

Uterine anomalier og infertilitet

Anette Tønnes Pedersen, Annemette Jørgensen, Lea Langhoff Thuesen og Bugge Nøhr

Indledning

Uterine anomalier er sjældent symptomgivende og konstateres ofte ved ultralydsskanning efter oplægning af spiral, i forbindelse med kirurgisk ab. pro., ved udredning for infertilitet eller udredning for gentagne graviditetstab.

Medfødte uterine anomalier varierer fra en beskeden hjerteformet uterinkavitet til komplet fravær af uterus og vagina (Grimbizis 2013). Betydningen for fertilitet, abortrisiko og risiko for obstetriske komplikationer (foster i UK og præterm fødsel) afhænger af anatomien og graden af den uterine anomali. Langt fra alle uterine anomalier kan eller skal korrigeres ved kirurgisk behandling. Præcis diagnostik og klassifikation af den uterine anomali er afgørende for prognose og beslutning om kirurgisk intervention.

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: 01.12.2017

Der er søgt i MEDLINE/PubMed, EMBASE og Cochrane database frem til og med 2017.

Søgeord/MESH terms:

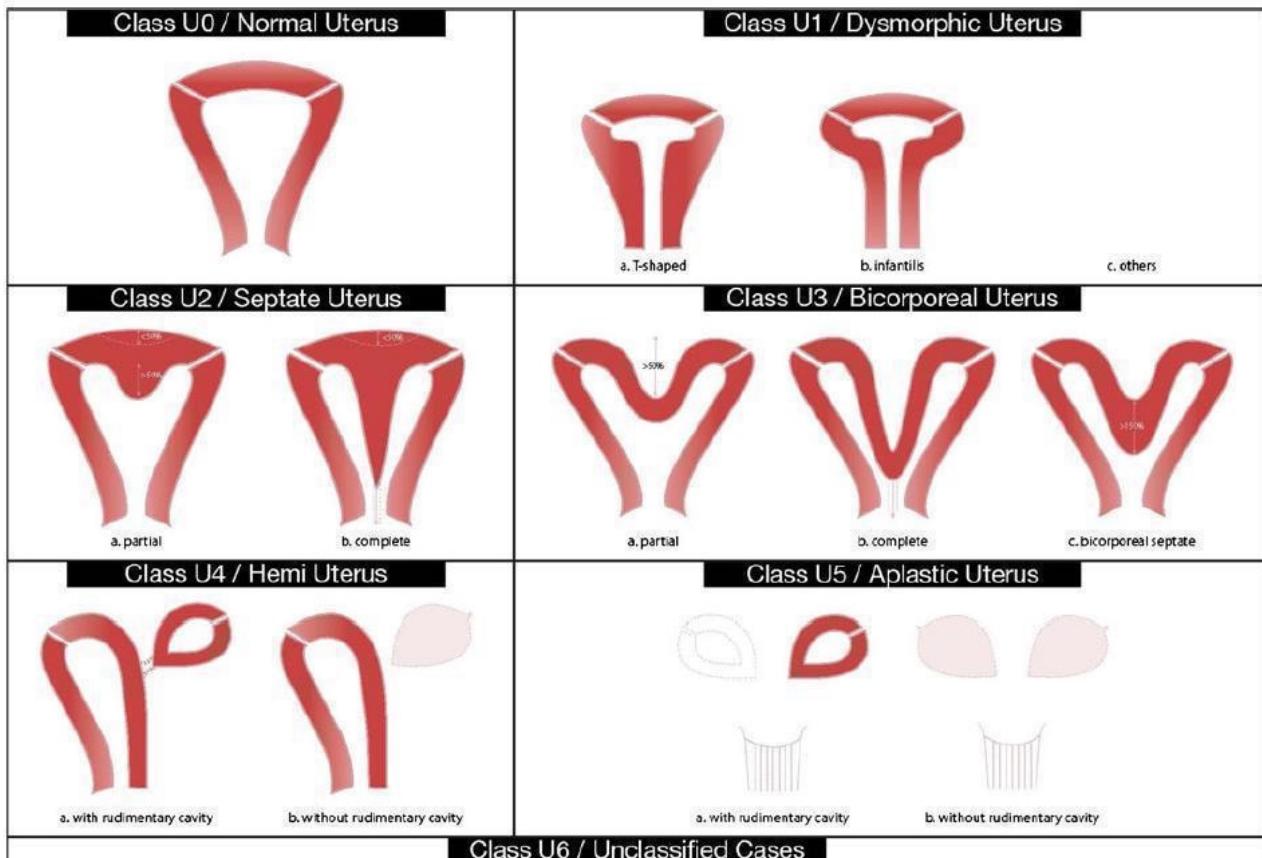
Uterine anomalies, uterus/abnormalities (Mesh), Müllerian anomalies, fertility, infertility, ultrasound, MR, reproductive outcome, pregnancy rate, live birth rate, spontaneous abortion, miscarriage, recurrent pregnancy loss.

Der er desuden anvendt referencer, der er henvist til i de læste artikler.

Baggrund

Medfødte uterine opstår som følge af mangelfuld udvikling eller ufuldstændig fusionering af de Müllerske strukturer eller mangelfuld resorption af den uterine skillevæg i midtlinien i 6.-20. foetale uge. Åetiologien til disse anomalier er kun sparsomt belyst. Genetiske faktorer spiller en rolle, mens det fortsat diskutes, om det intrauterine hormonelle miljø tillige har betydning. Uterine anomalier varierer fra en beskeden hjerteformet uterinkavitet, til fuldstændigt fravær af uterus og øverste 2/3 af vagina (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrom). Medfødte Müllerske anomalier, specielt Class U3-5, er associeret med en øget forekomst (op til 30%) af medfødte misdannelser af nyrer og urinveje (Hall-Craggs 2013). Således bør videre udredning af nyrer- og urinveje kraftigt overvejes ved konstatering af Class U3-5 anomalier.

ESHRE/ESGE vedtog i 2013 en anatomisk baseret klassifikation af de medfødte Müllerske anomalier (Grimbizis 2013) med det formål at systematisere epidemiologi og klinisk forskning.



Figur 1. ESHRE/ESGE's klassifikation af de uterine anomalier (Grimbizis 2013)

Således blev det foreslået, at betegnelser såsom: *bicornuat* (dk: bikorn) uterus skulle ændres til bicorporeal, *unicornuat* (dk: unikorn) skulle ændres til hemi-uterus og *arcuat* uterus skulle helt bortfalde.

Prævalensen af uterine anomalier varierer fra ca. 5-6% i uselekterede populationer, 8-10% blandt infertile kvinder, 12-15% blandt kvinder med tidligere spontan abort og op til 25-30% blandt kvinder med både infertilitet og gentagne graviditetstab (Chan 2011). Septat uterus er den hyppigste uterine anomali hos infertile (Saravelos 2008).

Mistanken om Müllersk anomali opstår typisk i forbindelse med en systematisk 2D ultralydsskanning eller ved hysterosalpingografi (HSG eller HSU/vandskanning). Tidligere supplerede man med hysteroskopi og/eller laparoskopi for at bekræfte mistanken og nærmere beskrive den anatomiske grad af anomalien. I dag er de nyere non-invasive radiologiske metoder at foretrække, idet studier har vist overbevisende god overensstemmelse ved MR skanning eller ved 3D UL skanning med eller uden kontrast (Ludwin 2013, Moini 2013, Mueller 2007, Bermejo 2010).

Kirurgisk behandling af den uterine anomali begrænser sig primært til den helt eller delvis septate uterus med afrundet fundus på ydersiden - med eller uden septat cervix (ESHRE Class U2 a + b), samt den dysmorphe uterus med en smal T-formet uterinkavitet (ESHRE Class U1 a). Sidstnævnte primært sfa. diethylstilbestrol (DES).. Den bicorporeale uterus (Class U3) med to helt eller delvist

adskilte uterine horn skal som udgangspunkt ikke korrigeres kirurgisk, idet gevinsten er tvivlsom og der er risiko for at påføre uterinvæggen irreversibel skade. Hemi-uterus (ESHRE Class U4) kan heller ikke optimeres ved kirurgi. Et rudimentært uterinhorn med smertegivende retention kan reseceres laparoskopisk på indikationen cyklisk forekommende smerter, men er formentlig uden betydning for fertiliteten. Der er i litteraturen flere studier, som indikerer en sammenhæng imellem bicorporeal uterus og hemi-uterus, og diverse ugunstige obstetriske outcomes, men det er tvivlsomt om fertiliteten er påvirket og der findes umiddelbart ingen kirurgiske optimeringsmuligheder.

Denne guideline omhandler derfor kun diagnosticering og kirurgisk behandling af septat uterus.

Et septum i uterus kan variere i længde, bredde, vaskularitet og sammensætning af muskulære og fibrøse fibre. I ESHRE/ESGE's klassifikation defineres den septate uterus (Class U2), som en uterus med en færdigudviklet, afrundet fundus på ydersiden, men med et intrakavitært septum udgående fra fundus cavum uteri, som måler >50% af uterinvæggens tykkelse. For at stille diagnosen trækkes således en linje fra det ene ostium til det modsatte mhp. vurdering af forholdet imellem tykkelsen af myometriet over linjen og tykkelsen under linjen. Hvis tykkelsen af myometriet under linjen måler >50% af den samlede tykkelse af fundus, er uterus per definition septat. Et septum kan opdele uterinkaviteten helt eller delvist i to snævre tunnellformede hulrum med hver sit ostium til den samsidige salpinx. Den septate uterus kan være kombineret med et septum i cervix, samt i vagina. Patofysiologien bag en eventuel association imellem septat uterus og nedsat fertilitet er ukendt.

Den kirurgiske behandling af uterint septum er i dag hysteroskopisk spaltning, som kan suppleres med transabdominal ultralyd og i udvalgte tilfælde samtidig laparoskopi for at mindske risikoen for perforation (Paradisi 2014). Der er umiddelbart ingen forskel på hvilket hysteroskopisk instrument, man anvender til spaltning af det uterine septum. Udover at klassifikationen af den septate uterus skal være korrekt, er det vigtigt at stoppe spaltningen på niveau med de uterine ostier for at undgå skade på myometriet og perforation (Paradisi 2014). Sjældent kan anomalien være en kombination af bicorporeal – og septat uterus, ved hvilken spaltning af den septate del skal foregå med stor forsigtighed. Der findes ikke evidensbaserede uniforme retningslinjer for adhærenceprofylakse i form af IUD eller hyaluronsyre i forbindelse med septumresektion. Ej heller for optimal ophelingstid og opstart på fertilitetsbehandling, men i litteraturen anbefales 4-8 ugers opheling. Desuden kan et second-look med minihysteroskop anbefales.

Resektion ved abdominal adgang (Jones – eller Tompkins metroplasti) er forbeholdt cases hvor hysteroskopisk fjernelse ikke er mulig.

PICO-spørgsmål 1

Mindsker tilstedeværelsen af uterint septum PR og/eller øges risikoen for spontan abort, og/eller præterm fødsel hos infertile kvinder?

P (population)	Infertile kvinder
I (intervention)	Septat uterus
C (comparison)	Normal uterus
O (outcome)	PR, spontan abort og præterm fødsel

Prævalensen af kvinder med uterint septum er i flere studier fundet højere blandt infertile kvinder end hos kvinder i normalbefolkningen. Dette kunne indikere en sammenhæng imellem uterint septum og nedsat fertilitet (Raga 1997, Tomazevic 2010).

To omfattende reviews, dog baseret på mindre observationelle studier, fra hhv. 2011 (Chan 2011) og 2014 (Venetis 2014) fandt samme resultat baseret på 3 studier (n=1425, 435 cases/1038 controls), nemlig at tilstedeværelse af uterint septum signifikant nedsatte PR hos spontant gravide (RR 0,86; 95% CI 0,77–0,96), sammenlignet med kvinder uden septum. Man fandt dog ikke signifikant reduceret PR hos infertile kvinder med uterint septum sammenlignet med infertile uden septum (RR 0,89, 95% CI 0,24 to 3,29), dog kun baseret på 2 studier (146 cases/434 controls). Således er evidensen for hvorvidt et uterint septum overhovedet mindske fertiliteten insufficient.

Dog fandt reviewet fra Chan at kvinder med septat uterus havde en øget risiko for 1. trimester abort (RR 2,89; 95% CI 2,02–4,14), præterm fødsel (RR 2,14; 95% CI 1,48–3,11) og foster i UK (RR 6,24; 95% CI 4,05–9,62). Metaanalysen af Venetis fandt endvidere, at der ingen betydning var i forhold til opnåelse af graviditet hos kvinder i fertilitetsbehandling mht. arcuat (ASRM klass.) uterus, unicorn (hemi-uterus) uterus eller bicorn (bicorporeal) uterus (Venetis 2014).

PICO-spørgsmål 2

Øger hysteroskopisk septumresektion PR og/eller LBR og/eller mindskes risikoen for spontan abort og/eller præterm fødsel hos infertile kvinder?

P (population)	Kvinder med septum i uterus
I (intervention)	Hysteroskopisk septum resektion
C (comparison)	Ingen behandling
O (outcome)	PR, LBR, spontan abort og præterm fødsel

Studierne, der ligger til grund for flere metaanalyser inkl. Cochrane (Kowalik 2011 og Rikken 2017), samt den amerikanske guideline (Uterine septum: a guideline 2016), er alle observationelle. Der foreligger ingen randomiserede studier.

Et slovensk studie ofte citeret er Tomazevic *et al* 2010, som udførte et retrospektivt, case-kontrol studie, som sammenlignede 3 grupper af kvinder i IVF/ICSI behandling: 1) 289 embryotransferinger før fjernelse af hysteroskopiverificerede uterine septae, 2) 538 embryotransferinger efter septumresektion og 3) 1654 embryotransferinger uden uterine septae (matchede kontroller). Antal kvinder var ikke oplyst. PR og LBR var signifikant lavere i gruppe 1 sammenlignet med gruppe 3 (12,4% vs 29,2% og 2,7% vs 21,7%). Gruppe 2 adskilte sig ikke signifikant fra gruppe 3 ved hverken PR eller LBR (22,9% vs 26,0% og 15,6% vs 20,9%). Således fandtes PR signifikant øget i gruppe 2 sammenlignet med gruppe 1 med OR på 2,5 (95% CI 1,5–4,1). Dog var der en usædvanlig høj spontan abort rate i gruppe 1 (77,0%) samt en relativt lav overordnet PR og LBR sammenlignet med andre studier. Dette bør, sammen med studiets retrospektive design, give anledning til fortolkning af resultaterne med forsigtighed.

En metaanalyse fra 2014 så på opnåelse af graviditet efter kirurgisk revision (Venetis 2014) og fandt ingen signifikant forskel ved hysteroskopisk behandling i forhold til ingen behandling (RR 1,14; 95% CI 0,79–1,65), baseret på 3 studier(Pang 2011, Valli 2004, Tonguc 2011). To af studierne inkluderede kvinder med habituelle aborter (Pang 2011, Valli 2004) og det sidste studie

inkluderede kvinder med uforklaret infertilitet (Tonguc 2011). I sidstnævnte fulgte man 127 kvinder med septat uterus og ellers uforklaret infertilitet, hvoraf 102 blev septumresercret ved inklusion i studiet. Resterende kvinder ville ikke opereres (n=25). Efter 1 år uden fertilitetsbehandling var 43,1% af de septumresecerede gravide og kun 20,0% af de ikke-resecerede var gravide ($p<0,05$).

Konklusionen fra ASRM i den publicerede guideline fra 2016 (Uterine septum: a guideline) var, at flere observationelle studier indikerede at septumresektion var associeret med højere PRs hos kvinder med infertilitet, men evidensen var meget lav (Saygili-Yilmaz 2003, Toma 2010, Tonguc 2011, Mollo 2009, Shokeir 2011).

Cochrane-analysen fra 2017 fandt 9 observationelle studier som beskrev PR hos kvinder efter hysteroskopisk septumresektion sammenlignet med kvinder som havde valgt ekspekterende behandling. Tre ud af ni studier viste signifikant højere graviditetsrate hos kvinder, som havde fået foretaget hysteroskopisk resektion (Gaucherand 1994, Pang 2011, Tonguc 2011), mens 6 studier viste ingen signifikant forskel mellem de to grupper (Heinonen 1997, Kirk 1993, Lin 2009, Maneschi 1991, Sugiura-Ogasawara 2013, Valli 2004). Rikken *et al* konkluderede således, at hysteroskopisk septumresektion bliver foretaget, uden evidens for at kunne øge PR og/eller LBR, sammenlignet med ekspekterende behandling.

Der findes til gengæld en del observationelle studier som beskriver en association imellem uterint septum og øget risiko for spontan abort og/eller ugunstige obstetriske outcomes. Disse studier indikerer med lavere heterogenitet en sammenhæng, både hvad angår tilstedeværelsen af septum og effekt af septumresektion. Risikoen for spontan abort og ugunstige obstetriske outcomes omtales kort idet disse risici indgår i vurderingen af om septumresektion er relevant.

Et større studie af Kupesic *et al* (2002) viste, at 689 kvinder med septat uterus i fertilitetsbehandling havde en risiko for tidlig spontan abort på 41,1%, sammenlignet med 15.060 kvinder i den generelle gravide befolkning (ikke infertile), som havde en risiko på 12,6%. Senaborter og præterm fødsler fandtes hos 12,6% af kvinderne med septat uterus og 6,9% hos den generelle gravide befolkning. Tomazevic *et al* 2010 fandt hos en population af infertile med uterint septum en signifikant øget rate af spontane aborter på 77,1% sammenlignet med 16,7% hos infertile uden uterint septum. Venetis *et al* 2014 fandt i sin metaanalyse en øget risiko for tidlig spontan abort (RR 2,65; 95% CI 1,39-5,06) baseret på 5 studier, senabort (RR 2,95; 1,51-5,77) baseret på 5 studier og præterm fødsel (<37 uger) (RR 2,11; 1,51-2,94) baseret på et ukendt antal studier. Desuden fandtes tillige sammenhænge med andre ugunstige graviditetsoutcomes såsom øget risiko for: malpræsentation, intrauterin væksthæmning, abruptio placentae og perinatal mortalitet.

I metaanalysen fra Venetis *et al* 2014 analyseredes ydermere data fra fem studier omhandlende associationen imellem hysteroskopisk septumresektion og risiko for spontan abort (Heinonen 1997, Lin 2009, Pang 2011, Tonguc 2011, Valli 2004). Her fandt man en signifikant nedsat risiko for spontan abort hos de kvinder, som var septumreseceret sammenlignet med kvinder uden septumresektion (RR 0,37; 95% CI 0,25-0,55). Man fandt ikke en signifikant nedsat risiko for præterm veer efter septumresektion (RR 0,66; 95% CI 0,29-1,49) (Vernetis 2014).

Således bør en anbefaling om hysteroskopisk septumresektion hos infertile fortsat primært være baseret på øget risiko for graviditetsmæssige komplikationer, specielt spontan abort, fremfor en bedring af kvindens fertilitet (Brucker 2011, Letterie 2011).

Der er to randomiserede studier på vej. Det ene er et hollandsk studie ‘The Randomised Uterine Septum Transsection Trial (TRUST)’ inkluderende 68 pt’er og med afslutning i januar 2018 (WHO ICTRP NTR1676). Det andet studie er et randomiseret pilot-studie fra England (ISRCTN28960271) ’Pilot randomised controlled trial of hysteroscopic septal resection from 2014 to 2017’. Der er endnu ikke publiceret resultater fra disse studier.

Resumé af evidens	Evidensgrad (Grade)
3D UL og MR skanning er ligeværdige non-invasive diagnostiske metoder til at differentiere mellem bicorporeal og septat uterus, sammenlignet med kombineret hysteroskopi/laparoskopi.	Moderat ($\oplus\oplus\oplus\ominus$)
Vi finder insufficient evidens for, at uterint septum er associeret med nedsat PR og/eller LBR.	Meget lav ($\oplus\ominus\ominus\ominus$)
Vi finder kun sparsom evidens for at hysteroskopisk septumresektion kan øge efterfølgende PR og/eller LBR hos infertile kvinder.	Meget lav ($\oplus\ominus\ominus\ominus$)
Uterint septum synes at være associeret med øget risiko for spontan abort, præterm fødsel og malpræsentation.	Lav ($\oplus\oplus\ominus\ominus$)
Vi finder lav evidens for, at hysteroskopisk septumresektion kan nedsætte efterfølgende risiko for spontan abort hos infertile kvinder.	Lav ($\oplus\oplus\ominus\ominus$)

Kliniske rekommendationer	Evidensgrad (Grade)
Non-invasive radiologiske metoder som 3D UL og MR skanning anbefales fremfor laparoskopi/hysteroskopi, ved mistanke om medfødte uterine anomalier med henblik på prognose og eventuel kirurgisk behandlingsindikation.	($\uparrow\oplus\oplus\oplus\ominus$)
Hos kvinder i fertilitetsbehandling, med gentagne graviditetstab eller med tidlige obstetriske komplikationer finder vi en svag anbefaling for hysteroskopisk resektion af intrakavitært septum.	($\uparrow\oplus\ominus\ominus\ominus$)

Konklusion

På baggrund af eksisterende studier finder vi en anbefaling for udredning med non-invasive radiologiske metoder, 3D UL eller MR skanning, på mistanke om uterine anomalier mhp prognose og eventuel operationsindikation. Vi finder en meget svag anbefaling for resektion af uterint septum hos kvinder med kendt infertilitet eller gentagne graviditetstab. Evidensen er dog fortsat sparsom og kræver yderligere, veludførte studier før stærkere anbefalinger kan gives. To randomiserede studier er undervejs.

Referencer

Bermejo C, Martínez Ten P, Cantarero R, Diaz D, Pérez Pedregosa J, Barrón E, Labrador E, Ruiz López L. Three-dimensional ultrasound in the diagnosis of Müllerian duct anomalies and concordance with magnetic resonance imaging. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;35(5):593-601.

Brucker SY, Rall K, Campo R, Oppelt P, Isaacson K. Treatment of congenital malformations. Semin Reprod Med. 2011 Mar;29(2):101-12.

Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011; 17(6):761-71.

Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A, Raine-Fenning NJ. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. [Review]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2011;38:371–82.

Gaucherand P, Awada A, Rudigoz RC, Dargent D. Obstetrical prognosis of the septate uterus: a plea for treatment of the septum. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1994;54(2):109-12.

Grimbizis GF, Gordts S, Di Spieazio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, Li TC, Tanos V, Brölmann H, Gianaroli L, Campo R. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod*. 2013;28(8):2032-44.

Hall-Craggs MA¹, Kirkham A, Creighton SM. Renal and urological abnormalities occurring with Mullerian anomalies. *J Pediatr Urol*. 2013 Feb;9(1):27-32.

Heinonen PK. Reproductive performance of women with uterine anomalies after abdominal or hysteroscopic metroplasty or no surgical treatment. *Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* 1997;4(3):311-7.

Kirk EP, Chuong CJ, Coulam CB, Williams TJ. Pregnancy after metroplasty for uterine anomalies. *Fertility and Sterility* 1993;59(6):1164-8.

Kupesić S, Kurjak A, Skenderovic S, Bjelos D. Screening for uterine abnormalities by three-dimensional ultrasound improves perinatal outcome. *J Perinat Med*. 2002;30(1):9-17.

Kowalik CR, Goddijn M, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, de Kruif JH, Mol BW, Heineman MJ. Metroplasty versus expectant management for women with recurrent miscarriage and a septate uterus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jun 15;(6):CD008576.

Lavergne N, Aristizabal J, Zarka V, Erny R, Hedon B. Uterine anomalies and in vitro fertilization: what are the results? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996 Sep;68(1-2):29-34.

Letterie GS. Management of congenital uterine abnormalities. *Reprod Biomed Online* 2011 jul;23(1):40-52.

Lin K, Zhu X, Xu H, Liang Z, Zhang X. Reproductive outcome following resectoscope metroplasty in women having a complete uterine septum with double cervix and vagina. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2009;105(1):25-8.

Ludwin A, Pityński K, Ludwin I, Banas T, Knafel A. Two- and three-dimensional ultrasonography and sonohysterography versus hysteroscopy with laparoscopy in the differential diagnosis of septate, bicornuate, and arcuate uteri. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20(1):90-9.

Maneschi F, Parlato M, Incandela S, Maneschi M. Reproductive performance in women with complete septate uteri. *Journal of Reproductive Medicine* 1991;36(10):741-4.

Moini A, Mohammadi S, Hosseini R, Eslami B, Ahmadi F. Accuracy of 3-dimensional sonography for diagnosis and classification of congenital uterine anomalies. *J Ultrasound Med.* 2013;32(6):923-7.

Mueller GC, Hussain HK, Smith YR, Quint EH, Carlos RC, Johnson TD, DeLancey JO. Müllerian duct anomalies: comparison of MRI diagnosis and clinical diagnosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189(6):1294-302.

Mollo A, De Franciscis P, Colacurci N, Cobellis L, Perino A, Venezia R, Alviggi C, De Placido G. Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial. *Fertil Steril.* 2009; 91: 2628–2631.

Pang LH, Li MJ, Li M, Xu H, Wei ZL. Not every subseptate uterus requires surgical correction to reduce poor reproductive outcome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2011;115:260-3.

Paradisi R, Barzanti R, Fabbri R. The techniques and outcomes of hysteroscopic Metroplasty. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014, 26:295–301

Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simón C, Pellicer A. Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. *Hum Reprod.* 1997 Oct;12(10):2277-81.

Rikken JF, Kowalik CR, Emanuel MH, Mol BW, Van der Veen F, van Wely M, Goddijn M. Septum resection for women of reproductive age with a septate uterus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD008576.

Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update* 2008;14(5):415-29.

Saygili-Yilmaz E, Yildiz S, Erman-Akar M, Akyuz G, Yilmaz Z. Reproductive outcome of septate uterus after hysteroscopic metroplasty. *Arch Gynecol Obstet.* 2003;268:289–92.

Shokeir T, Abdelshaheed M, El-Shafie M, Sherif L, Badawy A. Determinants of fertility and reproductive success after hysteroscopic septoplasty for women with unexplained primary infertility: a prospective analysis of 88 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;155:54–7.

Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N. Mullerian anomalies and recurrent miscarriage. [Review]. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 2013;25:293-8.

Tomazevic T, Ban-Frange_z H, Virant-Klun I, Verdenik I, Po_zlep B, Vrta_cnik-Bokal E. Septate, subseptate and arcuate uterus decrease pregnancy and live birth rates in IVF/ICSI. *Reprod Biomed Online* 2010;21:700–5.

Tonguc EA, Var T, Batioglu S. Hysteroscopic metroplasty in patients with a uterine septum and otherwise unexplained infertility. International Journal of Gynecology & Obstetrics 2011;113(2):128-30.

Uterine septum: a guideline. Fertility and Sterility, 2016-09-01, Volume 106, Issue 3, Pages 530-540, Copyright © 2016 American Society for Reproductive Medicine

Valli E, Vaquero E, Lazzarin N, Caserta D, Marconi D, Zupi E. Hysteroscopic metroplasty improves gestational outcome in women with recurrent spontaneous abortion. Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists 2004;11(2):240-4.

Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. Reprod Biomed Online. 2014 Dec;29(6):665-83.

Woelfer B, Salim R, Banerjee S, Elson J, Regan L, Jurkovic D. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening. Obstet Gynecol. 2001; 98: 1099–1103.

<https://doi.org/10.1186/ISRCTN28960271>

<http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1676>