

BAŞLIK: IVF VEYA ICSI ÖNCESİ HİDROSALPENKS TEDAVİSİ İÇİN
HİSTEROSKOPIK PROKSİMAL TUBAL OKLUZYONUN LAPAROSKOPIK
SALPİNJEKTOMİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI: RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMA

ORJİNAL BAŞLIK: HYSTEROSCOPIC PROXIMAL TUBAL OCCLUSION VERSUS
LAPAROSCOPIC SALPINGECTOMY AS A TREATMENT FOR HYDROSALPINGES
PRIOR TO IVF OR ICSI: AN RCT

YAZARLAR: K. Dreyer^{1,*}, M.C.I. Lier¹, M.H. Emanuel², J.W.R. Twisk³, B.W.J. Mol⁴,
R. Schats¹, P.G.A. Hompes¹, and V. Mijatovic¹

ENSTİTÜ:

1Department of Reproductive Medicine, VU University Medical Centre, 1081 HZ
Amsterdam, The Netherlands

2 Department of Obstetrics and Gynaecology, Spaarne Gasthuis, 2134 Hoofddorp, The
Netherlands

3 Department of Epidemiology and Biostatistics, VU University Medical
Centre, 1081 HZ Amsterdam, The Netherlands

4 School of Paediatrics and Reproductive Health, The Robinson Research Institute, Adelaide,
Australia

Dergi: Human Reproduction, Vol.31, No.9 pp. 2005–2016, 2016

Giriş

Yaklaşık kadınların %15' inde subfertilite tubal patolojiye bağlıdır ve IVF tedavisi için majör endikasyonlardan birini teşkil etmektedir. Ama bilinen şudur ki hidrosalpenkse bağlı olan tubal patolojisi olan kadınlarda, diğer tubal infertilite formlarına göre IVF tedavisinden sonra devam eden gebelik oranları daha düşüktür. (olasılık oranı OR:0,51 ,95% güven aralığı (CI) :0,417-0,613) . Özellikle ultrasonda görülebilecek büyüklükte olan hidrosalpenkslerin gebelik ve implantasyon oranlarını düşürdüğü (OR:0,38 95% CI:0,21-0,68 ve OR:0,37 , %95 CI :0,17-0,82) ve düşük oranlarını IVF tedavisi sonrası arttırdığı görülmüştür. Değişik cerrahi yöntemler, örnek olarak salpenjektomi, salpingostomi, proksimal tubal ligasyon ve hidrosalpenks sıvısının transvajinal aspirasyonları çalışılmıştır. Fakat, hidrosalpenks için sadece salpenjektomi, proksimal tubal ligasyon, transvajinal aspirasyon randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. Hidrosalpenks olan kadınlarda yapılan laparoskopik salpenjektomi sonrasında uygulanan IVF tedavisiyle birlikte devam eden gebelik oranlarını hiç müdahale olmayana göre %50 artmıştır (standart tedaviye göre). Laparoskopik proksimal tubal ligasyonu da laparoskopik salpenjektomiye benzer bir şekilde IVF sonuçlarında gelişme yaşanmıştır. Hidrosalpenks sıvısının aspirasyonunun etkinliği çalışılmamıştır. Hem laparoskopik salpenjektomi hem de laparoskopik tubal ligasyon devam eden gebelik oranlarını artırmıştır. Bu müdahaleler invazivdir ve anestezi ve cerrahi riskler taşımaktadır(özellikle geniş adezyon kuvvet gösteren hidrosalpenksli bayanlarda) laparoskopik cerrahinin olabilir yan etkilerinin görülmesi üzerine, daha az invazif bir tedavinin alternatif olarak IVF den önce kullanılması daha faydalı olacaktır. Laparoskopik proksimal tubal ligasyona benzer, Essure intratubal aracın histeroskopik olarak kullanılması hidrosalpenksten uterin kaviteye sızmayı engellemiştir. Essure un yerleştirilmesi sonucu olan güvenilirlik ve etkinlik yüzlerce ameliyat sonrası görülmüştür. 2005 den beri birçok olgu raporu ve gözlemsel denemeler yayımlanmıştır. Bu denemeler ve olgu raporları IVF ve ICSI' den önce Essure cihazı kullanılarak hidrosalpenksin tedavi edilmesi şeklinde yayımlanmıştır. Neerdeyse tüm bu çalışmalar dahil edildiği meta-analizde , insizyonel olmayan Essure tedavisi hidrosalpenksli bayanlar için IVF den önce uygun olduğu gösterilmiştir. Fakat Essure un etkinliği ile salpenjektominin karşılaştırılması henüz yapılmamıştır, bununla ilgili randomize kontrollü karşılaştırılmalı çalışmalar eksiktir. Bu çalışma Essure cihazıyla, laparoskopik salpenjektomi tedavisinin hidrosalpenks için IVF den önce kullanılmasını karşılaştırmak amacıyla dizayn edilmiştir. Bizim hipotezimiz; hidrosalpenkse bağlı proksimal oklüzyonu olan ve IVF/ICSI

planlanan kadınlarda, IVF/IVCI sonrası devam eden gebelik oranlarının Essure ile proksimal tubal okluzyon yapılanlarda laparoskopik salpenjektomiden aşağı kalmadığı şeklinde idi.

Materyal ve Method

Biz iki merkezli, açık ve bu randomize kontrollü çalışmayı biri akademik hastane ve birini de eğitim hastanesinde uluslar arası kadın sağlığı araştırma konsorsiyum ile işbirliği ile yaptık. Bu çalışma VU Üniversitesi Medikal Araştırma Merkezi Kurulu tarafından Amsterdam da onaylandı. (2008-337) . Bu çalışma DESH ' e kaydedildi ve Hollanda da araştırma kayıt numarası aldı. Tüm katılanların katılımdan önce yazılı onamları alındı.

Kriter İçerikleri

Çalışmamızda tek veya bilateral hidrosalpenksi ultrasonda görülen ve tanı almış infertil kadınları IVF/ICSI' den öncesi çalışmaya alındılar. Hidrosalpenksin tanısı HSG veya laparoskopi ile onaylandı. Bizde tanımlanan hidrosalpenks fallop tüpünü distal olarak tıkayan ve tubal açıklık testi sırasında patolojik olarak dilate olan durumdur. Ayrıca kadınların 18 ve 41 yaş aralığında olması gerekiyordu. IVF endikasyonları bilateral tubal patoloji , ciddi endometriozis, erkekelerde total motil sperm sayısında TMSC $< 3 \times 10^6$ spermatozoa/ ml olması veya intrauterin inseminasyon yapılan kadınlarda TMSC nin $< 1 \times 10^6$ olmasıdır. Eski PID geçmişi olan kadınlar (6 ay içinde) , proksimal bloğu olan hidrosalpenksli kadınlar , daha önceki laparoskopide durağan pelvisi olan ve bundan dolayı laparoskopik salpenjektomi yapılamayan kadınlar , Essure e bağlı (tip 0 veya 1) fibroid olan kadınlar ve Essure insersiyonunu istemeyen kadınlar çalışma dışı tutuldu. Çıkarma kriteri olmayan ve tüm kriterlere uyan bayanlara katılım için teklif sunuldu ve yazılı onam alındıktan sonra randomize edildi.

Randomizasyon ve Dağıtım

Katılan kadınları randomize ederek, Essure tedavisi (müdahale grubu) veya laparoskopik salpenjektomi (kontrol grubu) , bilgisayar kontrollü randomize sistemiyle 4 blok şeklinde ayırarak yaptık. Tedavi düzen bloklarını randomize hazırladık. Bu randomizasyon listesini bağımsız bir data yöneticisi tarafına sunduk. Katılımcıları saklamak ve araştırmacılarla iletişimlerini engellemek araştırması gereği zor oldu ve objektif ölçüm sonuçlarını aldığımızdan beri sahte prosedürler yönetmek ve çalışmanın körlüğünü korumaya çalıştık.

Cerrahi Prosedürler

Histeroskopik tubal oklüzyon cihazları (Essure cihazları) ayaktan hasta koşullarında antibiyotik profilaksisi altında (Doksisisiklin 200 mg , 5 gün) uygulandı. Lokal servikal anestezi maddeler histeroskopi sırasında gerektiğinde kullanıldı. Histeroskop (Rijid histeroskop 5,5 mm 5 Fr çalışan kanalları olan , Olympus Hollanda B.V. marka) Bettochi (1996) methoduyla kullanıldı.Essure ın mikro uçları fallop tüpünün proksimal sonuna (tek veya bilateral olarak hidrosalpenksin tek veya bilateral olmasına göre) özel bir yönlendirme sistemi kullanılarak yerleştirildi. Essure cihazları maksimum 3 çıkıntılı bobin uterin kavite içine uzanacak şekilde yerleştirildi. Yerleştirmeden 12 hafta sonra proksimal oklüzyon HSG ile kontrol edildi.

Laparoskopik Salpenjektomi

Tek veya çift salpenjektomi yapılması bir veya iki hidrosalpenks içermesine bağlı olarak değişmektedir. Laparoskopi sırasında beklenmeyen şekilde geniş pelvik adezyonları olan bayanlarda , salpenjektomiyi kabul etmeyenlerde, proksimal tubal ligasyon salpenjektomiye alternatif olarak yapılmaktadır. Proksimal tubal ligasyon bipolar diaterm ile iki farklı istmik alandan olan tubaya uygulanıp, fallop tüpünden 1 veya 1,5 cm kornual kesilerle yapıldı. Tedavi edilen hidrosalpenksler yerinde bırakıldı. Salpenjektomi yapılması için laparotomiye dönüşüme izin verilmedi. Hidrosalpenks için laparoskopik tedavi olan tüm kadınlar (salpenjektomi veya proksimal tubal ligasyon) perioperatif olarak antibiyotik profilaksisi (sefuroksim 1500 mg veya metronidazol 500 mg) kullandılar. Tüm kadınlarda 12 haftalık tedavi sonrasında ve öncesinde ultrasonografi ile ovaryen fonksiyonları değerlendirildi. Bu ultrasonografi sırasında, antral folikül sayımı yapıldı. Dahası foliküler faz içinde (siklusun 2-4 günleri) kan örnekleri toplandı. 12 hafta öncesi ve sonrası östradiol ve anti müllerian hormon ölçümü yapıldı. FSH konsantrasyonları en düşük 0,5 IU /L olarak bulundu ve tahlil aralığı CV < %7 olarak bulundu. Östradiol immüno değerlendirilmesi 20/p/mol/l olarak ve tahlil aralığı CV < %10, AMH 0,2/mg/l olarak bulundu ve tahlil aralığı CV %7-10 olarak bulundu.

IVF

Hastalar hidrosalpenks tedavilerinden 12 hafta sonra IVF/ICSI tedavisine başladılar. IVF /ICSI her merkez için lokal protokollerle yapıldı. GNRH agonisti veya antagonistleriyle

uygulama yapılarak pituiter down regülasyonu sağlandı. FSH dozunun uygulanması not edildi. Ayrıca alınan oositlerin numarası, fertilizasyon methodu ve transfer edilen embriyoların kalitesi not edildi. Eğer kadınlardan bu çalışma öncesi IVF/ICSI tedavisi olan varsa, hidrosalpenks tedavisi sonrası çözülmüş yumurtalardan kalanlar tekrar transfer edildi. İlk IVF/ICSI siklusları analize dahil edilmedi. Eğer taze embriyo transferi iptal edilirse ve geriye hiç dondurulan embriyo kalmadıysa ilk takip eden siklus transferi analize dahil edildi.

Ölçüm Sonuçları

İlk sonuçlar IVF/ICSI tedavisi sonrasında devam eden gebelikler oldu. Devam eden gebelik 10 hafta ve üzerinde gebelik haftası olan ve kalp atımının saptandığı gebelikler olarak belirlendi. İkincil sonuç olarak belirlenen implantasyon oranı, ultrasonda görülen gestasyonel keselerin transfer edilen embriyo sayılarına bölünmesi ile saptandı. Ektopik gebelik, ektrauterin bölgede implante embriyo olarak kabul edildi. Diğer ikincil sonuçlar abortus oranı, ektopik gebelik oranı, canlı doğum oranı, Essure yerleştirilmesi sonrası proksimal tubal okluzyon oranı, hidrosalpenks tedavisi öncesi ve sonrası 3 aylık dönemlerdeki over rezervleri idi.

Örnek Sayımın Büyüklüğü

Gerekli olan örnek sayımı, eşdeğer çalışmalar baz alınarak power analizi ile belirlendi. Biz her grupta tedavi başı %35 oranında gebelik oranı bekledik. Örnek sayımı her grup için 426 hasta olarak sonuçlandı fakat bu çalışmanın amacı için bu kadar hastayla yapılabilmesi makul olmadığına karar verildi. Bundan dolayı çalışmamızda sadece ultrasonda hidrosalpenksleri yeterince büyük olarak gözükken ve ivf/ icsi tedavisi sırasında gebe kalma oranları bu yüzden düşük olan kadınları seçtik , ayrıca bu kadınlar IVF den önce salpenjektomi yapıldığında yarar görebilecek bir gruptu. Bu subgrup analizi Strandell in analizine dayanarak yapıldı, bundan dolayı her grup için 40 kişilik hasta grubu oluşturuldu.

İstatistiksel Analiz:

Sonuçlar: Ekim 2009-Aralık 2014 arasında toplamda 99 hasta DESH çalışması dahil edilme kriterlerine göre tarandı ve 7 hasta çalışma kriterlerine uymadığı, 7 hasta katılmak istemediği için çalışma dışı bırakıldı toplamda 85 hastadan bilgilendirilmiş onam alındı. Bu hastalar IVF/ICSI öncesi Essure ya da laparoskopik salpenjektomi olarak randomize edildi.

Temel Özellikler:

İki grup arasında temel özellikler arasında fark saptanmadı(Tablo-1). Hastalar Essure grubuna dahil edildikten ortalama 1,3 ay sonrasında işleme alındı. 5 hasta Essure yerleştirilememesi üzerine laparoskopik salpenjektomi grubuna alındı. 6 hasta Essure uygulandıktan sonra kişisel sebeplerden dolayı IVF/ICSI siklusuna başlamadılar. İki hastaya takipte ulaşılamadı.

Laparoskopi grubuna randomizasyondan ortalama 1.1 ay sonra hastalara salpenjektomi işlemi gerçekleştirildi. Bu gruptaki bir hastada laparoskopi öncesi spontan gebelik ve canlı doğum olması, bir hastada da laparoskopide adhezyolizis sonrası tubal açıklığın sağlanması nedeni ile salpenjektomi yapılmadı. Laparoskopi grubundaki 5 hasta hidrosalpinksin laparoskopik olarak tedavi edilememesinden dolayı Essure grubuna geçiş yaptı. Bu gruptaki 4 hasta IVF/ICSI tedavisine başlamadı. Bunlardan 2 si şahsi nedenlerden dolayı, bir hastada salpenjektomi öncesi spontan gebelik olması, bir diğeri laparoskopik adhezyolizis sonrası IVF endikasyonu olmadığı için IUI tedavisine geçildi ve ilk denemede gebe kalıp canlı doğu yaptı. 2 hastaya takiplerde ulaşılamadı.

Cerrahi Prosedürler:

Essure grubundaki 42 hastaya toplamda 63 Essure (kadın başı 2 araç, range0-2), ortalama 1 sarmal(range 1-3 sarmal) uterin kavite içinden görünecek şekilde yerleştirildi. 13 hastada (31%) histeroskopi öncesi lokal servikal anestezi madde uygulandı. Biateral hidrosalpinksi olan 2 hastada Essure yerleştirilmesi çok ağrılı olduğu için genel anestezi altında ikinci bir seansta gerçekleştirildi. 2 kadında (tek ve çift taraflı Essure araç) aracın pozisyon kontrolü için ultrason kontrolünü kabul etmedi ve 12 hafta sonra HSG ile proksimal tubal oklüzyon konfirme edildi. İşlemden 12 hafta sonra ultrason ve HSG ile 40 kadındaki 61 Essure aracının pozisyonunun doğrulandı. Bununla birlikte hastaların dördünde (6.6%) HSG de sıvı geçişi izlendi.Buna rağmen hastaların isteği üzerine IVF tedavisine geçildi ancak çalışma periyodunda bunlardan hiçbirinde gebelik oluşmadı.

Laparoskopi grubundaki 43 hastanın 3'ünde(7%) ileri dercede intra-abdominal adhezyonlar nedeniyle salpenjektomi yerine proksimal tubal ligasyon uygulandı.

Çapraz Geçişler:

Essure grubuna dahil edilen 2 si unilaterale 3'ü bilateral hidrosalpinksli 5 hasta(%11.9) Laparoskopik grubuna çapraz geçiş yaptı. Dördünde tubanın proksimal kısmına cihazın itilmesi imkansızdı. Bunlardan 3'üne salpenjektomi, birisine proksimal tubal ligasyon

uygulandı. Biateral Essure yerleştirile bir hastada HSG de kontrast madde geçişi izlenmesine rağmen hastanın isteği üzerine embriyo transferi gerçekleştirildi ancak gebelik elde edilemedi. Bu hastaya sonraki embriyo transferi öncesi laparoskopik unilateral salpenjektomi uygulandı.

Laparoskopik salpenjektomi grubuna randomize 3 unilateral, 2 bilateral toplam 5 hidrosalpenksli kadın (%11) Essure grubuna çapraz geçiş yaptı. Dördünde (ikisi unilater, 2 sdi bilateral hidrosalpink) ileri derecede intra-abdominal adhezyonlar nedeni ile hidrosalpinksin laparoskopik tedavi mümkün olmadı. Tedavi edilmemiş hidrosalpinkse ikinci denemede bir Essure yerleştirildi. Laparoskopik proksimal oklüzyon yapılan bir hastada takip eden IVF tedavisi sırasında uterin kavitede sıvı izlendi. IVF sonrasındaki HSG’de rekanalizasyon izlendi takiben tek taraflı Essure yerleştirildi.

Essure tedavisinde ortalama operasyon zamanı [7.0dk(27th-75th persentil (5.0 -12.0)] laparoskopik salpenjektomi grubuna[41.0 dk persentil (35-55) kıyasla belirgin olarak daha kısaydı (p=0.000). Hatta Essure grubundaki hastalar hospitalize edilmedi. Salpenjektomi grubundaki hastaların hastanede kalış süreleri 11 saat(9.3-13.9) (p=0.000). Taburcu olurken görsel analog skalasına göre ölçülen (0.0-10.0cm) ortalama ağrı skoru salpenjektomi grubunda 4.0cm(±1.4) Essure grubuna oranla 5.4cm (±2.6) daha düşüktü (p=0.002).

Komplikasyonlar:

Essure grubunda 3 hastada komplikasyon gelişti. Bir kadında antibiyotik proflaksisine rağmen PID gelişti. Ek antibiyotikle başarıyla tedavi edildi. Bilateral Essure uygulanan iki hastada başarısız IVF siklusları sonrası sekond look histereskopi yapıldı. Bu histereskopiler sırasında Essure cihazlarından birisinin ucu görülüyordu ve bunlar histeroskopik olarak çıkarıldı. Her iki kadın sonradan IVF denemesinde bulundu ve bunlardan birtanesi gebe kalıp canlı doğum yaptı. Laparoskopik salpenjektomi grubundaki bir kadında umbilikal insizyon yerinde enfeksiyon gelişti ancak tedavisi iyileşti.

IVF/ICSI Özellikleri:

Randomize edilen 71 kadın, hidrosalpink tedavisini takiben ortalama 3 ay sonra IVF/ICSI tedavisine başladılar. IVF/ICSI tedavisinin özellikler Tablo-II’ de görülmektedir.

Gebelik Sonuçları:

ITT analizleri

Primer outcome olan IVF/ICSI sonrası devam eden gebelik oranları Essure grubunda 11/42(%26.2) laparoskopi grubuna 24/43(%58.8) kıyasla farklı bulundu (χ^2 P = 0.008)(mutlak fark: 29.6%;%95 CI:7.1-49.1) ((RR: 0.47; 95% CI: 0.27–0.83; P = 0.01) .Sekonder outcome ölçütleri Tablo-III’de sıralanmıştır.Ayarlanan temel özellikler : yaş,subfertilite süresi,primer ya da sekonder infertilite oluşu, ve BMI idi.Essure grubunda devam eden gebeliğe ulaşma süresi ortalama 12 ay(7.9-19.5) iken laparoskopi grubunda bu süre 6.7 ay(5.3-9.5) idi (p=0.000).

PP analizleri

PP analizlerine göre istatistiksel kıyaslama göstermektedir ki devam eden gebelik oranlarındaki fark açısından laparoskopi grubu daha avantajlı görülmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Essure grubundaki devam eden gebelik oranı 9/27(%33.3), laparoskopik salpenjektomi grubunda 19/32(%59.4) (χ^2 P=0.067) mutlak fark : %26.1(0.5-51.7) [RR: 0.56(%95 CI: 0.31-1.03; P=0.062)]. Sekonder sonuçlar için analizi Tablo-IV’de görülmektedir. Essure cihaz grubunda devam eden gebelik için gerekli süre 8.9 ay(7.6-15.3), laparoskopik salpenjektomi grubunda bu süre 6.6 ay(5.3-8.6) idi (P=0.000). (Şekil.2)

Ovaryen Rezerv:

Her iki grupta da tedavi öncesi ve sonrası FSH düzeyleri arasında fark izlenmedi. AMH düzeyleri tedavi sonrası Essure grubunda hem ITT hem de PP analizlerine göre belirgin bir azalma izlendi. AFC tedavi sonrası Essure grubunda ITT analizlerine göre anlamlı olarak belirgin olarak artmış izlenirken PP analizlerinde arada fark izlenmedi.

Salpenjektomi grubunda AMH, ITT analize göre tedavi sonrası belirgin olarak artarken PP analizine göre tedavi öncesi ve sonrası arasında fark bulunamadı. AFC de tedavi öncesi ve sonrası ITT ve PP analizlerine göre fark saptanmadı. Bununla birlikte gözlemlenen farklar azdı ve örneklem boyutu küçük olduğu için CIs aralığı genişti. Bundan dolayı bizim çalışmamıza göre ovaryan fonksiyonlar için net bir sonuç çıkarılması mümkün değildi.

Tartışma:

Bu RCT’de hidrosalpinksli olan ve IVF/IVCI tedavisi planlanan hastalarda Essure cihazı ile histeroskopik proksimal tubal okluzyon yapılması ile laparoskopik salpenjektominin etkisini karşılaştırdık. Bizim çalışmamız Essure grubundaki hastalarda devam eden gebelik oranının 11/42(%26.2), laparoskopik salpenjektomi grubunda 24/43(%55.8) olup aradaki farkın laparoskopi lehine anlamlı olarak yüksek izlendiğini göstermektedir (mutlak fark: 29.6%;%95 CI:7.1-49.1) ((RR: 0.47; 95% CI: 0.27–0.83). PP analizinde devam eden gebelik oranları arasındaki farkın lpaoskopik salpenjektomi lehine olmakla birlikte istatistiksel fark gösterilememiştir: Essure grubunda 9/27(%33.3), salpenjektomi sonrası 19/32(%59.4) mutlak fark : %26.1(0.5-51.7) [RR: 0.56(%95 CI: 0.31-1.03]. PP analizinde örneklem büyüklüğündeki yetersizlikten dolayı bu fark istatistiksel anlama ulaşamamıştır. Bununla birlikte PP analizinde bile tranfer edilen embriyo başına devam eden gebelik oranı Essure grubunda 9/61(14.8), laparoskopik salpenjektomi grubunda 19/48(%39.6) (mutlak fark:24.8; %95 CI:6.9-41.8, RR: 0.37;%95 CI 0.19-0.75) olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

Laparoskopik olarak tedavisi mümkün olmayan hidrosalpinksli olan ve Essure ile tedavi ettiğimiz hastaları içeren önceki pilot çalışmamızda ilk IVF sonrası devam eden gebelik oranımız 7/20(%35) idi(Mijatovic et.al., 2010,2012). Bu oran PP analizinde Essure grubunda tespit ettiğimiz 9/27(%33.3) lük devam eden gebelik oranıyla benzerlik göstermektedir, fakat ITT analizinde izlediğimiz sonuçtan daha yüksektir(devam eden gebelik oranı %26.6).

Hidrosalpinksin IVF sonuçları üzerindeki olumsuz etkileri hakkındaki teoriler hidrolapinksli ile uterin kavite arasındaki bağlantının cerrahi uygulamalarla kesilmesinin gebelik sonuçlarını iyileştireceği öne sürmektedir (Mukherjee et al., 1996; Daftary et al.,2007; Donaghay and Lessey, 2007; Johnson et al., 2010; Lu et al.,2013). Pilot çalışmamız ile PP analiz bir yanda, ITT analiz diğer yanda, araladaki devam eden gebelik oranları arasındaki farkı Essure yerleştirilmesi sonrası proksimal tubal okluzon oranı arasındaki fark ile açıklayabiliriz. Pilot çalışmamızda Essure sonrası HSG ile konfirme edilen kontrast madde sızması 1/23(%3.7) iken şimdiki çalışmamızda ITT analizinde bu oran 4/61(%6.6) idi. PP analizinde hiçbir Essure cihazında HSG sırasında kontrast madde sızması cihaz etrafından izlenmedi.

Bununla birlikte Essure sonrası proksimal tubal okluzyon oluşmamış hastalar dışlansa bile PP analizinde devam eden gebelik oranları 9/27(%33.3) olarak bulunmuş olup salpenjektomi

sonrası izlenen devam eden gebelik oranından 19/32(%59.4) hala daha düşüktü. Essure yerleştirilmesi ile laparoskopik salpenjektomi arasındaki devam eden gebelik oranları arasındaki bu farkimplantasyon oranları arasındaki fark ile açıklanabilir. Essure sonrası implantasyon oranı 11/61 (%18), salpenjektomi sonrası 20/48(%41.7) (0.43;%95 CI: 0.23-0.81) idi. İmplantasyon oranları arasındaki bu fark Essure cihazının kendisinden kaynaklanıyor olabilir. Essure endometrial çecreye negatif etki oluşturup endometrial reseptiviteyi azaltıyor ve böylece implantasyon oranlarını düşürüp düşük devam eden gebelik oranlarına neden olabilir. Biz bu konuyu DESH çalışmasına katılanlar ile grubumuzda devam ettirmekteyiz. Bizim sekonder sonuçlarımızdan olan ovaryen fonksiyonlar idi. Salpenjektominin ovaryen kan akımını azaltıp ovaryen fonksiyonları bozabileceğini öne süren çalışmalar vardı (Lass et al., 1998; Gelbaya et al., 2006; Ye et al., 2015). Bununla birlikte salpenjektomi öncesi ve sonrasında ovaryen stimülasyona yanıtta farklılık olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Strandell et al., 2001; Ni et al., 2013). Bizim çalışmamızda her iki grupta da hidrosalpenks tedavisi sonrası FSH ve AFC bakımında klinik olarak önemsiz bir fark vardı. Bununla birlikte bizim çalışmamızda her iki analizle de serum AMH düzeyi Essure sonrası belirgin olarak azalmaktaydı. Essure cihazının kendisinin AMH salgılayan prematür ovaryen foliküller üzerine bir etkisi olabilir. Diğer taraftan siklus içi AMH düzeyleri %13'e varan değişimler gösterebilmektedir(van Disseldorp et al., 2010). Hatta C1s fark aralığı geniştir, bundan dolayı Essure sonrası AMH düşüklüğü sorgulanabilir. Essure sonrası AMH düzeyleri ile net bir sonuca varmak için ileri çalışmalar gereklidir.

Güçlü Yönler:

Bizim çalışmamız hidrosalpenks tedavisinde Essure cihazı ile laparoskopik salpenjektominin etkinliğini kıyaslayan ilk randomize kontrollü çalışmadır. Bu çalışma randomizasyonun gelişimi için gerekli olan mükemmel bir örnektir. Essure tekniğinin sterilizasyon için uygulanması fallop tüpünde mükemmel bir obstrüksiyon yaptığını gösterir, bu özelliği hidrosalpenks tedavisinde uterin kavite ile hidrosalpenks arasındaki bağlantıyı kesebilecek, salpenjektomi ile kıyaslanabilir bir tubal okluzyon oluşturabilme ihtimalini düşündürmüştür. Bizim bu çalışmamızda yaptığımız gibi uygun değerlendirme olmadan klin pratikte Essure kullanımı, yöntemin non-invazif olması avantajı ile kompanze edilemeyecek çiftlerde IVF başarısında düşüklüğe neden olabilmektedir.

Sınırlamalar:

Randomizasyondan sonra 6 ay gibi bir bitiş zamanı belirlesek daha ideal olurdu. Bununla birlikte bazı çiftler cerrahiden sonra IVF/ICSI tedavisini daha uzun süreli erteledikleri ve araştırılan tedavilerin etkileri IVF/ICSI sonrasında görülebildiği için sabitlenmiş sonlanım noktası bazı çiftlerde analiz döneminde IVF/ICSI tedavisine başlamamasında neden olabilirdi ve bu durum potansiyel tedavi etkisinin ölçülememesine neden olabilirdi. Buna rağmen hidrosalpinks laparoskopik salpenjektomi ile tedavi edilenlerde devam eden gebelik oranlarını daha üstün bulduk, bizim örneklem büyüklüğümüz geniş bir CI aralığına neden oldu, devam eden gebelik oranlarını üst limit ile birlikte %25'ten az alt limit kabul edilemez. Daha geniş sayıda hastayla yapılacak çalışmalar daha dar CI aralığı ile daha doğru sonuçlar verebilir. Bununla birlikte biz ITT analizinde % 30 PP analizinde % 36 lık bir fark bulduk, bu yüzden çalışmanın gücüyle ilgili konu daha az önemlidir.

Bu çalışmada müdahaleler ve IVF/ICSI tedavileri zaman alıcıydı. İlk olarak kadınlar cerrahiye yönlendiriliyor, sonra hidrosalpinks tedavisi yapıldıktan sonra IVF/ICSI öncesi 12 hafta bekliyorlardı. Bundan dolayı çalışma protokolüne uymama oranı %24'e kadar yükseliyordu. Bunun ötesinde biz sadece ultrasonografi ile görülebilecek kadar büyük hidrosalpinks vakalarını çalıştık, çünkü bu hastalar IVF sonrası en kötü prognozla ilişkilendirilmişlerdi (Andersen et al., 1994; deWit et al., 1998; Strandell et al., 1999). Bu durum hidrosalpinks olup IVF planlanan tüm hastalara sonuçlarımızın genellenebilirliğini sınırlar. Bununla birlikte Essure'nin daha küçük hidrosalpinks olanlarda salpinjektomiden daha az etkili olmadığını düşündürecek bir sebep de yoktur. Sonuç olarak ACOG tarafından Essure yerleştirilmesinin doğrulanması için HSG öneriliğinden biz Essure sonrası proksimal tubal okluzyonu doğrulamak için sekond-look histereskopi uygulamadık. Essure'nin derin intramural pozisyonunu doğrulamak için trans-vajinal ultrasonografi kullandık.

Gelecekteki Etkileri:

Bizim sonuçlarımıza göre ultrasonografik olarak görüntülenen hidrosalpinks olan hastalarda IVF/ICSI öncesi laparoskopik salpenjektomiyi tavsiye ediyoruz. Laparoskopik salpenjektomi grubundaki 43 hastadan 5 tanesine ileri intra-abdominal adhezyonlar nedeni ile yeterli tedavi yapılamaması üzerine Essure tedavisine geçilmesi gerekti. Bu hastalardan 2'sinde Essure uygulamasını takiben IVF/ICSI sonrasında devam eden gebelik elde edilmiştir. Bundan dolayı Essure uygulaması hiç tedavi edilmeyenlerle devam eden gebelik oranları arasındaki fark sorgulanabilir olmakla birlikte hidrosalpinks laparoskopik olarak tedavi edilemeyen

hastalarda düşünölmeli. Essure sonrası salpenjektomi ile kıyaslanan devam eden gebelik için gözlenen RR oranı, Strandel'in çalışmasındaki herhangi bir tedavi almayanların ile salpenjektomi ile kıyaslandığı RR oranı ile kıyaslanabilir bulunmuştur (RR: 0.44;95% CI: 0.20–0.96) (Strandell et al., 1999).

Daha da ötesinde çift taraflı hidrosalpinks vakalarında salpenjektominin kadını doğal yolla gebelik ihtimalinden yoksun bıraktığı için bu hastaların IVF'in tek gebe kalma şansı olduğunu anlamasını sağladığını fark ettik. Aslında salpenjektomi grubundaki solda tek taraflı hidrosalpinks ve karşı taraf tubası proksimal oklüze olan bir hastada tedavi öncesi spontan bir gebelik meydana geldi. Hidrosalpingeal sıvının trans-vajinal yolla aspirasyonu gibi tuba koruyucu girişimler IVF öncesi salpenjektomi kadar fayda sağlarken doğal konsepsiyon ihtimali de devam etmektedir. Biz bundan dolayı hidrosalpingeal sıvının trans-vajinal aspirasyonu ile salpenjektomiyi kıyaslayan bir çalışma beklemekteyiz.

Sonuç:

Özet olarak ultrasonografi ile görölebilen hidrosalpinks olan kadınlarda IVF/ICSI öncesi Essure ile histeroskopik proksimal tubal oklüzyonun laparoskopik salpenjektomiden daha aşağı olmadığını gösteremedik. Bu nedenle salpenjektomi IVF/ICSI önce hidrosalpinksli kadınlarda ilk seçenek olma özelliğini korumaktadır.