

İn Vitro Fertilizasyon Öncesi İnfertilitenin Değerlendirilmesinde Ofis Histeroskopinin Kullanılabilirliği

The Usefulness of Office Hysteroscopy in Evaluation of Infertile Women Prior to In Vitro Fertilization Cycles

Nafiye YILMAZ,^a
Zeynep ÖZTÜRK İNAL,^b
Necati HANÇERLİOĞULLARI,^a
Hasan Ali İNAL^b

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

^bKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Konya

Geliş Tarihi/Received: 29.06.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 11.01.2016

*Bu çalışma, 3. Annual Middle East Society for
Gynecological Endoscopy (MESGE) Kongresi
(8-12 Nisan 2015, Antalya)'nde poster olarak
sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Hasan Ali İNAL
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Konya,
TÜRKİYE/TURKEY
dr.hasanalinal@yahoo.com

ÖZET Amaç: Ofis histeroskopi ile uterin kavite ve servikal kanal değerlendirilmektedir. Bu çalışmanın amacı in vitro fertilizasyon (IVF) tedavisi öncesi yapılan ofis histeroskopi ile saptanan patolojik bulguları ve maliyet analizini değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada, Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesine Temmuz 2013-Aralık 2014 tarihleri arasında infertilite nedeni ile başvuran ve IVF kararı verilen ve ofis histeroskopi uygulanan 301 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm ofis histeroskopi işlemleri tek bir hekim tarafından gerçekleştirildi. **Bulgular:** Hastalarımızın yaş ortalaması 30,69±5,31 yıl idi. İntrauterin patoloji 38 (%12,6) hastada gözlemlenirken, 263 (%87,4) hastada normal histeroskopik bulgular izlendi. Saptanan patolojilerin dağılımları şöyle idi: Endometriyal polip 13 (%4,3), uterin subseptus 11 (%3,7), servikal stenoz 4 (%1,3), endoservikal polip 3 (%1), uterin septum 3 (%1), unikornuat uterus 2 (%0,7) ve Asherman sendromu 2 (%0,7). Bu bulgular eşliğinde bir spesifik patolojiyi saptayabilmek için sekiz infertil hastaya histeroskopi yapılması gerekmekte idi. **Sonuç:** IVF öncesi uterin kavite ve servikal kanalın rutin olarak değerlendirilmesinde kullanılan ofis histeroskopi, aynı zamanda uterin kavitede meydana getirdiği lokal hasar ile de endometriyal implantasyonu artırarak klinik gebelik şansını artırmakta ve deneme transferi fırsatı da sunmaktadır. Ancak, gelişmekte olan ülkelerde ofis histeroskopinin ekonomik açıdan oldukça maliyetli olması göz önünde bulundurulduğunda transvajinal ultrasonografi ya da salin-infüzyon-sonohisterografi ile uterin kavitenin değerlendirilmesi önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite, kadın; histeroskopi; in vitro fertilizasyon; sperm enjeksiyonu, intrasitoplazmik

ABSTRACT Objective: Office hysteroscopy allows assesment of uterin cavity and cervical canal. The objective of this study is to determine the cost-effectivity and pathology finding of office hysteroscopy before in vitro fertilization (IVF) treatment. **Material and Methods:** The cases of 301 patients, who had referred to Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health Research and Training Hospital between July 2013 and December 2014 because of infertility and for whom IVF had been planned, were retrospectively analyzed. All the office hysteroscopy procedures were performed by a single physician. **Results:** The mean age of our patients was 30.69±5.31. Intrauterine pathology was observed in 38 (12.6%) patients and 263 (87.4%) patients displayed normal hysteroscopic finding. The distribution of the pathologies were as follows: endometrial polyp 13 (4.3%), uterine subseptus 11 (3.7%), cervical stenosis 4 (1.3%), endocervical polyp 3 (1%), uterine septum 3 (1%), uterus unicornuatus 2 (0.7%), and Asherman syndrome 2 (0.7%). Based on these data, office hysteroscopy needed to be performed on 8 infertile patients in order to pinpoint a specific pathology. **Conclusion:** Office hysteroscopy, which is being routinely used in the pre-IVF evaluation of the cervical canal and the uterine cavity, also offers an opportunity for a trial transfer and is known to enhance the chances of clinical pregnancy by increasing implantation through a local injury inflicted in the cavity. However, in the developing countries, it might be suggested that the uterine cavity evaluation must be preferentially carried out through transvaginal ultrasonography or saline-infusion-graphy, taking cost-effectiveness into consideration, since office hysteroscopy has a higher economical burden.

Key Words: Infertility, female; hysteroscopy; fertilization in vitro; sperm injections, intracytoplasmic

doi: 10.5336/gynobstet.2015-46977

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2016;26(1):13-7

In vitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI)'ndaki ilerlemelere rağmen transfer edilen embriyo başına implantasyon oranı ne yazık ki %30'ları aşmamaktadır.¹ Bu başarısızlık, tedavide maliyet açısından bir yük; klinisyen ve infertil çift için ise stres faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. İmplantasyon başarısını embriyo kalitesi, uterusu ait faktörler veya her ikisinin kombinasyonu etkilemektedir. Uterin faktörler içerisinde yer alan polip, submükoz miyom, adezyon veya septus gibi patolojiler IVF tedavisinde implantasyon üzerine negatif etki yapabilmektedir.² Gözardı edilmemesi gereken, bu uterin kaynaklı patolojilerin sıklığının yapılan çalışmalarda %11-45 oranında bulunmasıdır.^{3,4} Bu patolojilerin ekarte edilebilmesi için kavitenin çok iyi bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Uterin kavite, transvajinal ultrasonografi (TVUSG), salin-infüzyon-sonohisterografi (SIS), histerosalpingografi (HSG) veya histeroskopi ile değerlendirilebilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), TVUSG'yi ve özellikle HSG'yi tubal patolojileri de ortaya çıkardığı için başlangıç değerlendirmesi olarak önerse de; HSG ile %35'e varan yanlış pozitif bulgular ortaya çıkabilmektedir.^{5,6} Yine DSÖ, TVUSG, SIS veya HSG ile yapılan kavite değerlendirilmesinde şüpheli lezyon saptanması durumunda ve tekrarlayan IVF başarısızlıklarında histeroskopi yapılmasını önermektedir.⁵ TVUSG ve SIS, ucuz ve hastaya herhangi bir şekilde girişimsel müdahale gerektirmediği için tercih edilmesi gereken yöntemler olarak gözükmektedir. Rağmen, histeroskopi, diğer değerlendirme yöntemlerine göre kaviteyi direkt gözlemlene olanağı sunduğu için; tanı koymada ve ayrıca eş zamanlı olarak tedavi seçeneği de sunduğundan ek olarak anesteziye ihtiyaç duyulmaması ve poliklinik şartlarında yapılabilmesinden dolayı çoğu araştırmacı ve klinisyen tarafından IVF-ICSI öncesi giderek artan bir oranda tercih edilmektedir.⁷

Bu retrospektif gözlemsel çalışmada, infertilite nedeni ile üremeye yardımcı tedavi merkezimize başvuran ve IVF-ICSI kararı verilen hastalarımızda ofis histeroskopinin maliyet analizi ve uterin patoloji sıklığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, Temmuz 2013-Aralık 2014 tarihleri arasında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezine başvuran ve IVF kararı verilen ve ofis histeroskopi yapılan 301 hasta çalışmaya dâhil edildi. Etik kurul onayı alınarak, hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Tüm ofis histeroskopi işlemleri dış ölçüleri 5,5 mm çapında ve 30°lik açıya sahip standart rijit bir histeroskop (Karl Storz, Tuttlingen, Almanya) ile tek bir operatör tarafından, servikal olgunlaşma yapılmadan ve lokal ya da genel anestezi verilmeden menstrüel siklusun proliferatif fazında gerçekleştirildi. İşlem öncesi, hastalardan ayrıntılı bilgilendirilmiş onam formu imzası alındı. Spekulum ve tenakulum kullanılmadan uterin kavitenin içerisi Glisin %1,5 solüsyon kullanılarak genişletildi. Standart olarak, endoservikal kanal, uterin kavite, endometriyum ve tubal ostiumlar histeroskop ile değerlendirildi. Bulgular kayıt altına alındı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 15 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc) software ve Excel programı kullanıldı. Anormal olarak dağılım gösteren ve sürekli değişken olan yaş verisi için Mann-Whitney U testi uygulandı. Sonuç ortalama + standart deviasyon (SD) olarak verildi. Kategorik değişkenler için ise Fisher's exact testi kullanıldı. p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ofis histeroskopi 301 hastada başarılı bir şekilde gerçekleştirildi. İşlem sonrası perforasyon, kanama, servikal yırtılma gibi olumsuz herhangi bir komplikasyon izlenmedi.

Hastaların 217 (%72,09)'si daha önce hiç gebe kalmamış (primer) infertil kadınlardan, 84 (%27,91)'ü ise sekonder inferil kadınlardan oluşmakta idi. Hastaların yaş ortalaması primer infertil grup için 30,46±5,37 yıl, sekonder infertil grup için ise 31,33±5,14 yıl idi. Yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Histeroskopik değer-

TABLO 1: İnfertil 301 hastadaki ofis histeroskopi bulguları.

Bulgular	Primer infertil (n=217) (%)	Sekonder infertil (n=84) (%)	p
Yaş	30,46+5,37	31,30+5,14	NS
Normal uterin kavite	192 (88,47)	71 (84,52)	NS
Anormal uterin bulgular	25 (11,52)	13 (15,47)	NS
Konjenital malformasyon	10 (3,4)	6 (2)	NS
Bikornuat/uterin subseptus	5 (1,7)	6 (2)	NS
Uterin septum	3 (1)	0 (0)	NS
Unikornuat uterus	2 (0,7)	0 (0)	NS
Sonradan oluşan patolojiler	15 (5)	7 (2,3)	
Endometriyal polip	10 (3,3)	3 (1)	NS
Servikal stenoz	2 (0,7)	2 (0,7)	NS
Asherman sendromu	1 (0,3)	1 (0,3)	NS
Servikal polip	2 (0,7)	1 (0,3)	NS
NNT	8,30	4,31	NS

NNT: Bir patoloji saptamak için gereken histeroskopi sayısı.

NS: İstatistiksel olarak anlamsız.

lendirme sonucu 301 hastanın 263 (%87,4)'ünde uterin kavite normal olarak değerlendirilirken, 38 (%12,6) hastada uterin kavitede anormal bulgular izlendi. Bir patoloji saptamak için kaç hastaya histeroskopi uygulamak gerektiği (NNT) analiz edildiğinde NNT 8 olarak bulundu. Konjenital uterin malformasyon sıklığı primer ve sekonder infertilitede toplam olarak %5,4 olarak saptandı. Bunlardan uterin subseptus 11 (%3,7), uterin septum 3 (%1) ve unikornuat uterus 2 (%0,7) idi. Servikouterin patoloji 7 (%2,3) hastada tespit edildi. Bu hastalardan 4 (%1,3)'ü servikal stenoz, 3 (%1)'ü de servikal polip idi. İntrauterin patolojiler içerisinde ise endometriyal polip 13 (%4,3) ve uterin kavitede adezyon 2 (%0,7) hastada gözlemlendi. İnfertil 301 hastanın ofis histeroskopi bulguları Tablo 1'de görülmektedir.

TARTIŞMA

İnfertilite araştırmalarının temel basamaklarından biri de uterin kavitenin şekil ve düzenliliğinin değerlendirilmesidir. Uterin fibroidler, endometriyal polipler ve adezyonlar gibi sonradan oluşabilen patolojiler ile konjenital uterin malformasyonlar embriyonun implantasyonunu ve büyümesini engelleyerek infertiliteye veya abortusa neden olabilmektedir.⁶ Histeroskopi, günümüzde IVF öncesi uterin kavitenin değerlendirilmesinde

birçok klinisyen ve araştırmacı tarafından diğer değerlendirme yöntemlerine göre kaviteyi direkt gözleme ve aynı anda tedavi seçeneği de sunduğundan, ayrıca anestezide ihtiyaç duyulmaması ve poliklinik şartlarında yapılabilmesinden dolayı ilk seçenek olarak tercih edilmektedir. Bu yöntemin HSG'ye göre daha çok tercih edilmesinin sebebi, HSG ile normal olarak değerlendirilen uterin kavite-lerin üçte birinde yapılan histeroskopi sonucunda bir patolojinin bulunmasıdır. Bu yüzden araştırmacılar, HSG'nin infertil kadınların uterin kavite değerlendirmesinde yetersiz olduğunu, yanlış tanı ve tedaviye neden olabileceğini ve mevcut olan patolojileri atlayabileceğini iddia etmektedirler.^{8,9} Özetle, IVF sikluslarında histeroskopinin üç önemli faydası vardır. Birincisi, yukarıda bahsettiğimiz HSG veya TVUSG ile gözden kaçabilecek lezyonların tanısı ve eş zamanlı tedavisi; ikincisi, zor embriyo transferi olabilecek vakaların önceden tespiti ve deneme transferi fırsatı sunması; üçüncüsü ise endometriyumda oluşturulan lokal hasar ile implantasyon oranlarını artırabilmesidir.^{10,11}

Bu çalışmada, infertilite nedeni ile hastanemize üremeye yardımcı tedavi merkezine başvuran ve IVF kararı alınan hastalarda işlem öncesi uterin kaviteyi değerlendirmek için yapılan ofis histeroskopi- de herhangi bir patoloji bulma oranı %12,6 olarak saptanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda bu oran %11-45 arasında bildirilmiştir.^{3,4} Sonuçları hasta popülasyonunun yaşı, hormonal durumları, etnik faktörler ve infertilite tipi de etkileyebilir. Çalışmaların çoğunda IVF öncesi ofis histeroskopi ile saptanmış olan anormal bulguların oranı verilmiş olmasına rağmen, bu patolojik bulguların tedavi edilmesi sonucunda fayda gören ve gebe kalan hastaların oranlarından bahsedilmemektedir. Sınırlı sayıda çalışmada ise anormal histeroskopik bulguların tedavi edilmesiyle gebelik sonuçlarının etkilenebilirliği incelenmiştir.¹⁰ İntrauterin adezyonlar, konjenital uterin malformasyonlar, endometriyal polipler ve uterin miyomlar gibi patolojilerin tedavi edilmesiyle infertil hastaların fertilitate problemleri tamamen ortadan kalkmamaktadır. Aynı zamanda kronik endometriyal inflamasyon ve mikropolipler de infertiliteye ve tekrarlayan düşüklere neden olabilmektedir.¹²

Bizim çalışmamızda da histeroskopi ile IVF kararı verilen hasta grubunda servikouterin patolojilerin görülme sıklığı bildirilmiş olup, diğerlerinden farklı olarak bir patoloji saptamak için kaç hastaya histeroskopi uygulamak gerektiği (NNT) analiz edilmiş (NNT 8 olarak bulunmuştur) ve gelişmekte olan ülkeler için önemli olan maliyet analizi açısından bu konuya dikkat çekilmek istenmiştir.

İnfertil hastalarımızı primer ve sekonder olarak değerlendirdiğimizde, Pansky ve ark.nın yaptığı çalışmaya benzer şekilde istatistiksel olarak uterin patoloji açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.¹³

Konjenital uterin malformasyonlar kavitede yetersizliğe ve kanlanmada azalmaya neden olarak infertiliteye neden olabilmektedir. Literatürde mevcut olan çalışmalarda konjenital uterin malformasyon sıklığı %3,4 olarak bulunmuştur. Bu malformasyonlar ile tekrarlayan gebelik kayıpları, geç abortuslar, preterm doğumlar ve malprezantasyonlar arasındaki ilişki hâlâ tartışmalıdır.¹⁴ Histeroskopik olarak uterin septum rezeksiyonunun klinik gebelik sonuçları üzerine pozitif etkisi bilinmemektedir. Ancak 1 cm'nin altındaki septumların rezeksiyonu önerilmemektedir. Bizim çalışmamızda da konjenital uterin malformasyon sıklığını primer ve sekonder infertilitede toplam olarak %5,4 olarak saptanmıştır. Uterin subseptus ve bikornuat uterus en sık gözlenen malformasyon idi.

Uterin miyomların sıklığı infertil hasta grubunda %1-2,4 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Miyomların subfertilite ile ilişkili oldukları, endometriyal kaviteyi düzensizleştirdikleri, tubal ostiumların pasajını engelleyebildikleri, kaviteyi torsiyone ederek implantasyonu bozdukları, ayrıca uterin kontraktileteyi artırdıkları, lokal inflamasyona neden oldukları ve vasküler yapılar da değişikliklere neden olarak endometriyal reseptiviteyi azalttıkları iddia edilmiştir.¹⁵ Cerrahi olarak yapılan miyomektominin fertilitateyi ve gebelik oranlarını artırdığı ve abortusları da azalttığı yapılan bir meta-analizde gösterilmiştir.¹⁶

Endometriyal poliplerin çoğu asemptomatik olduğu için popülasyondaki sıklığının tespiti yapılamamıştır. Açıklanamayan infertil kadınlarda fer-

til kadınlara göre daha sık olarak gözlemlenmiştir.¹² Poliplerin infertilitedeki rolleri tam olarak bilinmemektedir. Ancak, lokal endometriyal kanama ve inflamasyon nedeni ile implantasyonu bozdukları iddia edilmiş ve yapılan polipektominin reproduktif sonuçları iyileştirdiği görülmüştür. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak IVF kararı alınan infertil hastalarda %4,3 oranında endometriyal polip saptanmıştır.

Doğum veya düşükten sonra yapılan uterin küretaj sonrası daha çok geliştiği bilinen uterin adezyonlar daha çok sekonder infertiliteye neden olsa da çalışmamızda primer ve sekonder infertil grubunda sadece birer hastada Asherman sendromu gözlemlenmiştir.

Hastanemiz üremeye yardımcı tedavi merkezi kliniği tersiyer bir merkez olduğu için hastalarımızın çoğunu çevre il ve ilçelerdeki devlet hastaneleri ve özel kliniklerden sevk edilen infertil kadınlar oluşturmaktadır. Kliniğimize başvuran infertil çiftlere infertilite etiyojisi ile ilgili araştırmalar tamamlandıktan sonra IVF kararı verildikten sonra servikal kanal, uterin kavite ve tubal ostiumlar ofis histeroskopi ile değerlendirilmektedir. Çalışmamızda saptanan patolojik bulguları karşılaştıracak fertil kadınların oluşturduğu kontrol grubu mevcut değildi. Ayrıca, histeroskopi işlemi sırasında video kaydı yapılmadığı için farklı ikinci bir operatör tarafından bulguların değerlendirilmemesi çalışmanın zayıf bir noktası olarak gözükmesine rağmen, deneyimli tek bir operatör tarafından tüm histeroskopi işlemlerinin yapılması ve aynı gözle değerlendirme yapılarak standart bir kayıt tutulması bu zafiyeti ortadan kaldırabilir.

Alman Obstetri Jinekoloji Cemiyeti, Avrupa Üreme ve Embriyoloji Cemiyeti ve Royal Obstetri ve Jinekoloji Birliği de IVF-ICSI tedavisinden önce kavitenin araştırılması için SIS ya da histeroskopiye, tedavi edilen uterin patolojilerin IVF tedavisi sonuçları üzerine olan pozitif etkisi tam olarak ispat edilemediği için, rutin olarak önermemektedir.¹⁷⁻¹⁹

SONUÇ

Ofis histeroskopi endometriyal reseptivite ve implantasyonu olumsuz etkileyebilecek intrauterin

anomalilerin teşhis ve tedavisinde altın standart olarak kabul edilse de; özellikle gelişmekte olan ülkelerde maliyet analizi göz önünde bulundurul-

arak IVF öncesi rutin histeroskopi yerine dikkatli TVUSG kullanımı ile tanısız histeroskopi ihtiyacı azaltılabilir.

KAYNAKLAR

- Andersen AN, Goossens V, Ferraretti AP, Bhattacharya S, Felberbaum R, de Mouzon J, et al; European IVF-monitoring (EIM) Consortium; European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2008;23(4):756-71.
- Rogers PA, Milne BJ, Trounson AO. A model to show human uterine receptivity and embryo viability following ovarian stimulation for in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1986;3(2):93-8.
- Demiröl A, Gurgan T. Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. *Reprod Biomed Online* 2004;8(5):590-4.
- Karayalcın R, Özcan S, Moralıoğlu O, Özyer S, Mollamahmutoglu L, Batioglu S. Results of 2500 office-based diagnostic hysteroscopies before IVF. *Reprod Biomed Online* 2010;20(5):689-93.
- La Vignera S, Vicari E, Condorelli RA, D'Agata R, Calogero AE. Male accessory gland infection and sperm parameters (review). *Int J Androl* 2011;34(5 Pt 2):e330-47.
- Hucke J, De Bruyne F, Balan P. Hysteroscopy in infertility--diagnosis and treatment including falloposcopy. *Contrib Gynecol Obstet* 2000;20:13-20.
- Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, Selvaggi L. Office hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31(3):641-54.
- Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsev D, Nagy ZP, Abdelmassih R. Uterine cavity findings and hysteroscopic interventions in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer who repeatedly cannot conceive. *Fertil Steril* 2003;80(6):1371-5.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98(2):302-7.
- Cholkeri-Singh A, Sasaki KJ. Hysteroscopy for infertile women: a review. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22(3):353-62.
- Kilic Y, Bastu E, Ergun B. Validity and efficacy of office hysteroscopy before in vitro fertilization treatment. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287(3):577-81.
- Silberstein T, Saphier O, van Voorhis BJ, Plosker SM. Endometrial polyps in reproductive-age fertile and infertile women. *Isr Med Assoc J* 2006;8(3):192-5.
- Pansky M, Feingold M, Sagi R, Herman A, Schneider D, Halperin R. Diagnostic hysteroscopy as a primary tool in a basic infertility workup. *JSLs* 2006;10(2):231-5.
- Yoshino O, Hayashi T, Osuga Y, Orisaka M, Asada H, Okuda S, et al. Decreased pregnancy rate is linked to abnormal uterine peristalsis caused by intramural fibroids. *Hum Reprod* 2010;25(10):2475-9.
- Rackow BW, Taylor HS. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2010;93(6):2027-34.
- Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91(4):1215-23.
- Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments, The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod* 2000;15(3):723-32.
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie: Richtlijn nr. 1 Oriënterend Fertiliteitsonderzoek (OFO). *NVOG* 2004;1-7.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Investigation of fertility problems and management strategies. Assessing uterine abnormalities. London: RCOG Press; 2004. p.403-5.