan ve endometrial kavite içeren rudimenter horn mevcuttur. Hastaların %40'ında üriner sistem anomalileri vardır. En sık görülen anomali, rudimenter hornla aynı taraftaki renal agenezidir (29).

Tanı yöntemi olarak histerosalpingografi (HSG) kullanılır ancak unikornuat uterus değerlendirilirken ultrasonografi (USG) ile desteklenmesinde fayda vardır. HSG'de muz şeklinde ve bir tarafa deviye uterus ile tek bir tuba izlenir (Resim-1).



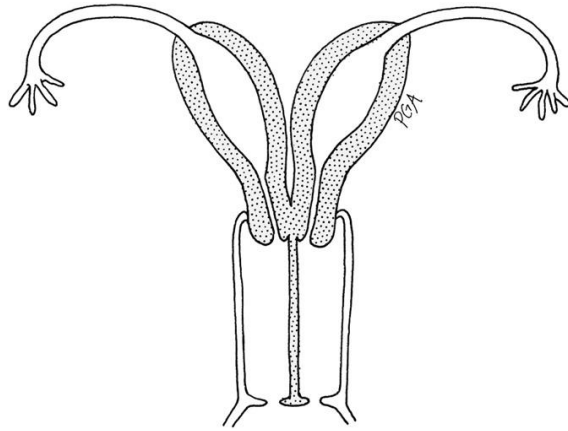
Resim-1: Unikornus Uterus – Histerosalpingografide tek uterin horn ve tek tubadan kontrast geçişi izlenir (30).

Her ne kadar rudimenter horn genelde asemptomatik olsa da aktif endometriyuma sahip obstrükte bir horn siklik veya kronik pelvik ağrı, endometriyozis veya horn gebeliğine neden olabilir (31). Dünya literatüründe ve ülkemizde yapılan çalışmalarda unikornis uterus, yüksek oranda endometriyozis, preterm eylem ve doğum, malprezentasyonlarla ilişkilendirilmiştir (32-35). Rudimenter hornda meydana gelen gebelik yaklaşık %70 oranında yirminci gebelik haftasından önce rüptür ile sonuçlanır (36).

Proflaktik olarak rudimenter hornun rutin olarak çıkarılması önerilmez. Ancak başka bir nedenle uygulanan cerrahi sırasında insidental saptanan horn, gebelikte olası rüptür riski nedeniyle cerrahi sırasında çıkarılması önerilmektedir. Endometrial kavite içeren rudimenter hornlarda cerrahi veya tubanın obstrükte edilmesi ise hâlen tartışmalıdır. Unutulmamalıdır ki cerrahi rekonstrüktif prosedürler obstetrik sonuçları iyileştirmez (37), fakat endikasyonu olduğunda servikal serklaj faydalı olabilir.

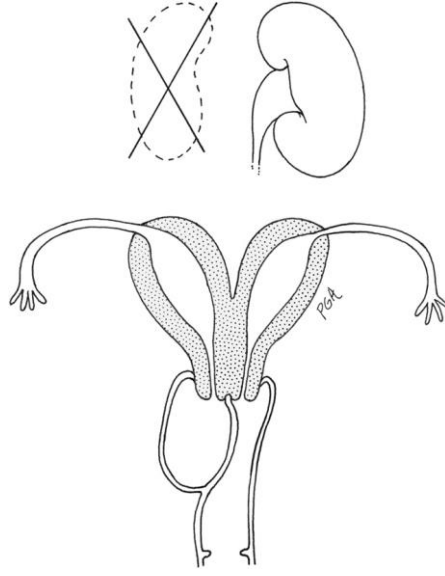
Uterus Didelfis

Uterus didelfis, iki müller kanalının füzyonundaki yetersizlik nedeniyle birbirinden bağlantısız iki endometrial kavite ve iki serviks olmasıdır (Şekil-3). Yani mature olmamış iki uterus vardır. Bu olgularda transvers ya da longitudinal vajinal septum görülebilir ancak olgulara sıklıkla longitudinal vajinal septum da eşlik eder.



Şekil-3: Komplet vajinal septumu olan uterus didelfis (38).

Uterus didelfis olguları çoğunlukla asemptomatiktir. Transvers vajinal septum izlenen vakalarda, ipsilateral obstrüksiyon ve hematometrokolpos gelişebilir. Obstrüksiyona bağlı hematometrokolposa ipsilateral renal agenezi de eşlik ederse bu olgular 1922 yılında tanımlanan OHVIRA (obstructed hemivagina with ipsilateral renal anomaly) Sendromu olarak adlandırılırlar (Şekil-4) (39).



Şekil-4: OHVIRA (obstructed hemivagina with ipsilateral renal anomaly) Sendromu (38).

Histerosalpingografide, iki ayrı endometrial kavite ve fallop tüpleri görülür (Resim-2). Uterus didelfisde, iki uterin horn birbirinden oldukça ayrıktır; endometrial kaviteler bağlantılı değildir. Tanı MR veya USG ile desteklenebilir. USG ile yapılan değerlendirmede endometrial-myometrial oran ve zonal anatomi normaldir.



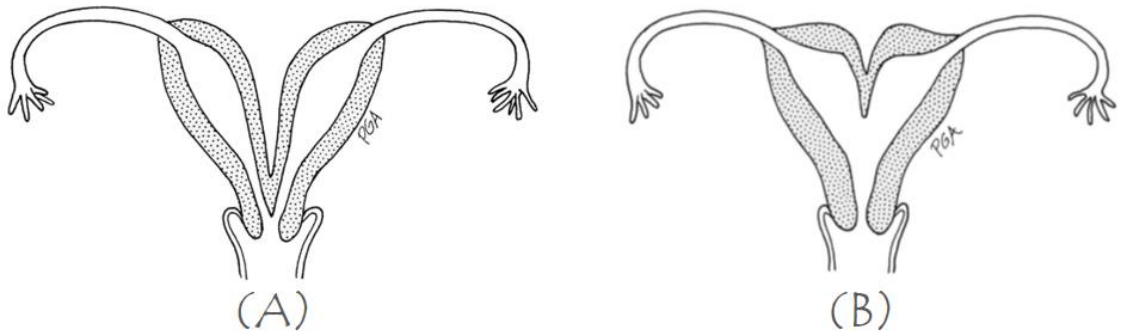
Resim-2: Uterus Didelfis - Histerosalpingografide iki uterin horn, iki serviks ve tek vajen izlenir (30).

Müllerian anomalisi olan kadınların reproduktif sonuçlarını inceleyen bir sistematik derlemede, diğer uterus anomalileri ile uterus didelfis arasında klinik gebelik oranları açısından fark olmadığı görülmektedir (40). Literatüre göre, spontan abort oranı yaklaşık %32 ve preterm doğum oranı %28'dir (18, 41). Bu anomali ile ilgili veriler bu olguların görece nadir olması nedeniyle sınırlı olsa da güncel çalışmalar, 37 haftadan önceki preterm doğumun diğer müllerian anomalilerine göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (42-45).

Uterus didelfisin klasik tedavisi Strassman metroplastidir (46). Ancak didelfis olguları ile uterin kavitesi normal kadınların spontan abort oranlarının aynı olması nedeniyle Strassman metroplastisi nadir tercih edilir. Dolayısıyla ameliyat, sadece tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlar için önerilir. Hematakolpos gibi semptomu olan hastalarda ise tedavi semptomu dayalıdır.

Uterus Bikornus

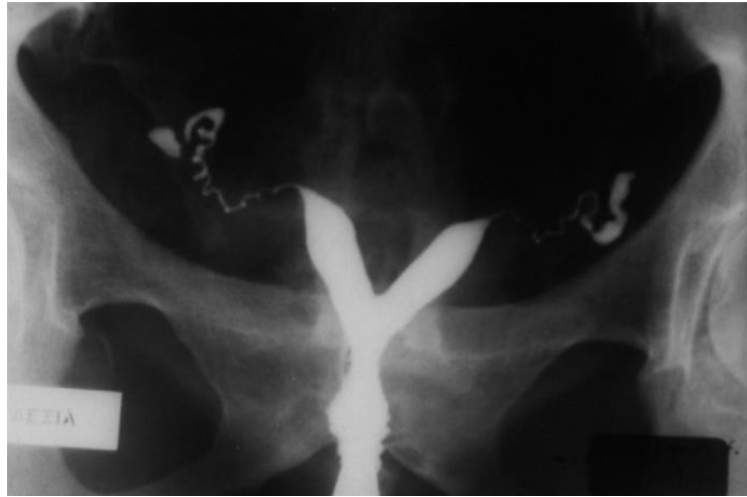
Uterus bikornus, iki mülleryan kanalın fundus seviyesinde füzyonunun tamamlanamaması nedeniyle oluşur. Birbirleriyle bağlantılı iki endometriyal kavite ve tek serviks mevcuttur. Bikornuat uterusu hornlar, uterus didelfisteki kadar gelişmiş değildir ve daha küçüktür. İki endometriyal kavite arasındaki ayrılmanın derecesi değişkenlik gösterebilir, internal servikal osa kadar da uzanabilir (Şekil-5).



Şekil-5: Uterus Bikornus (A.Komplet Bikornus , B.Parsiyel Bikornus) (38).

Uterus bikornusun genel prevalansı yaklaşık %0,3'tür ve bu da tüm müllerian anomalilerin %10'unu oluşturur (47). Bicornuat uterus tanısı ise HSG, 2D veya 3D USG, MRI ve tanısal histeroskopi ile konulabilir.

HSG'de, her biri tek bir fallop tüpü bulunduran ve birbirinden geniş bir şekilde ayrılmış iki fusiform horn şeklinde gözlenir (Resim-3). Septat uterus ile ayrımında spesifik bir bulgu olmamasına rağmen, hornlar arasındaki açı genellikle 105 dereceden fazladır ancak HSG, uterus dış kontürünü değerlendirmedeki kısıtlılık nedeniyle bikornusu septat uterustan ayırmada tanısal doğruluk yaklaşık %55 olarak bildirilmiştir (48). Hem endometrial kaviteyi hem de miyometriyumu görselleştirildiği için uterus bikornus tanısında 3D-USG'nin ya da MRI'nın tanısal doğruluğu ise yaklaşık %77 olarak bildirilmiş olup tanısal doğruluk oranı HSG'den yüksektir (49).



Resim-3: Uterus Bikornus - Spot HSG'de iki uterin horn görülüyor. Her bir horndan çıkan fallop tüpleri izlenmektedir (30).

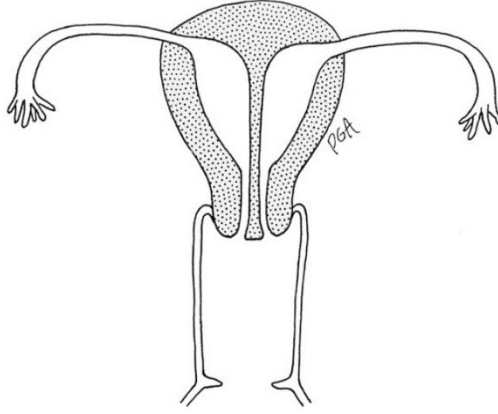
Genel olarak uterus bikornus bir infertilite nedeni değildir ancak hem birinci hem de ikinci trimester abort, fetal malprezentasyon ve intrauterin gelişme geriliği normal olgulara kıyasla yüksek olarak rapor edilmiştir (18, 50). Müllerian anomalisi olan kadınların reproduktif sonuçlarını inceleyen sistematik derlemeler, bicornuat uterus ile ikinci trimester (14-22 hafta) abort arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir (40, 45). Preterm doğum

oranı, bikornus olgularında normal olgulara kıyasla artmıştır. 182 kadınla yapılan gözlemsel bir çalışmada, preterm doğum oranları parsiyel bikornus olgularında %29 iken komplet bikornusta %66 olarak raporlanmıştır (17).

Bikornuat uterusun tedavisi cerrahidir ancak tekrarlayan ikinci trimester abortu olan olgular ve tekrarlayan preterm doğum öyküsü olanlar dışında endikasyonu yoktur. Cerrahi tedavide, 1907'de Paul Strassman'ın tanımladığı Strassman metroplastisi uygulanır. Güncel olarak tarihsel Strassman metroplastisinden farklı olarak kan kaybını ve enfeksiyon oranını en aza indirmek amacıyla laparoskopi tercih edilir. Bikornuat uteruslarda, Strassman metroplastisi sonrası başarı tartışmalıdır. Nitekim bir çalışma bikornuat uterusun cerrahi olarak düzeltilmesiyle fetal sağkalım oranının %0'dan %80'e yükseldiğini söylerken başka bir çalışma sadece biraz iyileştiğini (%65'ten %85'e) göstermektedir (51-53).

Uterus Septus

Uterin septum, iki mülleryan kanal arasındaki orta hat septumunun rezorpsiyon defekti sonucu oluşur. Rezorpsiyonun kaudalden kranial yöne mi yoksa uterus istmus seviyesinden başlayıp aynı anda her iki yönde mi ilerlediği hâlâ tartışılmaktadır. Uterin septumun regresyonundaki başarısızlığa, Bcl-2 regülatör proteinin bozulmuş apoptozunun neden olduğu düşünülmektedir (54). Septasyonun derecesi çeşitlilik gösterir, komplet veya parsiyel olarak gözlenebilir (Şekil-6).



Şekil-6: Komplet Uterus Septus (38).

Konjenital müllerian anomalilerin en sık tipi septat uterusur ki müllerian anomalilerin yaklaşık %55'ini oluşturur (47). Genel prevalansı %0,9 ila %2 arasındadır ve infertil kadınlarda genel popülasyonla karşılaştırıldığında kısmen daha yüksek bir prevalansa sahip olsa da bu farklılık anlamlı bir farklılık gibi gözükmemektedir (1, 48).

Uterin septumun infertilite nedeni olduğunu gösteren sınırlı sayıda çalışma olsa da günümüz güncel bilgisiyle septum bir infertilite nedeni olarak gösterilmemektedir (55, 56). Yapılan pek çok çalışma, uterin septumu olan kadınların IVF veya spontan gebeliklerde abortus insidansının arttığını göstermiştir (18, 45, 57, 58). Kayıpların daha sık olarak 13. gestasyonel haftadan önce görülmesi, abortusun nedeninin septum nedeniyle bozulmuş implantasyona bağlı olduğunu desteklemektedir (59-61). Bu implantasyon başarısızlığı endometriyumun septum üzerindeki morfolojik gelişiminin yetersiz olması, septum yapısında gen ekspresyonunun farklı olması ve septum dokusundaki inflamatuvar belirteçlerin normal myometrium dokusundaki farklı olması gibi birçok etyolojik nedenle açıklanmıştır (60-62). Uterin septumu olan kadınlarda daha sık olarak abortus (%44) gibi erken gebelik komplikasyonları görülse de preterm eylem (%12–%23), intrauterin büyüme kısıtlılığı, plasental abruption ve fetal malprezentasyon da yaygın görülen komplikasyonlardandır (18, 40, 44, 63).

Uterus septumunun boyutunu ve kapsamını değerlendirmek için HSG kullanılırken, bicornuat ve septat uterusu ayırt etmede tek başına HSG'nin tanısal doğruluk oranı nispeten düşüktür (Resim-4). Buna karşın, USG uterusun dış kontürünü ve septumun varlığını birlikte değerlendirme imkânı sağladığı için septum tanısında HSG'den avantajlı bir görüntüleme yöntemi gibi görünmektedir. Nitekim yapılan birden fazla çalışma, septat uterus tanısında 3D Sonografinin yüksek sensitivite, spesifite ve pozitif prediktif değer olduğunu göstermiştir (64, 65). MRI hem uterusun dış konturlarını belirlemek için hem de septumdaki fibröz doku ile muskuler tabaka ayrımı yapabilmek için tercih edilebilir.



Resim-4: Septat Uterus: Uterin hornlar arasındaki açının 75°'den az olması, uterusun bikornuattan ziyade septat olduğuna işaret eder (66).

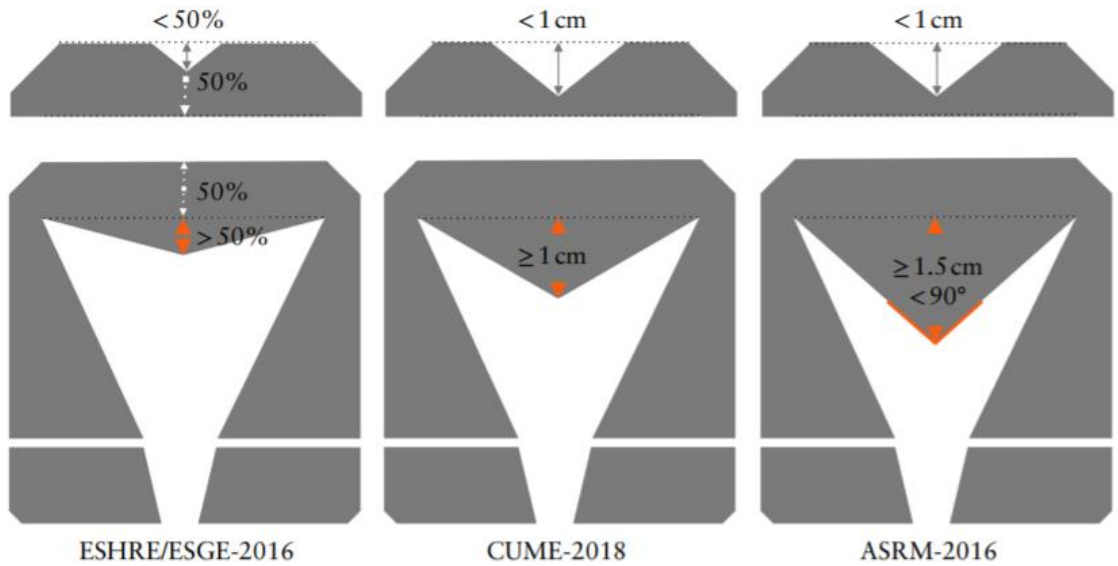
Uterin septum tanısı septumun boyutu, genişliği; myometrial duvar kalınlığı; uterin hornlar arasındaki açı gibi birçok kriter mevcut olmasına rağmen standartlaştırılmamıştır. Septat uterus tanısında üç farklı klasifikasyon sistemi mevcuttur:

1. Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği ve Avrupa Jinekolojik Endoskopi Derneği [European Society of Human Reproduction and Embryology and the European Society for

Gynecological Endoscopy (ESHRE-ESGE)] 2016 Kriterleri (67, 68).

2. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği [American Society for Reproductive Medicine (ASRM)] 2016 Kriterleri (55).
3. Konjenital uterin Malformasyon Uzmanları [Congenital Uterine Malformation by Experts (CUME)] 2018 Kriterleri (69).

Her üç tanım için de internal indentasyonu tanımlamak için iç interkornual çizgi kullanılır. Konsensuslar arasındaki farklılıklar Tablo-5'te özetlenmiş ve demonstratif görünümleri Şekil-7 ile gösterilmiştir.



Şekil-7: Uterin Septum (Üç farklı klasifikasyon sistemine göre: ESHRE-ESGE/ ASRM/ CUME) (70).

Tablo-5: Uterin Septumun tanımındaki farklar

Klasifikasyon Sistemi	Uterin Septum Tanımı
ASRM 2016 (55)	<ul style="list-style-type: none">• İnternal fundal indentasyon derinliği ≥ 1.5 cm• İnternal indentasyon açısı $< 90^\circ$• External fundal indentasyon derinliği < 1 cm
ESHRE-ESGE 2016 (67, 68)	<ul style="list-style-type: none">• İnternal fundal indentasyon derinliği $>$ Uterus duvar kalınlığının %50'si• External fundal indentasyon derinliği $<$ İnterostial / İntercornual çizginin üzerinde ölçülen uterus duvar kalınlığının %50'si
CUME 2018 (69)	<ul style="list-style-type: none">• İnternal fundal indentasyon derinliği ≥ 1 cm• External fundal indentasyon derinliği < 1 cm

Septat uterus için evrensel olarak kabul edilmiş standart bir tanım bulunmaması, septum insidansının tanımlamalara göre değişebilmesine ve bu da anomalileri düzeltmek için daha fazla olguya cerrahi yapılmasına yol açabilir (64).

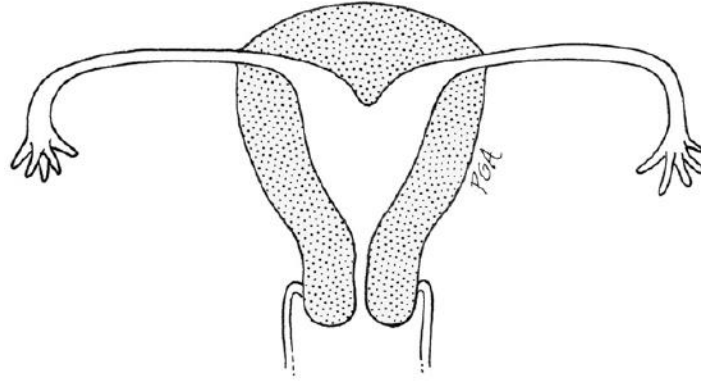
Her ne kadar septat uterus varlığında olumsuz obstetrik sonuçlar değişen oranlarda artmış olsa da bu anomaliye sahip birçok olguda sağlıklı bir gebelik için cerrahi düzeltme gerekli değildir. Kötü obstetrik öykü varlığında, olumsuz sonuçlar doğurabilecek diğer nedenler dışlandıktan sonra cerrahi müdahale uygundur. Uterin septumun cerrahi tedavisi, histeroskopik prosedürlerle septumu uterus ön ve arka duvarı arasında eşit uzaklıkta bir kesi ile ortadan bölmektir. Kesme işlemi, uterus fundusuna ulaşıncaya sonlandırılır. Bazı cerrahlar, uterus perforasyonu ve rezidü septum riskini azaltmak için septumun histeroskopi ile rezeksiyonu sırasında intraoperatif ultrason kılavuzluğunun kullanılmasını önermiştir (71, 72).

Uterin septumun histeroskopi ile rezeksiyonu sonrası abort, preterm doğum ve diğer obstetrik komplikasyonların değişen oranlarda azaldığını gösteren retrospektif çok sayıda çalışma mevcuttur (73-75). Bu çalışmaların büyük çoğunluğu, olguların septum rezeksiyonu öncesi ve sonrası obstetrik

komplasyonları karşılaştıran çalışmalardır. Venetis ve arkadaşlarının (45), septum rezeksiyonundan önce/sonra yapılan çalışmaları dışlayıp sadece karşılaştırma çalışmalarını (comparative studies) dahil ederek yaptığı 25 çalışmayı içeren bir meta-analizde; septum rezeksiyonu yapılan grupta spontan abort oranları istatistiksel anlamlı olarak azalmıştır, preterm eylem oranları da azalmıştır ancak istatistiksel anlama ulaşamamıştır. Tüm bu verilere karşın 2020 yılında Rikken ve arkadaşlarının (76) yaptığı 257 septumu olan kadını dahil eden çok merkezli kohort çalışmada; septum rezeksiyonu yapılan grup ile yapılmayan grup arasında spontan abort, preterm doğum, devam eden gebelik oranlarında anlamlı fark izlenmemiştir. Güncel literatürler çelişen bu çalışmanın retrospektif olması, örneklem sayısının kısıtlı olması en büyük kısıtlamalarıdır. Güncel olarak bu çalışma ile benzer sonuçları olan çalışma olsa da literatürde bu çalışmanın sonuçlarını şaşırtıcı bulan ve istatistiksel bias olarak değerlendiren yazı da mevcuttur (77). Septum rezeksiyonunun obstetrik sonuçlarıyla ilgili tüm bu farklı görüşler ve çelişki sonuçlar, iyi planlanan bir randomize kontrollü prospektif çalışma ile açıklık kazanabilir (78).

Uterus Arkuatus

Arkuat uterus, fundal kavitede minimal indentasyonu olan bir müllerian anomali olarak kabul edilir. Ancak normal uterusun varyantı veya septat uterus spektrumunun iyi taraflı ucu olarak da düşünülebilir (79). Embriyolojik olarak uterovajinal septumun tamamen rezorbe olamaması nedeniyle oluşur. Arkuat uterus morfolojisi, fundusta 1 cm'den daha az konkav endometriyum indentasyonu ve konveks dış fundal kontur ile karakterizedir (Şekil-8). Ayrıca unutulmamalıdır ki arkuat uterus, ESHRE&ESGE 2013 sınıflamasında bir anomali olarak kabul edilmemektedir.



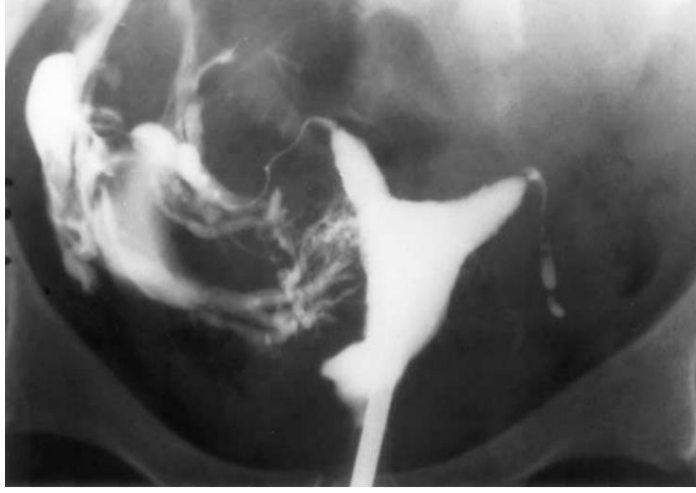
Şekil-8: Arkuat Uterus (38): Uterus fundusta konveks bir dış kontür ve 1 cm' den daha az iç indentasyon ile karakterizedir.

Arkuat uterus, %0,2 ila %0,5'lik bir prevalansa sahiptir ve tüm müllerian anomalilerin yaklaşık %15'ini oluşturur (1,80).

Literatürde aksini gösteren çalışmalar olsa da arkuat uterus ile normal uterus arasında klinik gebelik oranları, ilk trimester abort, ikinci trimester kayıp ya da malprezentasyon oranlarında anlamlı farklılık izlenmemiştir (40, 48, 81, 82). Nitekim bir meta-analizde de normal uterusu olan ile arkuat uterusu olan IVF gebelikleri karşılaştırıldığında, embriyo transferi başına klinik gebelik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (45). Yaklaşık 1100 hastanın tarandığı 72 arkuat uterusu inceleyen prospektif bir çalışmada, uterus fundal indentasyon derinliği ile abort veya preterm eylem arasında bir korelasyon izlenmemiştir (58).

HSG'de, bikornuat veya septat uterus görüntüsünde bulunandan daha az kavisli uterus izlenir. Arkuat uterus tanısı, fundusta geniş eyer şeklinde bir girinti ve tek endometriyal kavitenin gözlenmesi ile konur (Resim-5). Ultrasonda normal bir dış fundal kontur görülür ancak fundal düzeyde iç konturde geniş bir indentasyon imajı vardır. Arkuat uterus tanısında üç boyutlu sonografi, iki boyutlu sonografiden daha fazla sensitivite ve spesifiteye sahiptir (49, 83). Arkuat uterusu tanımlamak için MRG'nin

doğruluğunu analiz eden veriler sınırlı olsa da çalışmalar %100'e yakın tanısal doğruluk oranından söz etmektedir (84).



Resim-5: Uterus Arkuatus (66).

Yaygın bir uterus anomalisi olan arkuat uterusun klinik önemi ve cerrahi düzeltme ihtiyacı geniş çapta tartışılmaktadır (82, 85-89). Arkuat uterus ile ilgili geniş çaplı prospektif histeroskopik rezeksiyon çalışmaları yapılmadıkça tartışmalar da devam edecektir. Ancak güncel literatür ışığında, arkuat uterusu olan kadınların histeroskopik rezeksiyona ihtiyacı yoktur.

Dismorfik Uterus

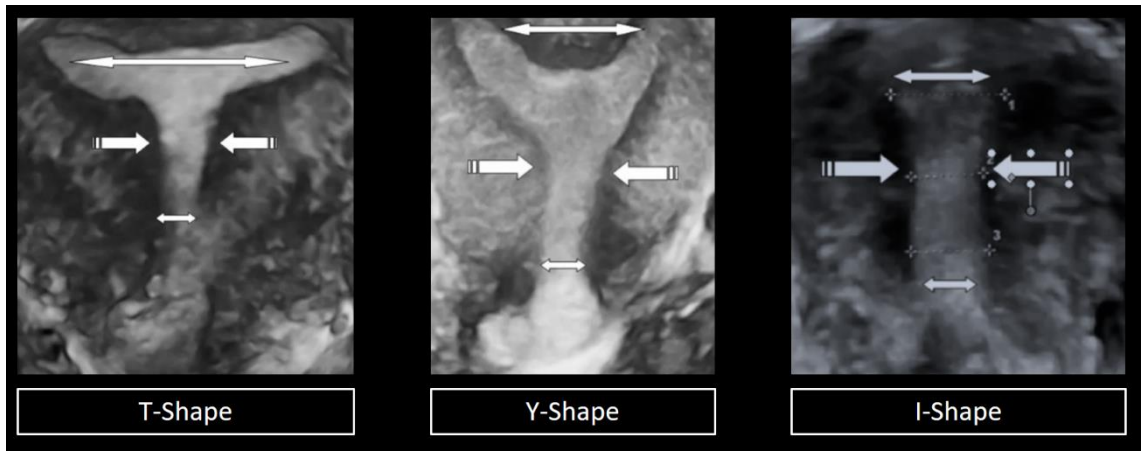
Dismorfik uterus, dış kontürleri normal görünümde olan ancak uterin kavitesi anormal şekilli yakın zamanda tanımlanan bir müllerian anomalidir. Dismorfik uterus tanımı, uterin kavitenin septum hariç tüm anormal şekil ile karakterize vakalarını içerir (Resim-6). Bu sınıf:

T-shape uterus: 2/3 uterin korpus ve 1/3 serviks ile ilişkili dar uterin kavite ile karakterize lateral duvarların kalın saptandığı gruptur.

İnfantil uterus: 1/3 uterin korpus ile 2/3 serviks ile ilişkili dar uterin kavite ile karakterizedir. Ancak lateral duvar kalınlaşması yoktur.

Y-shape uterus: 2/3 uterin corpus ve 1/3 serviks ile ilişkili dar uterin kavite ile karakterize olup lateral duvar kalınlığı da fazladır. Bu grupta T-shape'ten farklı olarak uterus fundusta da kalınlaşma vardır ve uterin fundusta kaviteye doğru küçük bir girinti izlenir.

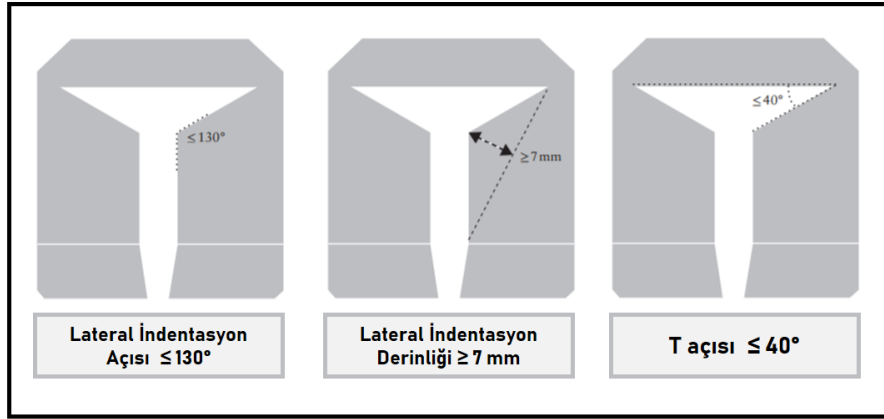
I-shape uterus: Lateral duvar kalınlaşmasının internal servikal os'dan fundus seviyesine kadar uzandığı uterus şeklidir. Uterin kavitede üst, orta ve alt kısmı arasında neredeyse hiç fark yoktur.



Resim-6: Dismorfik uterus (90).

T-shape uterus ilk olarak 1977'de, Kaufman ve arkadaşları (91) tarafından DES ile ilişkili bir defekt olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 1988'de Tip VII DES ile ilişkili Müllerian kanal defekti olarak Amerikan Fertilité Derneği (American Fertility Society- AFS) sınıflandırmasına girmiştir (92). T-shape uterus, ESHRE&ESGE (2013) sınıflamasında ilk defa Dietilstilbestrolden (DES) bağımsız olarak kalınlaşmış ve uterin yan duvarlar nedeniyle dar bir uterin kavite tanımı ile yer almıştır (67). Böylelikle dismorfik uterus tanımı içinde bulunan T-shape uterus uterin anomali sınıflamasında yer alsa da diğer komponentleri olan Y-shape ve I-shape uterus günümüzde güncel sınıflamalarda yer alamamıştır. 2020 yılında yapılan bir güncel çalışmada, T-shape uterus gibi Y-shape ve I-shape uterusun da yapısal ve fonksiyonel bir bozukluk olarak araştırılması gerektiği belirtilmiştir (90).

Dismorfik uterus anomalilerinin tanısı genellikle histerosalpingografi, üç boyutlu (3D) ultrasonografi veya histeroskopi ile konulmaktadır. T-shape uterus için standart tanı kriteri yoktur. Ancak Konjenital Uterin Malformasyon uzmanları (CUME) tarafından yayınlanan güncel bir çalışmada, T-shape uterusun doğru ve güvenilir tanısı için 3 sonografik kriter önerilmiştir (77): Lateral indentasyon derinliği ≥ 7 mm, lateral indentasyon açısı $\leq 130^\circ$ ve T açısı $\leq 40^\circ$ (Şekil-9). Bu kriterlerden 3 tanesinin olması T-shape uterus tanısı koydururken ikisinin varlığı borderline T-shape uterus olarak tanımlanmıştır. Kriterlerden sadece birinin olması veya hiç olmaması, lateral uterin morfolojisi açısından normal uterus olarak tanımlanmıştır.



Şekil-9: T-shape Uterus: CUME Kriterleri (93).

Hastaların asemptomatik olması nedeniyle gerçek prevalansı bilinmeyen dismorfik uterusun tanı, sınıflama ve tedavisi için daha fazla klinik tecrübe ve iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

1.2.2.2. Edinsel Müllerian Anomaliler

Dietilstilbestrole (DES) Bağlı Yapısal Anomaliler

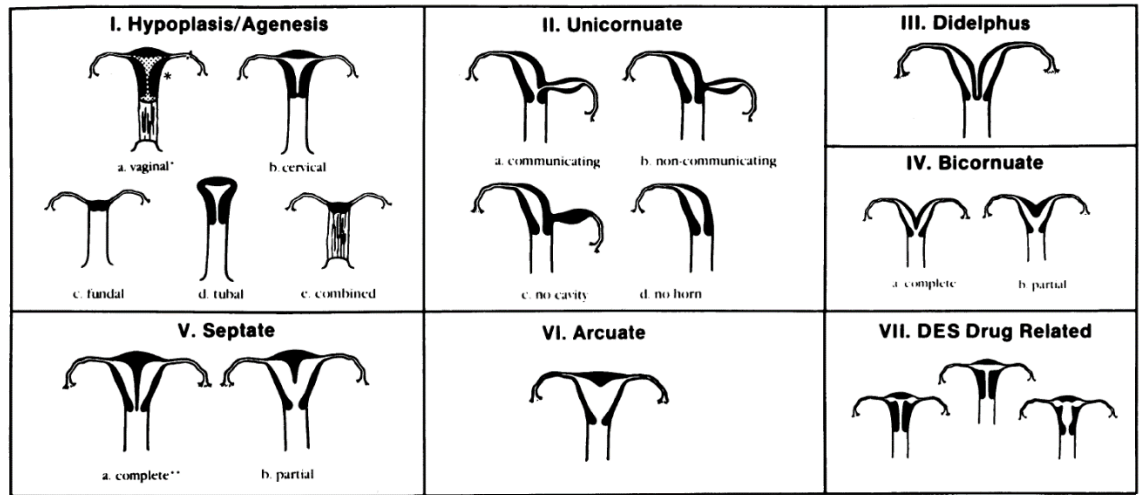
Bir sentetik non-steroidal östrojen olan DES; Amerika Birleşik Devletleri'nde 1940'ların sonlarından 1960'ların başlarına kadar abortus imminens, preeklampsi, diabet ve preterm eylem gibi geniş bir endikasyonla

yaklaşık 3 milyon gebe tarafından kullanılmıştır (94). Ancak yıllar sonra in utero DES maruziyetinde olan dişi fetüslerin yaklaşık $\frac{1}{4}$ 'ünde genitoüriner sistem anomalisi görülmüştür. Bu olguların T şeklinde küçük ve düzensiz uterin kavite ve kısa serviks karakteristik görünümüdür (95). İn utero DES'e maruziyet fertilitenin azalması ve ektopik gebelik, spontan abort ve preterm doğum oranlarının artması için risk oluşturur (96).

1.2.3. Uterin Anomalilerin Sınıflaması

Müllerian anomali sınıflamasının tarihçesi 19. yüzyılın ortalarında Cruveilhier, Foerster ve Von Rokitansky'ye kadar dayansa da yaygın olarak tanınan ilk sınıflandırma/tanım, Amerikan Fertilitite Topluluğu (AFS) şimdiki adıyla Amerikan Üreme Tıbbı Derneği'nin (American Society for Reproductive Medicine-ASRM) 1988 yılında yayınladığı Mülleryan anomaliler sınıflandırmasıdır (Tablo-6) (92).

Tablo-6: AFS / ASRM Mülleryan anomaliler sınıflaması (1988) (92).



ASRM müllerian anomaliler sınıflaması yedi ana katagoride incelenir:

- I. Hipoplazi / Agenezi
- II. Unikornuat Uterus
- III. Didelfis Uterus

- IV. Bikornuat Uterus
- V. Septat Uterus
- VI. Arkuat Uterus
- VII. Dietilstilboestrole (DES) bağlı Anomaliler

Uzun yıllardır kabul görmesine rağmen, ASRM sınıflandırma sisteminin bazı zayıf yönleri vardır. Bu sınıflama sisteminin karmaşık genitoüriner anomalileri sınıflandırmaması ve tüm vajinal, servikal veya uterin agenezi formlarını bir kategoride genellemesi zayıf yönleri arasındadır. Bu sınıflamada, arkuat uterus ayrı bir anomali kategorisi olarak bulunmaktadır. Ancak arkuat uterusun bir uterin anomali olup olmadığı eğer bir anomali ise, kendinin ayrı bir kategori olması mı gerektiği yoksa septat uterus kategorisinde mi olması gerektiği hâlâ tartışmalıdır (85, 97).

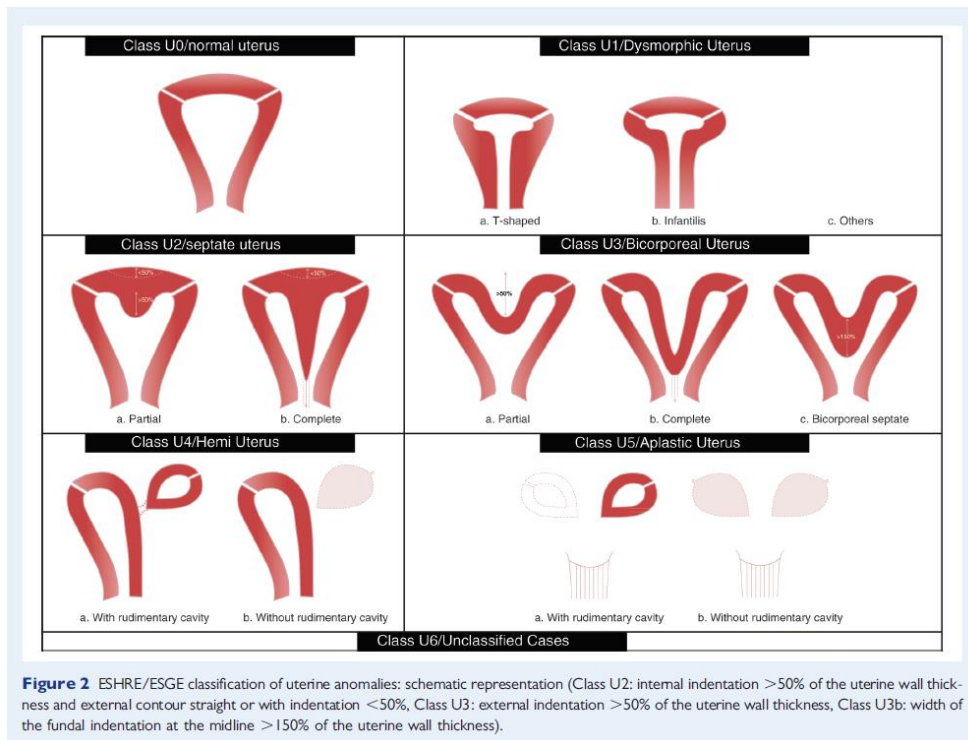
Önceki sınıflamalarda uterin anomaliler etkin bir şekilde kategorize edilemediği, sınıflamaların klinikte kullanılabilirliği ve basitlik açısından ciddi sınırlamaları olduğu için Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyolojisi Topluluğu/ Avrupa Jinekolojik Endoskopi Topluluğu (European Society of Human Reproduction and Embryology and the European Society for Gynecological Endoscopy-ESHRE/ESGE) ortak çalışmasıyla 'konjenital uterin anomaliler' (CONUTA) adını verdikleri yeni bir sınıflandırma yayınlanmıştır (ESHRE/ESGE 2013) (67). Bu sınıflandırma, ASRM sınıflandırması ile benzer yaklaşımla uterus morfolojilerini tanımlamış olsa da farklı anomali tipleri tanımlaması ve gruplar arasında tanıyı kolaylaştıran ölçümleri tanımlamasıyla ASRM sınıflamasından ayrılmaktadır. Farklı olarak bu sınıflamadaki iki temel ölçüm, uterus duvar kalınlığı ve uterus fundusundaki indentasyon derinliğidir.

Tablo-7: ESHRE/ESGE Sınıflaması 2013 (67).

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

Figure 3 Scheme for the classification of female genital tract anomalies according to the new ESHRE/ESGE classification system.

Tablo-8: ESHRE/ESGE Uterin Anomaliler Sınıflaması 2013 (67).



Uterin anomaliler, ESHRE/ESGE çalışma grubu tarafından aynı embriyolojik kökene ait anomaliler aynı sınıfta olacak şekilde 7 sınıfa ayrılmıştır:

U0: Normal uterus.

U1: Dismorfik uterus (a:T-Shape b:İnfantil c:Diğerleri).

U2: Septat uterus (a:Parsiyel b:Komplet) - Uterin kavite fibromüsküler septum ile bölünmüştür, ancak uterus normal dış kontüre sahiptir.

U3: Bikorporeal uterus (a:Parsiyel b:Komplet c:Bikorporeal uterus) - Uterus iki ayrı uterin horn bulundurur ve her iki uterin horn da tuba ve overlerle bağlantılıdır. Tek ya da çift serviks bulunur. Nadiren de çift vajen bulunur.

U4: Hemi-uterus (Unicorn)–Tek bir fallop tüpüne bağlı sadece bir uterin horn mevcuttur ve diğer uterin horn ve fallop tüpleri yoktur ya da gelişmemiştir.

U5: Aplastik uterus (uterus yok).

U6: Sınıflandırılmamış vakalar.

ASRM sınıflamasına yaklaşım olarak benzer olmasına rağmen, ESHRE/ESGE sınıflamasındaki en tartışmalı konu arkuat uterus tanımını çıkarma kararıdır. ASRM sınıflamasına göre uterusun bu yaygın minör anomalisi, uterus duvar kalınlığına ve fundal indentasyon derinliğine bağlı olarak ya normal ya da parsiyel septat uterus olarak tanımlanmaktadır. Bu karar, septat uterus tanıma sıklığında artış nedeniyle eleştiri almıştır (98). 2018 yılında Konjenital Uterin Malformasyon Uzmanları (CUME) grubu 3-D USG ile tanısal doğruluk açısından değerlendirdiği çalışmasında ASRM kriterlerine göre ESHRE/ESGE kriterlerini, septat uterus prevalansını fazla tahmin etmekle eleştirmiştir ve septat uterus tanısında ESHRE/ESGE sınıflandırmasında daha fazla iyileştirme yapılıncaya kadar dikkatli kullanılmasını önermiştir (69).

1.2.4. Uterin Kavite Patolojilerinin Değerlendirilmesi

1.2.4.1. Transvajinal Ultrasonografi (TvUSG)

Bütün jinekolojik hastaların değerlendirilmesinde olduğu gibi infertil hastaların da değerlendirilmesinde TvUSG önemli bir tanı aracıdır. Transvajinal ultrasonografi serviks, uterin kavite, myometrium, uterus dış ve iç konturu, intrauterin patolojiler (myom, polip vs.) olmak üzere tüm uterusun, adneksler ve overlerin değerlendirilmesini sağlar. TvUSG, uterin kavite ve endometriyumun değerlendirilmesinde vakaların %70'inde transabdominal ultrasona göre daha fazla bilgi verir.

Avantajları: Noninvaziv ve kolay uygulanabilir olması en önemli avantajdır. Günümüzde tanı prosedürünün elektronik olarak saklanabilmesi yeniden değerlendirme için bir avantajdır.

Dezavantajları: Tanısal doğruluğu dinamik muayene oldukları için sonografi yapan kişinin deneyimine bağlıdır. Hastanın anatomik özellikleri nedeniyle optimal görüntüleme her zaman mümkün değildir.

Tv-USG ile endometriyumun değerlendirmesinde, menstrual fazda endometriyum ince görünümündedir. Proliferatif fazda kalınlaşmaya başlar ve endometriyum çift yaprak kalınlığı 3-5 mm arasında ölçülür. Sekretuar fazda ise endometrial kalınlık 6-12 mm arasında ölçülür. Stromal ödem, luteal faz esnasında proliferatif faza göre daha ekojen hâlde izlenmesini sağlar. Güncel bir çalışmada IVF gebeliklerde endometrial kalınlık ile klinik gebelik, intrauterin büyüme geriliği gibi neonatal sonuçlar arasında ilişki gösterilmiştir ve mümkünse transfer edilecek embriyonun endometrial kalınlık ve paternin uygun olduğu zamanda yapılması önerilmiştir (99).

1.2.4.2. Salin İnfüzyon Sonografi (SIS)

SIS, uterin kavite içine sıvı enjekte edilerek distansiyon sağlanması prensibine dayalı bir metottür. İlk olarak 1981 yılında Nannini Salin, infüzyon yöntemini tanımlamıştır. 1984 yılında Richman ve ark. (100), HSG öncesi 34 hastaya rijid uterus kanülü ile %70 dekstran verdiklerini ve transabdominal görüntüleme ile incelediklerini açıklamışlardır. 1986'da Randolph ve ark. (101), laparoskopi ve histeroskopi yapılacak kadınlara uterin kaviteye serum fizyolojik vererek yaptıkları çalışmanın sonucunda 54 uterus patolojisinin 53'ünü tanımlanabildiğini belirtmişler ve bu verilere göre bu yöntemin intrauterin patolojilerin tanısında %98 sensitivite ve %100 spesifiteye sahip olduğunu açıklamışlardır. Araştırmacılar ayrıca douglas boşluğunda sıvı toplanmasını en az bir tubanın açık olduğu şeklinde yorumlamışlar ve tubal açıklığın %100 sensitivite ve %91 spesifite ile saptanabileceğini bildirmişlerdir. 1987'de Deichert ve ark.(102), uterin kavitenin daha iyi görüntülenebilmesi için transvajinal ultrasonu kullanmışlardır. 1992'de Bonilla-Moules ve ark. (103) ise bu yöntemi, preoperatif ve tedavi sonrası değerlendirme ile izlemede kullanmayı önermişlerdir. Böylece SIS, endometrial ve tubal patolojilerin değerlendirmesinde kullanılan uygulamalar arasına girmiş ve günümüzde kullanılan histerosalpingo-kontrast sonografi (HyCoSy) tekniklerinin temelini oluşturmuştur.

Avantajları: Minimal invaziv, basit, düşük maliyetli ve kolay uygulanabilir.

Dezavantajları: Tanısal doğruluğu ultrasonda olduğu gibi yapan kişinin deneyimine bağlıdır. Hastanın anatomik özelliklerinden dolayı optimal görüntüleme her zaman mümkün değildir. Hasta, kateterin yerleştirilmesi sırasında ağrı duyabilir.

İnfertil hasta popülasyonunda, endometrial kavitenin şüpheli patolojilerinde veya tubal potensin gösterilmesinde alternatif görüntüleme yöntemi olarak tercih edilebilir.

1.2.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

Bu görüntüleme yöntemi uterusun iç ve dış konturlarını ortaya koyar, uterusun myometriyal ve fibröz kısımlarını ayırt edebilir, uterus bikornus, didelfus ve uterin septum arasındaki ayrımı yapabilir ve uterin veya vajinal septum boyutlarını belirleyebilir.

Avantajları: Non-invazivdir ve radyasyonu yoktur. Sagittal, transvers ve koronal düzlemde (üç boyutlu) organların güvenilir ve objektif bir temsilini verir.

Dezavantajları: Ultrasona göre daha pahalıdır, daha az bulunur, klostrofobi ve morbid obezitesi olan hastalar için uygun değildir. Sonuçların değerlendirilmesinde deneyim ve eğitime ihtiyacı vardır. Planlar önceden tanımlandığından, gerekli düzlemler esnek olmayan bir şekilde sağlanır; bu yöntemin tanısallık doğruluğunu potansiyel olarak bozabilecek bir dezavantajdır. İnfertil hastalarda, tubal patensin değerlendirilmesinde kullanılamaz.

1.2.4.4. Histeroskopi

Bu görüntüleme yöntemi özellikle vajen, serviks, uterin kavite ve tubal ostiumların değerlendirilmesi günümüzde tercih edilen bir tekniktir. Histeroskopi, serviksten uterusu sert veya esnek bir histeroskop ile geçildikten sonra mediumun yarattığı distansiyonla endometriyal kavitenin tam olarak görüntülediği bir yöntemdir. Bir tanı yöntemi olsa da gerektiği zamanda tedavi amacıyla da kullanılabilmesi önemli bir üstünlüğüdür.

Histeroskopi ilk kez 1869 yılında, Pantaleoni tarafından postmenopozal kanama ile başvuran 60 yaşındaki endometriyal polip ön tanılı bir hastaya tanı ve tedavi amacıyla uygulanmıştır (104). 1925'te ilk defa distansiyon medyası karbondioksit kullanılarak histeroskopi uygulanmıştır. 1980'lerde distansiyon medyumlarının, enerji modelitelerinin ve ameliyat tekniklerinin gelişmesiyle daha küçük optikler ile ofiste yapılabilen bir

uygulama hâline gelmiştir. Günümüzde bipolar enerjinin, çeşitli ekipmanların, güvenli ve etkili distansiyon mediumlarının, daha küçük optiklerin gelişmesiyle histeroskopi rahim içi patolojinin tedavisinde tercih edilen tekniktir. Anormal uterin kanama, infertilite, rest plasenta, inkomplet abortus ve uterin kavite içi yabancı cisimler tanı ve tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır.

Avantajları: Minimal invazivdir. Virgo hastalarda vajen ve/veya serviksin minimal invaziv olarak değerlendirilmesini sağlar. Uterin kavite içi patolojilerde altın standart görüntüleme yöntemidir.

Dezavantajları: Kompleks bir organizasyon gerektirir. Uterusun dış kontürü ve uterus duvarı hakkında bilgi vermez. Septum ile bikornuat ayırıcı tanısında kullanılamaz. Etkin uygulanabilmesi için tecrübe ve eğitime ihtiyaç vardır.

Uterus perforasyonu, sıvı yüklenmesi, emboli işlemin istenmeyen komplikasyonlarıdır.

1.2.4.5. Histerosalpingografi (HSG)

Histerosalpingografi (HSG), infertilite araştırmasında yaygın olarak uygulanan bir görüntüleme yöntemidir. Pelvik adezyonların teşhisinde duyarlılığı düşük olsa da uterin kavitenin ve tubaların değerlendirilmesinde etkin bir yoldur. HSG'de konjenital uterin anomaliler, polipler, leiomyomlar, uterin sineşi ve adenomyozis gibi uterin anomaliler ve tubal oklüzyon, salpingitis isthmica nodosum, hidrosalpinks ve peritubal adezyonlar gibi tubal anomaliler tespit edilebilir. En sık ağrı ve enfeksiyon olsa da nadir olarak uterin perforasyon, yağ embolisi gibi ciddi komplikasyonlara neden olabileceği unutulmamalıdır. HSG değerlendirilmesi, teknik bilgisi olan deneyimli hekimler tarafından yapılmalıdır.

1.3. Histerosalpingografi (HSG)

Histerosalpingografi, serviksten radyo-opak bir medium enjekte edildikten sonra uterin kavite ve fallop tüplerinin radyografik değerlendirmesidir. Düzgün uygulanmış bir histerosalpingogram (HSG), uterin kavitenin konturu ve servikal kanalın genişliği hakkında fikir verecek, tubaların istmus ve ampuller kısımlarını görüntüleyecek ve abdominal boşluğa dökülme derecesini değerlendirecektir.

1.3.1. Histerosalpingografi Tarihçesi

1914 yılında Rubin-Gary, radyoopak madde olarak gümüş tuzu kullanarak uterin kavite ve tubaları görüntülemiştir (105). 1925 yılında ilk defa kontrast madde olarak yağlı iyot solüsyonu olan Lipiodol kullanılmaya başlanmıştır ve 1960'lı yıllara kadar yaygın olarak kullanılmıştır (105, 106). Yağ içeren kontrast madde kullanımına bağlı yağ emboli riski ve kontrasta bağlı granülasyonun meydana gelmesi, araştırmacıları başka bir radyoopak madde araştırmaya itmiştir ve suda eriyen kontrast maddeler geliştirilmiştir ki günümüzde de hâlen organik iyot içeren, suda eriyebilen kontrast maddeler kullanılmaktadır.

1.3.2. Histerosalpingografinin Endikasyonları/ Kontraendikasyonları

HSG, en yaygın olarak infertilitenin araştırılmasında kullanılmaktadır. Yeni görüntüleme yöntemlerinin gelişmesine rağmen, fallop tüplerini görüntülemek için hâlâ en iyi prosedürlerden biridir. Uterin kavitenin verdiği imajlarla konjenital veya edinsel müllerian anomaliler, uterin sineşiler için tercih edilen yöntemlerdendir. Tuba operasyonlarının sonuçlarının değerlendirilmesinde ve uterin cerrahi sonrası değerlendirmede de kullanılabilir.

Bu prosedürün ana kontrendikasyonu olası hamileliktir. Bu kontrendikasyon, işlem ovulasyondan önce siklusun 7 ila 10. günü arasında

gerçekleştirilerek önlenabilir. Diğer kontraendikasyonları ise; aktif pelvik enfeksiyon (endometrit, salpenjit gibi yaygın pelvik enfeksiyon), tanı konulmamış aktif anormal uterin kanama, kontrast madde alerjisi, şiddetli renal veya kardiyak hastalıktır.

1.3.3. Histerosalpingografi Tekniği

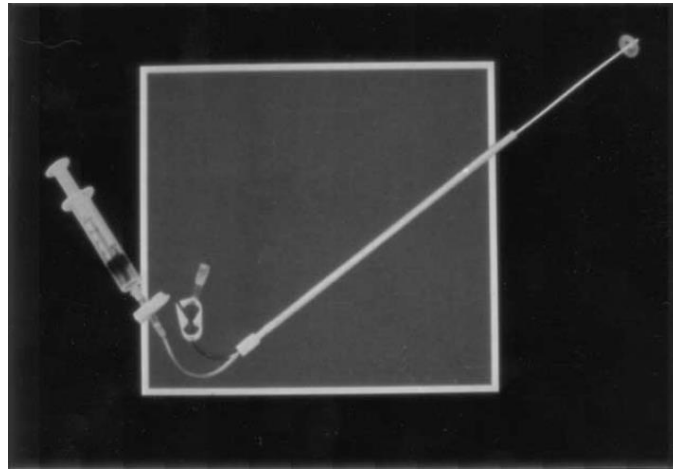
1.3.3.1. Hasta Hazırlanması

İşlem, menstrüel kanamanın kesilmesini takiben siklusun ilk yarısında yapılır. Çünkü proliferatif fazda endometriyum incedir ve daha iyi görüntü elde edilir. Hatta siklusun sekretuar fazında, kalınlaşmış endometriyum venöz intravazasyon riskini artırdığı için de bu fazdan kaçınılmalıdır. HSG işlemi sırasında, genellikle sedasyona ihtiyaç duyulmaz. 2015 yılında yayınlanan bir Cochrane analizine göre, işlem öncesi veya işlem esnasında uygulanan lokal veya sistemik analjeziklerin yararı net olarak gösterilememiştir (107). Ancak işlemden 1 saat önce ağrıyı hafifletmek için hastaya oral 600 mg ibuprofen alması tavsiye edilebilir. Kateterizasyon tekniği için hasta, litotomi pozisyonunda floroskopi makinesine yerleştirilir.

1.3.3.2. Kateterizasyon Tekniği

Dış genital bölge antiseptik solüsyon ile temizlendikten sonra vajene steril spekulum yerleştirilir. Ardından serviks lokalize edilir ve iyot solüsyonu ile temizlenir. Daha sonra uterin serviks bir (saat 12 hizasından) veya iki (saat 9 ve 3 hizalarından) cerrahi forseps ile tutulur ve bir derece çekme egzersizi yaparak uterus düzleştirilir. Ardından serviksin eksternal osu kateterize edilir. Kateterizasyon için farklı şekillerde kanül kullanılabilir (Resim-7). Kontrast maddenin sızmasını engellemek için eksternal ucuna kauçuk yerleştirilmiş bir metal kanül veya eksternal ucuna plastik balon yerleştirilmiş plastik bir katater kullanılabilir. Plastik katater uterin kaviteye yerleştirildikten sonra kontrast kaçağını engellemek için balon 1,5 mL hava ile

şişirilir. Her iki kataterde de salpingografin olduğu uçta kontrast maddeli bir enjektör bulunur. Katater seçerken klinisyen kendini rahat hissettiği, hastaya en az rahatsızlık veren ve kontrast maddenin sızmasını önleyen katateri kullanmalıdır. Kanül veya kateter servikal kanaldan yerleştirilmeden önce, havayı dışarı atmak ve hava kabarcıklarını en aza indirmek için kanül kontrast maddeden geçirilebilir. Steril spekulum, eksternal uterin serviks ostiumunun kateterizasyonundan sonra ve kontrast madde verilmeden önce çıkarılır.



Resim-7: Ucunda balon bulunan histerosalpingogram kateteri (66).

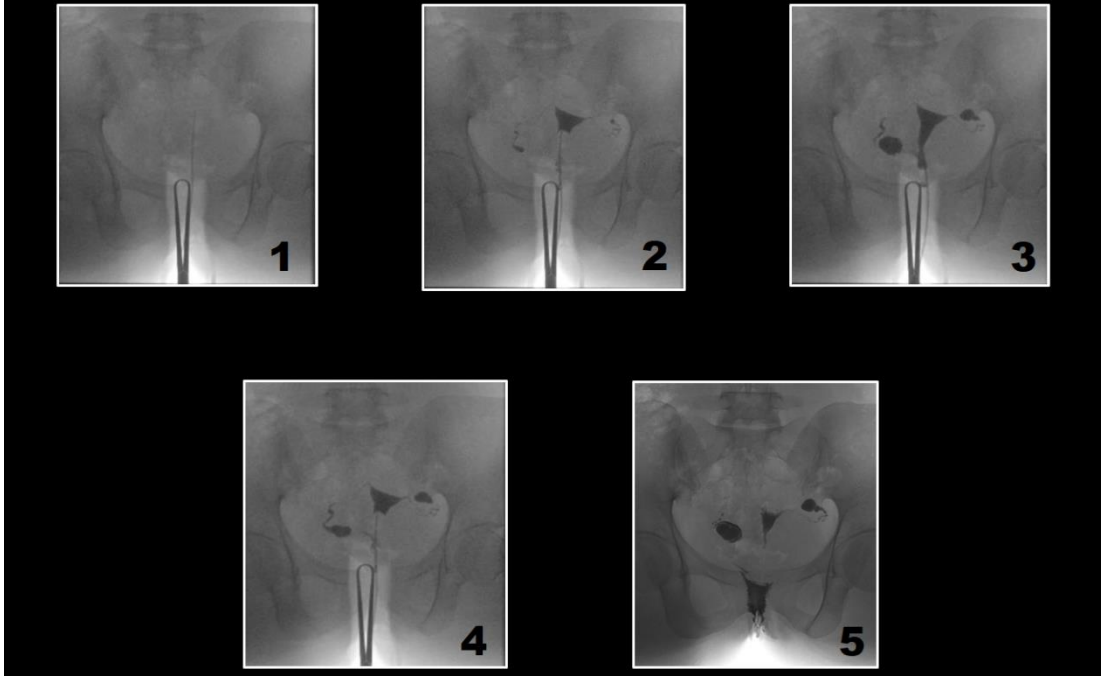
1.3.3.3. Kontrast Medium

Prosedür tanımlandığından beri HSG'de farklı kontrast maddeler kullanılmıştır. Geçmişte, yağda çözünen kontrast maddeler esas olarak kullanılmıştır. Güncel olarak yağda çözünen kontrast maddeler kullanılsa da daha sık olarak iyotlu suda çözünen kontrast mediumları tercih edilmektedir. Günümüzde hâlâ tartışmalı olmakla beraber daha az kıvamlı, suda eriyen kontrast maddeler yağda eriyenlere göre pelviste daha iyi dağıldığını; bunun da adezyonları daha iyi saptanmasına imkânı verdiğini savunan çalışmalar vardır (108). Öte yandan suda çözünen kontrast madde kullanımına kıyasla, yağda çözünen kontrast madde kullanımı sonrasında özellikle çekim sonrası ilk altı ay içinde olmak üzere daha yüksek canlı gebelik oranları bildiren

çalışmalar vardır (109, 110). Bilindiği gibi yağda çözünen kontrast maddelerin yağ emboli riski ve kontrasta bağlı granülasyon dokusu oluşma riski vardır. Dolayısıyla suda çözünen kontrast savunucuları, yağda çözünen kontrastlar hakkında büyük güvenlik endişesinden söz etmektedirler. HSG sonrası pelvik inflamatuvar hastalık riski, kullanılan kontrast mediumdan bağımsız olarak düşüktür (%0,2 ila %0,3) (111). Özetle; HSG prosedüründe, her kontrast mediumun kendi içinde riskleri ve faydaları vardır. Seçim yaparken risk ve faydalar göz önüne alınarak, seçim bireyselleştirilebilir.

1.3.3.4. Radyolojik Görüntüleme

Kontrast madde uterin kaviteye uygulanmadan önce pelvisin konvansiyonel bir radyografisi gereklidir. Prosedür 20-30 saniyelik çekim aralıkları ile floroskopik kontrol altında uygulanır, böylece uterin kavitenin kontrast madde ile doldurulması sırasında ardından fallop tüplerinin doldurulması sırasında röntgen çekilir. Son olarak, radyografik olarak periton boşluğunda kontrast madde varlığı kontrol edilir. Çekim sırasında, uterus mutlaka traksiyona alınmalıdır. Bu, görüntünün etkin değerlendirilmesindeki en etkili faktörlerden biridir. Genel olarak HSG çekimi sırasında hastalar bir raddan (1 rad=10 mGy) daha az radyasyona maruz kalmaktadır. 29 kadın ile yapılan bir çalışmada, HSG sırasında vajinal dozimetre ile tespit edilen radyasyon 75-500 milirad (0.75-5 mGr) olarak izlenmiştir (112).



Resim-8: Histerosalpingografi görüntüleme basamakları: Opak mediumun yayılması.

1. Pelvisin konvansiyonel radyografisi / 2. Uterin kavitenin kontrast medium ile doldurulması / 3. Uterusun traksiyonu ile tüm uterusun görüntülenmesi / 4. Tuba uterinadan kontrast medium geçişi / 5. Periton boşluğunda kontrast madde izlenmesi

1.3.3.5. Histerosalpingografide Normal Bulgular

Normal bir uterin kavite ters üçgen görünümüne sahiptir ve üçgenin tepe noktası yaklaşık 3,7 cm genişliğindeki isthmus bölgesidir. Apeks aşağıdadır ve yaklaşık 2,5 cm'lik internal servikal os ile bağlantılıdır. Üçgenin tabanını uterus fundusu oluşturur ve bu tabanda iki lateral horndan başlayan tubalar izlenir. Fallop tüpleri üç bölüme ayrılır: isthmus (uterus ile ilişkili, genellikle gözlenmez), ampulla (ortada, en uzun ve en geniş segment) ve fimbrial uç (distal uç). Fimbrial, uçtan kontrast madde periton boşluğuna dağılır ve yayılır. Periton boşluğunda kalan kontrast madde, uygulamadan 3 saat sonraya kadar gözlenebilir.

1.3.4. Histerosalpingografiye Bağlı Komplikasyonlar

HSG'nin en yaygın iki komplikasyonu ağrı ve enfeksiyondur.

Ağrı: Kontrast medium yavaşça enjekte edilerek ve izosmolar kontrast maddeler kullanılarak ağrı en aza indirilebilir.

Vazovagal reaksiyon: Serviksin manipölasyonu veya servikal kanalda balonunun şişirilmesiyle olası bir reaksiyon olarak izlenir.

Uterin perforasyon ve tubanın rüptürü: Oldukça nadirdir.

Kontrast mediumun venöz veya lenfatik intravazasyonu: Su bazlı bir kontrast mediumun intravazasyonunun hasta üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi yoktur, ancak görüntünün yorumlanmasını zorlaştırabilir.

Kontrast mediuma bağlı alerjik reaksiyon: Nadir bir komplikasyondur ancak oluşması dramatik sonuçlar doğurabilir.

Sonuç olarak; HSG, infertilite araştırılmasında ön plana çıkan görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir. Pelvik adezyonların teşhisinde duyarlılığı düşük olsa da uterus kavitenin ve tubaların değerlendirilmesinde etkin bir yoldur. Yanlış yorumlamalardan ve prosedürlerden kaçınmak için öncelikle iyi bir teknik kullanılarak çekim yapılmalı, ardından anatomi iyi gözlenmeli ve deneyimli hekimler tarafından değerlendirilmelidir.

MATERYAL-METOT

2.1. Çalışmanın Tasarımı

Bu çalışma, Ocak 2011 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi'nde İn Vitro Fertilizasyon (IVF) / İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) uygulanan ve tek Embriyo Transferi (ET) yapılan subfertil çiftlerde histerosalpingografideki (HSG) uterin kavitenin özellikleri ile tedavi sonuçlarının değerlendirildiği bir kohort çalışmadır.

2.2. Çalışma Popülasyonu

Ocak 2011 - Ocak 2020 tarihleri arasında, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi'nde uygulanan 6411 IVF/ICSI siklusu retrospektif olarak değerlendirildi. Bu retrospektif kohort, toplam 2131 hastaya uygulanan 4998 tek blastokist embriyo transfer siklusunu içermektedir.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- i. 40 yaş üzeri 18 yaş altı hastalar,
- ii. Birden fazla embriyo transferi yapılan hastalar,
- iii. Embriyo kalitesi: Gardner and Schoolcraft Blastokist morfoloji gradelemesine göre ekspansiyon grade 4 altında olanlar, İç hücre kitlesi (ICM) ve trofoektoderm grade B altında olanlar,
- iv. Beşinci gün blastokistden başka bir günde embriyo transferi yapılan hastalar,
- v. Daha önce uterin cerrahi öyküsü olan hastalar (myomektomi, polipektomi, septum rezeksiyonu),
- vi. Transfer siklusu takibinde myom ve endometrial polip tespit edilen hastalar,

- vii. Transfer günü endometrial kalınlığı 8 mm altında olan ve endometrial yapısı tip C den farklı olan hastalar,
- viii. Retrospektif olarak değerlendirildiğinde, kayıp verileri olan ya da HSG görüntüsüne ulaşamayan hastalar.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar telefonla aranarak sözlü olarak onamı alındı.

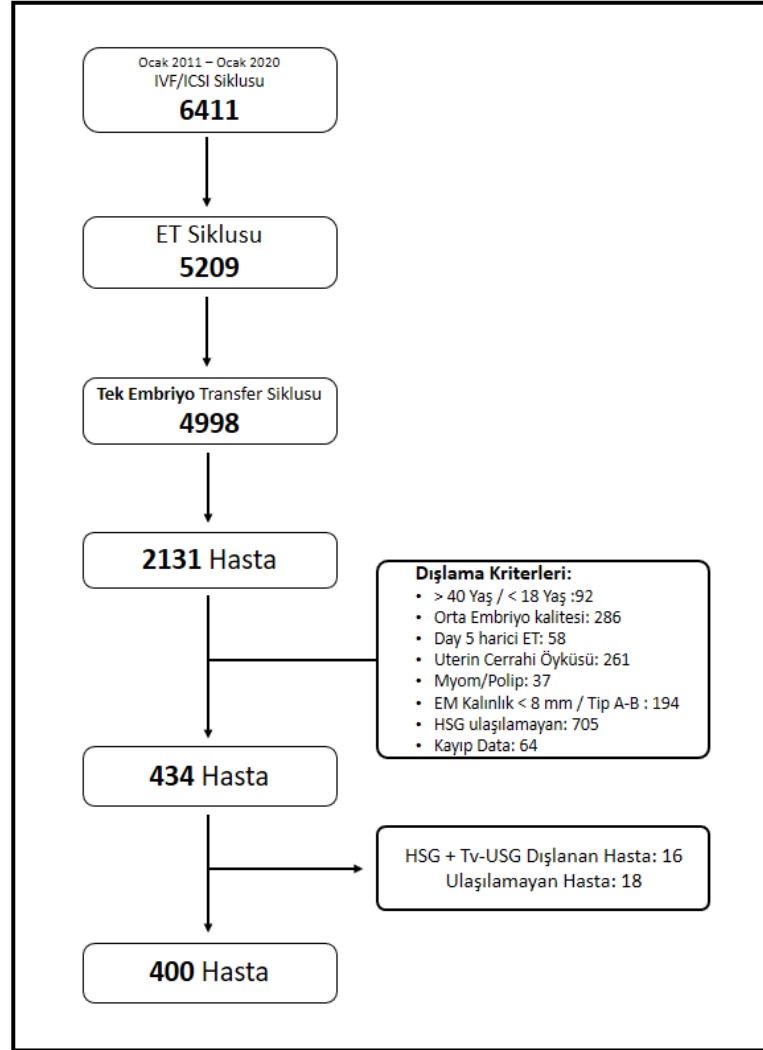
2.3. Etik Kurul Onay

Çalışmamızın protokolü Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 22 Ocak 2020 tarihinde onaylanmış olup kayıt numarası 2020-1/18'dir.

2.4. Çalışma Protokolü

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi elektronik kayıtları taranarak İn Vitro Fertilizasyon (IVF) / İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) uygulanan ve tek Embriyo Transferi (ET) yapılan 4998 hastanın kayıtlarına ulaşıldı. Dışlama kriterlerine göre, hastalar dışlanarak çalışma grubu hastaları oluşturuldu. Elektronik sistem ile çalışma grubundaki 434 hastanın HSG ve Tv-USG görüntülerine ulaşıldı. HSG ve Tv-USG birlikte değerlendirildiğinde uterus didelfis, bikornuat uterus, unikorn uterus, uterin hipoplazi izlenen 16 hasta çalışmadan dışlandı. Veri toplama basamaklarında, veri eksikliği olan 18 hasta çalışmadan dışlanarak toplamda 400 hasta ile çalışmaya başlandı. Bu çalışmadaki hastaların akışı Tablo-9 da sunulmuştur.

Tablo-9: Çalışma Hasta Akış Şeması



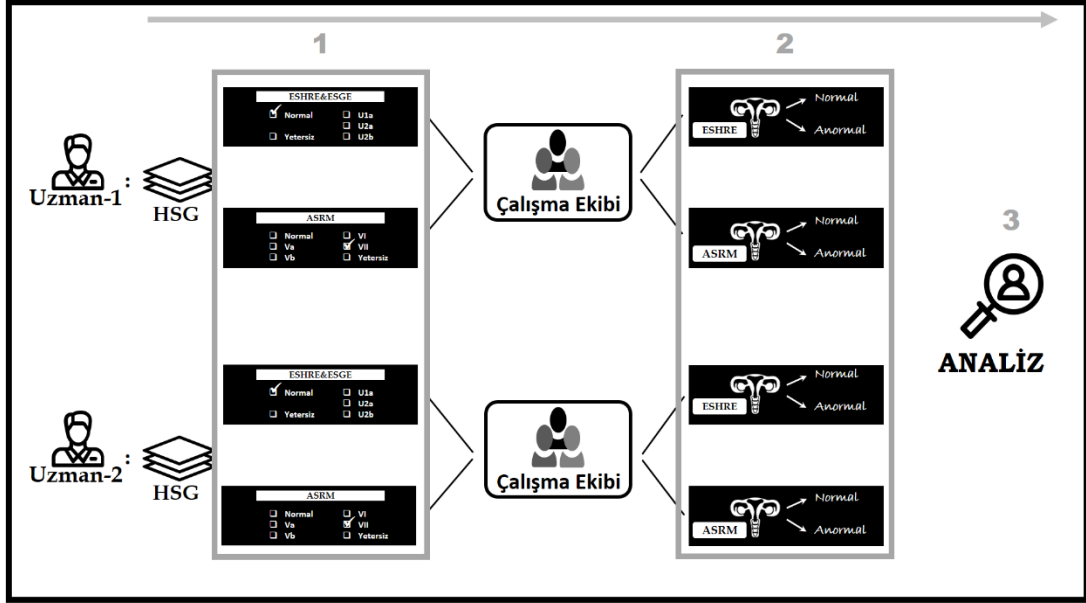
IVF/ICSI: In vitro fertilizasyon/ İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu **ET Siklusu:** Embriyo transfer siklusu **Orta Embriyo Kalitesi:** Gardner and Schoolcraft Blastokist morfoloji gradelemesine göre ekspansiyon grade 4 altında olanlar, İç hücre kistlesi (ICM) ve trofoektoderm grade B altında olanlar **Day 5 harici ET:** 5.gün blastokistden başka bir günde embriyo transferi yapılan hastalar **EM Kalınlık<8 mm /Tip A-B:** Transfer günü endometrial kalınlığı 8 mm altında olan ve endometrial yapısı tip C den farklı olan hastalar **HSG + Tv-USG Dışlanan Hasta:** HSG ve Tv-USG birlikte değerlendirildiğinde uterus didelfis, bikornuat uterus, unikorn uterus, uterin hipoplazi izlenen hastalar

Toplam 400 hastanın HSG görüntüleri kayıt altına alındı, her hasta için numaralandırıldı ve dosyalandı. Hastaların görüntülemelerinin numaralandırılması ve dosyalanması araştırmaya kör bağımsız bir kişi tarafından yapıldı. Çalışma için ESHRE/ESGE ve ASRM (2016) uterin anomali sınıflamalarını içeren ancak çalışmanın dışlama kriteri olan uterus didelfis, bikornuat uterus, unikorn uterus, uterin hipoplazi çıkarıldığı iki ayrı

çizelge hazırlandı. Kayıtlı HSG görüntüleri, araştırmaya kör ve birbirine kör olan iki kıdemli Üreme Endokrinolojisi İnfertilitesi & Üreme Cerrahisi uzmanına e-posta yoluyla gönderildi. Uzmanlardan kayıtlı HSG'de sadece uterusu analiz etmeleri ve analiz ederken her görüntü numarası için ESHRE/ESGE ve ASRM (2016) sınıflanmasına göre hazırlanan iki ayrı çizelgeye, uygun olduğunu düşündüğü görüntüyü işaretlemesi istendi. Eğer kayıtlı HSG, değerlendirme için yetersiz görüldüyse de boş kutucuğu işaretlemeleri istendi.

Hastaların klinik özellikleri (demografik veriler, stimülasyon özellikleri, embriyo transfer tipi ve özellikleri) medikal dosyalardan elde edildi. HSG görüntülemenin kayıt zamanı, sıfır zamanı olarak kabul edildi. Hastaların stimülasyon özellikleri ve embriyo transfer siklusları seçilirken, eğer hastaya HSG görüntüleme sonrası IVF/ICSI uygulanmışsa hemen sonrası uygulanan siklus verileri ve o sıklusa ait ilk embriyo transfer verileri; eğer hastaya HSG görüntüleme sonrası IVF/ICSI uygulanmadıysa embriyo transfer siklusundaki transfer edilen embriyonun siklus özellikleri kayıt edildi. Hastaların obstetrik özellikleri (biyokimyasal gebelik, klinik gebelik, canlı doğum, preterm doğum, obstetrik komplikasyonlar) öncelikle medikal dosyalar taranarak, dosyada verisi bulunmayan veya eksik verisi bulunan hastalar telefonla çağırıldığı kontrol vizitinde hekim raporlarınının incelenmesiyle elde edildi. Uterin kaviteleri iki uzman tarafından ESHRE/ESGE ve ASRM (2016) sınıflamalarına göre ayrı ayrı analiz edilen hastalar, sonrasında çalışma grubu tarafından ESHRE/ESGE ve ASRM Sınıflamasına göre ayrı ayrı normal uterin kaviteye sahip olan kadınlar ve anormal uterin kaviteye sahip olan kadınlar olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı. (Tablo-10)

Tablo-10: Çalışma protokol şeması



1.Uterin kavitelelerin iki uzman tarafından ESHRE/ESGE ve ASRM (2016) sınıflamalarına göre ayrı ayrı analiz edilmesi 2.Uzmanlar tarafından analiz edilen görüntülerin çalışma grubu tarafından ESHRE/ESGE ve ASRM Sınıflamasına göre normal ve anormal uterin kaviteye sahip olan kadınlar olmak üzere iki ayrı gruba ayrılması 3.İstatistiksel analizin yapılması

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara ET sonrası 14. günde serum β -hCG bakılarak hastalar biyokimyasal gebelik açısından değerlendirilmişti. Serum β -hCG düzeyi 50 mIU/mL ve üzerinde olan hastalar iki gün sonra β -hCG düzeyindeki artış değerlendirilmek üzere çağırılmışti. Serum β -hCG düzeyi 2000 mIU/mL ve üzerinde olan hastalar Tv-USG ile değerlendirilmiş, gestasyonel kesenin uterin kavite içerisinde olduğu doğrulanmışti. İntrauterin gestasyonel kesesi mevcut olan hastalar sonrasında klinik gebelik, canlı doğum ve obstetrik komplikasyonlar açısından değerlendirilmişti. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara rutin olarak fresh embriyo transferi sonrası 8.haftaya kadar, frozen embriyo transferi sonrası 12 haftaya kadar luteal faz desteği amacıyla progesteron uygulanmışti. Hastaların gebelik sürecinde antenatal bakımları Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 önerileri ile uyumlu idi (113).

2.5. Tanımlar

Subfertilite, en az 1 yıl gebelik istemine rağmen gebelik elde edememe olarak tanımlandı (114). İyi kalite embriyo, Gardner and Schoolcraft Blastokist morfoloji gradelemesine göre ekspansiyon grade ≥ 4 , İç hücre kitlesi (ICM) ve trofoektoderm grade A veya B ; Blastocyst Quality Scoring (BQS) Skoru ≥ 24 olarak tanımlandı (115).

Biyokimyasal gebelik, serum β -hCG pozitif gebelik; klinik gebelik, fark edilebilir bir kalp atışı olan en az bir fetüsün ultrasonografik görselleştirilmesiyle teşhis edilen gebelik; canlı doğum, herhangi bir canlı bebeğin ≥ 28 . gebelik haftasında doğması olarak tanımlandı. Ektopik gebelik; USG, cerrahi vizualizasyon veya histopatoloji ile tanı konan uterin kavite dışı bir gebelik olarak tanımlandı (114). Preterm doğum, 37 tam gebelik haftasından önceki doğum ve fetal malprezentasyon, fetusun termde sefalik olmayan prezentasyonu olarak tanımlandı (116). Tanı öncesi tüm gebelikler obstetrik öykü olarak kabul edildi.

2.6. Sonuç Ölçütleri

Bu çalışmanın birincil sonuç ölçütü, 28. gebelik haftası veya sonrası yaşayan bir çocuğun doğumu olarak tanımlanan canlı doğumdur. İkincil sonuçlar biyokimyasal gebelik, klinik gebelik, preterm doğum ve fetal malprezentasyondur.

2.7. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi.

ESHRE ve ASRM sınıflamalarına göre uzmanlar arasındaki uyum Cohen's Kappa testi ile incelendi.

Hem ESHRE hem de ASRM sınıflamalarına göre nicel olan veriler normal dağılıma uymadığı için parametrik olmayan yöntemlerden Mann

Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise kıkare testi kullanıldı. Nicel veriler ortanca (Q1-Q3) olarak sunulurken kategorik veriler de frekans ve yüzde olarak sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

BULGULAR

Çalışma Ocak 2011 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi'nde İn Vitro Fertilizasyon (IVF) - Embriyo Transferi (ET) yapılan ve transfer öncesi histerosalpingografi (HSG) görüntüleri mevcut olan 400 hasta ile sonuçlandı.

3.1. Uzmanlar Arası Uyum

ESHRE & ESGE Sınıflaması:

Çalışmaya kör iki Üreme Endokrinolojisi İnfertilitesi&Üreme Cerrahisi uzmanı ESHRE&ESGE sınıflamasına göre 400 olgunun histerosalpingografi görüntüsünü değerlendirdiğinde, her iki uzmanın bu sınıflamada normal olarak değerlendirdiği 286 hasta mevcut idi. Uzmanların ESHRE&ESGE'ye göre uterin anomali sınıflaması Tablo-11'de özetlenmiştir.

Tablo-11: Uzmanların ESHRE&ESGE'ye göre anomali sınıflaması

		Uzman-2					
		Normal	U1a	U2a	U2b	Yetersiz	Toplam
Uzman-1	Normal	286	3	14	0	6	309
	U1a	9	28	1	0	0	38
	U2a	3	0	12	0	0	15
	U2b	0	0	4	1	0	5
	Yetersiz	11	0	3	0	19	33
	Toplam	309	31	34	1	25	400

*n

Uzmanların ESHRE&ESGE sınıflamasına göre analiz sonuçları, çalışma ekibi tarafından normal/anormal uterus şeklinde yeniden gruplandırıldı. Veriler Tablo-12'de özetlenmiştir.

Tablo-12: ESHRE&ESGE Sınıflamasına göre Normal/Anormal uterus

		Uzman-2		
		Normal	Anormal	Toplam
Uzman-1	Normal	286	17	303
	Anormal	12	46	58
	Toplam	298	63	361

*n

İki uzmanın ESHRE&ESGE sınıflamasına göre yaptığı değerlendirmeler arasındaki uyumu belirlemek için Cohen's Kappa testi uygulandı. Yapılan değerlendirmede Kappa değeri 0,652 olarak elde edilmiştir ($p < 0,001$). Buna göre ESHRE sınıflamasına göre, uzmanlar arasındaki uyumun önemli düzeyde olduğu söylenebilir. ESHRE sınıflandırma sonuçları, normal/anormal uterus olarak iki guruba ayrıldığında uzmanlar arasındaki uyum için kapa değeri 0,716 olmaktadır.

ASRM Sınıflaması:

İki Üreme Endokrinolojisi uzmanının ASRM sınıflamasına göre yaptığı değerlendirmede, her iki uzman tarafından normal olarak değerlendirilen 223 olgu mevcuttur. Uzmanların ASRM'ye göre uterin anomali sınıflaması Tablo-13'te özetlenmiştir.

Tablo-13: Uzmanların ASRM'ye göre anomali sınıflaması

		Uzman-2						Toplam
		Normal	Va	Vb	VI	VII	Yetersiz	
Uzman-1	Normal	223	2	0	22	3	5	255
	Va	0	7	0	1	0	0	8
	Vb	0	4	1	0	0	0	5
	VI	8	12	0	36	0	1	57
	VII	8	2	0	3	29	0	42
	Yetersiz	9	3	0	2	0	19	33
	Toplam	248	30	1	64	32	25	400

*n

Uzmanların ASRM sınıflaması, analiz sonuçları normal/anormal uterus olarak iki gruba ayırıldığındaki veriler Tablo-14'te özetlenmiştir.

Tablo-14: ASRM Sınıflamasına göre Normal/Anormal uterus

		Uzman-2		
		Normal	Anormal	Toplam
Uzman-1	Normal	223	27	250
	Anormal	16	95	111
	Toplam	239	122	361

*n

Uzmanların ASRM sınıflamasına göre yaptığı değerlendirmeler arasındaki uyum için Kappa değeri 0,625'tir ($p < 0,001$). Bu, ASRM sınıflamasına göre uzmanlar arasındaki uyumun önemli düzeyde olduğunu gösterir. ASRM sınıflaması sonuçlarını normal/anormal uterus olarak iki guruba ayırdığımızda, gözlemciler arası uyumun kappa değeri 0,728 olmaktadır.

Her iki sınıflama sisteminde de uzmanlar arasındaki uyumun önemli düzeyde tespit edilmesi nedeniyle, temel karakteristik özellikler ve in vitro fertilization (IVF) Sonuçları uzman-1'in analiz sonuçlarına göre verilmiştir.

3.2. Temel Karakteristik Özellikler

Her iki sınıflamaya göre hastaların yaş ortalaması, VKİ, infertilite süresi, AMH, menstrual siklusun üçüncü günü serum FSH, LH, estradiol seviyesi ve antral folikül sayısı, siklusun 21. günü serum progesteron seviyeleri ile ilgili demografik özellikler Tablo-15'te verilmiştir.

Tablo-15: ESHRE&ESGE ve ASRM sınıflamalarına göre demografik özelliklerin karşılaştırılması.

	ESHRE			ASRM		
	Normal (n=309)	Anormal (n=58)	P*	Normal (n=255)	Anormal (n=112)	P*
Yaş	31 (27 - 36)	33,5 (29 - 36)	0,031	31 (27 - 35)	32 (28 - 36,8)	0,036
VKİ	25,4 (22,2 - 29)	25,2 (22,2 - 28,6)	0,687	25,4 (22,2 - 29)	25,1 (22 - 29,4)	0,841
İnfertilite süresi	3 (2 - 5)	4 (2 - 6)	0,093	3 (2 - 5)	3 (2 - 5)	0,383
AMH	1,6 (0,8 - 3,3)	1,5 (0,5 - 3,2)	0,527	1,6 (0,8 - 3,4)	1,6 (0,6 - 3,2)	0,635
FSH	5,7 (4,6 - 7,3)	6 (4,8 - 8)	0,271	5,6 (4,6 - 7,2)	6,1 (4,8 - 7,8)	0,131
LH	3,9 (2,7 - 5,4)	4 (2,8 - 5,5)	0,983	3,9 (2,7 - 5,3)	4,1 (2,8 - 5,6)	0,505
Estradiol	39 (28 - 51)	42,5 (30 - 52)	0,366	39 (28 - 52)	40 (29,3 - 50,3)	0,635
Progesteron	8,1 (2,2 - 11,7)	8,9 (3,3 - 15)	0,168	8,1 (2,6 - 11,7)	8,2 (2,1 - 12,6)	0,830
AFC	9 (6 - 13)	9 (5,8 - 13)	0,849	9 (6 - 13)	9 (5 - 13)	0,760

*Mann Whitney U testi, median (Q1-Q3)

VKİ: Vücut Kitle İndeksi AMH: Antimüllerian Hormon FSH: Folikül Stimulan Hormon LH: Luteinizan Hormon AFC: Antral Folikül Sayısı

Her iki sınıflama sistemine göre de yaş median değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir ($p=0,031$) / ($p=0,036$). ESHRE sınıflamasında normal uterusu sahip kadınlarda yaşın median değeri 31 iken anormal uterusu olanlarda 33,5'tir. ASRM sınıflamasında ise normal uteruslu olguların yaş median değeri 31 iken anormal olanlarda median 32 olarak izlenmiştir. Her iki sınıflama sisteminde de yaş haricinde diğer demografik özelliklerde gruplar arasında farklılık izlenmemiştir.

ESHRE ve ASRM sınıflamalarına göre grupların IVF öyküsü, canlı doğum öyküsü, infertilite tipi ve etyolojisi karşılaştırması Tablo-16'da verilmiştir.

Tablo-16: ESHRE&ESGE ve ASRM sınıflamalarına göre önceki IVF öyküsü, önceki canlı doğum öyküsü, infertilite etyolojisi ve infertilite tipi karşılaştırılması.

	ESHRE			ASRM		
	Normal (n=309)	Anormal (n=58)	P*	Normal (n=255)	Anormal (n=112)	P*
Önceki IVF	170 (55,2)	36 (61)	0,409	137 (53,9)	69 (61,1)	0,204
Önceki Canlı Doğum	24 (7,8)	3 (5,1)	0,594	21 (8,3)	6 (5,3)	0,432
İnfertilite Tipi						
Primer	217 (70,5)	40 (67,8)	0,800	181 (71,3)	76 (67,3)	0,440
Sekonder	91 (29,5)	19 (32,2)		73 (28,7)	37 (32,7)	
İnfertilite etyolojisi						
Açıklanamayan	59 (19,1)	9 (15,5)	0,957	53 (20,8)	15 (13,4)	0,420
DOR	115 (37,2)	22 (37,9)		92 (36,1)	45 (40,2)	
Anovulasyon	20 (6,5)	5 (8,6)		17 (6,7)	8 (7,1)	
Tubal Faktör	22 (7,1)	3 (5,2)		19 (7,5)	6 (5,4)	
Male Faktör	55 (17,8)	11 (19)		41 (16,1)	25 (22,3)	
Male&Female Faktör	38 (12,3)	8 (13,8)		33 (12,9)	13 (11,6)	

*Kikare testi, n(%)

IVF: İn Vitro Fertilizasyon DOR: Düşük Over Rezervi

ESHRE sınıflamasına göre normal uterusu olan olguların %55,2'sine öncesinde IVF uygulanmış iken, anormal uterusu olanların %61 ine öncesinde IVF uygulanmıştır ve gruplar arasında istatistiksel fark yoktur ($p=0,409$). ASRM sınıflamasına göre ise normal uterus grubunun IVF öyküsü %53,9 iken anormal uterus grubunda IVF öyküsü oranı %61,1 dir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,204$). Benzer şekilde infertilite etyolojisi ve infertilite tipi her iki sınıflamaya göre de gruplar arasında farklılık göstermemektedir.

ESHRE ve ASRM sınıflamalarında grupların stimülasyon özellikleri Tablo-17 de gösterilmiştir.

Tablo-17: ESHRE&ESGE ve ASRM Sınıflamalarına göre grupların stimülasyon özellikleri

	ESHRE			ASRM		
	Normal (n=309)	Anormal (n=58)	P*	Normal (n=255)	Anormal (n=112)	P*
Stimülasyon Protokolü						
Antagonist	237 (76,7)	41 (70,7)		194 (76,1)	84 (75)	
Long	11 (3,6)	0 (0)	0,111	10 (3,9)	1 (0,9)	0,222
Microdose Flare Up	61 (19,7)	17 (29,3)		51 (20)	27 (24,1)	
Triger						
hCG Triger	279 (90,6)	55 (93,2)	0,627	232 (91,3)	102 (90,3)	0,893
Analog Triger	29 (9,4)	4 (6,8)		22 (8,7)	11 (9,7)	
Embriyo Transfer (ET)						
Frozen ET	193 (62,5)	42 (72,4)	0,193	166 (65,1)	69 (61,6)	0,521
Fresh ET	116 (37,5)	16 (27,6)		89 (34,9)	43 (38,4)	

*Kikare testi, n(%)

Her iki sınıflama sisteminde de grupların stimulasyon protokolleri arasında istatistiksel fark yoktur. Her iki sınıflama sisteminde de yaygın olarak kullanılan stimulasyon protokolünün antagonist protokol; trigerin hCG triger olduğu izlenmiştir. Benzer şekilde her iki sınıflama sisteminde stimulasyon özellikleri açısından gruplar arasında fark yoktur.

ESHRE ve ASRM sınıflamalarına göre gruplar arası embriyolojik karakteristik özelliklerin karşılaştırması Tablo-18'de verilmiştir.

Tablo-18: ESHRE&ESGE ve ASRM sınıflamalarına göre embriyolojik karakteristikler

	ESHRE			ASRM		
	Normal (n=309)	Anormal (n=58)	P*	Normal (n=255)	Anormal (n=112)	P*
Toplam Gn Dozu	3000 (2400 - 3787,5)	3037,5 (2456,3 - 3900)	0,771	3000 (2400 - 3750)	3187,5 (2493,8 - 3900)	0,771
Triger günü Folikül Sayısı	9 (5 - 14)	8 (4 - 14)	0,638	9 (5 - 14)	8 (4 - 14)	0,638
Toplam Oosit Sayısı	8 (4 - 14)	8 (3 - 13,5)	0,684	8 (4 - 14)	7,5 (3 - 13,8)	0,684
M2 Embriyo Sayısı	6 (3 - 10)	5,5 (2 - 10,3)	0,542	6 (3 - 10)	5 (3 - 11)	0,542
CD 5 Blast Sayısı	3 (1 - 4)	3 (1,8 - 4)	0,921	3 (2 - 4)	3 (1 - 4)	0,921
Geride Kalan Embriyo Sayısı	2 (0 - 3)	2 (0,8 - 3)	0,872	2 (1 - 3)	1 (0 - 3)	0,872
BQS Skoru	36 (27 - 45)	36 (30 - 45)	0,258	36 (30 - 45)	36 (30 - 45)	0,258
Transfer Edilen Siklus Günü	18 (17 - 19)	18 (17 - 19)	0,122	18 (17 - 19)	18 (17 - 19)	0,122

*Mann Whitney U testi, ortanca (Q1-Q3)

Toplam Gn Dozu: Toplam Gonadotropin Dozu CD 5 Blast Sayısı: 5.gün Blast Sayısı BQS: Blastocyst Quality Scoring

Her iki sınıflama sistemine göre de toplam gonadotropin dozunda, triger günü folikül sayısında, toplam oosit sayısında, M2 embriyo sayısında ve beşinci gün blastokist sayısında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemektedir. Her iki sınıflama sisteminde de transfer edilen embriyonun kalitesini değerlendiren BQS Skoru median değerleri tüm gruplarda 36'dır ve gruplara göre farklılık göstermemektedir.

3.3. In Vitro Fertilization (IVF) Sonuçları

ESHRE ve ASRM sınıflamalarına göre normal/anormal uterus gruplarının In Vitro Fertilization (IVF) sonuçlarının karşılaştırılması Tablo-19'da verilmiştir.

Tablo-19: ESHRE&ESGE ve ASRM Sınıflamasına göre In Vitro Fertilization (IVF) Sonuçları.

	ESHRE			ASRM		
	Normal (n=308)	Anormal (n=59)	P*	Normal (n=254)	Anormal (n=113)	P*
Biyokimyasal gebelik	114 (36,9)	23 (39,7)	0,802	97 (38)	40 (35,7)	0,672
Klinik gebelik	100 (32,4)	19 (32,8)	1,000	84 (32,9)	35 (31,2)	0,750
Ektopik gebelik	1 (0,3)	---	---	1 (0,4)	---	---
Canlı doğum	63 (20,4)	12 (20,7)	1,000	51 (20)	4 (21,4)	0,863
Preterm doğum	4 (1,3)	---	1,000	2 (0,8)	2 (1,8)	0,589

* Kikare testi, n(%)

ESHRE sınıflamasına göre, biyokimyasal gebelik oranı normal uterusu olan olgularda %36,9 iken anormal olanlarda %39,7'dir ve istatistiksel farklılık göstermemektedir (p=0,802). Klinik gebelik oranı normal uterus grubunda %32,4 iken anormal uterus grubunda %32,8'dir ve aralarında fark yoktur (p=1,000). Canlı doğum oranı normal uterus olgularında %20,4 iken anormal uterus olgularında %20,7'dir ve aralarında fark yoktur (p=1,000). ESHRE sınıflama sistemine göre normal uterus

grubunda ektopik gebelik oranı %0,3 ve preterm doğum oranı %1,3 iken anormal uterus grubunda ektopik gebelik ve preterm doğum tespit edilmemiştir.

ASRM sınıflamasına göre, biyokimyasal gebelik oranı uterusu normal olanlarda %38 olarak elde edilirken anormal olanlarda %35,7 olarak elde edilmiştir ve bu oranlar istatistiksel farklılık göstermemektedir ($p=0,672$). Klinik gebelik oranı normal uterusu olan olgularda %32,9 iken anormal uterus olgularında %31,2'dir ve aralarında istatistiksel fark yoktur ($p=0,750$). Canlı doğum oranı normal uterus grubunda %20 iken anormal uterus grubunda %21,4'tür ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,863$). Ektopik gebelik normal grupta bir hastada tespit edilirken anormal grupta tespit edilmemiştir.

ESHRE&ESGE Sınıflamasına göre grupların karşılaştırıldığı In Vitro Fertilization (IVF) sonuçları Tablo-20'de gösterilmiştir.

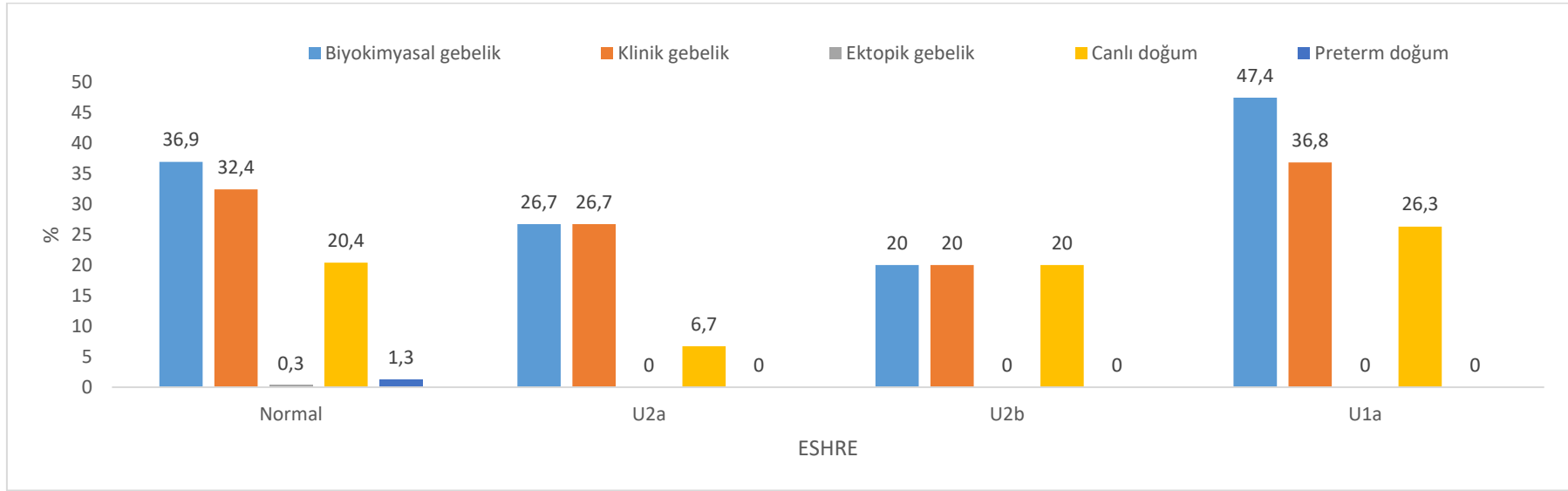
Tablo-20: ESHRE&ESGE Sınıflamasına göre In Vitro Fertilization (IVF) Sonuçları.

	Normal	U1a	U2a	U2b	P*
Biyokimyasal gebelik	114 (36,9)	18 (47,4)	4 (26,7)	1 (20)	0,387
Klinik gebelik	100 (32,4)	14 (36,8)	4 (26,7)	1 (20)	0,821
Ektopik gebelik	1 (0,3)	---	---	---	---
Canlı doğum	63 (20,4)	10 (26,3)	1 (6,7)	1 (20)	0,465
Preterm doğum	4 (1,3)	---	---	---	---

* Kikare testi, n(%)

ESHRE&ESGE sınıflamasına göre biyokimyasal gebelik oranı normal grupta %36.9, U1a grubunda %47.4, U2a grubunda %26.7, U2b grubunda da %20 olarak tespit edilmiştir ve biyokimyasal gebelik gruplara göre farklılık göstermemektedir ($p=0,387$). Klinik gebelik oranı normal

olanlarda %32.4, U1a olanlarda %36.8, U2a olanlarda %26.7, U2b olanlarda da %20 olarak tespit edilmiştir ve klinik gebelik oranı da ESHRE sınıflamasına göre gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p=0,821$). Normal uterus grubunda, sadece bir vakada ektopik gebelik gözlemlenmiştir. Canlı doğum oranı normal uterusu olan olgularda %20.4, U1a uterusu olanlarda %26.3, U2a uterusu olanlarda %6.7, U2b olanlarda da %20 olarak tespit edilmiştir ve canlı doğum oranı gruplar arasında istatistiksel farklılık göstermemektedir ($p=0,465$). Preterm doğum da sadece normal uterusu olan 4 olguda gözlemlenmiştir (Grafik-1).



Grafik-1: ESHRE&ESGE Sınıflamasına göre In Vitro Fertilization (IVF) Sonuç Grafiği.

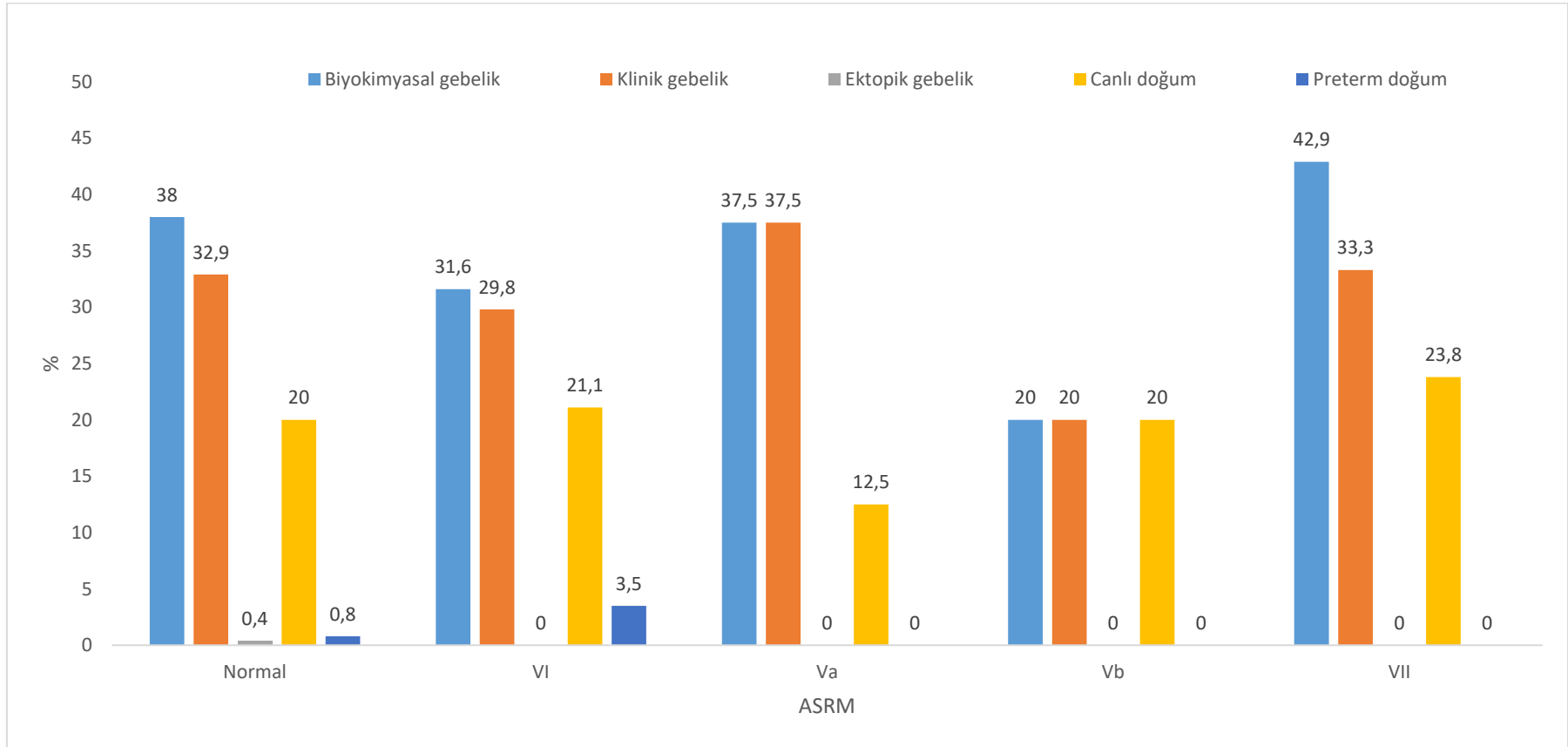
ASRM Sınıflamasına göre grupların karşılaştırıldığı in vitro fertilization (IVF) sonuçları Tablo-21'de verilmiştir.

Tablo-21: ASRM Sınıflamasına göre In Vitro Fertilization (IVF) Sonuçları.

	Normal	Va	Vb	VI	VII	P*
Biyokimyasal gebelik	97 (38)	3 (37,5)	1 (20)	18 (31,6)	18 (42,9)	0,726
Klinik gebelik	84 (32,9)	3 (37,5)	1 (20)	17 (29,8)	14 (33,3)	0,955
Ektopik gebelik	1 (0,4)	---	---	---	---	---
Canlı doğum	51 (20)	1 (12,5)	1 (20)	12 (21,1)	10 (23,8)	0,958
Preterm doğum	2 (0,8)	---	---	2 (3,5)	---	0,417

* Kikare testi, n(%)

ASRM sınıflamasına göre biyokimyasal gebelik oranı normal olanlarda %38, Va olanlarda %37.5, Vb olanlarda da %20, VI olanlarda %31.6 ve VII olanlarda da %42.9 olarak tespit edilmiştir. Biyokimyasal gebelik oranı gruplar arası farklılık göstermemektedir ($p=0,726$). Klinik gebelik oranı normal uterus olgularında %32.9, Va uteruslarda %37.5, Vb uteruslarda %20, VI uteruslarda %29.8, VII uteruslarda da %33,3 olarak tespit edilmiştir ve klinik gebelik oranlarında da gruplar arasında farklılık saptanmamıştır ($p=0,955$). Ektopik gebelik sadece normal olan grupta 1 vakada gözlemlenmiştir. Canlı doğum oranı normal uterus grubunda %20, Va uterus grubunda %12.5, Vb uterus grubunda %20, VI uterus grubunda %21.1 ve VII uterus grubunda %23,8 olarak tespit edilmiştir. ASRM sınıflamasına göre canlı doğum oranları arasında istatistiksel fark yoktur ($p=0,958$). Preterm doğum, normal uterus olguları ile VI uterus olgularında ikişer vaka olarak gözlemlenmiştir ve bu iki grup arasında fark yoktur ($p=0,417$) (Grafik-2).



Grafik-2: ASRM Sınıflamasına göre In Vitro Fertilization (IVF) Sonuç Grafiği.

TARTIŞMA

Bu çalışmayla, günümüz güncel literatür bilgisi ışığında implantasyon başarısını etkileyen faktörleri standardize ederek anormal uterin kavitenin in vitro fertilizasyon sonuçları üzerindeki etkisini araştırmayı hedefledik. Tüm sınıflamalardan bağımsız olarak uterin anomali sprekturumun majör tarafında yer alan uterin kavite patolojilerini dışladıktan sonra, çalışmaya kör iki kıdemli üreme endokrinolojisi infertilitesi&üreme cerrahisi uzmanı tarafından HSG görüntüleri ESHRE/ESGE ve ASRM (2016) sınıflamalarına göre ayrı ayrı yeniden değerlendirildi. Ardından verileri her iki sınıflama sistemine göre unikorn, didelfis ve bikornus gibi majör konjenital uterin anomalilerin dışlandığı, minör konjenital anomalilerin yer aldığı anormal uterus grubu ve normal uterus grubu olmak üzere iki sınıfa ayırdık. Sonuç olarak bu kohort çalışması unikorn, didelfis ve bikornus gibi majör konjenital uterin anomaliler dışlandıktan sonra, grup olarak konjenital uterin anomalilerin iyi kalite embriyo transferi sonrası klinik gebelik veya canlı doğum oranı üzerine etkisi olmadığını gösterdi. Ayrıca konjenital uterin anomaliler alt grup hâlinde incelendiğinde, arkuat uterus ve uterin septumun klinik gebelik veya canlı doğum oranı üzerine etkisinin olmadığı saptandı.

Uterin kavitede değişiklik yapan konjenital uterin anomalilerin, klinik gebelik ve canlı doğum üzerine etkisinin olmaması dikkat çekicidir. Venetis ve arkadaşlarının (45) yapmış olduğu bir sistematik derlemede; konjenital uterin anomalilerin varlığı, hem spontan gebelik grubunda hem de IVF gebelik grubunda klinik gebelik oranlarında azalmaya neden olsa da istatistiksel anlamlılık gösterilmemiştir. Ancak bu iki grup birleştirildiğinde istatistiksel anlama ulaşılmıştır. Bu meta-analizde konjenital uterin anomalisi olan kadınlarda, birinci ve ikinci trimester abort oranları normal uterusu olan kadınlara göre 1,68 kat daha yüksek bulunmuştur. İlk trimester abort, septat ve bikornuat uterus olgularında artmışken, ikinci trimester abort tüm konjenital uterin anomalilerde artmıştır. Saravelos ve arkadaşlarının (117) 881 gebeliği analiz ettiği çalışmada, farklı konjenital uterin anomalilerin klinik

sonuçları incelenmiştir. Bu çalışmada, septat veya bikornuat uterus varlığının biyokimyasal gebelik oranına etki etmediğini ancak canlı doğum oranını azalttığını bildirmişlerdir. Farklı konjenital uterin anomali türleri ile üreme sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendiren başka bir sistematik derlemede, Chan ve arkadaşları (40) tarafından septat veya subseptat uterus, azalmış gebelik oranları ve artmış ilk trimester abort, preterm doğum oranları ile unikornus, bikornus ve didelfis uterus artmış preterm doğum, fetal malpresentasyon ile ilişkilendirilmiştir.

Konjenital uterin anomalilerin üreme sonuçlarına etkisini incelemek, çalışmalardaki heterojenite nedeniyle kolay değildir. Uterin anomalilerinin üreme sonuçları üzerindeki etkisini araştıran meta-analizlere dahil edilen çoğu çalışmada, yalnızca öznel görünüme dayalı sınıflandırma sistemleri kullanılmıştır. Dahası değişen sınıflama sistemleri ile birlikte, son on yılda literatürde farklı sınıflama sistemleri kullanılarak analizler yapılmıştır. Biz çalışmamızda, bu heterojeniteyi en aza indirmek için dokuz yıllık IVF sonuçları ile tecrübeli uzmanlar tarafından yeniden sınıflandırılan histerosalpingografi görüntülerini analiz ettik. Literatürde daha önce benzer tasarımda bir çalışma bulunmamaktadır.

Arkuat uterusun, normal bir uterin varyant mı yoksa septat uterus spektrumunun bir ucu mu olduğu net değildir. Güncel sınıflama sistemlerinde arkuat uterus, ESHRE&ESGE sınıflamasına göre normalin varyantı olarak kabul edilip normal değerlendirilmekte; ASRM sınıflamasına göre ise anomali olarak ayrı bir grupta değerlendirilmektedir. Bu çalışmada, ASRM sınıflamasına göre arkuat olarak değerlendirilen uterusun klinik gebelik ve canlı doğum oranına etkisi olmadığı gösterilmiştir. Sonuçlarımız literatür ile uyumludur. Prior ve arkadaşlarının (89) 2018 yılında yaptığı IVF-ET uygulanan 387 hastayı dahil ettikleri prospektif çalışmada, arkuat uterus ile normal uterus arasında klinik gebelik oranları, canlı doğum ve preterm doğum oranlarında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Yine Surrey ve arkadaşları (82) tarafından yapılan başka bir çalışmada, arkuat uterusun öploid embriyo transferinden sonra üreme sonuçları üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Bulgularımız, arkuat uterusun ESHRE&ESGE sınıflamasındaki gibi konjenital uterin anomaliler kategorisinden çıkarılmasını destekler yöndedir.

Septat uterus ile ilgili sonuçlarımız, septat uterus varlığının klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını istatistiksel anlamda düşürmediği yönündedir. Rikken ve arkadaşlarının (76) 2020 yılında yaptığı çok merkezli kohort çalışmada, uterin septumu olan kadınlarda septum rezeksiyonu yapılanlar ile yapılmayanlar karşılaştırılmış ve sonucunda septum rezeksiyonu yapılan kadınlarda yapılmayanlara kıyasla benzer gebelik sonuçları izlenmiştir. Diğer yandan 16 çalışmanın dahil edildiği canlı doğum oranlarını inceleyen sistematik derlemede, septum rezeksiyonu sonrası canlı doğum oranının arttığı gösterilmiştir (118). Ancak bu derlemedeki çalışmaların, yapılan müdahaleyi destekleyen önce/sonra tasarımında çalışmalar olduğunu unutmamak gerekir. Çalışmamızda, septat uterus olgularının canlı doğuma etkisi değerlendirilirken verilerimiz istatistiksel sonuca ulaşmakla birlikte örneklem büyüklüğü daha fazla olabilirdi. Ancak uterin septum için literatürdeki örneklem büyüklüğüne bakıldığında; Valli ve arkadaşlarının (119) 43 kadınla, Lin ve arkadaşlarının (120) 35 kadınla, Pang ve arkadaşlarının (121) 60 kadınla çalışma yaptıkları göz önüne alınırsa bulgularımız dikkate değerdir. Belki de arkuat uterusu içine alan, normal uterin varyant spektrumu yakın gelecekte septat uterusu da içine alacak ve uterin septum bir anomali olarak kabul edilmeyecektir.

Literatürde dismorfik uterus ilk olarak 1977 yılında intrauterin DES maruziyeti sonrası tanımlanmıştır ve dismorfik uterus DES maruziyeti ile ilişkilendirilmiştir (91). 1980'lere kadar dismorfik uterus varlığının yalnızca DES maruziyetiyle ilişkili olduğuna inanılıyordu. Ancak sonraki klinik deneyimler, DES'in gebelikte kullanımının yaklaşık 40 yıl önce yasaklanmış olmasına rağmen bu anomalilere genç infertil hastalarda rastlandığını göstermiştir. Bilindiği gibi ESHRE&ESGE çalışma grubunun 2013 yılındaki sınıflamasında, dismorfik uterus DES ile ilişkili anomalilerden çıkarılarak ayrı bir katagoride tanımlanmıştır (67). Günümüzde hâlâ dismorfik uterusun prevalansı ve üreme üzerine etkisi belirsizliğini korumaktadır. Prevalansı belirlemek genel popülasyondaki asemptomatik hastalar değerlendirilemediği

için ve değerlendirilen popülasyonda da tanı standardı olmadığı için zordur. Literatürde T-shape uterus prevalansı %0,2 ile %10 arasında değişmektedir (43, 122-124). Literatürde infertilite nedeniyle histeroskopi uygulanan 324 kadını değerlendiren bir çalışmada, 12 kadında T-shape uterus tespit edilmiş ve prevalans %3,7 olarak belirlenmiştir (124). Başka güncel bir çalışmada, 648 IVF uygulanan hasta kohortununun 10'unda T-shape uterus saptanmış ve bu çalışmadaki prevalans %1,5 olarak kaydedilmiştir (122). Biz çalışmamızda iki uzman tarafından yapılan değerlendirmenin sonucunda, IVF uygulanan 400 hastadan 38'inde dismorfik uterus saptadık ve prevalansı %9,5 olarak tespit ettik. Çalışmamızdaki beklenenden çok daha yüksek dismorfik uterus prevalansı, dismorfik uterusun sınıflamalarda tek bir tanımının olmaması ve tanısının objektif kriterleri olmadığı için uzmanların subjektif değerlendirmesine dayanması ile açıklanabilir.

Dismorfik uterusun önemi ve üreme sonuçlarıyla ilgili kafa karışıklığı uzun süredir devam etmektedir. Literatürde yapılan çalışmalarda, T-shape uterusun bir subfertilite nedeni olduğu düşünülse de çalışmalara sadece infertil kadınların dahil edilmesi ve çalışmaların kontrol grubu içermemesi nedeniyle subfertilitenin T-shape uterusu bağılı olduğu sonucuna vardırılmamaktadır (125-129). Dismorfik uterusun, kötü fertilitte sonucu ile ilişkili olabileceğine dair endişeler olduğu için hastalara dismorfik uterus için potansiyel tedavi olarak histeroskopik metroplasti önerilmektedir. Literatürdeki çalışmalar, T-shape uterusu olan hastalarda metroplasti sonrası fertilitte sonucunun iyileştiğini göstermektedir. Boza ve arkadaşları (125), T-shape, uterus cerrahisinin uzun dönem üreme sonuçlarını değerlendirdiği çalışmasında; ofis histeroskopi ile yapılan cerrahi sonrası gebelik oranlarında artış bildirilmiştir. Yine Franciscis ve arkadaşlarının (130) yayınladığı güncel bir sistematik derleme, dismorfik uterusu ve tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlar için histeroskopik metroplastinin canlı doğuma ve tüm üreme sonuçlarına önemli bir iyileşme sağladığını göstermiştir. Bu literatürdeki çalışmalar değerlendirilirken önce/sonra tasarımında çalışmalar olduğu ve bu tasarımlı çalışmaların yapılan müdahaleyi destekleyen bias riski göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürde, normal uterus ile dismorfik uterusun üreme

sonuçlarını karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız IVF uygulanan hasta kohortunda normal uterus ile dismorfik uterus arasında klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından fark olmadığını göstermiştir.

1988 yılında Amerikan Fertilité Topluluğu (AFS) Şimdiki adıyla Amerikan Üreme Tıbbı Derneği'nin (ASRM) yayınladığı ilk mülleryan anomaliler sınıflamasından bu yana pek çok sınıflama yayınlanmıŐtır. Ancak unutulmamalıdır ki günümüzde konjenital uterin anomalilerin mükemmel tek bir sınıflandırma sistemi yoktur. Dahası konjenital uterin anomalileri sınıflamasının embriyoloji temeline dayandığı düşünülürse sınıflamadaki her bir uterin anomalinin üreme sonuçları üzerine etkileri aynı olmayabilir. Bu çalışma unikorn, didelfis ve bikornis gibi majör konjenital uterin anomaliler dışlandıktan sonra konjenital uterin anomalilerin IVF sonrası üreme sonuçlarına etkisi olmadığını göstermiştir. Nihayetinde sorulması gereken en önemli sorunun, konjenital uterin anomalilerin üreme üzerine etkisi olup olmadığı olduğu düşünülürse; belki de biriken klinik veriler ile minor uterin anomalilerin dışlandığı yeni bir sınıflama sistemi gereklidir.

Transfer edilen embriyolar için herhangi bir derecelendirme yoksa, bir uterin anomalinin embriyo transferinin sonucu üzerindeki etkisi doğru bir şekilde değerlendirilemeyebilir. Transfer edilecek embriyoyu seçerken elbetteki en yüksek kalitede olanları ve maksimum canlı doğum Őansı olanları belirlemek temel prensiptir. Günümüzde blastosist morfolojik derecesi, blastosist seçimi için en sık kullanılan kriter olmaya devam etmektedir. Bizim çalışmamızda da ana hedefimiz uterin anomali değerlendirmesi olduğu için, iyi kalite tek blastosistin transfer edildiği IVF sikluslarını çalışmaya dahil ettik. Çalışmamızda iyi kalite embriyoyu Gardner kriterleri ile ekspansiyon grade ≥ 4 , iç hücre kitlesi (ICM) ve trofoektoderm grade A veya B olan ayrıca embriyo kalitesinin standardizasyonu için Rehman ve arkadaşları (115) tarafından önerilen blastosist morfolojisinin kantitatif ölçümleri ile hesaplanan BQS skoru ≥ 24 olan embriyo olarak tanımladık. Literatürde İrani ve arkadaşları (131) tarafından yapılan bir çalışmada; morfoloji derecesi iyi olan blastokistlerde, orta ve düşük olanlara göre daha yüksek gebelik oranları bildirilmiştir. Tek embriyo transferinin değerlendirildiği prospektif randomize

kontrollü başka bir çalışma, embriyo morfolojisinin IVF başarısına önemli etkisi olduğunu göstermiştir (132).

Çalışmamızın birçok güçlü yönü vardır. Birincisi, bu çalışma dokuz yılda IVF-ET uygulanan 2131 hastanın verilerinin değerlendirildiği konjenital uterin anomalinin IVF sonuçları üzerine etkisini bildiren tek merkezli bir kohort çalışmadır. İkincisi, histerosalpingografi görüntülerinin çalışmaya kör iki deneyimli üreme endokrinolojisi infertilitesi&üreme cerrahisi uzmanı tarafından iki sınıflama sistemi (ASRM – ESHRE&ESGE) ile ayrı ayrı yeniden değerlendirildiği bir çalışma planlamış olmamızdır. Üçüncüsü, çalışmamızda implantasyon başarısını ve perinatal sonuçları etkilediğini bildiğimiz pek çok faktörün standardize edilmiş olmasıdır. Dördüncüsü; gözlemsel çalışma tasarımı, siklus özelliklerini ve üreme sonuçlarını oldukça kapsamlı bir şekilde değerlendirmemize olanak sağlamıştır.

Ancak bazı sınırlamalara da dikkat edilmelidir. Çalışmamızın en önemli sınırlaması retrospektif bir çalışma tasarımında olmasıdır. Bununla birlikte, elde edilen verilerin yanlış sonuç olasılığını azaltan bilgisayarlı veri tabanından olması ve dahil edilme kriterlerini karşılayan tüm hastaların değerlendirilmiş olması retrospektif çalışmanın sınırlamalarını en aza indirmektedir. Çok sayıda hastanın değerlendirildiği çalışmamızda, her iki sınıflamaya göre de uterin anomalilerin alt gruplarının örneklem büyüklüğü sınırlamalarımızdandır. Ancak bulgularımız istatistiksel olarak sonuca ulaşmıştır ve literatürdeki diğer çalışmaların örneklem büyüklüğü ile uyumludur. Bir diğer sınırlama ise bulgularımızda fetal malprezentasyon, vajinal doğum veya sezaryen doğum gibi obstetrik sonuçların değerlendirilmemesidir. Bu konuları ele alan gelecekteki çalışmalar faydalı olacaktır.

Sonuç:

Bu çalışma öncelikle; unikorn, didelfis ve bikornis gibi majör konjenital uterin anomaliler dışlandıktan sonra grup olarak bakıldığında konjenital uterin anomalilerin iyi kalite embriyo transferi sonrası klinik gebelik veya canlı doğum oranına etkisi olmadığını göstermiştir. Bulgularımız, konjenital uterin anomalilerden hangilerinin ve hangi durumda üreme sonuçlarını etkilediğini belirlemek için prospektif randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu vurgulamaktadır.

Çalışmamızın diğer sonuçları; konjenital uterin anomaliler alt grup hâlinde incelendiğinde arkuat uterus, uterin septum ve dismorfik uterusun klinik gebelik ve canlı doğum oranı üzerinde etkisinin olmadığını göstermiştir. Dokuz yılı kapsayan çok sayıda subfertil kadının dahil edildiği çalışmamızda, uterin anomalilerin IVF sonuçlarına etkisi istatistiksel sonuca ulaşsa da örneklem boyutu daha fazla olabilirdi. Görece nadir izlenen bu konjenital uterin anomalilerin, global üreme sonuçlarını değerlendirebilecek güçlü çalışmalar planlayabilmek için uzman hekimler tarafından veri kaydının sağlandığı on-line Uluslararası Konjenital Uterin Anomali Veritabanı (International Congenital Uterine Anomaly Database) oluşturulmasını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: A systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17(6):761-71.
2. Medicine PCotASfR. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: A committee opinion. *Fertility and sterility* 2013;99(1):63.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Diagnostic evaluation of the infertile male: A committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103(3):e18-25.
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Diagnostic evaluation of the infertile female: A committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103(6):e44-50.
5. Committee A. Infertility workup for the women's health specialist. ACOG Committee Opinion No. 781. *Obstet Gynecol* 2019;133:377-84.
6. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertility and Sterility* 1996;65(3):503-9.
7. Taylor HS, Pal L, Seli E, Fritz MA. Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility. Ninth edition. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.
8. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: The Bologna criteria *Hum Reprod* 2011;26(7):1616-24.

9. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(1):100-7.
10. Thomson AJ, Abbott JA, Deans R, Kingston A, Vancaillie TG. The management of intrauterine synechiae. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21(4):335-41.
11. Shokeir TA, Shalan HM, El-Shafei MM. Significance of endometrial polyps detected hysteroscopically in eumenorrhic infertile women. *J Obstet Gynaecol Res* 2004;30(2):84-9.
12. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010;16(3):231-45.
13. Sadler TW. *Langman's medical embryology*. Fourteenth edition. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
14. Kobayashi A, Stewart CA, Wang Y, Fujioka K, Thomas NC, Jamin SP, et al. β -Catenin is essential for Müllerian duct regression during male sexual differentiation. *Development (Cambridge, England)*. 2011;138(10):1967-75.
15. Acien P. Incidence of Mullerian defects in fertile and infertile women. *Hum Reprod* 1997;12(7):1372-6.
16. Golan A, Langer R, Bukovsky I, Caspi E. Congenital anomalies of the mullerian system. *Fertil Steril* 1989;51(5):747-55.
17. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. An evaluation of 182 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982;61(2):157-62.
18. Rackow BW, Arici A. Reproductive performance of women with mullerian anomalies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19(3):229-37.
19. Breech LL, Laufer MR. Developmental abnormalities of the female reproductive tract. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999;11(5):441-50.

20. Doerr W. [Jean Cruveilhier, Carl v. Rokitansky, Rudolf Virchow. Fundamentals of pathology, thoughts on the 100th anniversary of Rokitansky's death]. *Virchows Archiv A, Pathological anatomy and histology* 1978;378(1):1-16.
21. Propst AM, Hill III JA. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. In: *Seminars in reproductive medicine*. New York, NY: Thieme Medical Publishers, Inc.; 2000. 341-350.
22. Morcel K, Camborieux L, Programme de Recherches sur les Aplasies M, Guerrier D. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2(1):13.
23. Fontana L, Gentilin B, Fedele L, Gervasini C, Miozzo M. Genetics of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome. *Clin Genet* 2017;91(2):233-46.
24. Chen X, Mu Y, Li C, Li G, Zhao H, Qin Y, et al. Mutation screening of HOXA7 and HOXA9 genes in Chinese women with Mullerian duct abnormalities. *Reprod Biomed Online* 2014;29(5):595-9.
25. Burel A, Mouchel T, Odent S, Tiker F, Knebelmann B, Pellerin I, et al. Role of HOXA7 to HOXA13 and PBX1 genes in various forms of MRKH syndrome (congenital absence of uterus and vagina). *Journal of negative results in biomedicine* 2006;5:4.
26. Oppelt P, Strissel PL, Kellermann A, Seeber S, Humeny A, Beckmann MW, et al. DNA sequence variations of the entire anti-Mullerian hormone (AMH) gene promoter and AMH protein expression in patients with the Mayer-Rokitanski-Kuster-Hauser syndrome. *Hum Reprod* 2005;20(1):149-57.
27. Williams LS, Demir Eksi D, Shen Y, Lossie AC, Chorich LP, Sullivan ME, et al. Genetic analysis of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome in a large cohort of families. *Fertil Steril* 2017;108(1):145-51 e2.

28. Khati NJ, Frazier AA, Brindle KA. The unicornuate uterus and its variants: clinical presentation, imaging findings, and associated complications. *J Ultrasound Med* 2012;31(2):319-31.
29. Fedele L, Bianchi S, Agnoli B, Tozzi L, Vignali M. Urinary tract anomalies associated with unicornuate uterus. *J Urol* 1996;155(3):847-8.
30. Chalazonitis A, Tzovara I, Laspas F, Porfyridis P, Ptohis N, Tsimitselis G. Hysterosalpingography: Technique and applications. *Curr Probl Diagn Radiol* 2009;38(5):199-205.
31. Jayasinghe Y, Rane A, Stalewski H, Grover S. The presentation and early diagnosis of the rudimentary uterine horn. *Obstet Gynecol* 2005;105(6):1456-67.
32. Matthews KC, Chasen ST. Pregnancy Outcomes in Women with Incidentally Detected Unicornuate Uteri. *Am J Perinatol* 2020;37(1):25-9.
33. Akar ME, Bayar D, Yildiz S, Ozel M, Yilmaz Z. Reproductive outcome of women with unicornuate uterus. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45(2):148-50.
34. Fedele L, Zamberletti D, Vercellini P, Dorta M, Candiani GB. Reproductive performance of women with unicornuate uterus. *Fertil Steril* 1987;47(3):416-9.
35. Chen X, Liu P, Sheng Y, Li W, Tang R, Ding L, et al. The impact of unicornuate uterus on perinatal outcomes after IVF/ICSI cycles: A matched retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32(15):2469-74.
36. Li X, Peng P, Liu X, Chen W, Liu J, Yang J, et al. The pregnancy outcomes of patients with rudimentary uterine horn: A 30-year experience. *PLoS One* 2019;14(1):e0210788.
37. Acien P, Acien M, Sanchez-Ferrer M. Complex malformations of the female genital tract. New types and revision of classification. *Hum Reprod* 2004;19(10):2377-84.

38. Emans SJ, Laufer MR. Emans, Laufer, Goldstein's Pediatric and Adolescent Gynecology: Wolters Kluwer Health; 2019.
39. Vercellini P, Daguati R, Somigliana E, Vigano P, Lanzani A, Fedele L. Asymmetric lateral distribution of obstructed hemivagina and renal agenesis in women with uterus didelphys: Institutional case series and a systematic literature review. *Fertil Steril* 2007;87(4):719-24.
40. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A, Raine-Fenning NJ. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: A systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38(4):371-82.
41. Reichman DE, Laufer MR. Congenital uterine anomalies affecting reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010;24(2):193-208.
42. Hirsch L, Yeoshoua E, Miremberg H, Krissi H, Aviram A, Yogev Y, et al. The association between Mullerian anomalies and short-term pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(16):2573-8.
43. Fox NS, Roman AS, Stern EM, Gerber RS, Saltzman DH, Rebarber A. Type of congenital uterine anomaly and adverse pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(9):949-53.
44. Duhan N, Kadian YS, Dahiya K, Yadav K, Rattan KN. Reproductive Issues in Müllerian Anomalies. *Journal of Gynecologic Surgery* 2012;28(2):127-33.
45. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. Clinical implications of congenital uterine anomalies: A meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online* 2014;29(6):665-83.
46. Strassmann EO. Fertility and unification of double uterus. *Fertil Steril* 1966;17(2):165-76.
47. Troiano RN, McCarthy SM. Mullerian duct anomalies: imaging and clinical issues. *Radiology* 2004;233(1):19-34.

48. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: A critical appraisal. *Hum Reprod Update* 2008;14(5):415-29.
49. Ludwin A, Pitynski K, Ludwin I, Banas T, Knafel A. Two- and three-dimensional ultrasonography and sonohysterography versus hysteroscopy with laparoscopy in the differential diagnosis of septate, bicornuate, and arcuate uteri. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20(1):90-9.
50. Żyła MM, Wilczyński J, Nowakowska-Głąb A, Maniecka-Bryła I, Nowakowska D. Pregnancy and Delivery in Women with Uterine Malformations. *Advances in clinical and experimental medicine : Official organ Wroclaw Medical University* 2015;24(5):873-9.
51. Papp Z, Mezei G, Gavai M, Hupuczi P, Urbancsek J. Reproductive performance after transabdominal metroplasty: A review of 157 consecutive cases. *J Reprod Med* 2006;51(7):544-52.
52. Rechberger T, Monist M, Bartuzi A. Clinical effectiveness of Strassman operation in the treatment of bicornuate uterus. *Ginekologia polska* 2009;80(2):88-92.
53. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Mizutani E, editors. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss. *Seminars in reproductive medicine*. Thieme Medical Publishers, 2011.
54. Lee DM, Osathanondh R, Yeh J. Localization of Bcl-2 in the human fetal mullerian tract. *Fertil Steril* 1998;70(1):135-40.
55. Uterine septum: A guideline. *Fertil Steril* 2016;106(3):530-40.
56. Demir B, Dilbaz B, Karadag B, Duraker R, Akkurt O, Kocak M, et al. Coexistence of endometriosis and uterine septum in patients with abortion or infertility. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37(11):1596-600.
57. Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fertil Steril* 2008;89(1):1-16.

58. Woelfer B, Salim R, Banerjee S, Elson J, Regan L, Jurkovic D. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening. *Obstet Gynecol* 2001;98(6):1099-103.
59. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Franchi D, Tozzi L, Dorta M. Ultrastructural aspects of endometrium in infertile women with septate uterus. *Fertil Steril* 1996;65(4):750-2.
60. Negishi Y, Kato M, Ono S, Kuwabara Y, Morita R, Takahashi H, et al. Distribution of dendritic cells in the septate uterus: An immunological perspective. *Am J Reprod Immunol* 2020;83(6):e13241.
61. Rikken J, Leeuwis-Fedorovich NE, Letteboer S, Emanuel MH, Limpens J, van der Veen F, et al. The pathophysiology of the septate uterus: A systematic review. *BJOG* 2019;126(10):1192-9.
62. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Mezzopane R, Di Nola G, Tozzi L. Residual uterine septum of less than 1 cm after hysteroscopic metroplasty does not impair reproductive outcome. *Hum Reprod* 1996;11(4):727-9.
63. Dietrich JE, Millar DM, Quint EH. Non-obstructive mullerian anomalies. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014;27(6):386-95.
64. Bocca SM, Abuhamad AZ. Use of 3-dimensional sonography to assess uterine anomalies. *J Ultrasound Med* 2013;32(1):1-6.
65. Kupesic S, Kurjak A, Skenderovic S, Bjelos D. Screening for uterine abnormalities by three-dimensional ultrasound improves perinatal outcome. *J Perinat Med* 2002;30(1):9-17.
66. Baramki TA. Hysterosalpingography. *Fertil Steril* 2005;83(6):1595-606.
67. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod* 2013;28(8):2032-44.

68. Grimbizis GF, Di Spiezio Sardo A, Saravelos SH, Gordts S, Exacoustos C, Van Schoubroeck D, et al. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Gynecological surgery* 2016;13:1-16.
69. Ludwin A, Martins WP, Nastri CO, Ludwin I, Coelho Neto MA, Leitão VM, et al. Congenital Uterine Malformation by Experts (CUME): Better criteria for distinguishing between normal/arcuate and septate uterus? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51(1):101-9.
70. Ludwin A, Ludwin I, Coelho Neto MA, Nastri CO, Bhagavath B, Lindheim SR, et al. Septate uterus according to ESHRE/ESGE, ASRM and CUME definitions: Association with infertility and miscarriage, cost and warnings for women and healthcare systems. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;54(6):800-14.
71. Vigoureux S, Fernandez H, Capmas P, Levailant JM, Legendre G. Assessment of Abdominal Ultrasound Guidance in Hysteroscopic Metroplasty. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23(1):78-83.
72. Sentilhes L, Sergent F, Roman H, Verspyck E, Marpeau L. Late complications of operative hysteroscopy: Predicting patients at risk of uterine rupture during subsequent pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;120(2):134-8.
73. Wang X, Hou H, Yu Q. Fertility and pregnancy outcomes following hysteroscopic metroplasty of different sized uterine septa: A retrospective cohort study protocol. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(30):e16623.
74. Valle RF, Ekpo GE. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20(1):22-42.
75. Porcu G, Cravello L, D'Ercole C, Cohen D, Roger V, de Montgolfier R, et al. Hysteroscopic metroplasty for septate uterus and repetitive abortions: Reproductive outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88(1):81-4.

76. Rikken JFW, Verhorstert KWJ, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, Kuchenbecker WKH, et al. Septum resection in women with a septate uterus: A cohort study. *Hum Reprod* 2020;35(7):1578-88.
77. Ludwin A. Septum resection does not improve reproductive outcomes: Truly? *Hum Reprod* 2020;35(7):1495-8.
78. Rikken JFW, Kowalik CR, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, de Kruif JH, et al. The randomised uterine septum transection trial (TRUST): Design and protocol. *BMC Womens Health* 2018;18(1):163.
79. Mucowski SJ, Herndon CN, Rosen MP. The arcuate uterine anomaly: A critical appraisal of its diagnostic and clinical relevance. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65(7):449-54.
80. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001;7(2):161-74.
81. Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simon C, Pellicer A. Reproductive impact of congenital Mullerian anomalies. *Hum Reprod* 1997;12(10):2277-81.
82. Surrey ES, Katz-Jaffe M, Surrey RL, Small AS, Gustofson RL, Schoolcraft WB. Arcuate uterus: Is there an impact on in vitro fertilization outcomes after euploid embryo transfer? *Fertil Steril* 2018;109(4):638-43.
83. Lagana AS, Ciancimino L, Mancuso A, Chiofalo B, Rizzo P, Triolo O. 3D sonohysterography vs hysteroscopy: A cross-sectional study for the evaluation of endouterine diseases. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290(6):1173-8.
84. Mueller GC, Hussain HK, Smith YR, Quint EH, Carlos RC, Johnson TD, et al. Mullerian duct anomalies: Comparison of MRI diagnosis and clinical diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(6):1294-302.

85. Tomazevic T, Ban-Frangez H, Ribic-Pucelj M, Premru-Srsen T, Verdenik I. Small uterine septum is an important risk variable for preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;135(2):154-7.
86. Tomazevic T, Ban-Frangez H, Virant-Klun I, Verdenik I, Pozlep B, Vrtacnik-Bokal E. Septate, subseptate and arcuate uterus decrease pregnancy and live birth rates in IVF/ICSI. *Reprod Biomed Online* 2010;21(5):700-5.
87. Gergolet M, Campo R, Verdenik I, Kenda Suster N, Gordts S, Gianaroli L. No clinical relevance of the height of fundal indentation in subseptate or arcuate uterus: A prospective study. *Reprod Biomed Online* 2012;24(5):576-82.
88. Giacomucci E, Bellavia E, Sandri F, Farina A, Scagliarini G. Term delivery rate after hysteroscopic metroplasty in patients with recurrent spontaneous abortion and T-shaped, arcuate and septate uterus. *Gynecol Obstet Invest* 2011;71(3):183-8.
89. Prior M, Richardson A, Asif S, Polanski L, Parris-Larkin M, Chandler J, et al. Outcome of assisted reproduction in women with congenital uterine anomalies: A prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51(1):110-7.
90. Alonso L, Haimovich S, Di Spiezio Sardo A, Carugno J. Dysmorphic Uterus: Do We Need a T-Y-I Subclassification? *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27(1):4-6.
91. Kaufman RH, Binder GL, Gray PM, Jr., Adam E. Upper genital tract changes associated with exposure in utero to diethylstilbestrol. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128(1):51-9.
92. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 1988;49(6):944-55.

93. Ludwin A, Coelho Neto MA, Ludwin I, Nastri CO, Costa W, Acien M, et al. Congenital Uterine Malformation by Experts (CUME): Diagnostic criteria for T-shaped uterus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;55(6):815-29.
94. Herbst AL, Scully RE, Robboy SJ. Prenatal diethylstilbestrol exposure and human genital tract abnormalities. *Natl Cancer Inst Monogr* 1979;51(51):25-35.
95. Salle B, Sergeant P, Awada A, Bied-Damon V, Gaucherand P, Boisson C, et al. Transvaginal ultrasound studies of vascular and morphological changes in uteri exposed to diethylstilbestrol in utero. *Hum Reprod* 1996;11(11):2531-6.
96. Goldberg JM, Falcone T. Effect of diethylstilbestrol on reproductive function. *Fertil Steril* 1999;72(1):1-7.
97. Grimbizis GF, Campo R. Congenital malformations of the female genital tract: the need for a new classification system. *Fertil Steril* 2010;94(2):401-7.
98. Ludwin A, Ludwin I. Comparison of the ESHRE-ESGE and ASRM classifications of Mullerian duct anomalies in everyday practice. *Hum Reprod* 2015;30(3):569-80.
99. Guo Z, Xu X, Zhang L, Zhang L, Yan L, Ma J. Endometrial thickness is associated with incidence of small-for-gestational-age infants in fresh in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2020;113(4):745-52.
100. Richman TS, Viscomi GN, deCherney A, Polan ML, Alcebo LO. Fallopian tubal patency assessed by ultrasound following fluid injection. Work in progress. *Radiology* 1984;152(2):507-10.
101. Randolph JF, Jr., Ying YK, Maier DB, Schmidt CL, Riddick DH. Comparison of real-time ultrasonography, hysterosalpingography, and laparoscopy/hysteroscopy in the evaluation of uterine abnormalities and tubal patency. *Fertil Steril* 1986;46(5):828-32.

102. Deichert U, Schleif R, van de Sandt M, Juhnke I. Transvaginal hysterosalpingo-contrast-sonography (Hy-Co-Sy) compared with conventional tubal diagnostics. *Hum Reprod* 1989;4(4):418-24.
103. Bonilla-Musoles F, Simón C, Serra V, Sampaio M, Pellicer A. An assessment of hysterosalpingosonography (HSSG) as a diagnostic tool for uterine cavity defects and tubal patency. *Journal of clinical ultrasound : JCU* 1992;20(3):175-81.
104. Marlow JL. Media and delivery systems. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22(3):409-22.
105. Gillespie HW. The Therapeutic Aspect of Hysterosalpingography. *Br J Radiol* 1965;38(448):301-2.
106. Bateman BG, Nunley WC, Jr., Kitchin JD, 3rd. Intravasation during hysterosalpingography using oil-base contrast media. *Fertil Steril* 1980;34(5):439-43.
107. Hindocha A, Beere L, O'Flynn H, Watson A, Ahmad G. Pain relief in hysterosalpingography. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(9):CD006106.
108. Lindequist S, Justesen P, Larsen C, Rasmussen F. Diagnostic quality and complications of hysterosalpingography: Oil- versus water-soluble contrast media--a randomized prospective study. *Radiology* 1991;179(1):69-74.
109. Dreyer K, van Rijswijk J, Mijatovic V, Goddijn M, Verhoeve HR, van Rooij IAJ, et al. Oil-Based or Water-Based Contrast for Hysterosalpingography in Infertile Women. *N Engl J Med* 2017;376(21):2043-52.
110. van Rijswijk J, van Welie N, Dreyer K, Pham CT, Verhoeve HR, Hoek A, et al. Tubal flushing with oil-based or water-based contrast at hysterosalpingography for infertility: Long-term reproductive outcomes of a randomized trial. *Fertil Steril* 2020;114(1):155-62.

111. Roest I, van Welie N, Mijatovic V, Dreyer K, Bongers M, Koks C, et al. Complications after hysterosalpingography with oil- or water-based contrast: Results of a nationwide survey. *Human reproduction open* 2020;2020(1):hoz045.
112. Yang KT, Chiang JH, Chen BS, Liang CH, Lee SF, Liao SC. Radionuclide hysterosalpingography with technetium-99m-pertechnetate: Application and radiation dose to the ovaries. *J Nucl Med* 1992;33(2):282-6.
113. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience. Geneva: World Health Organization, 2016.
114. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril* 2017;108(3):393-406.
115. Rehman KS, Bukulmez O, Langley M, Carr BR, Nackley AC, Doody KM, et al. Late stages of embryo progression are a much better predictor of clinical pregnancy than early cleavage in intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization cycles with blastocyst-stage transfer. *Fertil Steril* 2007;87(5):1041-52.
116. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health* 2013;10 Suppl 1(S1):S2.
117. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. The pattern of pregnancy loss in women with congenital uterine anomalies and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2010;20(3):416-22.
118. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: A review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000;73(1):1-14.
119. Valli E, Vaquero E, Lazzarin N, Caserta D, Marconi D, Zupi E. Hysteroscopic metroplasty improves gestational outcome in women with

recurrent spontaneous abortion. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11(2):240-4.

120. Lin K, Zhu X, Xu H, Liang Z, Zhang X. Reproductive outcome following resectoscope metroplasty in women having a complete uterine septum with double cervix and vagina. *International journal of gynaecology and obstetrics: The official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2009;105(1):25-8.

121. Pang LH, Li MJ, Li M, Xu H, Wei ZL. Not every subseptate uterus requires surgical correction to reduce poor reproductive outcome. *International journal of gynaecology and obstetrics: The official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2011;115(3):260-3.

122. Neal SA, Morin SJ, Werner MD, Gueye NA, Pirtea P, Scott RT, Jr., et al. Three-dimensional ultrasound diagnosis of T-shaped uterus is associated with adverse pregnancy outcomes after embryo transfer. *Reprod Biomed Online* 2019;39(5):777-83.

123. Puente JM, Fabris A, Patel J, Patel A, Cerrillo M, Requena A, et al. Adenomyosis in infertile women: Prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2016;14(1):60.

124. Di Spiezio Sardo A, Florio P, Nazzaro G, Spinelli M, Paladini D, Di Carlo C, et al. Hysteroscopic outpatient metroplasty to expand dysmorphic uteri (HOME-DU technique): A pilot study. *Reprod Biomed Online* 2015;30(2):166-74.

125. Boza A, Akin OD, Oguz SY, Misirlioglu S, Urman B. Surgical correction of T-shaped uteri in women with reproductive failure: Long term anatomical and reproductive outcomes. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2019;48(1):39-44.

126. Di Spiezio Sardo A, Campo R, Zizolfi B, Santangelo F, Meier Furst R, Di Cesare C, et al. Long-Term Reproductive Outcomes after Hysteroscopic

Treatment of Dysmorphic Uteri in Women with Reproductive Failure: An European Multicenter Study. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27(3):755-62.

127. Alonso Pacheco L, Laganà AS, Garzon S, Pérez Garrido A, Flores Gornés A, Ghezzi F. Hysteroscopic outpatient metroplasty for T-shaped uterus in women with reproductive failure: Results from a large prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;243:173-8.

128. Şükür YE, Yakıştıran B, Özmen B, Sönmezer M, Berker B, Atabekoğlu C. Hysteroscopic Corrections for Complete Septate and T-Shaped Uteri Have Similar Surgical and Reproductive Outcome. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif)* 2018;25(12):1649-54.

129. Ferro J, Labarta E, Sanz C, Montoya P, Remohi J. Reproductive outcomes after hysteroscopic metroplasty for women with dysmorphic uterus and recurrent implantation failure. *Facts Views Vis Obgyn* 2018;10(2):63-8.

130. De Franciscis P, Riemma G, Schiattarella A, Cobellis L, Colacurci N, Vitale SG, et al. Impact of Hysteroscopic Metroplasty on Reproductive Outcomes of Women with a Dysmorphic Uterus and Recurrent Miscarriages: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020;49(7):101763.

131. Irani M, Reichman D, Robles A, Melnick A, Davis O, Zaninovic N, et al. Morphologic grading of euploid blastocysts influences implantation and ongoing pregnancy rates. *Fertil Steril* 2017;107(3):664-70.

132. Gardner DK, Surrey E, Minjarez D, Leitz A, Stevens J, Schoolcraft WB. Single blastocyst transfer: A prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2004;81(3):551-5.

EKLER

Tablolar Dizini

Tablo-1: İnfertil çiftin değerlendirilmesinde anamnezde dikkat edilecek hususlar	4
Tablo-2: İnfertil çiftin değerlendirilmesinde kullanılan bazal tanı yöntemleri ..	5
Tablo-3: Müller anomalilerinin insidansı	13
Tablo-4: Müller Kanal Anomalileri	14
Tablo-5: Uterin Septumun tanımındaki farklar	25
Tablo-6: AFS / ASRM Mülleryan anomaliler sınıflaması (1988)	31
Tablo-7: ESHRE/ESGE Sınıflaması 2013	33
Tablo-8: ESHRE/ESGE Uterin Anomaliler Sınıflaması 2013	33
Tablo-9: Çalışma Hasta Akış Şeması	47
Tablo-10: Çalışma protokol şeması	49
Tablo-11: Uzmanların ESHRE&ESGE' ye göre anomali sınıflaması	52
Tablo-12: ESHRE&ESGE Sınıflamasına göre Normal/Anormal uterus	53
Tablo-13: Uzmanların ASRM' ye göre anomali sınıflaması	53
Tablo-14: ASRM Sınıflamasına göre Normal/Anormal uterus	54
Tablo-15: ESHRE&ESGE ve ASRM sınıflamalarına göre demografik özelliklerin karşılaştırılması	55
Tablo-16: ESHRE&ESGE ve ASRM sınıflamalarına göre önceki IVF öyküsü, önceki canlı doğum öyküsü, infertilite etyolojisi ve infertilite tipi karşılaştırılması	57
Tablo-17: ESHRE&ESGE ve ASRM Sınıflamalarına göre grupların stimülasyon özellikleri	59
Tablo-18: ESHRE&ESGE ve ASRM sınıflamalarına göre embriyolojik karakteristikler	61
Tablo-19: ESHRE&ESGE ve ASRM Sınıflamasına göre In Vitro Fertilization (IVF) Sonuçları	62
Tablo-20: ESHRE&ESGE Sınıflamasına göre In Vitro Fertilization (IVF) Sonuçları	63
Tablo-21: ASRM Sınıflamasına göre In Vitro Fertilization (IVF) Sonuçları ..	65

Şekiller Dizini

Şekil-1: Uterus ve vajinanın oluşumunu gösteren şematik çizim.....	12
Şekil-2: Amerikan Üreme Tıbbı Derneğine (ASRM: American Society for Reproductive Medicine) göre uterus unikornus varyantları	15
Şekil-3: Komplet vajinal septumu olan uterus didelfis	17
Şekil-4: OHVIRA (obstructed hemivagina with ipsilateral renal anomaly) Sendromu	18
Şekil-5: Uterus Bikornus (A.Komplet Bikornus , B.Parsiyel Bikornus).....	19
Şekil-6: Komplet Uterus Septus	22
Şekil-7: Uterin Septum (Üç farklı klasifikasyon sistemine göre: ESHRE-ESGE/ ASRM/ CUME).....	24
Şekil-8: Arkuat Uterus : Uterus fundusta konveks bir dış kontür ve 1 cm den daha az iç indentasyon ile karakterizedir.	27
Şekil-9: T-shape Uterus: CUME Kriterleri.....	30

Grafikler Dizini

Grafik-1: ESHRE&ESGE Sınıflamasına göre In Vitro Fertilization (IVF) Sonuç Grafiği	65
Grafik-2: ASRM Sınıflamasına göre In Vitro Fertilization (IVF) Sonuç Grafiği	67

Resimler Dizini

Resim-1: Unikornus Uterus – Histerosalpingografide tek uterin horn ve tek tubadan kontrast geçişi izlenir.....	16
Resim-2: Uterus Didelfis - Histerosalpingografide iki uterin horn, iki serviks ve tek vajen izlenir	18
Resim-3: Uterus Bikornus - Spot HSG'de iki uterin horn görülüyor. Her bir horndan çıkan fallop tüpleri izlenmektedir.....	20
Resim-4: Septat Uterus: Uterin hornlar arasındaki açının 75° den az olması, uterusun bikornuattan ziyade septat olduğuna işaret eder.....	23
Resim-5: Uterus Arkuatus	28
Resim-6: Dismorfik uterus	29
Resim-7: Ucunda balon bulunan histerosalpingogram kateteri	41
Resim-8: Histerosalpingografi görüntüleme basamakları: Opak mediumun yayılması.....	43

TEŞEKKÜR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesi ile bana yol gösteren, akademik hayatımda bana ışık tutan, mesleki ve manevi anlamda üzerimde sayısız emeği bulunan tez danışmanım saygıdeğer hocam **Prof. Dr. Gürkan UNCU**'ya

Eğitim sürecimin ilk gününden itibaren gerek akademik gerek cerrahi en güncel bilgilerini benden hiçbir zaman esirgemeyen, meslek hayatıma çok büyük katkıları olan, mesleki olarak bana büyük örnek olan **Prof. Dr. Kemal ÖZERKAN, Doç. Dr. Bilge ÇETİNKAYA DEMİR, Prof. Dr. Hakan OZAN** 'a

Desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, çalışma disiplinleri ve becerileri ile bana örnek olan sevgili ablam **Doç. Dr. Işıl KASAPOĞLU** ve sevgili ağabeyim **Doç. Dr. Adnan ORHAN**'a

Cerrahi tecrübelerinden ve bilgilerinden yararlandığım, sabırla bana mesleği öğreten sevgili ağabeyim **Öğr. Gör. Dr. Kiper ASLAN**'a

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden beri mesleki ve manevi destekçim, kıdemlim kısaca kardeşim **Op. Dr. Nergis DÜZOK**'a

Eğitim hayatımın ilk günlerinden itibaren bilgilerini ve desteklerini esirgemeyen, mesleki hayatımın bana ilklerini yaşatan sevgili kıdemlilerim **Op. Dr. Elif ASLAN, Op. Dr. İlknur S. KINGİR, Op. Dr. Hamza Furkan ŞEN, Op. Dr. Sevdener MERT**'e

Uzmanlık eğitimimde görev arkadaşlığından öte, en yakınlarım olan eş kıdemlerim **Op. Dr. Ayşenur KAYA, Dr. Oğuzhan YÜRÜK**'e

Araştırma görevliliği sürecimde meslektaş olmaktan öte beraber muhteşem anılar paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma

İş yerini iş yerinden daha fazlası yapan, çalıştığım her anda keyif almamı sağlayan sorumlu hemşirelerim **Pervin MUTLU, Gökçen ALADAĞ**,

Şengül KAHRAMAN, Tülay KARATAŞ ve Nezih KARTAL başta olmak üzere birlikte çalıştığım tüm ebe, hemşire, tıbbi sekreter ve personel arkadaşlarıma

Bana her şeye rağmen mücadele etmeyi öğreten, minik adaşım **Emir Bahadır MUTLU**'ya

ve en önemlisi bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, doktorluk mesleğini ve bilim aşkını aşıl原因, sevgi ve desteğini her an hissettiren sevgili aileme ve meslektaşım olacağından gurur duyduğum biricik kardeşime sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bahadır KOŞAN

BURSA – 2021