

GENEL JİNEKOLOJİ

İVF ile tedavi edilen orta-ağır şiddetli intrauterin adezyonlu kadın hastalarda gebelik oranının artırılmasında çapraz bağlı hyaluronan jel: randomize kontrollü bir çalışma

Xiaoyan Mao¹ • Yu Tao¹ • Renfei Cai¹ • Jie Zhang¹ • Hongyuan Gao¹ • Qiju Chen¹ • Yanping Kuang¹ • Shaozhen Zhang¹

Alındığı tarih: 13 Haziran 2019 / Kabul edildiği tarih: 30 Ekim 2019

© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Abstrakt

Amaç: Cerrahi histeroskopi sonrası embriyo transferi yapılan orta ila ağır şiddetli intrauterin adezyonlu (İUA) hastalarda çapraz bağlı hyaluronan (ÇBH) jelin klinik gebelik oranlarını artırıp artırmadığını değerlendirmek.

Yöntemler: Bu randomize kontrollü çalışmaya embriyo transferi yaptırmak isteyen orta ila ağır şiddetli İUA hastaları alındı. Hastalar histeroskopi yapılan günde randomize edildi. Kontrol grubuna standart histeroskopi yapılırken tedavi grubuna histeroskopinin sonunda ve işlemden 5-7 gün sonra ÇBH jel uygulandı. Tüm hastalara in vitro fertilizasyon (İVF)/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (CSI) ve donmuş-çözülmüş embriyo transferi (FET) yapılması bekleniyordu.

Bulgular: Çalışmaya 202'si tedavi grubuna ve 104'ü kontrol grubuna randomize edilmek üzere 306 hasta alındı. Tedavi grubunda kontrol grubuna kıyasla klinik gebelik oranı (%26,3'e [49/186] karşı %15,3 [13/85], $p=0,045$), implantasyon oranı (%17,7'ye [57/322] karşı %9,8 [15/153], $p=0,025$) ve embriyo transferi yapılan gündeki endometriyal kalınlık ($7,97 \pm 1,37$ 'ye karşı $7,50 \pm 0,60$ mm, $p < 0,001$) anlamlı olarak daha fazlaydı. Ayrıca operasyon öncesi ve sonrası toplanan eşleştirilmiş endometriyal dokuların histolojik değerlendirmesinde de cerrahi sonrası tübüler bez sayısının oldukça fazla olduğu görüldü ($15,1 \pm 13,2$ 'ye karşı $28,8 \pm 30,4$, $p = 0,166$).

Sonuçlar: Sonuç olarak, orta ila şiddetli İUA'lı hastalara histeroskopi sırasında ÇBH jel uygulanması endometriyumun kalitesini ve uterus reseptivitesini iyileştirebilir ve bunun sonucunda da İVF/ ICSI ve FET sonrasındaki klinik gebelik oranını artırabilir.

Anahtar sözcükler Asherman sendromu • Çapraz bağlı hyaluronan jel • Embriyo transfer • Histeroskopi • İntrauterin adezyon • Uterus reseptivitesi

Bu makalenin abstraktı ara bulguları ile birlikte Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği'nin 2017 yıllık toplantısında poster olarak sunulmuştur.

¹ Shanghai Jiao Tong Üniversitesi Tıp Fakültesi The Ninth People's Hospital, Yardımlı Üreme Bölümü, Şangay, Çin

Giriş

İlk olarak Fritsch H tarafından 1894'te tanımlanan intrauterin adezyonlar (İUA) (1), daha çok düşük veya indüklenmiş abortus için yapılan dilatasyon ve küretajın yarattığı endometriyal travma sonucu uterus kavitesinde oluşan fibröz yapıdır (2). Ağır İUA menstrüel bozukluklara, pelvik ağrıya ve hatta uterus kavitesinin tamamen tıkanmasına neden olarak kadınlarda üreme fonksiyonunu olumsuz olarak etkileyebilir (3). Histeroskopi günümüzde İUA tanı ve tedavisinde altın standarttır. Bu minimal invaziv teknik uterus kavitesinin doğrudan görüntülenebilmesini ve mekanik olarak adezyolizis yapılabilmesini sağlar. Bununla birlikte, başta ağır İUA'lı hastalarda olmak üzere cerrahi sonrasında tekrar adezyon oluşma oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir (4,5). İmplantasyon için elverişli normal bir anatomi oluşturmak için genellikle birden fazla cerrahi girişim yapılması gerekmektedir. Bu nedenle, cerrahi girişimin başarısı operasyon sonrası adezyonların tekrar oluşmasını önlenmesine dayanır.

Rahim içi araç veya balon, hormon tedavileri ve bariyer jel gibi anti-adezyon tedavilerin cerrahi histeroskopi sonrasında adezyon durumunu iyileştirdiği ileri sürülmüştür (6). Hyaluronan, viskoelastik doğasıyla endometriyal tabakayı fiziksel olarak destekleyebilen ve adezyonun tekrar oluşmasını önleyen suda çözünür bir glikozaminoglikandır. Yüksek biyouyumluluk özelliği, bariyer bir jel oluşturmak için ideal bir biyomalzeme adayı olarak kullanılmasını sağlar. İnsanlarda kullanımı için bir güvenilirlik endişesi yoktur ve hatta fertilize yumurtaların saklanması da kullanılır. Ancak hyaluronan jel insan vücudunda hızla parçalanır. Bu sorunun üstesinden gelmek için jelin yarı ömrünü uzatan çapraz bağlı hyaluronan (ÇBH) jel geliştirilmiştir. Doğrusal hyaluronan molekülleri kendiliğinden çapraz bağlanan teknoloji sayesinde aktifleşir ve stabilitesini artıran üç boyutlu ağ benzeri bir yapıya dönüşür. Daha önce yapılan çalışmalarda ÇBH'nin hayvanlardaki etkililiği ve fizibilitesi gösterilmiştir (7,8); ancak özellikle insanlardaki klinik gebelik oranlarının iyileştirilmesi olmak üzere klinik performansını kanıtlamak üzere yapılmış sistematik olarak tasarlanmış büyük ölçekli bir klinik çalışma yoktur.

Bu çalışmada yeni bir ÇBH jel olan MateRegen® jelin orta ila ağır şiddetli İUA'sı olan hastalarda tekrar adezyon oluşumunu önleme ve embriyo transferinin başarı oranını artırmadaki etkililiğini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve metot

Çalışma tasarımı

Bu çalışma tek merkezli prospektif randomize kontrollü bir çalışmadır. Çalışmanın protokolü Shanghai Jiao Tong Üniversitesi Tıp Fakültesi The Ninth People's Hospital Etik Kurulu tarafından onaylanmış (referans no: [2014]#31) ve tüm hastalar çalışmaya girmeden önce yazılı bilgilendirilmiş olur vermiştir.

Çalışma popülasyonu

Bu çalışma Shanghai Jiao Tong Üniversitesi Tıp Fakültesi The Ninth People's Hospital Yardımlı Üreme Bölümü'nde gerçekleştirildi. Ocak 2016 ile Mayıs 2017 arasında orta ila ağır İUA'sı olan 306 hasta çalışmaya alındı (Ek Şekil 1). Çalışmaya alınma kriterleri şunlardı: (1) Amerikan Fertilité Derneği tarafından önerilen bir sınıflama sistemine göre (AFS; 1988 versiyonu) orta ila ağır İUA tanısı almak (puan >5); (2) en az bir yıldır infertil olmak; (3) İVF/ICSI ve FET yapılması planlanmak; ve (4) en az bir iyi kaliteli embriyosu kalmış olmak. Uterus malformasyonu, endometriyal hastalıkları, endometriyozisi ve

adenomiyosizi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya kaydedilen hastalar histeroskopi yapılan günde 2:1 oranında randomize edildi ve 202 kişi tedavi grubuna, 104 kişi ise kontrol grubuna dahil edildi. Rastgele sayı listesi bir idari personel tarafından SPSS kullanılarak oluşturuldu ve hastanın hangi çalışma koluna alınacağı kapalı bir zarfta ilgili hekime verildi.

Girişim

Kontrol grubuna standart histeroskopi uygulanırken tedavi grubuna histeroskopi sırasında ve cerrahiden 5-7 gün sonra ÇBH jel (MateRegen® jel; BioRegen Biomedical Ltd., Inc., Changzhou, Çin) uygulandı. ÇBH jel uygulamasının detaylı çalışma akışı Ek Şekil 2'de gösterilmektedir. Bu çalışmada kullanılan MateRegen® jel, stabilitesinin artırılması için kendi kendine çapraz bağlanma teknolojisi ile dönüşebilen bir hyaluronan jeldir. Klinik uygulama için Çin NMPA tarafından onay almıştır.

Histeroskopi

Histeroskopi, histeroskopi makasları (Karl Storz) bulunan 2.9 mm'lik bir rijit histeroskopi (Karl Storz, Almanya) kullanılarak iki deneyimli histeroskopi cerrahından biri tarafından yapıldı. İşlem lidokainli lokal anestezi altında gerçekleştirildi. Uterus kavitesini genişletmek için salin solüsyonu enjekte edildi. Girişim sırasında 300 W ışık kaynağı sağlayan bir ksenon ampul, bir dijital kamera (Karl Storz) ve 21 inçlik bir renkli video monitöründen yararlanıldı. Uterus kavitesinin eksplorasyonu için öncelikle kavite panoramik olarak görüntülendi ve daha sonrasında endometriyum tam olarak değerlendirildi. Endoservikal kalan, uterus kavitesi, tuba açıklıkları ve endometriyum metodik olarak incelendi ve bulgular kaydedildi. Histeroskopi sırasında histeroskop endometriyum yüzeyine paralel bir görüntü elde etmek amacıyla endometriyal yüzey boyunca hareket ettirilerek hem ön hem de arka uterus duvarları tamamen incelendi. Bu yolla endometriyum yüzeyindeki herhangi bir düzensizlik kolaylıkla saptanabilir. Adezyonlar, mikropolipler ve polipoid endometriyumlar normal bir uterus anatomisi elde edilene dek histeroskopi makaslarıyla kesildi veya çıkarıldı. Tedavi grubundaki hastalara histeroskopik adezyolizis sonrasında uterus kavitesine enjeksiyonla ÇBH jel uygulandı.

Tüm hastalardan ilk histeroskopi sırasında patolojik değerlendirme için endometriyum biyopsisi alındı. Tüm histeroskopiler foliküler fazda gerçekleştirildi ve görüntüler dijital bir formatta kaydedildi. Adezyon skoru da AFS sınıflamasına göre değerlendirildi. Histeroskopi sonrasında tüm hastalara 3 gün boyunca günde bir kez 150 mg oral tosufloksasin tosilat (Zhuhai Pharma, Guangdong, Çin) verildi.

Embriyo transferi

Embriyo transferi histeroskopiden iki ay sonra yapıldı. Kriyo-saklanmış embriyo transfer sikluslarındaki embriyo ve endometriyal senkronizasyon Kuang ve ark. tarafından tanımlandığı şekilde uygulandı (9,10).

Bu çalışmada endometriyum hazırlığı için hormon replasman tedavisi kullanıldı. Üçüncü günden başlayarak günde bir kez oral etinil östradiol (25 mg, Shanghai Xinyi Pharma, Şangay, Çin) veya günde iki kez iki kırmızı femoston tableti (Solvay Pharma, Belçika; her bir tablette 2 mg E2 bulunur) verildi. Endometriyal tabakası ince olan hastalar deneyimli bir jinekolog tarafından önerildiği şekilde vajenlerine bir beyaz femoston tablet veya tadalafil tablet (Eli Lilly, Indiana, ABD) uyguladı. Endometriyal kalınlık 6,5 mm'yi geçtikten sonra şu ilaçlara başlandı: günde iki kez iki sarı femoston tablet (her bir tablette

2 mg E2 ve 1/ mg didrogesteron bulunur) ve günde iki kez vajinal yumuşak progesteron kapsülü (Laboratories Besins International, Fransa, 200 mg).

Embriyonun ısıtılması ve transferinin zamanlaması femoston uygulamasının üçüncü günü olarak belirlendi. Transfer edilen maksimum embriyo sayısı hasta başına ikiydi. Embriyo transferinin 14. gününde kimyasal gebeliği belirlemek için pozitif bir beta-hCG testi yapıldı. Gebelik tanısı pozitif beta-hCG testi ile konduktan sonra femoston uygulamasına devam edildi ve gebeliği doğrulamak ve tekil/çoğul gebeliği belirlemek için iki hafta sonra (28. gün) ultrason incelemesi gerçekleştirildi. Progesteron takviyesi gestasyonun 12. haftasına kadar sürdürüldü.

Merkezimizdeki protokole göre hastalarda hidrosalpinks olması durumunda girişim embriyo transferinden önce yapılmaktadır. Hidrosalpinksin derecesi oldukça düşükse fallop tüpü embolizasyonu, ağır hidrosalpinks durumunda ise salpingektomi veya laparoskopik tüp ligasyonu uygulanmaktadır.

Sonlanım ölçütleri

Bu çalışmadaki sonlanım ölçütleri şunlardı: (1) çözülmüş en yüksek kalitede embriyo oranı = implante edilen embriyo sayısı / çözülmüş siklus sayısı; (2) kimyasal gebelik oranı = pozitif beta-hCG sonucu sayısı / çözülmüş siklus sayısı; (3) klinik gebelik oranı = ultrasonla doğrulanmış gebelik sayısı / çözülmüş siklus sayısı; (4) ektopik gebelik oranı = ektopik gebelik sayısı / klinik gebelik sayısı; (5) tekil gebelik oranı = tekil gebelik sayısı / klinik gebelik sayısı; (6) çoğul gebelik sayısı = çoğul fetüs gebelik sayısı / klinik gebelik sayısı; ve (7) implantasyon oranı = implante edilen embriyo sayısı / transfer edilen embriyo sayısı. Klinik gebelik oranı bu çalışmanın birincil sonlanım ölçütüydü. Diğer sonlanım ölçütleri ikincil ölçüt olarak değerlendirildi.

Bazı hastalar kişisel nedenlerle histeroskopi sonrasında implantasyonu reddetti, bazı hastalarda ise histeroskopiden sonraki altı ay içinde iki implantasyon gerçekleşti. Histeroskopiden sonraki altı ay içinde gerçekleşen tüm implantasyon sonuçları bu çalışmaya dahil edildi.

Histolojik değerlendirme

Endometriyum biyopsisi, deneyimli bir jinekolog tarafından intrauterin rekavite sonrasında histeroskopi altında endometriyal küret kullanılarak uterusun fundusundan alındı. Yaklaşık 2-3 mm çapında tam kat bir endometriyum olan biyopsi dokusu %4 paraformaldehitte fikse edildi. Kavitenin hemen hemen tamamen tıkanmış olduğu ağır İUA olgularında, rekavite sonrasında uterusun fundusundaki asılı dokular endometriyal biyopsi örneği olarak alındı. Tedavi kolundaki takip endoskopi incelemesinde eşleştirilmiş numuneleri (ÇBH jelin uygulanmasından önce ve sonra) değerlendirmek için tekrar endometriyum biyopsisi yapıldı. Tübüler bezlerin sayısını değerlendirmek için sekiz eşleştirilmiş numune seçildi. Endometriyal biyopsi örnekleri parafine gömüldü ve 5-7 µm kalınlıkta dilimlendi. Her bir örnek için 100 µm aralıkla 3-5 kesit alındı ve hematoksilin/eozin ile boyandı. Boyanan kesitler ışık mikroskopu altında incelendi. Endometriyumun morfolojisi değerlendirildi ve tübüler bezlerin sayısı mikroskopik görüntüler ile senkronize bir bilgisayardaki ImageJ programı aracılığıyla sayıldı.

Objektif lensinin 10 kat büyütmesi altında, her bir kesitin diyagonal çizgileri üzerindeki 2-3 saha analiz için seçildi. Her

bir sahadaki túbüler bez sayısı tespit edildi ve kaydedildi; ardından her bir kesitteki bezlerin ortalama sayısı hesaplandı. Endometriyal dokuda ÇBH jel uygulanmadan önceki ve uygulandıktan sonraki túbüler bez sayısı, seçilen sekiz hastadan toplanan eşleştirilmiş örnekler üzerinden eşleştirilmiş t-testi ile karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS istatistik yazılımının 22. sürümü (IBM Corp., New York, ABD) ile gerçekleştirildi. Değişkenler ortalama \pm standart sapma veya medyan (aralık) olarak ifade edildi ve ilgili duruma özgü olarak eşleştirilmemiş t-testi, Mann-Whitney U testi, Fisher kesin testi veya ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Tüm analizler iki yönlü olarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık p değerinin 0,05'ten küçük olması olarak kabul edildi.

Bulgular

Başlangıç özellikleri

Bu çalışmaya orta ila şiddetli İUA'sı olan 306 hasta kaydedildi. Ek Şekil 1'de gösterildiği gibi, kaydedilen hastalar histeroskopinin gerçekleştirildiği gün randomize olarak tedavi koluna (n=202) veya kontrol koluna (n=104) tayin edildi. ÇBH jeli tedavi koluna histeroskopi sırasında ve girişimden 5-7 gün sonra uygulandı. ÇBH jel uygulamasının detaylı çalışma akışı Ek Şekil 2'de gösterilmektedir. Her iki katılımcı grubunda da advers reaksiyon gözlenmedi. Yaş, adezyon skoru, infertilite süresi, birincil infertilite, İVF başarısızlık öyküsü, histeroskopi öyküsü ve girişim öncesi endometriyal kalınlığı içeren başlangıç özellikleri gruplar arasında farklılık göstermedi ($p>0,05$, Tablo 1). Ayrıca tüm hastalar endometriyum hazırlığı için aynı hormon replasman tedavisini aldı. Endometriyal tabakası ince olan hastalara ilave olarak beyaz femoston tablet veya tadalafil tablet verildi. Toplam çözünmüş siklus sayısı başına ilave tedavi alınan siklus sayısı her iki grupta benzerdi (tedavi grubu: %31,2 [58/186]; kontrol grubu: %32,9 [28/85]).

Tablo 1 Kaydedilen hastaların başlangıç özellikleri

Özellik	Tedavi grubu (n=202)	Kontrol grubu (n=104)	P değeri ^a
Yaş (yıl)	35,9 \pm 5,7	36,7 \pm 4,7	0,224
İnfertilite süresi (yıl)	5 (1-24)	6 (1-24)	0,113
Birincil infertilite (n)			0,226
Evet	27	9	
Hayır	175	95	
İVF başarısızlık öyküsü (n)	2 (0-10)	2 (0-9)	0,878
Histeroskopi öyküsü (n)	2 (0-12)	2 (0-6)	0,449
Adezyon skoru	8,24 \pm 1,48	7,97 \pm 1,41	0,109
Endometriyal kalınlık (mm)	6,33 \pm 0,97	6,31 \pm 0,68	0,319

Yaş, adezyon skoru ve endometriyal kalınlık ortalama \pm standart sapma; diğer değişkenler ise medyan (aralık) olarak ifade edilmiştir.

İVF: in vitro fertilizasyon

^aP değeri uygun şekilde eşleştirilmemiş t-testi, Mann-Whitney testi ve ki-kare testi ile hesaplandı.

Tablo 2 Embriyo transferinin klinik koşulları ve sonuçları.

	Tedavi Grubu	Kontrol Grubu	P değeri ^a
Çözünmüş siklus sayısı (n)	186	85	
İmplant edilmiş embriyo sayısı (n)	322	153	
Çözünmüş en yüksek kaliteli embriyo oranı	1,73	1,80	
Girişim öncesi adezyon skoru ^b	9,03 ± 1,15	8,28 ± 1,71	0,089
Takip sırasındaki adezyon skoru ^b	2,00 ± 1,58	2,13 ± 1,76	0,906
Adezyon skorundaki ortalama değişim ^b (%)	- 78,0	- 75,6	0,536
Takip sırasındaki tekrar adezyon insidansı ^b (%)	72,4 (21/29)	75,0 (24/32)	0,845
Takip sırasındaki >5 adezyon skoru insidansı ^b (%)	6,9 (2/29)	9,4 (3/32)	0,483
Girişim öncesi endometriyal kalınlık ^c (mm)	6,35 ± 0,92	6,28 ± 0,69	0,243
Embriyo transferi günündeki endometriyal kalınlık ^c (mm)	7,97 ± 1,37	7,50 ± 0,60	< 0,001
Endometriyal kalınlıktaki ortalama değişim ^c (%)	+ 27,5%	+ 20,7%	0,048

Adezyon skoru ve endometriyal kalınlık ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

^aP değeri Mann-Whitney testi ile hesaplandı. ^bBu analize tedavi ve kontrol gruplarında yalnızca girişim sonrası 1 ay takip edilen sırasıyla 29 ve 32 hasta dahil edildi. ^cTedavi ve kontrol gruplarında embriyo transferi yapılan ve endometriyal kalınlık ölçümüne sahip 186 ve 85 hasta bulunuyordu ve bu analize bu hastalar dahil edildi.

Embriyo transferinin klinik sonuçları

Tablo 2’de gösterildiği üzere, çözünmüş en yüksek kaliteli embriyo oranı her iki grupta benzerdi (tedavi grubunda 1,73 ve kontrol grubunda 1,8). Her iki grup da girişim sonrasında adezyon skorlarında anlamlı bir düşüş göstermekle birlikte (tedavi grubu: 9,03 ± 1,15’ten 2,00 ± 1,58’e, $p < 0,001$; kontrol grubu: 8,28 ± 1,71’den 2,13 ± 1,76’ya, $p < 0,001$) kontrol grubunda tekrar adezyon insidansı görece daha yüksekti (%75,0’e karşı %72,4, $p = 0,845$). Takip sırasında adezyon skorunun >5 olma insidansı da kontrol grubunda görece daha yüksek bulundu (%9,4’e karşı %6,9, $p = 0,483$). Tedavi grubunda adezyon skorundaki ortalama değişim görece daha fazla saptandı (-%78,0’e karşı -%75,6, $p = 0,536$). Her iki grupta da endometriyal kalınlıkta anlamlı artış gözlemlendi (tedavi grubu: 6,35 ± 0,92’den to 7,97 ± 1,37’ye, $p < 0,001$; kontrol grubu: 6,28 ± 0,69’dan 7,50 ± 0,60’a, $p < 0,001$). Tedavi grubuna kıyasla (n=16), kontrol grubunda ince endometriyal tabaka veya hidhohistera nedeniyle embriyo transferini iptal eden daha fazla hasta olmasına rağmen (n=19), embriyo transferinin yapıldığı gündeki endometriyal kalınlık tedavi grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$). Endometriyal kalınlıktaki ortalama yüzde düşüşü de tedavi grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı ($p = 0,048$).

Klinik sonuçlar Tablo 3’te gösterilmektedir. Kimyasal gebelik oranı, klinik gebelik oranı implantasyon oranı dahil sonlanım ölçütleri tedavi grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). İki grup tekil gebelik oranı, çoğul gebelik oranı, ektopik gebelik oranı, abortus oranı ve canlı doğum oranı açısından benzerdi ($p > 0,05$).

Histolojik değerlendirme

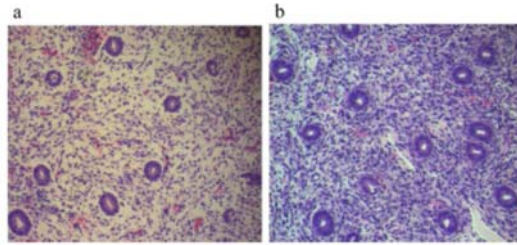
Tedavi kolundaki sekiz seçilmiş hastadan histeroskopi ve takip endoskopik incelemesi sırasında endometriyal biyopsi örneği alındı. Bu eşleştirilmiş biyopsi örneklerindeki endometriyumun kalitesi incelendi doku morfolojisi ve mevcut tübüler bez sayısı açısından karşılaştırıldı. Bulgular girişim sonrasında endometriyumdaki tübüler bez sayısının artma eğiliminde olduğunu gösterdi ($15,1 \pm 13,2$ 'ye karşı $28,8 \pm 30,4$, $p=0,166$, Şekil 1). Ayrıca girişim sonrasına kıyasla endometriyumda girişim öncesinde daha fazla fibrotik doku gözlemlendi.

Tablo 3 Embriyo transferinin klinik sonuçları

	Tedavi grubu	Kontrol grubu	P değeri ^a
İptal oranı ^b (%)	7.9 (16/202)	18.3 (19/104)	0.007
Kimyasal gebelik oranı ^c (%)	34.4 (64/186)	22.4 (19/85)	0.046
Klinik gebelik oranı (%)	26.3 (49/186)	15.3 (13/85)	0.045
Ektopik gebelik oranı (%)	2.0 (1/49)	7.7 (1/13)	0.378
Tekil gebelik oranı (%)	81.6 (40/49)	76.9 (10/13)	0.703
Çoğul gebelik oranı (%)	16.3 (8/49)	15.4 (2/13)	1.000
Abortus oranı ^d (%)	18.4 (9/49)	38.5 (5/13)	0.147
Canlı doğum oranı (%)	81.6 (40/49)	61.5 (8/13)	0.147
İmplantasyon oranı (%)	17.7 (57/322)	9.8 (15/153)	0.025

^aP değeri Fisher kesin testi veya ki-kare testi ile hesaplandı. ^bİnce endometriyal tabaka veya hidrohistera nedeniyle iptal edilen embriyo transferi. ^cKimyasal gebelik pozitif β -HCG olarak tanımlandı. ^dEktopik gebelik veya embriyo arrestini nedeniyle abortus (kontrol grubundaki bir olguda umbilikal herni nedeniyle indüklenmiş doğum eylemi)

Şekil 1 Eşleştirilmiş endometriyal biyopsi örneklerinin histolojik değerlendirmesine ilişkin temsili görüntüler: Girişim (a) öncesi ve (b) sonrası endometriyum kalitesi.



Tartışma

İUA kadınlarda infertiliteye yol açabilir. Histeroskopik adezyolizis tekrar adezyon oluşumunun önlenebileceği ön kabulüyle embriyo transferinin başarı oranını artırabilir. Hyaluronan jelin klinik gebelik oranını artırabilen güvenli ve etkili bir bariyer olduğu gösterilmiştir (11-13). ÇBH jelin cerrahi histeroskopi sonrasında İUA'nın tekrar oluşumunu önleyebileceği bazı çalışmalarla bildirilmiştir (14,15). Ancak ÇBH kullanımının infertil kadınlarda klinik sonuçları iyileştirebileceğine dair kanıt bulunmamaktadır.

Bu randomize kontrollü çalışmada yeni bir ÇBH jelin uygulanmasının orta ila ağır şiddetli İUA'sı olan kadınlarda kimyasal gebelik oranı, klinik gebelik oranı, tekil gebelik oranı ve implantasyonu oranını kapsayan klinik sonuçları anlamlı bir şekilde iyileştirebildiğini gösterdik. Çalışmamızdaki klinik sonuçlar daha önceden bildirilenlere göre daha düşük görünmektedir (13-15). Bu durum muhtemelen çalışma popülasyonunun farklılığından kaynaklanmaktadır. Bizim çalışmamızda kaydedilen hastaların tümünde en az 1 yıldır infertilite mevcuttu ve orta ila ağır şiddetli İUA'ya sahipti. Bu durum klinik sonuçların daha kötü olmasına yol açmış olabilir. Önceki çalışmalarla uyumlu bir şekilde (14,15), histeroskopi sonrasında ÇBH jel kullanımının adezyon şiddetini anlamlı şekilde azalttığını belirledik. Takip sırasındaki adezyon skorları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiş olsa da, tedavi grubunda girişim sonrası tekrar adezyon oluşumu daha düşük bir insidans sergiledi.

ÇBH jelin sunduğu yararlı etkinin altında yatan zemini daha fazla araştırmak için çalışmaya alınan hastaların endometriyal kalınlığını ve endometriyum kalitesini inceledik. İnce endometriyal tabakanın implantasyon başarısızlığı için majör bir risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir (16). Zhang ve ark. yaptıkları retrospektif bir çalışmada endometriyal kalınlığın uterus reseptivitesi açısından öngördürücü bir faktör olarak kullanılabileceğini bildirmiştir (17). Teorik olarak endometriyumun mukus bez sayısı ile ifade edilen kalitesi de endometriyal reseptivite açısından bir göstergedir (18,19). Bulgularımız ÇBH jel uygulanan tedavi grubunun endometriyal tabakasının kontrol grubundakine kıyasla anlamlı olarak daha kalın olduğunu ve tedavi grubunda girişim sonrasında tübüler bez sayısında artış eğilimi olduğunu gösterdi. Elde edilen bu tespitler ÇBH jelin uterus reseptivitesini artırabileceğini ve sonrasında da embriyo transferinin performansını iyileştirebileceğini desteklemektedir.

Bu çalışmanın olası kısıtlılıkları şu şekilde özetlenebilir: (1) Histeroskopi yapılmak için yalnızca iki cerrah görevlendirildi; (2) klinisyenler jelin kullanımı açısından körlenmedi; ve (3) nihai olarak embriyo transferi yapılan katılımcı örneklem büyüklüğü azdı. Bu faktörler çalışmanın kalitesini etkileyebilir; bu nedenle bulgularımızın doğrulanması için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada kullanılan ÇBH jel, MateRegen® jelin nazal mukusunun tekrar oluşumunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir (20). Jel suda parçalanabilir ve vücuttan tamamen uzaklaştırılabilir. Bu nedenle insan vücudunda kullanımı etkili ve güvenlidir.

Literatüre yansıyan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, bu çalışma ÇBH jelin orta ila ağır şiddetli İUA'lı infertil kadınlardan oluşan belirli bir popülasyondaki kullanımını üremeye ilişkin sonlanım noktalarıyla bildiren ilk randomize kontrollü klinik çalışmadır. ÇBH jel ile endometriyal reseptivitenin iyileştirilmesine ilişkin gerekçeyi desteklemek için adezyon skoru, endometriyal kalınlık ve bez sayısı gibi uygun veriler kullanıldı. Tüm bu tespitler ışığında, ÇBH jel kullanımının orta ila ağır şiddetli İUA'lı hastalarda etkili bir biçimde tekrar adezyon oluşumunu önlediğini ve uterus reseptivitesini iyileştirebildiğini, bunun da embriyo transferini kolaylaştırdığını kanıtladık.

Teşekkürler BioRegen Biomedical Ltd., Inc.'e MateRegen® jel tedariki ve bu çalışmaya Teknik desteklerinden ötürü teşekkür ederiz.

Yazar katkıları Shaozhen Zhang: Protokol geliştirme, veri toplama, veri analizi, makale yazımı. Jie Zhang: Veri toplama, makale redaksiyonu. Yu Tao: Veri toplama, makale redaksiyonu. Xiaoyan Mao: Protokol geliştirme, veri toplama, veri analizi, makale yazımı. Yanping Kuang: Veri toplama, makale redaksiyonu. Hongyuan Gao: Veri toplama, makale redaksiyonu. Qiuju Chen: Veri toplama, makale redaksiyonu. Renfei Cai: Veri toplama, makale redaksiyonu.

Sponsor Bu çalışma Çin Ulusal Doğal Bilim Vakfı tarafından desteklenmiştir (Fon no: 81501334, 2016-2018).

Etik standartlara uygunluk

Çıkar çatışması Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Etik onay İnsan katılımcıları içeren çalışmalarda tüm prosedürler kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına (Shanghai Jiao Tong Üniversitesi Tıp Fakültesi The Ninth People's Hospital Etik Kurulu; referans no: [2014]#31) ve 1964 Helsinki Deklarasyonu ve onun sonraki değişiklikleri veya mukabili etik standartlara uygun olarak gerçekleştirildi.

Bilgilendirilmiş olur Çalışmaya dahil edilen tüm bireysel katılımcılardan bilgilendirilmiş olur alındı.

Referanslar

1. Fritsch H (1894) Ein fall von volligen Schwund der Gebäumut-terhohle nach Auskratzung. Zentralbl Gynaekol 18:1337–1342
2. Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Greco E, Guida M, Bettocchi S, Bifulco G (2007) Prevention of adhesions in gynaecological endoscopy. Hum Reprod Update 13:1–16
3. Klein SM, Garcia C-R (1973) Asherman's syndrome: a critique and current review. Fertil Steril 24:722–735
4. Feng ZC, Yang B, Shao J, Liu S (1999) Diagnostic and therapeutic hysteroscopy for traumatic intrauterine adhesions after induced abortions: clinical analysis of 365 cases. Gynaecol Endosc 8:95–98
5. Valle RF, Sciarra JJ (1988) Intrauterine adhesions: hysteroscopic diagnosis, classification, treatment, and reproductive outcome. Am J Obstet Gynecol 158:1459–1470

6. Bosteels J, Weyers S, D'Hooghe TM et al (2017) Anti-adhesion therapy following operative hysteroscopy for treatment of female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD011110
7. Renier D, Bellato PA, Bellini D, Pavesio A, Pressato D, Bor-rione A (2005) Pharmacokinetic behaviour of ACP gel, an auto-crosslinked hyaluronan derivative, after intraperitoneal administration. *Biomaterials* 26:5368–5374
8. De Wit T, de Putter D, Tra WM et al (2009) Auto-crosslinked hyaluronic acid gel accelerates healing of rabbit flexor tendons in vivo. *J Orthop Res* 27:408–415
9. Kuang Y, Chen Q, Fu Y et al (2015) Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyper-stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 104:62–70.e3
10. Mao X, Zhang J, Chen Q, Kuang Y, Zhang S (2017) Short-term copper intrauterine device placement improves the implantation and pregnancy rates in women with repeated implantation failure. *Fertil Steril* 108:55–61.e1
11. Korosec S, Virant-Klun I, Tomazevic T, Zech NH, Meden-Vrtovec H (2007) Single fresh and frozen-thawed blastocyst transfer using hyaluronan-rich transfer medium. *Reprod Biomed Online* 15:701–707
12. Hambiliki F, Ljunger E, Karlström PO, Stavreus-Evers A (2010) Hyaluronan-enriched transfer medium in cleavage-stage frozen-thawed embryo transfers increases implantation rate without improvement of delivery rate. *Fertil Steril* 94:1669–1673
13. Friedler S, Schachter M, Strassburger D, Esther K, Ron EIR, Raziel A (2007) A randomized clinical trial comparing recombinant hyaluronan/recombinant albumin versus human tubal fluid for cleavage stage embryo transfer in patients with multiple IVF-embryo transfer failure. *Hum Reprod* 22:2444–2448
14. Xiao S, Wan Y, Zou F et al (2015) Prevention of intrauterine adhesion with auto-crosslinked hyaluronic acid gel: a prospective, randomized, controlled clinical study. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 50:32–36
15. Guida M, Acunzo G, Di Spiezo Sardo A et al (2004) Effective-ness of auto-crosslinked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery: a prospective, randomized, controlled study. *Hum Reprod* 19:1461–1464
16. Liu KE, Hartman M, Hartman A, Luo ZC, Mahutte N (2018) The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Hum Reprod* 33:1883–1888
17. Zhang T, Li Z, Ren X et al (2018) Endometrial thickness as a predictor of the reproductive outcomes in fresh and frozen embryo transfer cycles: a retrospective cohort study of 1512 IVF cycles with morphologically good-quality blastocyst. *Medicine (Baltimore)* 97:e9689
18. Evans-Hoeker EA, Young SL (2014) Endometrial receptivity and intrauterine adhesive disease. *Semin Reprod Med* 32:392–401

19. Tapia AA (2012) Endometrial receptivity to embryo transplantation: Molecular cues from functional genomics. Intechopen <http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/123304/Tapia-A-2012-Endometrial-receptivity.pdf>. Accessed 11 June 2019
20. Matheny KE, Tseng EY, Carter KB Jr, Cobb WB, Fong KJ (2014) Self-cross-linked hyaluronic acid hydrogel in ethmoidectomy: a randomized, controlled trial. *Am J Rhinol Allergy* 28:508–513