



PROF. DR. M.TURAN ÇETİN

Ç.Ü.Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.

Adana - 2015

IVF öncesi Histeroskopinin Faydaları



Datalara göre aşağıdaki fikirlerden hangisi doğru,

- İlk IVF siklusundan önce diagnostik histeroskopinin rutin uygulanıp uygulanmayacağı .
- Prosedür sadece başarısız siklulardan sonra gerçekleştirilmesi gerektiği.
- Histeroskopiye karşın , alternatif prosedürler olmalı.
- Intra uterin anomalilerden sadece biri veya hepsinin tedavisi ile siklus sonuçlarının düzeldiği.

**DIAGNOSTİK HİSTEROSKOPİNİN,
IVF ÖNCESİ RUTİN GERÇEKLEŞTİRİLİP
GERÇEKLEŞTİRİLMEMEYECEĞİ SORUSUNA KESİN
BİR CEVAP YOKTUR.**

TEKRARLAYAN İMPLANTASYON BAŞARISIZLIĞI (RIF)

- 10'dan fazla yüksek grade'li embriyonun transfer edildiği 2-6 IVF siklusunu takiben bir gebelik oluşmaması durumu birçok klinisyen tarafından RIF olarak tanımlandı. Günümüzde sadece 1 veya 2 embriyo transferinden dolayı RIF'in tanımı belli değildir. Buna rağmen gerçekten iyi bir embriyo transferinin olduğu 3 siklus başarısızlığından sonra RIF düşünülmeli, daha fazla araştırmaya başlanmalıdır.

ART'den sonra tekrarlayan embriyo kayıplarına birçok faktör neden olabilir:

- **Azalmış endometrial reseptivite**
- **Embriyonik defektler**
- **Kombine etkili faktörler.**

- IVF ve ICSI alanındaki sayısız ilerlemelere rağmen , blastokist kullanıldığı halde, ET başına implantasyon oranı %30 oranını aşamamıştır.

IVF'te gebelik oluşması için:

- Embriyo kalitesinin iyi olması
- **Uterin çevrenin iyi durumda olması**
- IVF labaratuvarının ve ekibin ful donanımlı olması
- **ET olması gibi**, daha birçok faktörün olması gerekmektedir.

- Farkedilmeyen uterin kavite anomalileri (endometrial polip, küçük submüköz myom, adezyon, ve septa gibi) IVF ile gebe kalma şansı üzerine negatif bir etki yapar.
- Böyle farkedilmeyen intrauterin anomalilerin prevalansı, IVF öncesi Histeroskopi ile %20-45 olarak tanımlanmıştır.
- Bu anomalilerin teşhisi ve tedavisi, gebelik oranlarında %9-13 artışa neden olduğundan, IVF sonuçlarını ve uterin çevre şartlarını düzeltmek için önerilmekte ise de bu öneri iyi kalitede bir kanıta dayalı değildir.

Fatemi H.M. et all: Hum Reprod. 25(8) 1959-1965,2010 ve 2013

- Fatemi ve ark. yaptığı bu çalışmada, asemptomatik infertil popülasyonunda farkedilmeyen intrauterin anomali prevalansı daha önce bildirilen raporlardan(%20-45) , daha düşük (%11) bulmuşlardır.
- IVF ÖNCESİ uterin kaviteyi değerlendirmek için, RUTİN bir prosedür olarak Histeroskopinin değeri üzerine acilen daha fazla araştırma yapılmalıdır.

Fatemi H.M. et all: Hum Reprod. 25(8) 1959-1965,2010

- Uterin kavitenin değerlendirilmesi, infertil kadınların araştırılmasında temel basamaklardan biridir.
- Uterin kavite kadar, endometriumun durumuda , embriyonun implantasyonunda , reseptiviteyi belirlemede önemli bir faktördür.
- Farkedilmeyen intrauterin anomaliler, uterin çevreyi dolayısı ile gebelik oluşumunu negatif yönde etkileyecektir. Bundan dolayı uterin şartları ve sonraki IVF başarı oranlarını optimize etmek için, bu anomalilerin teşhis ve tedavisi önerilmektedir.
- Buna rağmen , bunun yararlı etkisini gösteren iyi kalitede kanıtlar yetersizdir.

Kasius J.C. et al: Hum Reprod.26(4)801-7, 2011.

WHAT IS THE EVIDENCE?

Uterin değerlendirilmesinin, rutin olarak veya sadece başarısız siklulardan sonra değerlendirilip değerlendirilmeyeceği sorusuna,

- Kanıt
- Felsefi
- Ekonomik perspektiften bakılarak cevap verilebilir.

Surrey E.S. Minimally invasive Gynecology.19, 2012

İntrauterin patolojilerin vizüalize edilmesi çeşitli tekniklerle olabilir:

- **HSG.**(sensitivite:%98, spesifite:%34.9, PPV: %69.9, NPV: %92.)
- **TVS .** (Histeroskopi ile karşılaştırıldığında spesifitesi %100 fakat sensitivitesi %41.6 dır.)
- **SHG** (SIS) (PPV: %91.3, NPV: %100 ile, HSG den daha spesifik%96.3,ve sensitiftir. %100,)
- **Histeroskopi.**

Mazny A: Fertility and Sterility 95(1),272, 2011

HSG

Histeroskopiye bir alternatif mi?

- IUI veya IVF öncesi HSG ve Histeroskopi arasındaki ilişki araştırılmış sonuç kötüdür. HSG'nin spesifitesi sadece %41.1 dir. PPV %47 ve NPV %70.6 dir.
- Taşkın et al, HSG sensitivitesi %21.6 Yalancı negatiflik oranı %78.4 olup, iki prosedür arasındaki uyum sadece %68.9 olarak verilmiştir.

SHG (SIS)

- Salin infüzyon sonografi(SIS) veya SHG uterin kaviteyi değerlendirmede iyi tolere edilen bir yaklaşımdır. Histeroskopiye alternatif olarak teklif edilmiştir.
- 46 kadında ayaktan yapılan prospektif randomize çalışmada , SIS ve Diagnostik Histeroskopi nin abnormalite teşhisinde istatiksel olarak eşit olduğu düşünüldü. (%52 vs %72 : anlamlı fark yok)
- SIS için ortalama ağrı skoru anlamlı düşük .

SHG(SİS)

- Tur-Kaspa et al, 600 infertil hastada SİS sonuçlarında , intrakaviter abnormaliteyi %16.2 olarak not etmişlerdir. Başka iki çalışmada da bu oranı %30.5 ve %32.5 olarak vermişlerdir.
- İntrauterin lezyonların teşhisinde 3D SİS ile Diagnostik Histeroskopinin benzer etkinlikte olduğuna inanılmaktadır. Her ikisinde 2D SİS ten üstündür.($p \leq .001$)
- HSG ve/ veya TVS normal olan hastalarda bile, SHG ve AYAKTAN HİSTEROSKOPİ (OH) ART öncesi infertilite work-up ının bir parçası olmuştur.

HİSTEROSKOPI

- İnfertil hastaların yönetiminde rutin bir araştırma olarak histeroskopinin değeri hali hazırda tartışma konusudur.
- **ESHRE** guidelines'ına göre **HİSTEROSKOPI**, şüpheli intrauterin patolojilerin teşhisi ve tedavisi gerekmedikçe, gerekli olmayan bir endikasyondur.

HİSTEROSKOPIYE KARŞI TARTIŞILAN İKİ ANA PROBLEM:

- **Bu bir invaziv prosedürdür.**
- **Müşahade edilen intrauterin patolojilerin fertilité üzerine gerçekten bir etkisi var mı tartışmasıdır.**

OH'nin birçok avantajlarını da belirtmek gerekir:

- Artık bu Prosedür, geleneksel histeroskopinin aksine minimal invazivdir. Hospitalizasyon anestezi ve servikal dilatasyon gerektirmeksizin ofiste gerçekleştirilir.
- Prosedür çok düşük teknik başarısızlık oranına sahiptir. (Belirgin servikal stenoz nedeni %4.6)
- Prosedür, sadece birkaç dakikayı alır ve hasta uyumu çok yüksektir. Spekulum veya tenekulum yok.

- Hastanın uyanık olmasından dolayı, komplikasyonlara karşı (yanlış uygulama, perforasyon gibi) emniyet sübabı ağrıdır. Kaviteye giriş görerek yapılmalıdır perforasyon minimaldir. Sıvı yüklemesinden sakınmak için salin kullanılır. erken veya geç Komplikasyon nadirdir.
- Prosedür, tüm alt genital traktı vizüalize etmeyi sağlar. Endometrial polip, submüköz myom veya IUA gibi kavite anomalileri ART öncesi cerrahi gerektirir ve PR düzeltir, özellikle tekrarlayan gebelik kayıplarında bu ek bir maliyettir.

ABNORMALİTENİN TAMIRI, SONUÇLARI DÜZELTİR Mİ?

- ART alanındaki ilerlemelere rağmen, Başlanılan siklusların sadece 1/3 i gebelik, 1/4 i de canlı gebelik ile sonuçlanmaktadır.
- İnfertil hastaların %25 inde intrauterin patoloji bulunmuştur. Uterin kavitenin yapısal anomalileri, İmplantasyona bağlı veya spontan düşüğe bağlı olarak , üreme sonuçlarını ters yönde etkilemektedir.
- Bundan dolayı herhangi bir intrauterin patolojinin ART den önce, ortadan kaldırılması, önemli bir basamak olacaktır.

Mazny A: Fertility and Sterility 95(1),272, 2011

RANDOMIZE ÇALIŞMALARIN META ANALİZİNDE, EL TOUKHY ET AL.RBM ONLINE. 2008

- İmplantasyon başarısızlığı olan kadınlar , Histeroskopiye maruz kalıp, lezyonları rezeke edildikten sonra , Klinik gebelik olasılığı , anlamlı şekilde arttığı görülmüştür. (RR: 1.57 : 95%CI 1.29-1.92. $\leq .001$)

- Bu alışmalar, tüm anomalilerin düzeltilmesi eşit bir fayda sağlayıp sağlayamayacağı sorusuna henüz cevap veremiyor.
- Myomların infertilite ve IVF sonuçları üzerine etkisi yoğun bir şekilde incelenmiştir. Pritts literatürlerin update edilmişlerini incelediğinde, Submukozal lezyonlar kötü gebelik ve implantasyon sonuçları ile birlikte dir. Bu lezyonların rezeksiyonu ve kaviteyi distorde eden şeklini bozan intramural myomların da rezeksiyonu sonucu gebelik ve implantasyon sonuçlarının, bu operasyondan sonra kontrol grubu ile benzer olduğu görülmüştür.

Surrey E., J of minimally invazive gynecology 9(5)2012

- Yeni AAGL Practice Raporunda tanımlandığı gibi, infertil popülasyonunda asemptomatik endometrial poliplerin yönetimi üzerine datalar çok azdır.
- Afifi et al . Bunun metaanalizi gerçekleştirmek için dataların sayısının yetersiz olduğunu ifade etmiştir.
- Tek prospektif randomize çalışmada Sonografi ile intrauterin polip teşhis edilmiş IUI planlanan 215 infertil hastada siklus öncesi randomize şekilde Histeroskopik polipektomi veya diagnostik histeroskopi ve biopsi planlanmıştır. 4 IUI siklusundan sonra life table analizi ile değerlendirildiğinde, gebelik olasılığı polipektomiye maruz kalanlarda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.
(RR,2.1: 95%CI 1.5- 2.9)
- Polipin çapına bağlı sonuçlarda anlamlı bir farklılık yoktur.
- IVF öncesi polipektomiye değerlendiren randomize çalışma yoktur.

Surrey E.S. Minimally invasive Gynecology.19, 2012

- OH'de Endometrial mikropoliplerin varlığı anlamlı şekilde endometrial inflamasyonla birlikte. Bu patoloji için güvenli bir teşhis aracıdır.
- Mikropolipler, tüm histeroskopilerin **%11.7** de bulunmuştur.(820 HS)
- Mikropolipli kadınlarda kronik endometritis (%93.7 sinde görülmüş) olasılığı çok yüksektir.
(OR: 124.2 CI: 50.3-205.4)
- Mikropolipsiz kadınlarda Kr endometritis olasılığı oldukça düşüktür.(%10.8) . $P \leq 0.000001$.

Cicinelli E : Hum.Reprod.20(5),1386, 2005.

- Poliplerin bir kısmının spontan gerileyebildiği de düşünülürse, Spontan regresyonu belirleyici faktörlerin eksikliği ve zaman gerektirmesi infertil hastalar için pek de arzu edilmeyen bir yönetim olacaktır.

- Semptomatik intrauterin sineşilerin histeroskopik yönetimi iyi belirlenmiştir. AAGL'de iyi dizayn edilmiş çalışmaların eksikliğine ilaveten, hormon kullanımı, barrier metodları ve antibiotik tedavisi üzerine randomize çalışmaların yapılması rapor edilmiştir.
- Uterin anomaliler ile tekrarlayan gebelik kayıplarının birlikteliği iyi bilinmektedir ve septum rezeksiyonunun yararı bu hasta popülasyonunda artmış gebelik sonuçlarına neden olmuştur. Bununla birlikte bu lezyonların genellikle infertiliteye neden olduğuna dair çok az kanıt vardır. Ayrıca histeroskopi tek başına arkuat septate veya bikornis ayırımında yetersizdir. Kesin tanı için 3D USG veya MRI ilavesi gereklidir.

- Arkuat uteruslar için cerrahi düzeltme önerilmemiştir.
- Gebelik kaybı öyküsü olmayan, izah edilmeyen infertil hastalarda tesadüfen septum teşhis edildiğinde metroplasti yapılıp yapılmayacağı sorusuna yanıt iyi değerlendirilmemiştir. Kontrolsüz bir çalışmada histeroskopik metroplastiden 11.2 ay sonra %41 gebelik olduğu rapor edilmiştir. Diğer iki çalışmada ise, histeroskopik metroplastiden sonra anlamlı gebelik ve canlı doğum oranları bildirmiştir. (PR:%56.5, P loss:%19.7)
- Özgür ve ark ise, septumu olan hastalarda Yüksek oranda IVF başarısızlığı olurken, septum insizyonundan sonra IVF başarısının (gebelik ve düşük oranları), septumu olmayanlarla benzer olduğunu bildirmişlerdir.
- Daha yeni, kontrollü matched çalışmalarda en az 1 kaliteli embriyo transferinden sonra, gebelik oranı sadece septum değil, subseptus ve arkuat uteruslarda bile anlamlı şekilde düşük olduğu belirtilmiştir.
- Tekrarlayan gebelik kaybı veya başarısız IVF denemesi olmayan tesadüfen teşhis edilen septumlu hastalarda metorplasti veya cerrahisiz IVF sonuçlarını karşılaştıran herhangi bir randomize çalışma bulunamamıştır.

ET, NE ZAMAN YAPILMALI ?

- Ofis histeroskopi gebelik oranlarını düzeltiyor fakat prosedürün zamanlaması önemlidir., ET'i, Histeroskopinin 50. günün de veya daha önce gerçekleştirilirse başarı oldukça yüksektir.

	ET ≤50	51gün-6 ay	≥6 ay
• İR.....	%22.1	%16.1	%11.1
• OverallPR...	%48.2	%38.9	%29.9
• LBR.....	%36.9	%27.9	%22.6

Karayalçın R, RBM Online 25,261-66, 2012

ENDOMETRİAL KALINLIK VE IVF

- Sistematik review ve meta-analizler , Endometrial kalınlık (EMT) , IVF sonrası gebelik için düşük şansa sahip olan kadınları belirlemek için sınırlı bir kapasiteye sahip olduğunu göstermektedir.
- 7mm cutt-off, düşük gebelik şansı ile sadece ilişkilidir. Ama her zaman değildir.
- Sikus iptali, dondurma için,EMT kullanılması güncel metaanalizlere dayalı olarak , doğrulanmış gibi görünmüyor.
- İncelenen çalışmaların metodolojik zayıflığından dolayı, IVFte, EMT'nin gerçek bağımsız anlamı üzerine daha fazla araştırma gereklidir.

Kasius A : Hum.Reprod.20(4),530-541, 2014.

Moini A. International J of fertility and sterility. 6(1) 27-30, 2012

- Diagnostik Histeroskopi özellikle myom, polip gibi intrauterin patolojileri ortaya çıkarmada değerli bir yöntemdir.
- IVF başarısızlığı olan hastalarda , histeroskopi ile teşhis edilen intrauterin lezyonların sıklığı %0.8-19.7 dir.
- Intrauterin patolojilerin düzeltilmesi sonucunda oluşan gebelik oranı, normal histeroskopili hastalarinkine benzerdir.

	Gebe olmayan	Gebe olan	Total
• Normal.....	82 (%78.8).....	22 (%21.2)	104
• Abnormal.....	43 (%75.4).....	14 (%24.6).....	57



KARAR

- Ofis histeroskopinin, IVF sonuçları üzerine pozitif bir etkisi, intrauterin patolojileri ortaya çıkarma ve tedavi etme yeteneği ile ilişkili olabilir. Bu patolojiler infertil hastalarda %50 ye kadar varlığı gsterilmiştir. Sistemetik review lardan 5 çalışmada ki histeroskopilerden **intrauterin patoloji prevalansı %25-56 arasındadır.**
- **OH nin fertilite arttırıcı etkisi** intrauterin patolojilerin dzertilmesinden bağımsız olabilir ve başka faktörlerin sayısı ile ilişkili olabilir. Yani daha sonraki gebeliğin oluşmasında **pozitif proğnostik faktör** olarak hizmet edebilir.

Minimal Invazive Gynecology,16,181-187, 2009 AAGL.

1. Servikal kanaldan uterin kavite içine histeroskopun girişi gelecekteki ET kolaylaştırabilir. IVF sonuçlarının, ET'nin güçlük derecesiyle ilişkili olduğunun kanıtları vardır. Histeroskopi aynı zamanda kanal servikal ve uterin kavitede yolun haritasını çıkarmaya yardım edecektir. OH'nin, IVF siklusundan önce yapılmasıda, ET'nin kolay olmasına yardım edecektir.

2. OH, Uterin kavitenin uzunluğunun ölçülmesi yanında arkuat, subarkuat gibi çok ufak şekil bozuklukların dahi görölmesini sağlayacaktır. Bu bilgiler gelecekteki ET'nin planlanmasına yardım edecektir. Uterin kavite şeklinin ve derinliğinin bilinmesi, Özellikle USG kullanılmadığı zaman embriyonun kavitede optimum derinliğe bırakılmasına yardım edecektir ve implantasyon şansını arttıracaktır.

3. Son olarak, OH sırasında uterin enstrümentasyon endometrial injüri ve provakasyon nedeniyle , sitokinlerin ve growt faktörlerin salınmasını sağlayan post travmatik reaksiyona neden olacaktır , buda implantasyon olasılığını etkileyebilir. Histeroskopiden hemen sonra IVF tedavisine başlamak bu immünolojik olayın avantajını sağlayabilir. HSG'den sonra bile benzer immünolojik mekanizma ile , naturel gebelik şansının arttığı bildirilmiştir. Gittikçe artan randomize çalışmalarla , implantasyon üzerine, ET'den aylar önce gerçekleştirilen endometrial küretajın yararlı etkisi günümüzde araştırılıyor.

- Gelecekte, Yüksek kalitede randomize çalışmalarla farklı IVF popülasyonunda OH'nin uygun etkinliğini doğrulamak ve daha yeni ve daha az invaziv tekniklerle (örneğin mini histeroskop veya histerokontrast sonografi gibi) uterin kaviteyi incelerken, IVF incesi, OH yapmakla ,yapmamak arasındaki yararlı etkinin aynı olup olmadığını araştırmak gerekir.
- Sonuç olarak, yayınlanmış kontrollü çalışmaların meta analizi ve sistematik reviewlar gösterdi ki: OH, IVF siklusu başlamadan önce Hemen gerçekleştirildiği zaman IVF sonuçlarını düzeltebilir. Bu bulguların confirmasyonu, klinik pratiğimizde faydalı olması ancak, gelecekteki randomize çalışmalarla mümkün olacaktır.

Tarek El Toukhy, RBMOnline 16(5)2008 .

EVE GÖTÜRÜLEN MESAJ

- İntrakaviter lezyonlu hastaların bir kısmının IVF öncesi cerrahiden yararlanacağını belirten iyi dizayn edilmiş randomize kontrollü çalışmalar kesinlikle eksiktir.
- Ama Bu IVF öncesi kavite değerlendirmenin yapılmaması demek değildir.
- Hastaların ilk veya ikinci başarısız denemeden sonra, başarısız siklus un hastada yarattığı fiziksel , emosyonel ve ekonomik sıkıntılardan dolayı , histeroskopiye ikna etmede zorluk yaşamaktayız.
- Tedaviye başlamadan önce tam bir değerlendirme yapmak doktorun ve hastanın bilgilenmesini ve tanı konan herhangi bir defektin düzeltilmesinin getirdiği yarar ve zararlar hakkında kanıta dayalı olarak hastanın bilgilendirilmesi karar vermeyi kolaylaştıracaktır.
- İlk IVF denemesinden önce rutin histeroskopi yapalım mı sorusuna cevap, Neden yapmayalım ki? sorusuna cevap vermeyi gerektirir.