

ارزیابی هیستروسکوپیک و پاتولوژیک آندومتریت مزمن در بیماران با سقط خودبخودی مکرر توجیه نشده

شهناز برات (MD)^۱، مه سیما عدنانی (MD)^۲، زهرا بصیرت (MD)^۱، محمد رعنائی (MD)^{۱*}

۱- مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

دریافت: ۹۷/۸/۱۹، اصلاح: ۹۷/۱۱/۲۷، پذیرش: ۹۷/۱۲/۱۴

خلاصه

سابقه و هدف: آندومتریت مزمن یکی از اختصاصی‌ترین اما ناشایع‌ترین علل نازایی محسوب می‌شود که باعث کاهش میزان بارداری و نتایج ضعیف حاملگی مثل پره ترم لیبرو سقط می‌شود. هدف از این مطالعه ارزیابی نقش آندومتریت مزمن در سقط خودبخودی مکرر توجیه نشده و تعیین ارتباط دوجانبه بین یافته‌های هیستروسکوپیک و پاتولوژیک این التهاب می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مورد شاهدهی آینده گر بر روی ۱۰۰ خانم ۳۵-۲۰ بیمارستانهای روحانی و فاطمه الزهرا بابل انجام شد. گروه مورد شامل ۴۰ بیمار با سقط خودبخودی مکرر توجیه نشده و گروه کنترل شامل ۶۰ خانم بارور که بدلیل خونریزی واژینال یا علل دیگر بجز سقط مکرر خودبخودی تحت هیستروسکوپیک و بیوپسی آندومتر جهت حضور پلاسماسل در استروما قرار گرفتند، ارزیابی و مقایسه شدند.

یافته‌ها: میزان آندومتریت مزمن در تمام بیماران ۸٪ بود. بیماران با سقط خودبخودی مکرر بروز بالاتر آندومتریت مزمن را در هیستروسکوپیک (۳۰٪ در مقابل ۶/۷٪: $p < 0/05$) و پاتولوژی (۲۷/۵٪ در برابر ۶/۷٪: $p < 0/05$) داشتند. حساسیت و اختصاصیت ارزش اخباری مثبت و منفی هیستروسکوپیک در تشخیص این التهاب بترتیب ۹۷/۶٪، ۸۷/۵٪ و ۹۸/۸٪ بودند. همچنین ارزش اخباری مثبت و منفی، حساسیت و اختصاصیت هیستروسکوپیک در تشخیص پولیپ آندومتر بترتیب ۱۰۰٪، ۸۷/۳٪، ۷۴/۳٪ و ۱۰۰٪ بودند.

نتیجه‌گیری: براساس نتایج این مطالعه ارتباط واضح بین آندومتریت مزمن و سقط مکرر خودبخودی توجیه نشده وجود دارد. بعلا حساسیت بالا و اختصاصیت قابل قبول هیستروسکوپیک در تشخیص آندومتریت مزمن و پولیپ آندومتر ارزیابی هیستروسکوپیک همراه با پاتولوژی بیماران با سقط خودبخودی مکرر می‌تواند کمک کننده باشد.

واژه‌های کلیدی: سقط مکرر، آندومتریت مزمن، هیستروسکوپیک.

مقدمه

ادم استروما، پرخونی نقطه‌ای یا منتشر و در بعضی از موارد میکرو پولیپ‌های آندومتریال (سایز کمتر از ۱ میلی‌متر) می‌باشد (۱۶-۱۸). مطالعات اخیر نشان داده در زنان با سقط مکرر خودبخودی ارزیابی التهاب داخل رحمی در هیستروسکوپیک می‌تواند در درمان بیماران کمک کند (۱۷ و ۱۸). محققین دریافتند که این بیماران بروز بالاتر واضح آندومتریت مزمن هم در هیستروسکوپیک و هم در پاتولوژی دارند (۱). برخی مطالعات این سودمندی را تایید نکردند (۱۹ و ۲۰). سقط مکرر خودبخودی به ۳ یا بیشتر سقط پشت سر هم قبل از هفته ۲۰ حاملگی گفته می‌شود که اتیولوژی آن اغلب نامشخص بوده ممکن است مولتی فاکتوریال باشد و حدود ۱٪ از زوج‌ها درگیر آن هستند. به همین دلیل در اغلب موارد، علل سقط ناشناخته بوده و ممکن است نقش اصلی را نارسایی ایمنولوژیک بارداری بازی کند (۲۶-۲۱ و ۲۰). لذا این مطالعه با توجه به عدم مطالعات کافی در مورد نقش آندومتریت مزمن در سقط

آندومتریت مزمن (Chronic Endometritis) نوعی التهاب مزمن پایدار آندومتر است که اغلب اختصاصی‌ترین اما ناشایع‌ترین علل نازایی محسوب شده که عمدتاً بدون علامت یا همراه با علائمی مانند درد لگنی، خونریزی رحمی، دیسپارونی و ترشحات می‌باشند، همچنین باعث کاهش میزان بارداری و نتایج ضعیف حاملگی مثل پره ترم لیبرو سقط می‌شود. (۴-۱) چندین مطالعه نشان می‌دهد که CE نقش مهمی را در شکست مکرر لانه‌گزینی و سقط دارد (۵ و ۶). هیستروسکوپیک تنها روش قطعی برای مشاهده و بررسی حفره رحم می‌باشد. البته هیستروسکوپیک با بیوپسی ارزش پیش‌بینی کننده خوبی برای تعیین وضعیت التهاب داخلی رحمی دارد. که در حقیقت بهترین روش تشخیص آنومالی‌های داخل رحمی می‌باشد (۷). از نظر بافت شناسی تشخیص CE بر اساس پیدا نمودن سلولهای پلاسماسل قابل نفوذ در بیوپسی آندومتر می‌باشد. از طرف دیگر تشخیص CE در هیستروسکوپیک شامل

این مقاله حاصل پایان نامه دکتر مه سیما عدنانی دانشجوی دستیاری زنان و طرح تحقیقاتی به شماره ۱۴۶۷ دانشگاه علوم پزشکی بابل می‌باشد.

*مسئول مقاله: دکتر محمد رعنائی

آدرس: بابل، دانشگاه علوم پزشکی، بیمارستان آیت اله روحانی، واحد توسعه تحقیقات، تلفن: ۰۱۱-۳۲۳۳۸۳۰۱

E-mail: drm.ranaee@yahoo.com

۲۸/۸۳±۳/۲۳ سال و گروه شاهد ۳۲/۸۳±۲/۳ سال بود ($p=0/000$). دسیمنوره در گروه مورد ۲۵/۳٪ (۱۰ مورد) و گروه شاهد ۳۳/۳٪ (۲۰ مورد) می‌باشد که از نظر آماری معنی‌دار نبود. دیسپارونی در گروه مورد ۳۲/۵٪ (۱۳ مورد) و گروه شاهد ۴۵/۳٪ (۲۷ مورد) بود که از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول ۱). بیماران بطور واضح بروز بالاتر آندومتریته در هیستروسکوپی (۳۰٪ vs ۶/۷٪؛ $p<0/05$) و ۳۱ نفر در گروه شاهد، پولیپ داشتند (۵۱/۷٪). از ۴۰ بیمار، ۱۲ نفر در هیستروسکوپی، آندومتریته داشتند (۳۰٪) و ۱۱ بیمار با پاتولوژی تایید شدند (۲۷/۵٪). در گروه کنترل پولیپ گزارش شده در پاتولوژی ۳۴ نفر (۵۶/۶٪) بود. پولیپ‌ها در گروه مورد در هیستروسکوپی ۳ نفر (۵/۵٪) و در پاتولوژی ۵ نفر (۱۲/۵٪) بودند ($p<0/05$). در بررسی فوق‌حساسیت و اختصاصیت هیستروسکوپی جهت تعیین ادم یا آندومتریته به ترتیب ۹۳/۳٪ و ۹۷/۶٪ می‌باشد. همچنین ارزش پیشگویی مثبت و منفی آن به ترتیب ۸۷/۵٪ و ۹۸/۸٪ می‌باشد. همچنین حساسیت و اختصاصیت هیستروسکوپی جهت تعیین پولیپ آندومتر به ترتیب ۷۶/۳٪ و ۱۰۰٪ و ارزش پیشگویی مثبت و منفی آن به ترتیب ۸۷/۳٪ و ۱۰۰٪ می‌باشد.

جدول ۱. مقایسه متغیرها و نتایج مطالعه در دو گروه

متغیر	گروه	مورد (n=۴۰) تعداد(درصد)	شاهد (n=۶۰) تعداد(درصد)	P-value
سن (سال)	۲۸/۸±۳/۸	۳۲/۸±۲/۳	۰/۰۰۰	
دیسمنوره	۱۰ (۲۵)	۲۰ (۳۳/۳)	۲۳۵	
دیسپارونی	۱۳ (۵/۳۲)	۲۷ (۴۵)	۱۴۹	
آندومتریته در هیستروسکوپی	۱۲ (۳۰)	۴ (۶/۷)	۰/۰۰۰	
آندومتریته در پاتولوژی	۱۱ (۳۷/۵)	۴ (۶/۷)	۰/۰۰۰	
پولیپ در هیستروسکوپی	۳ (۷/۵)	۳۱ (۵۱/۷)	۰/۰۰۰	
پولیپ در پاتولوژی	۵ (۱۲/۵)	۳۴ (۵۶/۶)	۰/۰۰۰	

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه آندومتریته در تمام بیماران ۸٪ بود. مطالعه حاضر نشان داد که میزان آندومتریته در بیماران با سقط مکرر نامشخص نسبت به بیماران گروه شاهد با سابقه خونریزی غیر طبیعی بطور قابل توجهی بالاتر بود (۶/۷٪ vs ۲۷/۵٪) ($p<0/05$). همچنین شیوع ۳۰٪ برای آندومتریته در بیماران سقط مکرر توجیه نشده مشاهده شد. مطالعه Zolghadr و همکاران در تأیید مطالعه ما نشان داد که بیماران با سابقه سقط خودبخودی ثانویه از شیوع بالاتر آندومتریته مزمن هم در پاتولوژی ($p<0/0001$)؛ ۴۵/۹٪ vs ۸۳/۹٪) و هم هیستروسکوپی ($p<0/0001$)؛ ۳۴/۶٪ vs ۵۸/۱٪) برخوردار بودند (۱). اما در مطالعه ما بجز یک مورد، یافته‌های هیستروسکوپی و پاتولوژی باهم مرتبط بودند. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی هیستروسکوپی در تشخیص CE به ترتیب ۹۸/۴٪، ۵۶/۲۳٪، ۶۳/۵٪ و ۹۷/۸۲٪ مشخص شد. تعداد زیادی از مطالعات نشان دادند که آندومتریته مزمن ممکن است با نتایج بارداری موفق تداخل ایجاد کند. در مطالعه cicinelli و همکاران که بر روی ۹۱۰ خانم زیر ۴۵ سال انجام شد. بیشترین درصد آندومتریته در نمای هیستروسکوپی مربوط به زنان نابارور (۴۰/۷٪) اما در زنان پره منوپوز با خونریزی غیرطبیعی رحمی (۲۰/۹٪) بوده است، آنها آندومتریته را تقریباً در ۳۰٪ زنان نابارور و ۲۵٪ بیماران با AUB در هیستولوژی گزارش کردند (۲۷). حساسیت،

خودبخودی مکرر و به منظور تعیین ارزش هیستروسکوپی در تشخیص آندومتریته مزمن و ارتباط یافته‌های هیستولوژیک و هیستروسکوپی در افراد با سابقه سقط مکرر با علت نامشخص (Unexplained) انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مورد-شاهدی آینده نگر پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل با کد MUBABOL.HRI.REC.۱۳۹۶.۱۵۷ بر روی ۱۰۰ خانم (۲۰-۳۵ سال) در بیمارستان‌های فاطمه الزهرا و آیت‌ا... روحانی بابل که به دو گروه تقسیم شده بودند انجام شد. گروه مورد شامل ۴۰ خانم با سابقه سقط مکرر با علت نامشخص و گروه شاهد شامل ۶۰ خانم بارور که به دلیل خونریزی واژینال یا علت‌های دیگر بجز Recurrent Spontaneous Abortion (RSA) و ناباروری تحت هیستروسکوپی قرار گرفتند، بود. تمامی علت‌های سقط مکرر همانند اختلالات ژنتیکی، ایمونولوژیک، اندوکراین، آناتومیک و عفونتها در گروه مورد رد شده بود. برای رسیدن به این هدف تمام بیماران هیستروسالپنگوگرافی نرمال، کاریوتایپ کروموزومی نرمال برای والدین، لوپوس آنتی کواگولان نرمال، آنتی کاردیولیپین نرمال، آزمایش هورمونی تستوسترون نرمال داشتند. همچنین در گروه کنترل، داشتن حداقل دوحاملگی بدون سابقه سقط که آخرین زایمان حداقل یک سال قبل از مطالعه حاضر باشد، لازم بود.

تمامی بیماران در فاز فولیکولار (بین روز ۱۳-۵ سیکل) تحت عمل هیستروسکوپی قرار گرفتند. تحت بیهوشی عمومی بعد از شستشوی واژن و سرویکس خارجی با محلول ید، ابتدا حفره رحم با سرم دکستروز ۵٪ پر شده سپس هیستروسکوپی توسط متخصص زنان با استفاده از هیستروسکوپ مدل (olympus) و با دیامتر ۸ میلی متر و زاویه دید ۳۰ درجه (A40211-A) که به وسیله فیبر نوری دید مناسب داخل رحمی ایجاد می‌کرد، انجام شد. ابتدا کانال سرویکال و حفره رحم و سپس مخاط رحم مورد ارزیابی قرار گرفت. معیار تشخیصی آندومتریته مزمن (CE) وجود علائم پر خونی موضعی یا منتشر آندومتر و در برخی موارد وجود پولیپ‌های کمتر از ۱ میلی متر در آندومتر بود (۸).

برای تمامی افراد بیوپسی آندومتر در پایان کار گرفته شد و نمونه پس از ثابت شدن توسط محلول فرمالین ۱۰٪ به قسمت کوچکتر برش داده شده و پس از تهیه بلوک پارافینی و برشهای سه میکرونی، با هماتوکسین و اتوزین رنگ آمیزی و توسط پاتولوژیست با میکروسکوپ مورد بررسی قرار گرفت. تشخیص هیستوپاتولوژیک CE بر اساس ادم استروما، افزایش تراکم استرومای سطحی و ارتشاح لنفوسیت‌ها و پلاسماسل‌ها بود. به عبارت دیگر حضور پلاسماسل‌ها در استرومای آندومتر بعنوان آندومتریته مزمن تلقی می‌شد. اگر کمتر از یک پلاسماسل در بالاترین قدرت دید مشاهده می‌شد دال بر عدم وجود CE بود. پس از جمع‌آوری داده‌ها و ثبت اطلاعات، آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار SPSS ورژن ۱۸ و آزمون آماری کای اسکوپر و تی انجام شد و $p<0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در بررسی هیستروسکوپی و پاتولوژی دو متغیر ادم یا التهاب آندومتر و پولیپ آندومتر مورد توجه قرار گرفت. میانگین سن افراد در گروه مورد (سقط مکرر)

ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی هیستروسکوپی آندومتریس بر اساس تشخیص فقط ادم و پرخونی به ترتیب $91/8\%$ ، $92/6\%$ ، $63/9\%$ و $98/8\%$ بود. دقت تشخیصی $92/7\%$ بود. حساسیت و ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی هیستروسکوپی بر اساس ادم، پرخونی و میکرو پولیپ را به ترتیب $55/4\%$ ، $99/9\%$ ، $98/4\%$ و $94/5\%$ گزارش نمود و دقت تشخیص آن را $93/4\%$ اعلام کرد. هیستروسکوپی با مایع، روشی قابل قبول برای آندومتریس مزمن نبوده ولی برای تشخیص میکروپولیپها مفید می باشد. زمانی که هیستروسکوپی انجام می شود برای نازایی و AUB باید همواره بدنبال نشانه های آندومتریس نیز بود (۲۷). یافته های ما نشان دادند که هیستروسکوپی محدود برای تشخیص آندومتریس در بیماران RSA می باشد. این یافته درمقابل با یافته این پیشنهاد دهنده این است که هیستروسکوپی در غربالگری آندومتریس در زنان نازای بدون علامت مفید نیست. مطالعات بیشتر برای تایید اتیولوژی آندومتریس در زنان نابارور نیاز است. این اختلافات ممکن است ناشی از انتخاب بیماران باشد (۲۰). در بررسی Kitara موافق یافته های ما، روی ۵۴ بیمار با سقط مکرر که ۳۱ بیمار سقط توجیه نشده داشتند، $12/9\%$ آنها آندومتریس را در پاتولوژی و هیستروسکوپی داشتند و همگی قبل از ۱۱ هفته بودند (۲۴). از آنجائیکه یافته ها و مدارک برای ارتباط آندومتریس در RSA و نارسایی لانه گزینی مکرر اندک می باشد. به همین دلیل در این زمینه ها از هیستروسکوپی کمک گرفته می شود. مطالعات قبلی نشان دادند که هیستروسکوپی یک ارزش پیشگویی کننده منفی بالایی در تشخیص آندومتریس دارد.

این بدان معنی است که یک هیستروسکوپی منفی می تواند آندومتریس را در یک فرد مشکوک رد کنند. (هیستروسکوپی در مقایسه با بیوپسی آندومتر) به تنهایی قادر به تشخیص ضایعات موضعی نیست) و یک روش تشخیصی تهاجمی اندک است که معمولاً در مطب با بیهوشی موضعی انجام می شود دارای حساسیت و ویژگی بالا برای تشخیص آندومتریس می باشد. البته هیستروسکوپی نیز دارای نقاط ضعفی مثل گران بودن و غیرقابل دسترس در همه جا (استفاده درمانی بویژه در کشورهای توسعه یافته)، احتمال سوراخ شدن رحم و گرفتن بیهوشی و عدم تحمل از طرف بیماران (۵ - ۳٪) و تفاوت شیوع اقلیمی آندومتریس می باشد. بخاطر همین

محدودیتها ممکن است در کلینیک در برخی موارد قابل استفاده نباشد (۳۴-۲۸ و ۵۸). در مطالعه ما میزان آندومتریس در کل و بویژه در RSA در هر دو روش بالا بود. حتی در گروه شاهد اغلب درصدها مرتبط با پولیپ بود. در مطالعه Cicinelli و همکاران از کل ۱۵۷ نفری که در نمای هیستروسکوپی آندومتریس گزارش شد، ۱۰۱ نفر ($63/9\%$) آندومتریس مزمن آنها در پاتولوژی تأیید شد. همچنین ۶۱ نفر ($38/6\%$) از افراد با آندومتریس مزمن در هیستروسکوپی دارای میکروپولیپ بودند (۲۷).

با در نظر گرفتن تمام این گزارشات می توان گفت که آندومتریس مزمن یکی از علل زمینه ای و پاتوژن برای بیماران با سقط مکرر نامشخص و در برخی مطالعات برای نارسایی لانه گزینی راجعه در سیکل های IVF (۳۵ و ۲۰ و ۵۸) می باشد. برخی بررسیها نشان دادند که آندومتریس مزمن باعث نارسایی در پذیرش جنین های با کیفیت خوب در انتقال می شود (۱۴ و ۱۶). مطالعات دیگری نیز در تایید این نارسایی لانه گزینی وجود دارد (۳۶ و ۱۶). نتایج مطالعه ما نشان دهنده اینست که این التهاب محیط رحمی در هردو پروسه لانه گزینی و ادامه حیات جنین منتقله نقش مهمی دارد. آندومتریس سبب تغییرات غددی، استرومایی و عروقی قابل مشاهده در هیستروسکوپی می شود. هیستروسکوپی پانورامیک حفره رحمی می تواند ضایعات غیرمشکوک قبلی را مشخص کند. با توجه به ارتباط برجسته آندومتریس مزمن و سقط مکرر خودبخودی با علت نامشخص و حساسیت و ویژگی بالای هیستروسکوپی در تشخیص آندومتریس و پولیپ آندومتر توصیه می شود در صورت امکان بیماران با سابقه سقط مکرر نامشخص تحت بررسی هیستروسکوپی قرار گیرند.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از بیماران و خانواده آنها که در انجام این مطالعه با ما همکاری نمودند و همچنین از خانم ها مژگان نعیمی راد و مژگان گل سرخ تبار جهت همکاری در این تحقیق تشکر و قدردانی می گردد.

Hysteroscopic and Pathologic Evaluation of Chronic Endometritis in Patients with Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion

Sh. Barat (MD)¹, M. Adnani (MD)¹, Z. Basirat (MD)², M. Ranaei (MD)^{*1}

1. Infertility and Reproductive Health Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran

2. Student Research Committee, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran

J BabolUniv Med Sci; 21; 2019; PP: 99-104

Received: Nov 10th 2018, Revised: Feb 16th 2019, Accepted: Mar 5th 2019.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Chronic endometritis is one of the most specific, but not the most common causes of infertility, which reduces the amount of pregnancy and poor results of pregnancy, such as preterm labor and abortion. The aim of this study was to evaluate the role of chronic endometritis in recurrent spontaneous abortions (RSA) and to determine the bilateral relationship between the histological and pathological findings of this inflammation.

METHODS: A case controlled-prospective observational study was performed on one hundred women 20-35 years in the Fatemeh Zahra infertility center and Rohani hospital. Patient group include forty patients with unexplained RSA and control group include 60 women that underwent hysteroscopy due to vaginal bleeding or other causes except RSA. All of the women underwent endometrial biopsy and examined by pathologist for presence plasma cells in stroma.

FINDINGS: In all patients endometritis rate was 8%. Patients with RSA had a significantly higher incidence of CE both hysteroscopically (30% vs. 6.7%; $p < 0.005$) and pathologically (27.5% vs. 6.7%; $p < 0.005$). The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of hysteroscopy in the diagnosis of CE were 93.3%, 97.6%, 87.5% and 98.8% respectively. Also the PPV and NPV of hysteroscopy, sensitivity, specificity in the diagnosis of endometrial polyp were 100%, 87.3%, 76.3% and 100% respectively.

CONCLUSION: Based on the results, there was a significant association between CE and unexplained RSA. Due to high sensitivity and acceptable specificity of hysteroscopy in diagnosis of CE and endometrial polyp, we recommended hysteroscopic evaluation of patients with unexplained RSA.

KEY WORDS: Recurrent Abortion, Chronic Endometritis, Hysteroscopy.

Please cite this article as follows:

Barat Sh, Adnani M, Basirat Z, Ranaei M. Hysteroscopic and Pathologic Evaluation of Chronic Endometritis in Patients with Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion. J BabolUniv Med Sci. 2019;21:99-104.

*Corresponding Author: M. Ranaei (MD)

Address: Clinical Research Development Unite of Rouhani Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.

Tel: +98 11 32338301

E-mail: drm.ranaei@yahoo.com

References

1. Zolghadri J, Momtahan M, Aminian K, Ghaffarpasand F, Tavana Z. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;155(2):217-20.
2. Kitaya K, Yasuo T, Tada Y, Hayashi T, Taguchi S, Funabiki M, et al. Current understanding of chronic endometritis. *Diagn Histopathol.* 2013;19(7):231-7.
3. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, Sie-Go DM, Eijkemans RJ, Fauser BC, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril.* 2011;96(6):1451-6.
4. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Ameryckx L, Bourgain C, Fauser B, Devroey P. In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1293. e9-e11.
5. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010;93(2):437-41.
6. Yang R, Du X, Wang Y, Song X, Yang Y, Qiao J. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(6):1363-9.
7. Song D, Li TC, Zhang Y, Feng X, Xia E, Huang X, et al. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2019;111(4):772-9.
8. El-Mazny A, Abou-Salem N, El-Sherbiny W, Saber W. Outpatient hysteroscopy: a routine investigation before assisted reproductive techniques? *Fertil Steril.* 2011;95(1):272-6.
9. Makrakis E, Hassiakos D, Stathis D, Vaxevanoglou T, Orfanoudaki E, Pantos K. Hysteroscopy in women with implantation failures after in vitro fertilization: findings and effect on subsequent pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(2):181-7.
10. Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fertil Steril.* 2008;89(1):1-16.
11. Di Spiezio Sardo A, Guida M, Bettocchi S, Nappi L, Sorrentino F, Bifulco G, et al. Role of hysteroscopy in evaluating chronic pelvic pain. *Fertil Steril.* 2008;90(4):1191-6.
12. Bettocchi S, Achilarré MT, Ceci O, Luigi S. Fertility-enhancing hysteroscopic surgery. *Semin Reprod Med.* 2011;29(2): 075-082.
13. Smit JG, Kasius JC, Eijkemans MJ, Koks CA, Van Golde R, Oosterhuis JG, et al. The inSIGHT study: costs and effects of routine hysteroscopy prior to a first IVF treatment cycle. A randomised controlled trial. *BMC Womens Health.* 2012;12(1):22.
14. Cakmak H, Taylor HS. Assessment of Uterine Receptivity. In: Nagy Z, Varghese A, Agarwal A, (editors). *Practical Manual of In Vitro Fertilization.* New York:Springer; 2012. p. 559-66.
15. Perez-Medina T, Rayward J. *Hysteroscopy and Infertility. Diagnostic and Operative Hysteroscopy.* Jaypee Brothers Medical Publishers; 2007.p. 51.
16. Makrakis E, Pantos K. The outcomes of hysteroscopy in women with implantation failures after in-vitro fertilization: findings and effect on subsequent pregnancy rates. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22(4):339-43.
17. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med.* 2016;43(4):185-92.
18. Cicinelli E, Mitola PC, Crupano FM, Tinelli R, Trojano G. *Chronic endometritis. Hysteroscopy:* Springer; 2018. p. 661-4.
19. Cravello L, Porcu G, d'Ercole C, Roger V, Blanc B. [Identification and treatment of endometritis]. *Contracept Fertil Sex.* 1997;25(7-8):585-6.
20. Polisseni F, Bambirra EA, Camargos AF. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients. *Gynecol Obstet Invest.* 2003;55(4):205-10.

21. Chattopadhyay S, Sengupta TRV. Gynaecology for Postgraduate and Practitioners. Elsevier India. 2007. p.187.
22. Rao K. Recurrent Pregnancy Loss-ECAB. India: Elsevier; 2009.
23. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril*. 2014;101(4):1026-30.
24. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1156-8.
25. Pandey MK, Rani R, Agrawal S. An update in recurrent spontaneous abortion. *Arch Gynecol Obstet*. 2005; 272(2):95-108.
26. Brezina PR, Kutteh WH. Recurrent Early Pregnancy Loss. In: Falcone T, Hurd W. editors. *Clinical Reproductive Medicine and Surgery*. New York: Springer; 2013. p. 197-208.
27. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Tartagni M, Marinaccio M, Bulletti C, et al. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005;12(6):514-8.
28. Fatemi H, Kasius J, Timmermans A, Van Disseldorp J, Fauser B, Devroey P, et al. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2010;25(8):1959-65.
29. 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.
30. Feghali J, Bakar J, Mayenga JM, Segard L, Hamou J, Driguez P, et al. [Systematic hysteroscopy prior to in vitro fertilization]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2003;31(2):127-31.
31. Bozdag G, Aksan G, Esinler I, Yerali H. What is the role of office hysteroscopy in women with failed IVF cycles?. *Reprod Biomed Online*. 2008;17(3):410-5.
32. Lorusso F, Ceci O, Bettocchi S, Lamanna G, Costantino A, Serrati G, et al. Office hysteroscopy in an in vitro fertilization program. *Gynecol Endocrinol*. 2008;24(8):465-9.
33. Pundir J, El Toukhy T. Uterine cavity assessment prior to IVF. *Womens Health*. 2010;6(6):841-8.
34. Paavonen J, Aine R, Teisala K, Heinonen PK, Punnonen R. Comparison of endometrial biopsy and peritoneal fluid cytologic testing with laparoscopy in the diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(5):645-50.
35. Lamonica R, Hartnett J, Engmann L, Sanders M, Maier D, Benadiva C. Immunohistochemistry confirms the presence of chronic endometritis in patients with recurrent implantation failure. *Fertil Steril*. 2006;86(3):S280.
36. Biran G, Weissman A, Farhi J, Avinoah I, Shahmorow M, Levran D. Is chronic endometritis a causative factor for repeated implantation failure in IVF-ET?. *Fertil Steril*. 2004;82(2):S128.