



Uticaj histeroskopije na ishod postupaka vantelesne oplodnje

Effect of hysteroscopic examination on the outcome of *in vitro* fertilization

Aleksandra Trninić-Pjević*, Vesna Kopitović*, Sonja Pop-Trajković†, Artur Bjelica*, Irena Bujas*, Dunja Tabš*, Djordje Ilić*, Dragan Stajić*

*Klinički centar Vojvodine, Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Novi Sad, Srbija;

†Klinički centar Niš, Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. S obzirom na to da je neuspeh implantacije nakon embriotransfera jedan od glavnih problema vantelesne oplodnje i da sama intrauterina patologija može da bude povezana sa neuspešnim ishodom, cilj našeg istraživanja bio je da se utvrdi da li histeroskopska pretraga materične šupljine i lečenje patoloških promena pre postupka *in vitro* fertilizacije (IVF) mogu poboljšati stopu trudnoće kod žena mlađih od 38 godina. **Metode.** Prospektivna analiza obuhvatila je 480 bolesnica mlađih od 38 godina, koje su bile podvrgnute proceduri IVF, sa jednim ili više embriona dobrog kvaliteta za transfer. Svim bolesnicama ponuđena je histeroskopija, a onima sa pozitivnim patološkim nalazom transvaginalnog ultrazvuka obavezno je i urađena. Ultrazvučnim pregledom procenjeno je odsustvo patologije kavuma materice kod svih bolesnica pre započinjanja postupka IVF. Bolesnice su bile podeljene u tri grupe: grupa A – nikakva patologija nije otkrivena ultrazvučno i bolesnice nisu bile podvrgnute histerosko-

piji; grupa B – bolesnice su bile podvrgnute histeroskopiji i nikakva patologija nije otkrivena i grupa C – bolesnice su imale abnormalan histeroskopski nalaz i bile sledstveno lečene. **Rezultati.** Nije nađena statistički značajna razlika u prosečnoj starosti bolesnica, dužini trajanja neplodnosti i broja zrelih oocita po grupama ($p > 0,05$). Stopa kliničke trudnoće u grupama A, B i C bila je 36,9%, 58,75% i 32,7%, a stopa porođaja 27,5%, 48,7% i 25,7%, respektivno. Našli smo statistički značajne razlike u stopama trudnoće i porođaja između grupa. Histeroskopski uredan nalaz imalo je 80 žena (41,4%), a abnormalan nalaz 113 (58,6%). **Zaključak.** Na osnovu rezultata našeg istraživanja smatramo da histeroskopija, kao rutinska procedura, treba da se izvodi pre prvog IVF ciklusa kod svih trudnica. Na ovaj način redukuje se broj neuspešnih IVF ciklusa.

Ključne reči:

oplođenje, *in vitro*; histeroskopija; materica, bolesti; trudnoća, ishod; osetljivost i specifičnost.

Abstract

Background/Aim. Implantation failure after embryo transfer is one of the main problems of *in vitro* fertilization (IVF) and intrauterine pathologies can lead to unsuccessful outcome. The aim of this study was to determine if hysteroscopic examination of uterine cavity and consequent treatment of intrauterine lesions prior to IVF could improve the pregnancy rate in women under 38. **Methods.** This study included 480 patients under 38, who had undergone IVF or IVF\ICSI – embryo transfer cycles, in which one or more good quality embryos were transferred. By transvaginal sonography performed within the past 2 months, the uterus was found normal in all the patients enrolled in our IVF unit. The patients were divided into three groups: group A – with no hysteroscopic evaluation and no pathology, group B – with hysteroscopy but no pathology, and group C – with

abnormal hysteroscopy finding and corresponding treatment. **Results.** The obtained results revealed no difference in the mean age, duration of infertility, number of mature oocytes in either group ($p > 0.05$). Clinical pregnancy rates in the groups A, B and C were 36.9%, 58.75% and 32.7%, respectively, and delivery rates were 27.5%, 48.7% and 25.7%, respectively. There was a statistically significant difference among the groups concerning pregnancy and delivery rates. **Conclusion.** Considering the results of this study we could conclude that hysteroscopy, as a routine examination, should be performed before the first IVF-ET cycle in all patients thereby reducing the failures and then the costs of IVF-ET.

Key words:

fertilization *in vitro*; hysteroscopy; uterine diseases; pregnancy outcome; sensitivity and specificity.

Uvod

S obzirom na to da je neuspeh implantacije nakon embriotransfera (ET) jedan od glavnih problema *in vitro* fertilizacije (IVF) i da intrauterina patologija može da bude povezana sa neuspešnim ishodom, neophodno je da se pre započinjanja IVF isključivo svi potencijalno negativni faktori. Različiti su stavovi u vezi sa značajem histeroskopije kao rutinske bazične procedure u utvrđivanju bračne neplodnosti, a posebno pre IVF.

Ispitivanje šupljine materice obično se sprovodi primenom histerosalpingografije (HSG), uprkos limitiranosti i upotrebi rendgenskog zračenja. Metoda HSG ima nisku specifičnost i visoku stopu lažno pozitivnih (15,6%) i lažno negativnih nalaza (34,5%)^{1,2}. Druga metoda je ispitivanje sonohisterografijom, koja je nešto praktičnija i pogodnija metoda za ambulantno izvođenje. Transvaginalni ultrazvuk ima jaku korelaciju sa histeroskopijom za endometrijalne polipe, miome i ponekad adhezije.

Ipak, histeroskopija je prihvaćena kao zlatni standard u dijagnostici i, što je još važnije, omogućava lečenje patoloških promena u istom aktu. Ambulantna histeroskopija (*office hysteroscopy*) izvodi se bez opšte anestezije, u ambulantnim uslovima, sa minimalnim rizikom, a sve zahvaljujući napretku tehnike i razvoju mini-histeroskopa sa spoljnim prečnikom 5 mm.

Danas je zvanični stav da se histeroskopija preporučuje bolesnicama sa sumnjom na postojanje intrauterine patologije u cilju njenog lečenja i uklanjanja, kao i nakon ponavljanih neuspeha IVF postupaka, a poznato je da do 50% infertilnih bolesnica ima intrauterine abnormalnosti³⁻⁷.

Shodno tome, došlo se do ideje o primeni histeroskopije pre prvog postupka IVF. Utvrđeno je da postoji značajna razlika u stopi trudnoće kod onih bolesnica koje su pre planiranog IVF postupka imale histeroskopiju i eventualnu korekciju otkrivenih abnormalnosti^{7,8}. Cilj ovog ispitivanja bio je da se proceni da li histeroskopska pretraga materične šupljine i lečenje patoloških promena pre IVF mogu da poboljšaju stopu trudnoće kod žena mlađih od 38 godina.

Metode

Prospektivnom studijom bilo je obuhvaćeno 480 bolesnica mlađih od 38 godina koje su imale IVF proceduru sa jednim ili više embriona dobrog kvaliteta za transfer, u periodu od novembra 2006. do juna 2008. godine. Svim bolesnicama bila je ponuđena histeroskopija, a onima sa patološkim intrauterinim nalazom transvaginalnog ultrazvuka obavezno je i urađena. Intervencija je izvođena 2–6 meseci pre IVF, u zavisnosti od toga da li je bilo potrebno lečenje i rehisteroskopija pre planiranog IVF. Bolesnice su bile podeljene u tri grupe: grupa A – nikakva patologija nije nađena ultrazvučno i bolesnice nisu bile podvrgnute histeroskopiju; grupa B – bolesnice su bile podvrgnute histeroskopiji i nije otkrivena nikakva patologija, i grupa C – bolesnice su imale abnormalan histeroskopski nalaz i sledstveno lečenje.

Histeroskopija je izvođena u ranoj proliferativnoj fazi ciklusa, sa fiziološkim rastvorom kao distenzionim mediju-

mom i 5 mm *Bettocchi office* histeroskopom (*Karl Storz GmbH and Co, Tuttlingen, Germany*), odnosno 6,5 mm kada je operativna intervencija bila neophodna. Radni kanal 5 Fr i mehanički instrumenti (forceps, makaze) korišćeni su za biopsije endometrijuma, polipektomije, resekcije adhezija i resekcije malih septuma kod arkuatusa. *Versapoint* elektroda (*Johnson*) upotrebljavana je kod polipektomija, resekcija septuma i manjih mioma, a kod većih mioma korišćen je monopolarni resektoskop sa prečnikom spoljnog omotača 9 mm, a uterina šupljina distendirana je rastvorom glukoze. Polipi, miomi i sumnjive lezije bioptrane su radi patohistološke evaluacije. Hiperplazija endometrijuma lečena je gestagenima u trajanju od tri meseca, te kasnijom rehisteroskopijom. Dokazani ili suspekti endometritis lečen je antibiotikom (doksiciklin), peroralno, u trajanju od 10 dana, uz dva meseca kontraceptivne terapije.

Procedura IVF izvođena je kratkim protokolom nakon prethodne terapije kontraceptivima u trajanju od dva meseca. Kliničke trudnoće verifikovane su transvaginalnim ultrazvukom, vizualizacijom srčane akcije embriona. Bolesnice su dolazile na kontrolu radi verifikacije vitalne trudnoće, porođaja, kao i vremena porođaja.

Podaci su obrađeni korišćenjem standardnih deskriptivnih statističkih metoda (srednja vrednost, procentualna zastupljenost). Statistička obrada podataka izvršena je pomoću Studentovog *t*-testa i analizom varijanse (ANOVA).

Rezultati

Od 480 bolesnica, koje su bile uključene u program IVF, kod 193 urađena je histeroskopija.

Histeroskopski uredan nalaz imalo je 80 žena (41,4%), a abnormalan 113 (58,6%). Patološki nalazi pri histeroskopiji bili su sledeći: endometrijalni polipi (29), endometrijalna polipoza (12), endometrijalne adhezije (5), endometrijalna atrofija (5), adenomioza (5), hiperplazija (9), septum (29), *strawberrylike* endometrijum (7), cervikalna stenoza (5), miomektomija (7). Najveći broj bolesnica (25,6%) sa patološkim histeroskopskim nalazom imalo je polip (jedan ili više) promera 5–25 mm.

Nije nađena statistički značajna razlika u prosečnoj starosti bolesnica, dužini trajanja neplodnosti i broju dobijenih zrelih oocita između pojedinih grupa ($p > 0,05$). Stope kliničkih trudnoća u grupama A, B, C bile su 36,9%, 58,75% i 32,7%, a stope porođaja 27,5%, 48,7% i 25,7%, respektivno. Našli smo statistički značajne razlike u stopama trudnoća i porođaja između pojedinih grupa (tabela 1). Nije bilo razlike u dužini trajanja trudnoće u gestacijskim nedeljama, ni porođajnoj težini novorođenčadi kod pojedinih grupa (tabela 2).

Diskusija

Danas je važeći stav, prema navodima literature, da se histeroskopija sprovodi nakon ponavljanih neuspeha IVF²⁻⁴. Incidencija patoloških histeroskopskih nalaza kod ovih bolesnica visoka je⁸, a tretman intrauterine patologije popravlja stopu trudnoća⁷.

Tabela 1

Prosečna starost bolesnica, prosečno trajanje neplodnosti, broj zrelih oocita, broj kliničkih trudnoća i broj porođaja

Parametri posmatranja	Grupa A n = 287	Grupa B n = 80	Grupa C n = 113	p
Prosečna starost (god), $\bar{x} \pm SD$	33,16 \pm 3,6	33,14 \pm 3,6	34,5 \pm 2,7	0,19
Prosečno trajanje neplodnosti (god), $\bar{x} \pm SD$	7,95 \pm 4,2	8,05 \pm 4,87	10,05 \pm 4,2	0,06
Prosečan broj maturnih oocita	5,98	6,9	6,16	0,69
Broj kliničkih trudnoća (%)	106 (36,9)	47 (58,75)	37 (32,7)	< 0,05
Broj porođaja (%)	79 (27,5)	39 (48,7)	29 (25,7)	< 0,05

Grupa A – nikakva patologija nije nađena ultrazvučno i bolesnice nisu bile podvrgnute histeroskopiji; grupa B – bolesnice su bile podvrgnute histeroskopiji i nije otkrivena nikakava patologija; grupa C – bolesnice su imale abnormalan histeroskopski nalaz i sledstveno lečenje

Tabela 2

Ishodi trudnoća iz procedura *in vitro* fertilizacije (IVF) po grupama

Broj i ishod porođaja	n (%)	Prosečno trajanje trudnoće (GN)	Prosečna masa (g)
Broj porođaja	147 (100)	36,3	3241,5
jedno dete	90 (61,22)	38,36	2229
blizanci	51 (34,7)	34,5	2081
trojke	6 (4,08)	35,5	2145,8
Broj rođene dece	210 (100)		
Prosečna telesna masa neonatusa (g)	2 608		
grupa A	2600	37,0	
grupa B	2 629	36,5	
grupa C	2 595	36,2	

GN – gestacijska nedelja

Grupa A – nikakva patologija nije nađena ultrazvučno i bolesnice nisu bile podvrgnute histeroskopiji;

Grupa B – bolesnice su bile podvrgnute histeroskopiji i nije otkrivena nikakava patologija;

Grupa C – bolesnice su imale abnormalan histeroskopski nalaz i sledstveno lečenje

Izvođenje histeroskopije pre prvog IVF postupka, kao u našem ispitivanju, a u skladu sa nalazima drugih autora, otkriva veliki broj patoloških nalaza⁸⁻¹⁰. Čak 58,6% bolesnica imalo je histeroskopski patološki nalaz, što je nešto više nego što navode neki autori (38%), ali nalaze kao što su *strawberrylike* endometrijum, hronični endometritis, mikropolipoza nisu opisivali ovi autori^{9, 10}. Utvrđeno je da se diskretne patološke promene, otkrivene histeroskopski, ultrazvučno uvek previde.

U našem ispitivanju stopa kliničkih trudnoća u grupama A, B, C bila je 36,9%, 58,75% i 32,7%, a stope porođaja 27,5%, 48,7% i 25,7%, respektivno. Našli smo statistički značajne razlike u stopi trudnoće i porođaja između grupa. Poređenjem stopa trudnoće, kao i stopa porođaja kod bolesnica bez intrauterine patologije, sa onima koje su lečene zbog verifikovane patologije, našli smo razlike u odnosu na druge autore. Naime, Demirolo i sar.⁷ navode da stopa trudnoća može značajno da se poboljša nakon lečenja intrauterine patologije i patologije cervikalnog kanala. Oni, u grupi lečenih, registruju statistički značajno nižu stopu trudnoće u odnosu na grupu sa verifikovanim urednim nalazom. Doldi i sar.⁸ navode značajno višu stopu trudnoća u grupi žena sa predhodnom histeroskopijom (38%), u odnosu na grupu bez histeroskopije pre IVF (18%), čime se naglašava značaj lečenja intrauterine patologije pre započinjanja postupka IVF.

Ono što se zapaža u našim rezultatima jeste da se najbolje stope trudnoće ostvaruju u grupi sa histeroskopski verifikovanim urednim nalazom kavuma, ali i da je uprkos lečenju patologije kavuma, stopa trudnoće bila niža u odnosu na grupu sa urednim nalazom. Grupa C bila je raznovrsna po vrsti patologije, a uzorak nije bio dovoljno veliki da bismo

mogli da analiziramo pojedine činioce i utvrdimo njihov značaj i uticaj na niže stope trudnoća u ovoj grupi.

Uočeno je da nema značaja u perinatalnom ishodu između tri grupe, čime se podvlači značaj same histeroskopije i korekcije patologije kavuma u smislu ostvarivanja trudnoće, ali ne i njenog ishoda.

Kontrolisane randomizirane studije pokazale su da histeroskopsko uklanjanje polipa doprinosi statistički značajno višoj stopi trudnoće u grupi bolesnica kod kojih je ova intervencija sprovedena, u odnosu na gupu koja je imala endometrijalnu biopsiju (63% prema 28%)^{11, 12}. Prema rezultatima sprovedenih studija stopa kliničkih trudnoća i stopa porođaja u grupi sa histeroskopijom iznosila je 68,57% i 48,57%, dok su u kontrolnoj grupi bez polipektomije iznosile 13,88% i 11,11%.

Veoma je važno podvući značajnu razliku u stopi kliničkih trudnoća i porođaja između grupa A i B, čime se ističe značaj „fihnih lezija“ koje ultrazvučno nije moguće otkriti (endometritis, endometrijalna mikropolipoza, cervikalna stenozna, intrauterine sinehije).

Incidencija endometritisa varira od 1 do 16% kod infertilnih žena¹³ i crvenkasti endometrijum sa beličastim tačkastim otvorima žlezda pokazuje tipičnu sliku „jagodičaste“ sluznice (*strawberry like* endometrijum). Opšti stav je da histološka i mikrobiološka ispitivanja nisu značajna, jer u rutinskom radu retko uspevaju da dokažu uzročnike. Ponovnom histeroskopijom, nakon hormonske terapije (gestagenima ili kontraceptivima) uz terapiju antibioticima, gotovo uvek uočava se uredan nalaz.

Značaj endometrijalne mikropolipoze je nejasan, ali je ginekolozi uvek uklanjaju iz kavuma uterusa ukoliko naiđu

na ovakav nalaz prilikom histeroskopije. Cicinelli i sar.^{14, 15} posumnjali su na vezu mikropolipoze i hroničnog endometritisa i pri incidenciji ovog nalaza od 9,5% svih histeroskopija, našli su u bioptiranom materijalu postojanje plazma ćelija, ističući vezu malih polipa sa inflamacijom.

Uzimajući sve rezultate u obzir, brojne studije pokušale su da sumiraju ulogu histeroskopije u IVF ciklusima.

Sistematizovanim pregledom studija koje su se bavile uticajem histeroskopije na ishod IVF ciklusa, razmatrali smo ona ispitivanja u kojima je kod bolesnica izveden IVF postupak u ciklusu neposredno nakon ciklusa sa histeroskopijom, u poređenju sa kontrolnom grupom kod koje histeroskopija nije rađena. Najvažniji analizirani rezultat bila je stopa trudnoće. Ukupno 1 691 bolesnica bila je uključena u dve randomizovane (n = 941) i tri nerandomizovane studije (n = 750). Metaanaliza rezultata pet studija pokazala je da histeroskopija doprinosi većoj stopi trudnoće u sledstvenim IVF ciklusima (sumirani relativni rizik 1,73; 95% interval poverenja 1,51–2,03)¹⁶.

Dve velike randomizovane studije ispitivale su ulogu histeroskopije pre planiranog postupka IVF. Stopa kliničke trudnoće iznosila je 21,6%, kada histeroskopija nije rađena, 32,5% kod urednog nalaza histeroskopije, i 30,4% kod patološkog nalaza histeroskopije⁷. U drugoj studiji dobijane su stope kliničke trudnoće od 26,2%, 44,4% i 39,5% za iste grupe bolesnica¹⁷. Oba istraživanja pokazala su statistički visoko značajnu razliku u uspešnosti IVF postupaka kod bolesnica koje nisu bile podvrgnute histeroskopiji u odnosu na one koje jesu. Nije utvrđeno postojanje značajne razlike u uspešnosti ishoda IVF postupka kod bolesnica sa normalnim histeroskopskim nalazom i onih sa detektovanom patologijom kavuma. Metaanaliza je pokazala da se izvođe-

njem histeroskopije pre planiranog IVF ciklusa stopa trudnoće duplira, mada su rezultati velikog multicentarskog ispitivanja, koje je u toku, neophodni za uspostavljanje protokola procedura i utvrđivanja definitivnog učinka histeroskopije na ishod IVF ciklusa¹⁸. Ovi rezultati slažu se sa našim i konačno se potvrđuje da otkrivanje urednog nalaza histeroskopije daje dvostuko veću stopu trudnoće i porođaja.

Histeroskopija značajno doprinosi boljem ishodu IVF ciklusa. Mehanizmi kojima se objašnjava pozitivan učinak histeroskopije su: lečenje prisutne patologije materične šupljine, olakšavanje postupka embriotransfera dilatacijom cervikalnog kanala i nanošenjem lokalne endometrijalne traume¹⁹. Naime, prilikom histeroskopije, kako operativne, tako i dijagnostičke, pokreće se kaskada inflamatornih reakcija i sekrecija i aktivacija citokina i faktora rasta koji imaju pozitivan učinak na endometrijum i implantaciju embriona.

Zaključak

Stopa trudnoće, nakon postupaka IVF, može značajno da se poboljša lečenjem intrauterine patologije i patologije cervikalnog kanala. Prema našim rezultatima, najbolja stopa trudnoće ostvaruju se kod bolesnica sa histeroskopski verifikovanim urednim nalazom kavuma, ali i lečenjem patologije kavuma.

Uvidom u značajno veći broj kliničkih trudnoća i porođaja kod bolesnica koje su bile na histeroskopiji pre IVF, u poređenju sa onima koje nisu, smatramo da histeroskopija treba da se izvodi rutinski, pre prvog (svakog) postupka vantelesne oplodnje.

L I T E R A T U R A

- Golan A, Ron-El R, Herman A, Soffer Y, Bukovsky I, Caspi E. Diagnostic hysteroscopy: its value in an in-vitro fertilization/embryo transfer unit. *Hum Reprod* 1992; 7(10): 1433–4.
- Golan A, Eilat E, Ron-El R, Herman A, Soffer Y, Bukovsky I. Hysteroscopy is superior to hysterosalpingography in infertility investigation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75(7): 654–6.
- Crosignani PG, Rubin BL. The ESHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Hum Reprod* 2000; 15(3): 723–32.
- Dicker D, Ashkenazi J, Feldberg D, Farbi J, Shalev J, Ben-Rafael Z. The value of repeat hysteroscopic evaluation in patients with failed in vitro fertilization transfer cycles. *Fertil Steril* 1992; 58(4): 833–5.
- Balmaceda JP, Ciuffardi I. Hysteroscopy and assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22(3): 507–18.
- 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.
- Demiroglu A, Gurgan T. Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. *Reprod Biomed Online* 2004; 8(5): 590–4.
- Doldi N, Persico P, Di Sebastiano F, Marsiglio E, De Santis L, Rabellotti E, et al. Pathologic findings in hysteroscopy before in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). *Gynecol Endocrinol* 2005; 21(4): 235–7.
- Mooney SB, Milki AA. Effect of hysteroscopy performed in the cycle preceding controlled ovarian hyperstimulation on the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003; 79(3): 637–8.
- Hinckley MD, Milki AA. 1000 office-based hysteroscopies prior to in vitro fertilization: feasibility and findings. *JSLs* 2004; 8(2): 103–7.
- Bozdogan G, Aksan G, Esinler I, Yarali H. What is the role of office hysteroscopy in women with failed IVF cycles? *Reprod Biomed Online* 2008; 17(3): 410–5.
- 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.
- Van Belle Y, Puttemans P. Fertility enhancing hysteroscopic surgery. In: Gordts S, Campo R, Varhoeven HC, Brosens I, editors. *Atlas of transvaginal endoscopy*. Belgium, Leuven: Informa; 2007. p. 52–3.
- Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Zappimbulso V, Tartagni M, Saliani N. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod* 2005; 20(5): 1386–9.
- Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, Colafoglio G, Saliani N, Resta L, et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective

- trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril* 2008; 89(3): 677–84.
16. *El-Toukhy T, Sunkara SK, Coomarasamy A, Grace J, Khalaf Y.* Outpatient hysteroscopy and subsequent IVF cycle outcome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2008; 16(5): 712–9.
 17. *Rama Raju GA, Shashi Kumari G, Krishna KM, Prakash GJ, Madan K.* Assessment of uterine cavity by hysteroscopy in assisted reproduction programme and its influence on pregnancy outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274(3): 160–4.
 18. *El-Toukhy T, Campo R, Sunkara SK, Khalaf Y, Coomarasamy A.* A multi-centre randomised controlled study of pre-IVF outpatient hysteroscopy in women with recurrent IVF implantation failure: Trial of Outpatient Hysteroscopy - [TROPHY] in IVF. *Reprod Health* 2009; 6: 20.
 19. *Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Bern O, Ron-El R, Friedler S.* Favorable influence of local injury to the endometrium in intracytoplasmic sperm injection patients with high-order implantation failure. *Fertil Steril* 2007; 87(1): 198–201.

Primljen 15. VII 2009.

Revidiran 4. II 2010.

Prihvaćen 7. II 2010.