

# Konu 41

## IVF ve Hidrosalpinks

Dr. Başar TEKİN

### Genel Bilgiler

In Vitro Fertilizasyon (IVF) uygulamaları maddi ve manevi yükümlülükleri fazla olan uygulamalardır. Başarılı olmak için tüm ayrıntıların incelenmesi gerekir. Geriye yönelik analizlerde, tubal tıkanıklığın olduğu kadar, proksimal tubal açıklık olan hidrosalpinks olgularında da IVF başarısızlığı dikkat çekmektedir. Hidrosalpinks olguları tek taraflı olsa da IVF’de başarısızlık görülebilmektedir.

Tubal cerrahi sonrası tubal seroza hasarı, enfeksiyon, endometriozis gibi nedenlerle oluşan yapışıklıklar infertilite nedeni olarak değerlendirilse de, asıl infertilite nedeninin, tubal geçişin bozulması olduğu varsayılmaktadır. Fimbrial yapıların önemi bilinse de, bu daha çok tubal açıklığın değerlendirilmesi sınırında kalmıştır.

Tubal nedenlerle yapılan IVF uygulamalarında kastedilen tubal obstrüksiyondur. Histerosalpingografi (HSG) ile ya da laparoskopik (LS) incelemelerde tubaların kapalı ya da hasarlı olduğu hallerde IVF planlanmaktadır. Bu aşamada tubanın cerrahi yöntemlerle mi (tüp ligasyonu) kapandığı yoksa enfeksiyonlara bağlı bir kapalılık mı olduğu önceleri pek de önemsenmemiştir. Ancak yapılan retrospektif, daha sonra randomize kontrollü çalışmalar, tubal yapının enfeksiyonlara bağlı tıkanıklıkla-

rının sonrasında gelişen hidrosalpinks yapısının IVF başarısını olumsuz etkilediğini ortaya koymuştur.

Ovülasyondan sonra fizyolojik ortamda fimbriyalar tarafından oosit yakalanıp, tuba içine silier aktivite ile taşınırken, fertilizasyonun, ampulla düzeyinde olduğu kabul edilmektedir (1). Fertiliza oosit, klivaj aşamasını tamamlarken uterus yönünde taşınması da devam etmektedir. Yaklaşık 3 gün süren bu dönemin sonunda embriyo “hatching”i tamamlanır ve implantasyon başlar (2). Ovülasyondan implantasyona kadar olan aşamalarda tuba silier hücrelerinin mekanik ve sekretuar aktivitesi gebeliğin oluşumu için gereklidir.

Leukemia Inhibiting Factor (LIF), oositin proliferasyonu, diferansiyasyonu ve embriyodaki hücrelerin yaşamı için gerekli bir sitokindir (3). LIF’in fertilitedeki etkinliği değişik basamaklarda olurken, sperm motilitesindeki artış ve sperm yaşam süresinin uzaması diğer etkilerindedir. LIF, aynı zamanda ovulasyon fizyolojisinde de etkilidir (4). Tubal kaynaklı olan LIF, blastokist oluşumu (5) yanında “hatching” sırasında da etkindir (6). LIF’in implantasyon aşamasında mutlak gerekli olduğu sıçanlarda (7) ve koyunlarda (8) gösterilmiştir. İnsanda LIF’in tubalarda özellikle ampullada ovumun transportu öncesinde salgılandığı bilinmektedir (9,10). Endometriumda implantasyonda önemli yeri vardır (11). Ancak bu kadar çalışma sonucuna karşın, LIF’in insanda etkinliği tam olarak tanımlanmamıştır. Tuba hasarına yol açan kronik enfeksiyonlarda ve kronik salpenjitlerde tuba epiteli işlevini tam olarak gösteremez, hem transport hem de sekresyon görevini yapamaz. Böyle olunca tubalar açık bile olsa doğal intrauterin gebelik oluşumu engellenmiş olur.

Tubal faktör, IVF olgularının en sık nedenlerindedir. Tubal infertilitenin nedenleri içinde tek ya da çift taraflı hidrosalpinks, distal ya da proksimal tubal tıkanıklık, lümen içi ya da lümen dışı adezyonlar gibi farklı etyolojilerden söz etmek olasıdır (12).

İlk olarak 1993’de Simms ve arkadaşlarının (13) IVF’de hidrosalpinks saptanmış olgularda gebelik başarısının düşük, gebelik kaybı-

**gebelik oranı, implantasyon ve doğum oranları azalırken, oluşmuş gebeliklerin de erken gebelik kaybı ile sonlanma olasılığı istatistiksel anlamlı olarak artmıştır.** Bu nedenle, IVF yapılacak olgularda önceden saptanmış ve ultrasonografik olarak görülebilen hidrosalpinkslerin cerrahi yolla çıkarılması, ET sırasında uterin kavitede sıvı saptanması halinde ise embriyo dondurulması (freezing) yapılarak, daha sonraki uygun endometrial ortam sağlanması sonrasında ET yapılması gebelik şansını arttıracaktır.

## KAYNAKLAR

1. Pauerstein CJ, Eddy CA. The role of the oviduct in reproduction; our knowledge and our ignorance. *J Reprod Fertil.* 1979 Jan;55(1):223-9.
2. Croxatto HB, Ortiz ME, Díaz S, Hess R, Balmaçeda J, Croxatto HD. Studies on the duration of egg transport by the human oviduct. II. Ovum location at various intervals following luteinizing hormone peak. *Am J Obstet Gynecol.* 1978 Nov 15;132(6):629-34.
3. Gearing DP. The leukemia inhibitory factor and its receptor. *Adv Immunol* 1993;53:31-58.
4. Attar E, Ozsait B, Bulgurcuoglu S et al. Effect of leukaemia inhibitory factor on long-term sperm motility and survival. *Reprod Biomed Online* 2003;7:71-74.
5. Dunglison GF, Barlow DH, Sargent IL. Leukaemia inhibitory factor significantly enhances the blastocyst formation rates of human embryos cultured in serum-free medium. *Hum Reprod* 1996;11:191-196.
6. Lavranos TC, Rathjen PD, Seamark RF. Trophic effects of myeloid leukaemia inhibitory factor (LIF) on mouse embryos. *J Reprod Fertil.* 1995 Nov;105(2):331-8.
7. Stewart CL, Kaspar P, Brunet LJ et al. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukaemia inhibitory factor. *Nature* 1992;359:76-79.
8. Fry RC, Batt PA, Fairclough RJ et al. Human leukemia inhibitory factor improves the viability of cultured ovine embryos. *Biol Reprod* 1992;46:470-474.
9. Keltz MD, Attar E, Buradagunta S. et al. Modulation of leukemia inhibitory factor gene expression and protein biosynthesis in the human fallopian tube. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1611-1619.
10. Li HZ, Sun X, Stavreus-Evers A et al. Effect of mifepristone on the expression of cytokines in the human Fallopian tube. *Mol Hum Reprod* 2004;10:489-493.
11. Arici A, Engin O, Attar E et al. Modulation of leukemia inhibitory factor gene expression and protein biosynthesis in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1908-1915.
12. Bildirici, I., Bukulmez, O., Ensari, A., Yarali, H. and Gurgan, T. (2001) A prospective evaluation of the effect of salpingectomy on endometrial receptivity in cases of women with communicating hydrosalpinges. *Hum. Reprod.*, 16, 2422±2426.
13. Sims, J.A., Jones, D., Butler, L. and Muasher, S.J. (1993) Effect of hydrosalpinx in in-vitro fertilization. (Abstr.) The American Society for Reproductive Medicine 49th Annual Meeting. American Fertility Society, program supplement, S95.
14. Strandell, A., Waldenstrom, U., Nilsson, L. and Hamberger, L. (1994) Hydrosalpinx reduces in-vitro fertilization/embryo transfer rates. *Hum. Reprod.*, 9, 861-863. Kassabji, M., Sims, J.A., Butler, L. and Muasher, S.J. (1994) Reduced pregnancy outcome in patients with unilateral or bilateral hydrosalpinx after in vitro fertilization. *Eur. J. Obstet. Gynecol.*, 56, 129-132.
15. Andersen, A.N., Yue, Z., Meng, F.J. and Peterson, K. (1994) Low implantation rate after in-vitro fertilization in patients with hydrosalpinges diagnosed by ultrasonography. *Hum. Reprod.*, 9, 1935-1938.
16. Kassabji, M., Sims, J.A., Butler, L. and Muasher, S.J. (1994) Reduced pregnancy outcome in patients with unilateral or bilateral hydrosalpinx after in vitro fertilization. *Eur. J. Obstet. Gynecol.*, 56, 129-132.
17. Verhulst, G., Vandersteen, N., Van Steirteghem, A.C. and Devroey, P. (1994) Bilateral salpingectomy does not compromise ovarian stimulation in an invitro fertilization/embryo transfer programme. *Hum. Reprod.*, 9, 624-628.
18. Lass A, Ellenbogen A, Croucher C, Trew G, Margara R, Becattini C, Winston RM. Effect of salpingectomy on ovarian response to suproovulation in an in vitro fertilisation embryo transfer program. *Fertil Steril* 1998;70: 1035-1038.
19. Dar P, Sachs GS, Strassburger D, Bukovsky I, Arieli S. Ovarian function before and after salpingectomy in artificial reproductive technology patients. *Hum Reprod.* 2000 Jan;15(1):142-4.
20. Gelbaya TA, Nardo LG, Fitzgerald CT, Horne G, Brison DR, Lieberman BA. Ovarian response to gonadotropins after laparoscopic salpingectomy or the division of fallopian tubes for hydrosalpinges.

- Fertil Steril. 2006 May;85(5):1464-8.
21. Ozmen B, Diedrich K, Al-Hasani S. Hydrosalpinx and IVF: assessment of treatments implemented prior to IVF. *Reprod Biomed Online*. 2007 Feb;14(2):235-41.
  22. Granot, I., Dekel, N., Segal, I. et al. (1998) Is hydrosalpinx fluid cytotoxic? *Hum. Reprod.*, 13, 1620–1624.
  23. Strandell, A., Sjögren, A., Bentin-Ley, U. et al. (1998) Hydrosalpinx fluid does not have any major adverse effects on normal human embryo development and implantation in vitro. *Hum. Reprod.*, 13, 2921–2925.
  24. Mukherjee, T., Copperman, A.B., McCaffrey, C. et al. (1996) Hydrosalpinx fluid has embryotoxic effects on murine embryogenesis: a case for prophylactic salpingectomy. *Fertil. Steril.*, 66, 851–853.
  25. Akman, M.A., Garcia J.E., Damewood M.D. et al. (1996) Hydrosalpinx affects the implantation of previously cryopreserved embryos. *Hum. Reprod.*, 11, 1013–1014.
  26. De Wit, W., Gowrising, C.J., Kuik, D.J. et al. (1998) Only hydrosalpinges visible on ultrasound are associated with reduced implantation and pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Hum. Reprod.*, 13, 1696–1701.
  27. Mansour, R.T., Aboulghar, M.A., Serour, G.I. and Riad, R. (1991) Fluid accumulation of the uterine cavity before embryo transfer a possible hindrance for implantation. *J. In Vitro Fertil Embryo Transfer*, 8, 157-159
  28. Strandell, A., Waldenstrom, U., Nilsson, L. and Hamberger, L. (1994) Hydrosalpinx reduces in-vitro fertilization/embryo transfer rates. *Hum. Reprod.*, 9, 861-863.
  29. Andersen, A.N., Linhard, A., Loft, A. et al. (1996) The infertile patient with hydrosalpinges – IVF with or without salpingectomy. *Hum. Reprod.*, 11, 2081–2084.
  30. Bloechle, M., Schreiner, T. and Lisse, K. (1997) Recurrence of hydrosalpinges after transvaginal aspiration of tubal fluid in an IVF cycle with development of a serometra. *Hum. Reprod.*, 12, 703–705.
  31. Sharara, F.I. and McClamrock, H.D. (1997) Endometrial fluid collection in women with hydrosalpinx after human chorionic gonadotrophin administration: a report of two cases and implications for management. *Hum. Reprod.*, 12, 2816–2819.
  32. Hill, G.A., Herbert, C.M., Fleischer, A.C. et al. (1986) Enlargement of hydrosalpinges during ovarian stimulation protocols for in-vitro fertilization and embryo replacement. *Fertil. Steril.*, 45, 883-885.
  33. Mukherjee, T., Copperman, A.B., McCaffrey, C. et al. (1996) Hydrosalpinx fluid has embryotoxic effects on murine embryogenesis: a case for prophylactic salpingectomy. *Fertil. Steril.*, 66, 851–853.
  34. Rawe, V.J., Compton, M.G., Liu, J. et al. (1997) Effect of human hydrosalpinx on murine embryo development and implantation. *Fertil. Steril.*, 68, 668–670.
  35. Sachdev, R., Kemmann, E., Bohrer, M.K. and El-Danasouri, I. (1997) Detrimental effect of hydrosalpinx fluid on the development and blastulation of mouse embryos in vitro. *Fertil. Steril.*, 68, 531–533.
  36. Lessey, B.A., Castelbaum, A.J., Riben, M. et al. (1994) Effect of hydrosalpinges on markers of uterine receptivity and success in IVF. *Annual Meeting of the American Fertility Society, San Antonio, TX, USA*. Abstr. no. O-091, p. S45.
  37. Lessey, B.A., Castelbaum, A.J., Sawin, S.W. and Sun, J. (1995) Integrins as markers of uterine receptivity in women with primary unexplained infertility. *Fertil. Steril.*, 63, 553–542.
  38. Lessey, B.A., Yeh, I., Castelbaum, A.J. et al. (1996) Endometrial progesterone receptors and markers of uterine receptivity in the window of implantation. *Fertil. Steril.*, 65, 477–483.
  39. Meyer, W.R., Castelbaum, A.J., Somkuti, S. et al. (1997) Hydrosalpinges adversely affect markers of endometrial receptivity. *Hum. Reprod.*, 12, 1393–1398.
  40. Daftary GS, Kayisli U, Seli E, Bukulmez O, Arici A, Taylor HS. Salpingectomy increases peri-implantation endometrial HOXA10 expression in women with hydrosalpinx. *Fertil Steril*. 2007 Feb;87(2):367-72.
  41. Barmat, L., Rauch, E., Spandorfer, S., Kowalik, A., Sills, E., Schattman, G., Liu, H. and Rosenwaks, Z. (1999) The effect of hydrosalpinges on IVF-ET outcome. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 16, 350±354. Lessey, B.A., Castelbaum, A.J., Riben, M. et al. (1994) Effect of hydrosalpinges on markers of uterine receptivity and success in IVF. [Abstr.] *The American Fertility Society, San Antonio, Texas, November 5 – 10, 1994*
  42. Sellors, J.W., Mahony, J.B., Chemeskey, M.A. et al. (1988) Tubal factor infertility: an association with prior chlamydial infection in asymptomatic salpingitis. *Fertil Steril*, 49, 451–457.
  43. Minassian SS, Wu CH. Chlamydia antibody by enzyme-linked immunosorbent assay and associated severity of tubal factor infertility. *Fertil Steril*. 1992;58(6):1245-7.

44. Meikie, S.F., Zhang, X., Marine, W.M. et al (1994) Chlamydia trachomatis antibody titers and hysterosalpingography in predicting tubal disease in infertility patients. *Fertil. Steril*, 62, 305-312.
45. Vandromme, J., Chasse, E., Lejeune, B. et al. (1995) Hydrosalpinges in invitro fertilization: an unfavourable prognostic feature. *Hum. Reprod.*, 10, 576-579.
46. Wainer R, Camus E, Camier B, Martin C, Vasseur C, Merlet F. Does hydrosalpinx reduce the pregnancy rate after in vitro fertilization? *Fertil Steril*. 1997;68(6):1022-6.
47. De Wit, W., Gowrising, C.J., Kuik, D.J. et al. (1998) Only hydrosalpinges visible on ultrasound are associated with reduced implantation and pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Hum. Reprod.*, 13, 1696-1701.
48. Sharara, F.I. and McClamrock, H.D. (1997) Endometrial fluid collection in women with hydrosalpinx after human chorionic gonadotrophin administration: a report of two cases and implications for management. *Hum. Reprod.*, 12, 2816-2819.
49. Puttemans, P.J. and Brosens, I.A. (1996) Salpingectomy improves in-vitro fertilization outcome in patients with hydrosalpinx: blind victimization of the Fallopian tube? *Hum. Reprod.*, 11, 2079-2081.
50. Zeyneloglu, H.B., Arici, A. and Olive, D.L. (1998) Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil. Steril.*, 70, 492±499.
51. Aboullghar MA, Mansour RT, Serour G, Sattar M, Awad M and Amin Y (1990) Transvaginal ultrasonic needle guided aspiration of pelvic inflammatory cystic masses before ovulation induction for in vitro fertilisation. *Fertil Steril* 53,311±314.
52. Murray DL, Sagoskin AW, Widra EA and Levy MJ (1998) The adverse effect of hydrosalpinges on in vitro fertilization pregnancy rates and the benefit of surgical correction. *Fertil Steril* 69,41-45.
53. Surrey SE and Schoolcraft BW (2001) Laparoscopic management of hydrosalpinges before in vitro fertilization±embryo transfer: salpingectomy versus proximal tubal occlusion. *Fertil Steril* 75,612±617.
54. Mijatovic V, Veersema S, Emanuel MH, Schats R, Hompes PG. Essure hysteroscopic tubal occlusion device for the treatment of hydrosalpinx prior to in vitro fertilization-embryo transfer in patients with a contraindication for laparoscopy. *Fertil Steril*. 2009 Jan 13.
55. Bayrak A, Harp D, Saadat P, Mor E, Paulson RJ. Recurrence of hydrosalpinges after cuff neosalpingostomy in a poor prognosis population. *J Assist Reprod Genet*. 2006 Jun;23(6):285-8.
56. Seli E, Kayisli UA, Cakmak H et al. Removal of hydrosalpinges increases endometrial leukaemia inhibitory factor (LIF) expression at the time of the implantation window. *Hum Reprod* 2005;20:3012-3017.
57. Zarei A, Al-Ghafri W, Tulandi T. Tubal surgery. *Clin Obstet Gynecol*. 2009 Sep;52(3):344-50.
58. Camus E, Poncelet C, Goffinet F, Wainer B, Merlet F, Nisand I, Philippe HJ. Pregnancy rates after in vitro fertilization in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx: a meta-analysis of published comparative studies. *Hum Reprod* 1999;14:1243-1249.